

2019 대한간학회

# 간경변증 진료 가이드라인

정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증



대한간학회



목 차

I. 서론	5
II. 위·식도정맥류	11
- 위·식도정맥류 감시	12
- 식도정맥류 발생 및 진행 예방	14
- 식도정맥류 초출혈 예방	16
- 급성 식도정맥류 출혈 진단 및 치료	21
- 식도정맥류 재출혈 예방	28
- 위정맥류 정의 및 초출혈 예방	30
- 위정맥류 출혈 치료	33
- 위정맥류 재출혈 예방	40
- 기타 정맥류 출혈	43
- 문맥압항진 위병증	43
- References	45
III. 간성뇌증	59
- 간성뇌증 정의	59
- 간성뇌증 진단	61
- 간성뇌증 치료	64
- 간성뇌증 재발 방지	70
- 불현성 간성뇌증(Covert hepatic encephalopathy)	73
- 간성뇌증과 삶의 질	79
- References	84
별첨 1. 2019 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증 진료 가이드라인 개정 경과	96
별첨 2. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충 정보	98
별첨 3. 2019 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증 진료 가이드라인 권고사항	99
별첨 4. 포괄적 건강관련 삶의 질 진단 도구 및 만성 간질환 특이적 건강관련 삶의 질 진단 도구	105

## 표 및 그림 목록

### I. 서론

표 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	8
---	---

### II. 위·식도정맥류

표 1. 급성 식도정맥류 출혈에 사용되는 혈관수축제	24
그림 1. 위정맥류의 분류	31
그림 2. 위·식도정맥류의 초출혈 예방	33
그림 3. 위·식도정맥류 출혈 치료 및 재출혈 예방	42
그림 4. 문맥압항진 위병증의 분류	43

### III. 간성뇌증

표 1. 간성뇌증의 정의 및 분류	60
표 2. 간성뇌증의 유발인자 및 확인을 위한 유용한 검사와 치료	65
표 3. 급성기 간성뇌증의 약물 치료 요법	69
그림 1. 간성뇌증의 치료 및 재발 예방	79

### 별첨

표 1. 포괄식 건강관련 삶의 질 진단 도구	105
표 2. 만성 간질환 특이적 건강관련 삶의 질 진단 도구	106

## 영문 약어 목록

### 정맥류

BRTO, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration; cACLD, compensated advanced chronic liver disease; CI, confidence interval; EIS, endoscopic injection sclerotherapy; EVL, endoscopic variceal ligation; EVO, endoscopic variceal obturation; GOV, gastroesophageal varices; HVP, hepatic venous pressure gradient; IG, isolated gastric varices; ISMN, isosorbide-5-mononitrate; LS, liver stiffness; PARTO, vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration; PPI, proton pump inhibitor; RR, relative risk; RTO, Retrograde transvenous obliteration; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; VNT, varices needing treatment.

### 간성뇌증

AUC, area under the curve; CFF, Critical flicker frequency; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; DST, digit span test; HR, hazard ratio; ISHEN, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; ICT, Inhibitory Control Test; IL, interleukin; KPPT, Korean paper and pencil test; LDQoL, Liver Disease Quality of Life ; LDSI, Liver Disease Symptom Index; LoLa, L-ornithine-L-aspartate; NCT, number connection test; NHP, Nottingham Health Profile; OR, odds ratio; PEG, polyethylene glycol; PHES, psychometric hepatic encephalopathy score; SDMT, symbol digit modality test; SF-36, Medical Outcomes Study Short Form-36; SIP, Sickness Impact Profile; WLMT, word list memory test.

## 개정 취지

간경변증의 합병증을 동반한 비대상성 간경변증 환자들은 매우 예후가 불량하여 세심한 관리가 필요하다. 위·식도정맥류는 간경변증 환자의 흔한 합병증으로, 최근 정맥류 출혈에 대한 진단 및 치료법의 발전으로 정맥류 출혈 환자의 예후가 호전되기는 하였으나, 아직도 12-22%의 사망률을 보인다. 간성뇌증은 전체 간경변증 환자의 10-14%, 비대상성 간경변증 환자의 16-21%에서 발생한다고 알려져 있으며, 우리나라 응급실 내원 간경변증 환자의 20% 이상이 간성뇌증을 동반하고 있다. 이와 같이 간경변증은 우리나라의 대표적인 중증 간질환으로 진단, 치료 그리고 예방에 관한 국내 의료 환경에 맞는 차별화된 한국형 진료 가이드라인이 필요한 실정이다. 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. 또한 2017년 간경변증의 주요 합병증들 중 복수 및 관련 합병증에 대하여 개정 진료 가이드라인을 제시하였다. 2011년 개정 가이드라인이 발표된 지 7년이 지난 현재 대한간학회에서는 복수 및 관련 합병증에 이어서 위·식도정맥류, 간성뇌증에 관하여 진료 가이드라인을 개정하였다. 현재까지 전 세계적으로 위·식도정맥류 출혈과 간성뇌증의 예방 및 치료에 대한 많은 연구가 있었으며 이를 토대로 만들어진 여러 가이드라인들이 있으나 대부분이 외국 자료를 근거로 하여 우리나라의 실정에 그대로 적용하

기 어려운 경우가 있다. 이에 위·식도정맥류와 간성뇌증 진료 가이드라인을 개정하면서 폭넓은 문헌고찰을 통해 최신의 연구 결과와 개정위원회에서의 충분한 토의를 통해 가능한 국내 실정에 맞게 권고사항을 결정하였다. 이 가이드라인은 위·식도정맥류, 간성뇌증을 가진 환자 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 연구 결과들에 기반한 의학적 근거들이 축적되면 이 가이드라인은 변경될 수 있으며, 추후 지속적인 보완 및 수정이 필요할 것이다. 이 가이드라인은 허락 없이 수정, 변형, 무단전제 될 수 없다.

## 대상 집단 및 독자층

이 가이드라인의 대상 집단은 간경변증으로 인한 정맥류 및 간성뇌증과 이와 관련된 합병증이 있는 환자들이다. 이 가이드라인의 독자층은 간경변증 환자의 진단과 치료를 담당하고 있는 진료의 및 의료 관련자이며, 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: 정맥류 및 간성뇌증 관련 합병증” 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 14인으로 구성되어 개정작업을 진행하였다. 각 위원은 각자 담당 분야의 근거 자료수집, 분석과 함께 원고를 작성하였고 개정 경과는 별첨 1에, 각 위원의 이해관계 상충 정보는 별첨 2에 기술하였다. 이 가이드라인 개정과정에 소요된 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다.

## 근거 수집을 위한 문헌고찰

개정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 제정을 위하여 각 세부 과제별 핵심 질문을 PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome) 형식을 기준으로 선정하였고 핵심 질문에 따른 대표적인 검색어 및 색인 용어를 사용하여 2019년 1월까지 발표된 국내외 관련 문헌을 Pubmed, MEDLINE, KoreaMed, 한국의학논문데이터 베이스 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). 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 중간 수준은 (B), 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 연구 결과의 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.

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.

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. (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.)

## 세부 주제 목록

개정위원회는 “간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증” 제정과 관련하여 다음과 같은 세부 주제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

### 정맥류

- 1) 위·식도정맥류에 대한 감시는 어떻게 하는가?
- 2) 위·식도정맥류에 대한 감시가 필요한 환자들은 누구인가?
- 3) 식도정맥류의 발생 및 진행의 예방은 어떻게 하는가?
- 4) 식도정맥류 초출혈 예방이 필요한 환자들은 누구인가?
- 5) 식도정맥류 초출혈을 예방하기 위한 적절한 치료 방법은 무엇인가?
- 6) 급성 식도정맥류 출혈은 어떻게 진단하는가?

- 7) 급성 식도정맥류 출혈의 약물 치료는 무엇인가?
- 8) 급성 식도정맥류 출혈의 내시경적 치료는 무엇인가?
- 9) 급성 식도정맥류 출혈의 내시경적 지혈술에 실패한 경우 선택할 수 있는 구조요법은 무엇인가?
- 10) 식도 정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료는 무엇인가?
- 11) 식도 정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료에 실패한 경우 선택할 수 있는 구조 치료 방법은 무엇인가?
- 12) 위정맥류 초출혈 예방이 필요한 환자들은 누구인가?
- 13) 위정맥류 초출혈을 예방하기 위한 적절한 치료 방법은 무엇인가?
- 14) 급성 위정맥류 출혈의 치료는 무엇인가?
- 15) 위정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료법은 무엇인가?
- 16) 문맥압항진 위병증의 분류는 어떻게 하는가?
- 17) 문맥압항진 위병증의 치료는 어떻게 하는가?

## 간성뇌증

- 1) 간성뇌증의 진단과 분류는 어떻게 하는가?
- 2) 현성 간성뇌증은 어떻게 정의하고 진단하는가?
- 3) 간성뇌증의 유발인자는 무엇인가?
- 4) 간성뇌증의 진단에서 고려해야할 감별 질환은 무엇인가?
- 5) 현성 간성뇌증의 진단에 혈중 암모니아 농도의 측정이 도움이 되는가?
- 6) 현성 간성뇌증 진단에 있어 영상학적 검사가 도움이 되는가?
- 7) 현성 간성뇌증 진단에 있어 뇌파 및 신경생리검사/신경정신검사의 임상적 필요성은 무엇인가?
- 8) 현성 간성뇌증의 급성기 치료와 재발 방지 치료는 어떻게 하는가?
- 9) 분지쇄아미노산은 현성 간성뇌증 치료와 예방에 도움이 되는가?
- 10) L-ornithine-L-aspartate는 현성 간성뇌증의 치료와 예방에 도움이 되는가?
- 11) 현성 간성뇌증에서 회복된 이후 적절한 교육이 재발 방지 및 재입원을 감소에 도움이 되는가?

- 12) 불현성 간성뇌증의 정의와 진단은 어떻게 하는가?
- 13) 불현성 간성뇌증의 임상적 의미는 무엇인가?
- 14) 불현성 간성뇌증의 치료는 어떻게 하는가?
- 15) 간성뇌증 환자의 삶의 질 평가는 어떻게 하며, 간성뇌증의 치료가 삶의 질 향상에 도움이 되는가?

## 가이드라인의 내외부 검토 및 승인

각 위원이 작성한 원고는 수차례의 개정위원회의 회의를 통해 검토, 합의되었다. 원고는 원고 내용의 충실성과 함께 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 9명으로 구성된 자문위원회 및 전문가와 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정 보완하였다. 또한 대한인터벤션영상의학회의 자문을 구하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다. 권고사항은 각 세부 분야에 기술되어 있으며 별첨 3에 모든 권고사항을 통합 기술하였다.

## 가이드라인 공표 및 향후 개정 계획

“간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증”은 2019년 6월 21일 대한간학회 춘계학술대회에서 발표되었다. 이 가이드라인의 한글판은 대한간학회 웹사이트(<http://www.kasl.org>)를 이용하여 제공되며, 영문판은 대한간학회 공식학술지 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다. 향후 간경변성 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증에 대한 새로운 검사방법이나 치료법 등에 관한 연구 결과가 축적되어 우리나라 국민의 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 이 가이드라인을 개정할 계획이다.



## II.

# 위·식도정맥류

Korean Association for the Study of the Liver

위·식도정맥류는 간경변증 환자의 흔한 합병증으로, 정맥류 확인을 위해 내시경 검사를 시행한 간경변증 환자의 52% 정도에서 관찰되며,<sup>1</sup> Child-Pugh A등급 환자에 비하여 Child-Pugh B/C등급 환자에서 더 흔하게 동반된다(35-43% vs. 48-72%).<sup>1,2</sup> 간경변증에서 흔히 동반되는 문맥압항진증이 위·식도정맥류 발생의 주된 인자로 알려져 있다. 간경변증에서 간내 혈관저항이 증가하고 문맥압항진증이 발생하게 되며 이는 과역동적 순환(hyperdynamic circulation)에 의하여 더욱 악화된다.<sup>3-5</sup> 문맥압항진증이 점차 진행하여 어느 정도의 한계를 지나게 되면 전신순환계와 문맥순환계가 만나는 부분에 우회혈관들(collateral vessels)이 발생하는데 위·식도정맥류는 바로 이러한 우회혈관의 대표적인 예라고 할 수 있다. 정맥류는 문맥압항진증의 진행과 함께 점차 진행하며 결국에는 파열되어 심한 출혈을 유발하여 이들 환자의 주된 사망원인이 되고 있어 이에 대한 적절한 관리가 필요하다.

정맥류가 없는 간경변증 환자에서 1년에 5-9%, 2년에 14-17%의 빈도로 정맥류가 발생하며,<sup>6,7</sup> 문맥압이 높을수록 정맥류 발생 위험도가 증가한다.<sup>6</sup> 작은 식도정맥류는 1년에 12%, 2년에 25% 정도의 빈도로 큰 정맥류로 진행하며, 알코올에 의한 간경변증, 비대상성 간경변증 및 비장비대가 식도정맥류 진행의 위험인자로 알려져 있다.<sup>7</sup> 정맥류가 동반된 간경변증 환자의 약 12%에서 1년 내 정맥류 출혈이 발생하며, 출혈의 주된 위험인자로는 큰 정맥류(작은 정맥류는 5%, 큰 정맥류는 15%에서 출혈), 정맥류에 적색징후 동반 및 비대상성 간경변증이 있는 경우이다.<sup>8</sup> 최근 정맥류 출혈에 대한 진단 및 치료법의 발전으로 정맥류 출혈 환자의 예후가 호전되기는 하였으나<sup>9,10</sup> 아직도 12-22%의 사망률을 보인다.<sup>11-14</sup> 또한, 정

맥류 출혈에서 생존하였다고 하더라도 적절한 예방적 치료를 받지 않으면 1년내 60%에서 재출혈을 하게 되므로<sup>15</sup> 재출혈 예방을 위한 적극적인 노력이 필요하다.

## 위·식도정맥류 감시

### 1. 위·식도정맥류 감시의 대상

위·식도정맥류의 높은 유병률과 정맥류 출혈 발생 시의 불량한 예후를 고려할 때 간경변증 환자에서 위·식도정맥류에 대한 감시는 매우 중요하다. 따라서 간경변증으로 처음 진단될 때 위·식도정맥류의 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위하여 내시경 검사를 시행해야 하며 출혈 위험도가 높은 정맥류가 확인되면 출혈 예방을 위한 치료를 해야 한다.

복수나 위·식도정맥류 출혈 등을 동반한 비대상성 간경변증 환자에서는 임상적으로 간경변증을 진단하는데 큰 어려움이 없으나 특별한 임상적 증상이나 징후가 나타나지 않는 환자에서는 간경변증 진단을 위하여 간생검이 필요하다. 그러나 간생검은 침습적인 검사로 심각한 합병증을 유발할 수 있고,<sup>16</sup> 전체 간 중 아주 적은 부위만을 관찰하기 때문에 표본오차(sampling error)가 발생할 가능성이 있으며,<sup>17,18</sup> 검사자 내 및 검사자 간 판독에 차이를 보이는 경우가 많아<sup>18,19</sup> 그 정확성에 의문이 제기되고 있다. 간경변증으로 진단되었더라도 원인 간질환에 대한 치료를 하면 간경변증이 없어지기도 하고,<sup>20,21</sup> 간경변증 이전의 심한 섬유화 단계(F3)에서도 문맥압항진증이 동반될 수 있으며,<sup>22,23</sup> 많은 진료지침에서 간경변증 이전 단계에서도 간세포암종 발생에 대한 선별검사를 권장하고 있다.<sup>24,25</sup> 따라서 최근 F3 단계와 대상성 간경변증을 구분하지 않고 compensated advanced chronic liver disease (cACLD)로 분류하자는 의견이 제기되었다.<sup>26</sup> 이는 비교적 자유롭게 시행할 수 있는 검사인 비침습적 검사를 더 많은 수의 환자를 대상으로 시행하여 임상적으로 현저한 문맥압항진증(clinically significant portal hypertension)을 가지고 있거나 발생할 가능성이 높은 환자군을 선별하여 만성 간질환에 대한 전문적인 검사 및 치료를 받을 수 있는 기회를 증대시키기 위한 시도로 생각된다. 비침습적 검사인 간섬유화스캔(transient elastography,

TE)을 이용하여 측정한 간경직도(liver stiffness, LS)가 10 kPa 미만인 경우에는 cACLD가 있을 가능성이 거의 없고, LS가 10-15 kPa이면 cACLD가 있을 가능성이 있으나 확진을 위한 추가 검사가 필요하며, 15 kPa를 초과하는 경우에는 cACLD가 동반되어 있을 가능성이 매우 높다.<sup>26</sup>

한편, 모든 cACLD 환자에서 내시경적 정맥류 선별검사를 시행한다면 필요하지 않은 검사의 증가로 인한 의료비의 상승 등의 문제를 일으킬 수 있다. 이와 같은 문제를 개선하기 위하여 비침습적 검사를 이용하여 식도정맥류, 특히 출혈 고위험군의 식도정맥류를 가진 환자를 선별하여 불필요한 내시경 선별검사를 줄이고자 하는 여러 시도들이 있었다. 최근 Baveno VI criteria에서는 cACLD 환자들(복수나 간성뇌증 등 비대상성 간경변증의 소견이 없으며  $LS \geq 10$  kPa인 경우) 중  $LS < 20$  kPa이면서 혈소판 수  $> 150 \times 10^9/L$ 인 경우에는 치료를 요하는 정맥류(varices needing treatment)가 동반되어 있을 가능성이 매우 낮으므로 내시경적 선별검사가 필요하지 않으며, 그렇지 않은 경우에만 내시경적 선별검사를 시행할 것을 권장하였다.<sup>26</sup> Augustin 등은  $LS < 25$  kPa 이면서 혈소판 수  $> 110 \times 10^9/L$ 인 경우에는 내시경적 선별검사가 필요하지 않다는 새로운 기준을 제시하였다(expanded Baveno VI criteria).<sup>27</sup> 그러나 비침습적 검사를 통한 출혈 고위험군의 식도정맥류를 가진 환자 선별에 대한 신뢰도가 아직 그리 높지 않다는 점과<sup>28,29</sup> 다른 서구권 국가들에 비하여 내시경 검사에 대한 용이한 접근성을 고려할 때 비침습적 검사를 통한 선별검사는 우리나라에서는 유용성이 높지 않다.

## 2. 위·식도정맥류 감시 방법

정맥류가 없는 간경변증 환자에서 1년에 5-9%, 2년에 14-17%의 빈도로 정맥류가 발생하며,<sup>6,7</sup> 작은 식도정맥류를 가진 간경변증 환자에서 1년에 12%, 2년에 25% 정도의 빈도로 큰 정맥류로 진행한다.<sup>7</sup> 따라서 정맥류를 감시하기 위한 내시경 검사는 정맥류가 없는 환자에서보다는 작은 정맥류를 가진 환자에서 좀 더 자주 시행하는 것이 좋다. 또한 원인 간질환의 종류(알코올성 간경변증) 및 간기능 정도(비대상성 간경변증)가 식도정맥류 진행의 위험인자이므로<sup>7</sup> 검사 간격을 정하는데 함께 고려되어야 한다. 그러므로 대상성 간경변증 환자는 2-3년 간격으

로, 비대상성 간경변증 환자에서는 1-2년 간격으로 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 발생 및 진행 여부를 확인하는 것이 좋다.<sup>30,31</sup>

내시경 검사에 의한 식도정맥류는 크기에 따라 직경 5 mm를 기준으로 작은 정맥류와 큰 정맥류로 분류하거나,<sup>32</sup> 모양에 따라 F1(직선으로 확장된 정맥류), F2(염주상 정맥류)와 F3(결절형 정맥류)로 분류하기도 한다.<sup>33</sup> 그러나 F2와 F3의 분류는 상당히 주관적이며, F2 이상에서는 예방적 치료가 권장되므로 일반적으로 F1을 작은 정맥류로, F2 또는 F3는 큰 정맥류로 분류한다.

### 권고사항

1. 간경변증으로 진단된 환자에서 정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경 검사를 시행할 것을 권장한다. (A1)
2. 내시경 검사에서 식도정맥류는 작은 정맥류(F1)와 큰 정맥류(F2 또는 F3)로 분류하며 적색징후 유무를 파악한다. (B1)
3. 식도정맥류의 발생과 진행 정도를 확인하기 위해, 대상성 간경변증 환자에서는 2-3년 간격으로, 비대상성 간경변증 환자에서는 1-2년 간격으로 내시경 검사를 시행할 것을 권장한다. 단, 내시경 검사의 간격은 간질환의 원인과 진행 정도에 따라 조정할 수 있다. (B1)

## 식도정맥류 발생 및 진행 예방

간경변증의 원인 간질환에 대한 적극적인 치료로 간섬유화를 개선시킬 수 있으므로 이를 통해 문맥압항진증을 호전시키고 합병증의 발생을 예방할 수 있을 것으로 기대된다. 만성 B형간염에 의한 간경변증 환자에서 5년간 tenofovir disoproxil fumarate를 사용한 후 간생검을 시행하였을 때 74%에서 간경변증이 소실되었으며,<sup>20</sup> 메타분석에서는 pegylated interferon±ribavirin으로 치료받은 만성 C형간염 환자에서 간의 조직학적 호전이 관찰되었다.<sup>34</sup> 비알코올성 지방간질환 환자를 대상으로 한 연구에서는 체중감량 정도와 조직학적 호전 정도가 비례하였다.<sup>35</sup> 실제로 C형간염에 의한 간경변증 환자에서 pegylated interferon+ribavirin 치료에 지속적 바이러스 반응을 보인 환자에서 그렇지 않

은 환자에 비하여 식도정맥류 발생 빈도가 낮았으며<sup>36-38</sup> 최근 C형간염에 의한 간경변증 환자에서 경구용 항바이러스제에 지속적 바이러스 반응을 보인 경우 치료 후 문맥압의 현저한 감소를 보였다.<sup>39</sup>

정맥류의 발생은 문맥압 상승의 직접적인 결과이므로 비선택적 베타차단제를 이용한 문맥압 감소가 정맥류의 발생을 예방할 수 있을 것으로 기대되었으나 213명의 위·식도정맥류가 없는 간경변증 및 문맥압항진증 환자에서 비선택적 베타차단제인 timolol 또는 위약을 평균 54.9개월 투여하였을 때 정맥류 발생 또는 정맥류 출혈은 두 군 간에 차이가 없었던 반면(39% vs. 40%,  $P=0.89$ ), timolol 투여군에서 심각한 부작용의 발생 빈도가 더 높았다(18% vs. 6%,  $P=0.006$ ).<sup>6</sup> 그러므로 식도정맥류 발생의 예방을 위한 비선택적 베타차단제의 사용은 권장되지 않는다.

비선택적 베타차단제가 작은 식도정맥류에서 큰 식도정맥류로의 진행을 막거나 지연시킬 수 있는지 확인하기 위한 여러 연구에서는 일치하지 않는 결과를 보였다. 한 연구에서는 nadolol을 투여하였을 때 큰 식도정맥류로의 진행이 위약 투여군에 비하여 현저히 감소하였으나(2년에 7% vs. 31%, 5년에 20% vs. 51%;  $P<0.001$ ),<sup>40</sup> 다른 연구에서는 propranolol 투여군에서 위약군에 비하여 문맥압이 더 많이 감소되기는 하였으나 큰 정맥류로의 진행은 두 군 간에 차이가 없었다(23% vs. 19%,  $P=0.786$ ).<sup>41</sup> 최근의 메타분석에서도 비선택적 베타차단제는 작은 식도정맥류의 큰 식도정맥류로의 진행을 예방하는데 효과적이지 않았다.<sup>42</sup>

최근 한 연구에서는 carvedilol 투여군에서 위약군에 비하여 큰 식도정맥류로의 진행이 현저히 감소하여(2년에 20.6% vs. 38.6%,  $P=0.04$ ), carvedilol이 작은 식도정맥류 환자에서 큰 식도정맥류로의 진행을 안전하고 효과적으로 예방할 수 있다고 주장하였다.<sup>43</sup> Carvedilol의 이와 같은 예방효과는 후속 연구들을 통한 추가적인 검증이 필요하겠으나 carvedilol은 베타수용체 차단을 통한 내장동맥의 수축뿐 아니라 알파-1 수용체 차단을 통한 간내혈관 확장을 유발하여 효과를 보이므로 carvedilol이 간경변증 초기의 문맥압 상승의 주된 기전인 간내 혈관수축에 작용함으로써 초기의 간경변증 환자에서 효과를 보인다.<sup>44</sup>

### 권고 사항

1. 식도정맥류의 발생의 예방을 위해 간경변증의 원인 간질환에 대한 적극적인 치료를 권장한다. (A1)
2. 식도정맥류가 없는 환자에서 식도정맥류 발생 예방을 위한 비선택적 베타차단제 (propranolol 또는 nadolol) 사용은 권장되지 않는다. (A1)
3. 출혈 위험이 높지 않은 작은 식도정맥류의 진행 예방을 위해 비선택적 베타차단제 (propranolol 또는 nadolol) 또는 carvedilol의 사용을 고려할 수 있다. (B2)

## 식도정맥류 초출혈 예방

간경변증 환자에서 식도정맥류가 있는 경우 정맥류 출혈은 연간 5-15% 발생 하는 것으로 알려져 있다. 정맥류 출혈의 고위험군은 식도정맥류가 큰 경우(F2, F3), 비대상성 간경변증인 경우, 내시경에서 정맥류에 적색징후가 있는 경우이다.<sup>8</sup> 출혈의 고위험군 환자에서는 식도정맥류 초출혈 예방이 필요하다.<sup>8,45</sup>

### 1. 작은 식도정맥류 초출혈 예방

작은 식도정맥류를 가진 간경변증 환자에서 출혈의 위험도는 2년에 3%, 4년에 8%로 비교적 낮으며, 추적 내시경에서 식도정맥류가 작은 경우 출혈 위험도가 여전히 낮지만 정맥류가 커질 경우에는 출혈 위험도가 증가한다. 추적 관찰 동안 Child-Pugh 점수의 증가가 정맥류 크기 증가의 예측인자였으며, 출혈 위험도 증가와 관련성이 있었다.<sup>46</sup> 작은 식도정맥류 환자의 초출혈 예방은 출혈의 위험도에 의해 결정해야 한다. 정맥류의 크기가 작더라도 비대상성 간경변증, 내시경 적색징후 등 출혈의 위험도가 높은 경우에는 비선택적 베타차단제 투여를 고려해야 한다.<sup>26,47</sup>

### 2. 큰 식도정맥류 초출혈 예방

#### 1) 비선택적 베타차단제와 내시경 정맥류 결찰술

무작위 대조연구의 메타분석을 통하여 간경변증 환자에서 큰 식도정맥류가 있

는 경우 비선택적 베타차단제 사용이 정맥류 초출혈을 예방할 수 있다는 것이 입증되었다.<sup>48,49</sup> 고위험 식도정맥류 환자를 대상으로 정맥류 초출혈 예방을 위하여 비선택적 베타차단제와 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation, EVL)을 비교한 연구에서 출혈률의 유의한 차이가 없었다(relative risk [RR], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.55-1.35).<sup>50</sup> 간경변증 환자에서 식도정맥류 초출혈 예방을 위한 EVL과 약물 치료의 효과를 평가한 무작위 대조연구의 메타분석에서도 정맥류 출혈률에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.<sup>51</sup> 식도정맥류 초출혈 예방을 위해 비선택적 베타차단제와 EVL의 치료 효과를 비교한 다른 메타분석 연구에서는 EVL이 베타차단제 투여에 비하여 첫 정맥류 출혈률을 유의하게 감소시켰으며, 중증 부작용 발생률도 유의하게 낮았다.<sup>52</sup> 대부분의 연구에서 정맥류 초출혈 예방에 있어 EVL과 비선택적 베타차단제가 유사한 효과를 보였으며, 일부 연구에서는 EVL이 베타차단제보다 우수한 효과를 보여주었다. 그러므로 큰 식도정맥류를 가진 환자에서 정맥류 초출혈을 예방하기 위하여 비선택적 베타차단제를 투여하거나 EVL을 시행해야 한다. 전문가 및 환자의 선호도와 특성, 금기, 부작용 등에 따라 치료를 선택한다.<sup>26,47</sup>

## 2) Carvedilol

Carvedilol이 propranolol보다 문맥압 감소에 더 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>53-55</sup> 큰 식도정맥류를 가진 간경변증 환자에서 정맥류 초출혈 예방을 위해 carvedilol과 EVL의 효과를 비교한 다기관 무작위 대조연구에서 carvedilol 투여군에서 정맥류 초출혈률이 유의하게 더 낮았으나(10% vs. 23%,  $P=0.04$ ), 전체 사망률과 출혈 관련 사망률에서 유의한 차이는 없었다.<sup>56</sup> 정맥류 초출혈 예방을 위해 carvedilol과 EVL의 효과를 비교한 다른 무작위 대조연구에서는 정맥류 출혈률이 유사하였다(8.5% vs. 6.9%,  $P=0.61$ ).<sup>57</sup> 큰 식도정맥류를 가진 간경변증 환자에서 정맥류 초출혈 예방을 위해 carvedilol, propranolol, EVL의 효과를 평가한 연구에서 출혈 위험도는 세 군 간에 유의한 차이가 없었으나(15.4% vs. 10.8% vs. 10.2%,  $P=0.071$ ) 부작용 발생률은 propranolol군에서 가장 높았다.<sup>58</sup> 이와 같이 식도정맥류 초출혈 예방을 위한 carvedilol과 비선택적 베타차단

제 또는 EVL의 치료 효과를 비교한 연구에서 carvedilol이 비선택적 베타차단제나 EVL과 유사하거나 EVL보다 우수한 결과를 보여 carvedilol도 고위험 식도정맥류 환자에서 정맥류 초출혈 예방에 사용이 가능하다.

### 3) 내시경 정맥류 결찰술과 비선택적 베타차단제 병합치료

정맥류 초출혈 예방을 위한 EVL과 비선택적 베타차단제 병합치료가 EVL에 의한 정맥류의 직접적인 소실 효과와 비선택적 베타차단제에 의한 문맥압 감소 효과 간의 상승 작용을 기대할 수 있어 단독치료에 비해 더 효과적일 수 있다는 가설에 따라 여러 연구에서 병합치료와 단독치료의 효과를 비교하였다. EVL과 propranolol 병합치료와 EVL 단독치료를 비교한 무작위 대조연구에서 병합치료와 EVL 단독치료는 초출혈률과 사망률에서 차이가 없었으나 EVL과 비선택적 베타차단제 병합치료가 EVL 단독치료에 비하여 정맥류 소실 후 재발률이 더 낮았다.<sup>59,60</sup> EVL과 nadolol 병합치료와 nadolol 단독치료는 정맥류 초출혈률에서 차이가 없었다(14% vs. 13%,  $P=0.90$ ).<sup>61</sup> 그러나 다른 연구에서는 EVL과 propranolol 병합치료가 propranolol 단독치료에 비하여 정맥류 초출혈률을 감소시켰다고 보고하였다(6% vs. 31%,  $P=0.03$ ).<sup>62</sup> 대부분의 연구에서 식도정맥류 초출혈 예방을 위한 EVL과 비선택적 베타차단제 병합치료가 단독치료에 비하여 출혈률과 사망률에서 차이가 없어 일반적으로 권장되지 않지만, 일부 연구에서는 EVL과 비선택적 베타차단제 병합치료가 단독치료보다 초출혈률과 정맥류 소실 후 재발률을 감소시킨다고 보고하여, 선택적인 환자에서 고려할 수 있다. 최근 무작위 대조연구의 메타분석에서 EVL과 비선택적 베타차단제 병합치료가 위약과 isosorbide-5-mononitrate (ISMN)에 비해 정맥류 초출혈을 감소시킨다고 보고하였다.<sup>63</sup>

### 4) Isosorbide-5-mononitrate

식도정맥류를 가진 간경변증 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조연구에서 ISMN 투여군과 propranolol 투여군이 출혈률에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 ISMN군에서 사망률이 더 높았다(6년에 72.3% vs. 47.8%,  $P=0.006$ ).<sup>64</sup>

EVL, propranolol, ISMN을 비교한 다기관 무작위 대조연구에서 EVL군과 propranolol군 간에는 유의한 차이가 없었으나 EVL군이 ISMN군에 비하여 정맥류 초출혈률이 유의하게 낮았다(2년에 7.5% vs. 33%,  $P=0.03$ ).<sup>65</sup> 다기관 무작위 propranolol+위약군 vs. propranolol+ISMN군 대조연구에서 정맥류 초출혈률에서 유의한 차이가 없었다(2년에 10.6% vs. 12.5%,  $P>0.05$ ).<sup>66</sup> 따라서 식도정맥류 초출혈 예방을 위해 ISMN 단독치료 또는 비선택적 베타차단제와 ISMN의 병합치료는 권장되지 않는다.

### 3. 식도정맥류 초출혈 예방을 위한 치료의 실제

#### 1) 비선택적 베타차단제

비선택적 베타차단제는 비용이 적게 들고 투여가 용이하며 내시경 추적 검사가 필요하지 않다. Propranolol은 20-40 mg을 하루 2회 투여로 시작하여 치료 목표인 안정 시 심박수가 분당 55-60회에 이를 때까지 2-3일 간격으로 조절한다. 최대 투여 용량은 복수가 없는 환자에서는 하루 320 mg, 복수가 있는 환자에서는 하루 160 mg이다. Nadolol은 20-40 mg을 하루 1회 투여로 시작하여 치료 목표를 달성할 때까지 2-3일 간격으로 조절한다. 최대 투여 용량은 복수가 없는 환자에서는 하루 160 mg, 복수가 있는 환자에서는 하루 80 mg이다. 수축기 혈압을 90 mmHg 이상으로 유지해야 한다.<sup>47</sup>

비선택적 베타차단제의 단점은 치료 대상 환자의 약 15%가 치료 금기에 해당되며, 약 15%는 치료 중 부작용으로 인하여 용량을 감량하거나 중단해야 한다는 것이다.<sup>47</sup> 금기로는 동성서맥, 인슐린의존당뇨병, 폐쇄폐질환, 심부전, 대동맥판막질환, 2도 또는 3도 방실차단, 말초동맥질환 등이 있으며,<sup>67</sup> 부작용으로는 어지럼, 피로, 전신쇠약, 호흡곤란, 두통, 저혈압, 서맥, 발기장애 등이 있다.<sup>47,58,66,67</sup> 비선택적 베타차단제 투여를 중단하면 식도정맥류 출혈의 위험이 증가하고 사망률이 증가할 수 있으므로 약제 투여는 평생 지속되어야 한다.<sup>68,69</sup> 비선택적 베타차단제에 금기이거나 심한 부작용으로 중단해야 하는 경우 및 순응도가 불량한 환자에서는 EVL을 권장한다.<sup>68</sup>

난치성 복수, 자발성 세균성 복막염과 같은 말기 간질환 환자에서 비선택적 베타차단제

타차단체 투여는 아직까지 명확한 지침이 없는 상태이다. 난치성 복수가 있는 간경변증 환자에서 비선택적 베타차단체 사용이 동맥압을 낮추고, 생존율을 감소시키며,<sup>70</sup> 복수천자 후 순환장애의 위험을 증가시킬 수 있다.<sup>71</sup> 또한 자발성 세균성 복막염이 발생한 환자에서 비선택적 베타차단체 사용이 간신증후군과 급성 신손상의 위험을 증가시키고 생존율을 감소시켰다.<sup>72</sup> 그러나 다른 연구에서는 난치성 복수가 있는 간경변증 환자에서 비선택적 베타차단체 사용이 생존율을 증가시켰거나,<sup>73</sup> 생존율에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다.<sup>74</sup> 자발성 세균성 복막염 환자에서 저용량의 propranolol (80 mg/일)을 투여한 경우 생존율이 증가하였다는 연구도 있다.<sup>75</sup> 이와 같이 난치성 복수, 자발성 세균성 복막염 환자에서 비선택적 베타차단체의 역할은 아직 불확실하므로 사용에 따른 이득과 위험을 고려하여 투여 여부를 신중하게 결정해야 한다. 만약 비선택적 베타차단체를 투여하는 경우에는 혈압, 신장기능 등에 대한 철저한 모니터링이 필요하며, 혈압이 떨어지거나 신장기능이 손상된 경우에는 용량 감량 또는 중단을 고려해야 한다. 약제 투여를 중단하게 되면 식도정맥류 출혈의 위험이 증가하므로 EVL을 고려한다.<sup>26</sup>

## 2) Carvedilol

Carvedilol은 용량 조절이 용이하며 심박수에 따르지 않는다. Carvedilol은 6.25 mg을 하루 1회(또는 3.125 mg을 하루 2회) 투여로 시작하여 3일 후에 6.25 mg을 하루 2회 투여로 증량한다. 최대 투여 용량은 하루 12.5 mg이다. 수축기 혈압을 90 mmHg 이상으로 유지해야 한다.<sup>47</sup>

## 3) 내시경 정맥류 결찰술

EVL의 장점은 내시경 선별검사를 하면서 함께 시행할 수 있고 금기가 거의 없다는 것이다. EVL의 단점은 진정과 연관된 부작용, 연하곤란, 식도 궤양, 협착, 출혈 등의 위험이 있다는 점이다. 부작용의 발생 빈도는 비선택적 베타차단체를 사용할 경우 더 높지만, 결찰부위 궤양 출혈 등 심한 부작용 발생은 EVL과 관련성이 더 높다. 일부 연구에서 EVL 시행 후 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 투여 시 결찰부위 궤양의 크기나 궤양 출혈률을 유의하게 감소시

킨다고 보고하였는데,<sup>76-78</sup> 간경변증 환자에서 장기간 PPI 사용은 자발성 세균성 복막염, 간성뇌증 등의 발생 위험을 높일 수 있어 주의가 필요하다.<sup>79-81</sup> 한편 EVL은 문맥압항진증의 병태생리에 작용하지 않는 국소 치료이므로 정맥류 출혈 외의 다른 합병증은 예방할 수 없으며, 정맥류가 소실된 후에 정맥류 재발을 평가하기 위하여 내시경 추적 검사가 필요하다. 정맥류 소실은 정맥류가 보이지 않거나 더 이상 결찰할 수 없을 정도로 작아진 경우로 정의하는데, EVL은 정맥류가 소실될 때까지 2-8주 간격으로 반복적으로 시행하며, 소실된 이후 내시경 추적 검사를 시행한다. 내시경 추적 검사는 정맥류 소실 후 1-6개월째에 시행하고 그 후로는 6-12개월 간격으로 시행한다.<sup>47,59,82</sup>

### 권고사항

1. 작은 식도정맥류가 있는 간경변증 환자에서 출혈의 고위험군(비대상성 간경변증, 내시경 적색징후)인 경우 초출혈을 예방하기 위해 비선택적 베타차단제(propranolol 또는 nadolol) 사용을 고려한다. (B1) 베타차단제는 안정 시 심박수가 분당 55-60회에 이를 때까지 2-3일 간격으로 조절한다.
2. 큰 식도정맥류가 있는 간경변증 환자에서 초출혈을 예방하기 위해 비선택적 베타차단제(propranolol 또는 nadolol), carvedilol 사용 또는 내시경 정맥류 결찰술 시행을 권장하며, (A1) 비선택적 베타차단제와 내시경 정맥류 결찰술 병합치료도 고려할 수 있다. (B2)

## 급성 식도정맥류 출혈 진단 및 치료

### 1. 급성 식도정맥류 출혈의 진단

상부 위장관 출혈이 있는 환자에서 황달, 복수, 간성뇌증, 비장비대, 복부혈관의 우회순환(collateral circulation), 다리부종, 거미혈관종의 소견이 있으면 문맥압 항진증에 의한 정맥류 출혈을 의심할 수 있으며, 확실한 진단은 내시경 검사로 한다. 내시경에서 정맥류로부터 활동성 출혈이 관찰되거나 정맥류 표면에 혈괴(blood clot)나 백태(white nipple)가 붙어있는 경우 또는 위내 혈액이 관찰되거나 식도정맥류 이외 다른 잠재적인 출혈 병소가 발견되지 않으면 급성 식도정맥

류 출혈로 진단할 수 있다.<sup>45</sup>

## 2. 급성 식도정맥류 출혈의 일반적인 치료

급성 식도정맥류 출혈은 집중치료를 요하는 내과적 응급질환으로서 출혈 원인과 관계없이 초기 순환 및 호흡 유지가 매우 중요하다. 혈액학적 안정상태를 유지하기 위하여 적절한 수액요법과 농축 적혈구 수혈이 이루어져야 한다. 최근에 발표된 무작위 배정 임상연구 결과에 따르면, “제한적 수혈(초기 헤모글로빈 7 g/dL 미만 시에 7-9 g/dL를 유지하도록 수혈)”을 시행한 환자군에서 “비교적 자유로운 수혈(초기 헤모글로빈 9 g/dL 미만 시에 9-11 g/dL를 유지하도록 수혈)”을 시행한 환자군에 비하여 사망률(5% vs. 9%,  $P=0.02$ )과 부작용 발생률(12% vs. 18%,  $P=0.01$ )이 유의하게 감소하였다.<sup>83</sup> “제한적 수혈” 환자군에서의 사망률 감소는 지혈 실패율과 부작용 발생률이 낮은 것과 관련된 것으로 보인다. 급성 식도정맥류 출혈 환자의 연령, 심혈관계 질환 유무, 활동성 출혈 여부, 혈액학적 상태를 고려하여 적절한 수액요법/농축 적혈구 수혈을 시행하되, 과량의 수액/수혈요법은 문맥압을 상승시켜 오히려 정맥류 출혈을 조장할 수 있으므로 주의를 요한다.<sup>84</sup> 이전 임상연구에서 신선동결혈장 수혈 또는 재조합 응고인자 VIIa 투여를 통한 출혈경향성의 교정 효과는 뚜렷하지 않아 권고되지 않는다.<sup>85,86</sup> 혈소판 수혈에 관한 임상연구가 없어 그 효과가 입증되지는 않았으나 심한 혈소판 감소증을 보이는 환자에서 고려해볼 수 있다.

## 3. 급성 식도정맥류 출혈의 약물 치료

위장관 출혈이 있는 간경변증 환자에서는 세균 감염의 발생 위험이 높으므로 내원 당시부터 예방적 항생제 치료가 필요하다. 무작위 배정 임상연구를 포함한 메타분석에서 예방적 항생제 투여는 세균 감염, 재출혈, 사망 위험을 낮추는 것이 입증되었다.<sup>87,88</sup> 최근에 발표된 메타분석 결과를 살펴보면, 급성 정맥류 출혈 환자에서 예방적 항생제 투여는 사망(RR, 0.79; 95% CI, 0.63-0.98), 세균 감염으로 인한 사망(RR, 0.43; 95% CI, 0.19-0.97), 세균 감염 발생(RR, 0.35; 95% CI, 0.26-0.47), 재출혈(RR, 0.53; 95% CI, 0.38-0.74) 위험을 모두 감소시키

는 것으로 나타났다.<sup>88</sup> 한편 최근의 후향연구에서 Child-Pugh A등급의 비교적 양호한 간기능을 가진 환자에서는 예방적 항생제 치료를 하지 않은 경우에도 급성 정맥류 출혈 이후 세균 감염 발생률(2%)과 세균 감염으로 인한 사망률(0.4%)이 매우 낮은 것으로 나타나 급성 정맥류 출혈 환자 전체를 대상으로 예방적 항생제 투여를 하는 것에 논란이 제기되었다.<sup>89</sup> 그러나 Child-Pugh A등급의 급성 정맥류 출혈 환자만을 대상으로 한 전향연구가 없는 실정으로 급성 정맥류 출혈이 있는 환자에서는 Child-Pugh 등급과 관계없이 예방적 항생제 치료를 하는 것이 권장된다. 위장관 출혈이 있는 간경변증 환자에서 정맥 내 ceftriaxone (24시간마다 1 g)과 경구 norfloxacin (12시간마다 400 mg) 치료의 세균 감염 예방효과를 비교한 무작위 배정 임상연구에서 세균 감염 의증(11% vs. 33%,  $P=0.003$ ), 세균 감염 발생(11% vs. 26%,  $P=0.03$ ), 자발성 세균성 복막염 또는 균혈증(2% vs. 12%,  $P=0.03$ ) 발생 위험이 ceftriaxone 투여 환자군에서 유의하게 감소함을 확인하였다.<sup>90</sup> 그러나 스페인에서 시행된 이 연구는 진행성 간경변증 환자를 대상으로 하였고 경구 norfloxacin 투여 환자군에서 검출된 그람 음성 균의 대부분이 norfloxacin 내성 균주였던 점을 고려할 때 전체 간경변증 환자에 적용이 가능한가에 대하여는 논란의 여지가 있다. 그러므로 지역의 항생제 내성 빈도를 고려하여 적절한 항생제를 선택할 필요가 있다. 대부분의 지역에서는 급성 정맥류 출혈 환자에서 세균 감염 예방을 위해 ceftriaxone 단기(7일 이내) 투여가 권장된다.

Vasopressin, terlipressin, somatostatin, octreotide와 같은 혈관수축제는 문맥압을 감소시킴으로써 급성 정맥류 출혈 환자에서 지혈 효과를 나타낸다. 다수의 무작위 배정 임상연구를 포함한 메타분석에서는 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 혈관수축제를 투여했을 때 7일째 사망률이 감소하고(RR, 0.74; 95% CI, 0.57-0.95) 지혈 성공률이 향상됨을 보고하여(RR, 1.21; 95% CI, 1.13-1.30),<sup>91</sup> 내원 이후 정맥류 출혈이 의심되는 환자에서는 내시경 시행 전 가능한 빠른 시간 내에 항생제와 함께 혈관수축제 투여를 권장한다. Vasopressin은 전신 및 내장 동맥의 혈관수축을 유발하여 문맥압을 감소시키는 효과는 있으나, 관상동맥 혈류를 감소시키고 말초혈관 저항을 증가시키는 등의 부작용이 많아 급성 정맥류 출혈 환자에서 권장되지 않는다. Vasopressin의 합성 유사체인 terlipressin은 급

표 1. 급성 식도정맥류 출혈에 사용되는 혈관수축제

종류	초기용량	유지용량	부작용
Terlipressin	2 mg 정맥주사	4-6시간마다 1-2 mg 정맥주사	저나트륨혈증, 심장허혈, 복통, 설사
Somatostatin	250 $\mu$ g 정맥주사	250 $\mu$ g/hr 정맥주사	구역/구토, 복통, 두통, 고혈당
Octreotide	50 $\mu$ g 정맥주사	50 $\mu$ g/hr 정맥주사	구역/구토, 복통, 두통, 고혈당

성 식도정맥류 출혈 환자의 사망률을 감소시키는 효과(RR, 0.66; 95% CI, 0.49-0.88)가 증명된 유일한 약물이기도 하나,<sup>92</sup> 지나트륨혈증, 관상동맥 수축으로 인한 심장허혈 등의 부작용이 알려져 있어 주의를 요한다.<sup>93,94</sup> 그러나 최근의 메타분석과<sup>91</sup> 국내 다기관에서 시행된 대규모 전향 무작위 배정 임상연구에서는<sup>11</sup> 급성 정맥류 출혈 지혈 효과와 생존율에 대한 치료 성적에 있어 terlipressin, somatostatin, octreotide 간에 차이는 없었다. 따라서, 급성 정맥류 출혈 환자에서는 이들 세 가지 약제 중 한 가지 약물을 투여하고(표 1), 3-5일간 유지하도록 한다.<sup>26,47</sup>

#### 4. 급성 식도정맥류 출혈의 내시경적 치료

급성 식도정맥류 출혈이 의심되는 경우 출혈 병소의 확인 및 지혈술을 위해 빠른 시간 내 내시경을 시행한다. 내시경에서 급성 식도정맥류 출혈이 확인되면 내시경적 지혈술을 시행하여야 한다. EVL이 일차치료로 권장되며 내시경 주사 경화요법(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)은 시술 실패, 사망, 부작용 발생 위험이 높아 더 이상 추천되지 않는다.<sup>95-99</sup> 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 EVL과 EIS를 비교한 메타분석에서 사망률은 차이가 없었으나(RR, 0.95; 95% CI, 0.77-1.17), EVL 시행군에서 재출혈률이 감소하고(RR, 0.68; 95% CI, 0.57-0.81), 정맥류 소실률이 향상됨(RR, 1.06; 95% CI, 1.01-1.12)을 보고하였다.<sup>100</sup> 적절한 내시경 시행 시점에 관하여 대부분의 진료지침에서 내원 이후 12시간 이내 조기에 내시경을 시행할 것을 권장하고 있으나, 이를 뒷받침하는 근거는 부족한 실정이다. 대만에서 시행한 후향임상연구에서 내원 이후 15시간 이상 경과한 시점에 내시경을 시행하는 것을 재원 기간 중 사망률을 증가시키는 위험인

자로 보고하였고(odds ratio [OR], 3.67; 95% CI, 1.27-10.39),<sup>101</sup> 101명의 급성 식도정맥류 출혈을 보이는 간경변증 환자를 대상으로 한 전향임상연구에서도 증상 발현 이후 12시간 이내 조기에 내시경을 시행한 환자군에서 12시간 이후 내시경 시행 환자군과 비교하여 6주 재출혈률(18.9% vs. 38.9%,  $P=0.028$ )과 사망률(27% vs. 52.8%,  $P=0.031$ )이 유의하게 감소함을 보고하였다.<sup>102</sup> 그러나 이 연구들은 무작위 배정이 이루어지지 않은 연구로서, 내시경 시행을 연기할 수 밖에 없는 혈액학적 불안정 상태 등 여러 가지 인자들이 교란변수로 작용하였을 가능성이 높아 해석에 주의를 요한다. 따라서, 대규모 무작위 배정 임상연구의 결과가 보고되기까지는 급성 식도정맥류 출혈 의심 환자에서 가급적 빠른 시간 내에 내시경을 시행하도록 하되, 개별 환자의 혈액학적 상태와 해당 기관의 경험과 의료 자원을 고려하여 적절히 결정한다.

재출혈의 위험이 높은 선별된 일부 환자에서는 내시경적 지혈술에 이어 조기에 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행하는 것을 고려할 수 있다. 간정맥압력차(hepatic venous pressure gradient, HVPG)가 20 mmHg를 초과하는 환자를 대상으로 시행한 무작위 배정 임상연구와<sup>103</sup> Child-Pugh 점수 10-13점의 C등급 환자와 혈관수축제 투여에도 불구하고 내시경에서 활동성 출혈이 확인된 Child-Pugh B등급 환자를 대상으로 시행한 무작위 배정 임상연구에서<sup>104</sup> TIPS 시행군에서 지혈 실패율과 사망률이 감소함을 보고하였다. 그러나 해당 연구에서는 Child-Pugh A등급 환자, 내시경에서 활동성 출혈이 없는 B등급 환자, Child-Pugh 점수 14-15점의 C등급 환자, 75세 이상의 고령 환자, Milan criteria를 벗어나는 간세포암종 환자, 높은 혈청 크레아티닌 농도(>3 mg/dL) 등 많은 제외 기준을 적용하여 실제 임상에서 접하는 급성 정맥류 출혈 환자 중 극히 일부의 환자에 해당되는 연구 결과임을 고려해야 한다. 또한 최근의 전향관찰연구에서 조기에 TIPS를 시행한 환자군에서 1년 재출혈 위험은 유의하게 감소하였으나(3% vs. 49%,  $P<0.001$ ), 1년 생존율은 양 군 간에 유의한 차이가 없음을 보고하여(66.8±9.4% vs. 74.2±7.8%,  $P=0.78$ ),<sup>105</sup> 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 조기 TIPS 시행의 적절한 대상과 효과에 관하여는 추가 연구가 필요하다.

최근 86명의 급성 정맥류 출혈 환자를 대상으로 내원 2시간 이내 조기 내시경을 통해 출혈 부위에 지혈분말(hemostatic powder)을 도포하는 치료의 효과를 평가한 무작위 배정 임상연구 결과가 보고되었다.<sup>106</sup> 이 연구에서 무작위 배정을 통하여 시험군에 배정된 환자에서는 내원 직후(2시간 이내) 내시경을 시행하여 출혈 부위를 확인하고 지혈분말을 도포한 후 내원 12-24시간에 내시경을 다시 시행하여 식도정맥류 출혈 환자에서는 EVL을 시행하고 위정맥류 출혈 환자에서는 내시경 정맥류 폐쇄술(endoscopic variceal obturation, EVO)을 시행하는 2단계의 내시경적 치료를 시행하였으며, 대조군에 배정된 환자에서는 내원 12-24시간에 내시경을 시행하여 위와 같은 내시경적 지혈술을 시행하였다. 시험군에서 높은 지혈률과 낮은 사망률을 보고하여 급성 정맥류 출혈 환자의 초기 치료로서 경험이 적은 시술자도 쉽게 시행할 수 있는 내시경적 지혈분말 도포의 치료적 가능성을 제시하였다.

### 5. 급성 식도정맥류 출혈 치료 실패 후 구조요법

급성 식도정맥류 출혈 치료 실패는 급성 출혈 발생 이후 5일 이내 사망하거나 다음 항목 중 하나 이상을 만족하여 치료를 변경해야 하는 경우로 정의한다.<sup>107</sup>

- 약물요법 또는 내시경적 지혈술 2시간 이후 100 mL 이상의 토혈이 있는 경우
- 저혈량성 쇼크가 발생한 경우
- 수혈 없이 24시간 이내 3 g/dL 이상의 헤모글로빈 감소(또는 헤마토크리트 9% 이상 감소)가 있는 경우

TIPS는 지혈에 실패한 급성 식도정맥류 환자에서 구조요법으로서 우선적으로 고려해야하는 치료방법이다.<sup>108</sup> EIS와 약물 치료에도 불구하고 지혈에 실패한 58명의 환자를 대상으로 TIPS의 효과를 분석한 전향관찰연구에서 TIPS 이후 52명(90%)에서 지혈에 성공하였고, 1년 및 3년 생존율은 51.7% 및 40.2%였다.<sup>108</sup> 풍선 탐폰 삽입법(balloon tamponade)은 TIPS 등의 치료 전 가교치료(bridging therapy)로서 시행하게 되는데 약 80-90%의 환자에서 지혈에 효과적이기는 하나 감압 이후 재출혈 발생 위험이 50%에 이르는 것으로 보고되었다.<sup>109,110</sup> 또한 식도 궤양, 식도 파열, 흡인성 폐렴 등의 심각한 합병증을 유발할 수 있으므로 풍

선 탐폰을 유지하는 기간이 24시간을 넘지 않도록 주의가 필요하다.<sup>111</sup> 최근 소규모 다기관 무작위 배정 임상연구에서 약물요법 및 내시경적 지혈술에 실패한 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 자가팽창형 금속스텐트를 내시경을 통해 식도에 삽입하였을 때의 지혈 효과를 풍선 탐폰 삽입법과 비교했는데, 비록 두 치료 간에 사망률에는 차이가 없었으나 금속스텐트 치료군에서 지혈률이 유의하게 높고(85% vs. 47%,  $P=0.037$ ), 심각한 부작용 발생이 낮음을 보고하였다(15% vs. 47%,  $P=0.077$ ).<sup>112</sup> 또한, 이 금속스텐트는 영상학적 장비의 필요없이 내시경으로 삽입 및 제거가 가능하고 최장 2주간 유지할 수 있다는 장점을 가지고 있으나, 연구에 포함된 환자의 수가 28명으로 매우 적어 향후 추가적인 연구가 필요하다.

### 권고사항

1. 식도정맥류 출혈이 의심되는 환자에서 내시경 검사를 권장한다. (A1)
2. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 내시경 치료를 권장한다. (A1)
3. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 혈중 헤모글로빈 7-9 g/dL를 유지하는 것을 목표로 제한적인 농축 적혈구 수혈을 권장한다. (A1)
4. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서는 내원 당시부터 단기간 예방적 항생제 치료를 권장한다. (A1)
5. 식도정맥류 출혈이 의심되는 경우 가능한 빠른 시간 내에 혈관수축제 투여를 권장한다. (A1)
6. 급성 식도정맥류 출혈 환자 중 재출혈 위험이 높은 환자에서는 조기 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)을 고려할 수 있다. (B2)
7. 약물 및 내시경 치료에도 불구하고 지혈에 실패한 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 구조요법으로서 경경정맥 간내문맥전신 단락술을 고려한다. (A2)
8. 내시경적 지혈에 실패한 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 가교치료로서 풍선 탐폰 삽입법을 고려할 수 있다. (B2)

## 식도정맥류 재출혈 예방

### 1. 식도정맥류 재출혈의 정의

급성 식도정맥류 출혈에서 회복된 후 최소 5일 이상의 출혈이 없는 상태에서 급성 정맥류 출혈이 반복되는 경우 재출혈이라 정의한다.<sup>107</sup> 급성 식도정맥류 출혈을 경험한 환자는 1-2년 이내에 평균 60% 정도에서 재출혈을 경험하며, 이로 인한 사망률이 33%에 달하는 것으로 보고되어 재출혈 예방을 위한 조치가 필요하다.<sup>15,48</sup>

### 2. 식도정맥류 재출혈의 진단

급성 식도정맥류 출혈의 진단과 동일하다. 임상적으로 유의한 재출혈은 반복되는 흑색변 또는 토혈을 보이면서 1) 입원 또는 수혈이 필요한 경우, 2) 3 g/dL 이상의 헤모글로빈 감소, 3) 6주 이내 사망 중 한 가지 항목에 해당되는 경우이다.<sup>107</sup>

### 3. 식도정맥류 재출혈의 예방

비선택적 베타차단제 투여와 EVL은 가장 대표적인 식도정맥류 재출혈 예방법이다. 문맥압 감소 효과를 가지는 비선택적 베타차단제는 여러 무작위 대조연구에서 위약에 비해 재출혈 예방에 효과적인 것으로 보고되었다.<sup>113-115</sup> 비선택적 베타차단제와 ISMN의 병합은 문맥압 감소 효과를 향상시킬 수는 있으나,<sup>116</sup> ISMN 투여에 의한 두통, 어지럼과 같은 부작용의 빈도를 증가시킬 수 있다.<sup>117</sup> 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 내시경 치료 방법으로는 EVL이 주로 시행되는데, EVL은 정맥류가 소실될 때까지 2-8주마다 반복하여 시행하며 소실 후에도 정맥류 재발을 확인하기 위해 주기적인 내시경 검사가 필요하다. EVL 단독치료와 비선택적 베타차단제 단독치료의 재출혈 예방 효과를 비교한 체계적 문헌고찰과 메타분석들에서는 재출혈률에 차이가 없었고,<sup>51,118,119</sup> EVL 단독군에서 전체 사망률이 높거나 (RR, 1.25; 95% CI, 1.01-1.55)<sup>51</sup> 차이가 없었다.<sup>119</sup> 장기간 관찰연구에서는 EVL 단독군에 비하여 비선택적 베타차단제와 ISMN 병합군에서 재출혈률은 높았으나 (30% vs. 64%,  $P=0.001$ ) 생존율은 높았다(30% vs. 49%,  $P=0.013$ ).<sup>120</sup>

EVL과 비선택적 베타차단제의 병합치료와 EVL 단독치료 또는 비선택적 베타차단제 단독치료를 비교한 여러 무작위 대조연구 및 메타분석에서는 병합치료에서 전체 재출혈 및 정맥류 재출혈률 감소를 보고하고 있어,<sup>121-124</sup> 식도정맥류 재출혈 예방에서는 현재까지 EVL과 비선택적 베타차단제의 병합치료가 가장 적합한 일차치료로 제시되고 있다. 최근 메타분석에서 EVL 단독치료와 비교할 때 EVL과 비선택적 베타차단제의 병합치료에서 재출혈률이 감소되었고(RR, 0.44; 95% CI, 0.28-0.69) 사망률이 감소되는 경향(RR, 0.58; 95% CI, 0.33-1.03)이 있었다. 그러나 비선택적 베타차단제 단독치료와 비교에서는 병합치료에서 전체 재출혈률을 감소시키는 경향은 있으나(RR, 0.76; 95% CI, 0.58-1.00) 사망률을 감소시키지 못하였다.<sup>125</sup> 이러한 결과는 식도정맥류 출혈 예방에서 비선택적 베타차단제 투여의 중요성을 보여주는 것이다.

Carvedilol과 EVL의 재출혈률(36.4% vs. 35.5%,  $P=0.857$ )을 비교한 무작위 대조연구 및 carvedilol 단독투여와 nadolol+ISMN 병합투여의 재출혈률(51% vs. 43%,  $P=0.46$ )을 비교한 무작위 대조연구에서는 모두 재출혈률에 유의한 차이를 보이지 않았고, carvedilol 단독투여에서 nadolol+ISMN의 병합투여보다 부작용 발생이 적었다(1.6% vs. 28.3%,  $P<0.0001$ ).<sup>126,127</sup> 따라서 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 carvedilol의 투여를 고려해 볼 수 있으나, 정맥류 재출혈 예방을 위한 일차표준치료인 EVL과 비선택적 베타차단제 병합치료와 EVL과 carvedilol 병합치료의 정맥류 재출혈 예방 효과를 비교한 연구는 아직까지 없어 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 carvedilol의 사용에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

비선택적 베타차단제 치료에 의한 문맥압 감소의 정맥류 출혈 예방 효과에 관한 메타분석에 의하면 약물 치료에 의하여 HVPG가 목표 수준으로 감소한 경우(12 mmHg 미만으로 감소하거나 기저 수준보다 20% 이상 감소) 반응이 없는 군에 비해서 정맥류 재출혈의 위험이 효과적으로 감소하였다(OR, 0.17; 95% CI, 0.09-0.33;  $P=0.0001$ ).<sup>128</sup> 한편 HVPG 측정값에 따른 약물 치료(HVPG-based medical therapy)와 TIPS의 재출혈 예방 효과를 비교한 무작위 대조연구에서는 HVPG가 목표 수준으로 감소한 경우 TIPS를 시행받은 군에 비해서 2년 내 재출혈률은 높았지만(26% vs. 7%,  $P=0.002$ ), 사망률에서는 두 군 간의 유의한 차

이가 없었으며 간성뇌증의 발생 빈도는 낮았다(8% vs. 18%,  $P=0.05$ ).<sup>129</sup> 따라서 TIPS가 매우 제한적인 치료 방법임을 고려할 때, HVPG 측정이 가능한 경우 그 측정값에 따라서 약물 치료를 결정하는 것은 재출혈 예방을 위해 유용한 치료 방법이라 할 수 있다. 그러나 HVPG 측정은 침습적 검사로 많은 병원에서 광범위하게 시행되지는 못하고 있다.

EVL과 비선택적 베타차단제의 병합치료와 TIPS의 정맥류 재출혈 예방 효과를 비교한 무작위 대조연구에서 TIPS를 시행받은 군이 병합치료군에 비해 낮은 정맥류 재출혈률(0% vs. 29%,  $P=0.001$ )을 보이지만 시술 후 1년 이내 간성뇌증의 발생이 증가(35% vs. 14%,  $P=0.035$ )하고 사망률의 차이는 보이지 않았다(32% vs. 26%,  $P=0.418$ ).<sup>130</sup> 따라서, TIPS는 정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료로 권장하지 않으며, 내시경 치료와 약물의 병합에 의한 재출혈 예방에 실패한 경우 구조요법으로 고려한다.<sup>131</sup> 또한 반복되는 정맥류 출혈이 있는 환자에서 간이식은 장기적으로 좋은 성적을 보여주므로 구조요법으로 고려한다.<sup>132,133</sup>

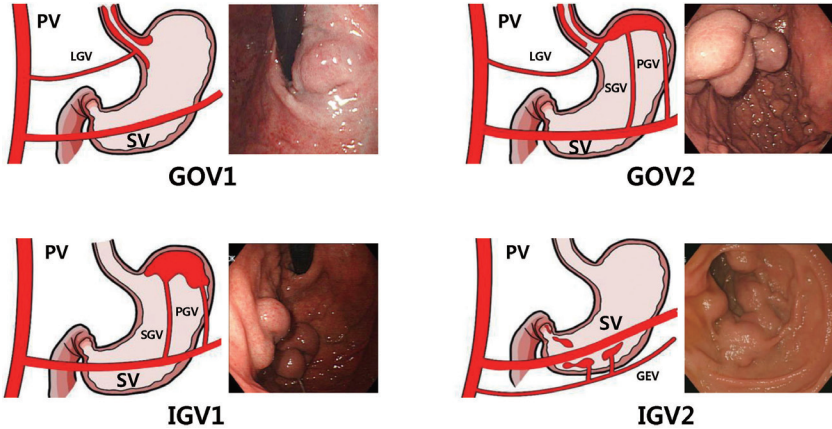
### 권고사항

1. 급성 식도정맥류 출혈을 경험한 환자에서 정맥류 재출혈을 예방하기 위한 치료를 권장한다. (A1)
2. 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료로 내시경 정맥류 결찰술(EVL)과 비선택적 베타차단제의 병합치료를 권장한다. (A1) 병합치료가 어려운 경우에는 비선택적 베타차단제 또는 내시경 정맥류 결찰술 단독치료를 권장한다. (A1)
3. 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료에 실패한 경우 경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)을 구조요법으로 고려한다. (B1)
4. 반복되는 정맥류 출혈이 있는 환자는 간이식을 고려한다. (B1)

## 위정맥류 정의 및 초출혈 예방

### 1. 위정맥류의 정의 및 분류

위정맥류는 위의 확장된 점막하 정맥으로 상부위장관 출혈의 원인 중 하나이다. 위정맥류는 간경변증 환자의 약 20%에서 발생하며, 2년 내 출혈률은 25% 정도



PV, portal vein; SV, splenic vein; LGV, left gastric vein; SGV, short gastric vein; PGV, posterior gastric vein; GEV, gastric epiploic vein

그림 1. 위정맥류의 분류

로 알려져 있다.<sup>134</sup> 식도정맥류에 비하여 발생 빈도는 낮으나, 심한 출혈을 유발하여 재출혈률 및 사망률이 더 높다.<sup>134-136</sup>

위정맥류의 분류는 식도정맥류와의 관계 및 위치에 따라 위식도정맥류(gastroesophageal varices, GOV)와 단독 위정맥류(isolated gastric varices, IGV)로 나뉜다(그림 1). 위식도정맥류는 식도정맥류가 위의 소만을 따라 확장된 경우(GOV type1, GOV1)와 위바닥(fundus)으로 확장된 경우(GOV type 2, GOV2)로 나뉘며, 단독 위정맥류는 독립된 정맥류가 위바닥에 위치한 경우(IGV1)와 위 내 다른 부위 또는 십이지장 등에서 관찰되는 경우(IGV2)로 나뉜다.<sup>134</sup> GOV1의 발생 빈도는 74%로 가장 많았다.

## 2. 위정맥류 초출혈의 예방

위정맥류 초출혈의 위험인자는 위정맥류의 위치(IGV1>GOV2>GOV1), 정맥류의 크기, 적색징후, 간기능의 심한 저하이다.<sup>26,47,93,137-139</sup>

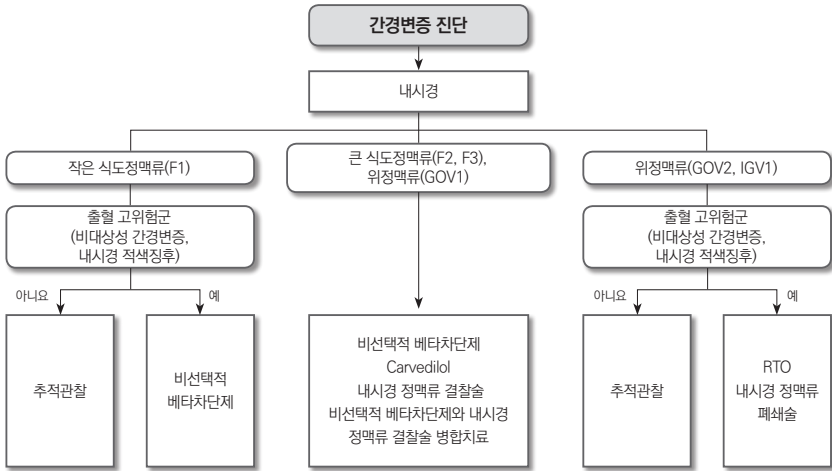
위정맥류 초출혈 예방은 GOV1의 경우 식도정맥류의 초출혈 예방 지침을 따른다. 85명의 GOV1을 보인 환자를 대상으로 한 국내 연구에서 EVL에 의하여 식

도정맥류가 없어도 GOV1도 소실되었다(64.7%).<sup>140</sup> GOV2와 IGV1의 경우 위정맥류 초출혈 예방은 EVO, 풍선차단역행경정맥 폐색술(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO), 혈관마개보조 역행 경정맥 폐색술(vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration, PARTO)을 고려할 수 있다.<sup>141,142</sup> 비선택적 베타차단제는 비침습적이며 간경변증 환자의 다른 부작용을 줄일 수 있다는 장점이 있어 경험적으로 사용할 수 있다.

지금까지 보고된 위정맥류 초출혈 예방과 연관된 무작위 연구는 한 개로, 크기가 10 mm 이상의 GOV2와 IGV1을 가진 89명을 대상으로 하였다. 위정맥류 초출혈 예방을 위하여 EVO (cyanoacrylate), 비선택적 베타차단제 투여, 단순 관찰을 비교하였으며 EVO (10%)가 비선택적 베타차단제(38%)와 단순 관찰(53%)보다 위정맥류 초출혈을 예방하는데 효과적이었다.<sup>141</sup> EVO군(93%)의 생존율이 단순 관찰군(73%)의 생존율보다 높았으나 비선택적 베타차단제 투여군(83%)의 생존율과는 차이가 없었다. 위정맥류 출혈 위험이 높은 환자를 대상으로 한 메타분석에서 BRTO는 위정맥류 출혈 예방에 효과적이었다(clinical success rate, 97.3%).<sup>142</sup> 최근 73명의 환자를 대상으로 진행된 국내 연구에서 PARTO는 심각한 부작용이 없는 안전한 시술이었으며 위정맥류 출혈을 효과적으로 예방할 수 있었다.<sup>143,144</sup>

### 권고사항

1. 위의 소만을 따라 확장된 위식도정맥류(GOV1) 초출혈 예방은 식도정맥류의 초출혈 예방 지침을 따른다. (B1)
2. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 출혈 고위험군(정맥류가 크거나 적색징후를 보이거나 심한 간기능 저하가 동반된 경우)에서 역행 경정맥 폐색술(BRTO 또는 PARTO) 또는 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO)을 고려할 수 있다. (B2)



GOV, gastroesophageal varices; IGV, isolated gastric varices; RTO, retrograde transvenous obliteration

그림 2. 위·식도정맥류의 초출혈 예방

## 위정맥류 출혈 치료

위정맥류 출혈은 식도정맥류 출혈에 비해 드물지만 출혈 시 대량 출혈로 쉽게 이어질 수 있고 더 높은 재출혈률과 사망률을 보인다.<sup>134,145,146</sup> 위정맥류는 발생 위치나 크기, 우회정맥(collateral veins)이 식도에 비해 다양하여 이에 따른 여러 가지 치료법이 고안되었으나 이 중 효과가 입증된 치료법은 많지 않다. 각각의 치료에 대한 충분한 효과와 안전성이 입증되기까지 임상적은 개별 환자의 출혈 양상과 전신 상태 및 해당 의료기관의 의료 자원과 치료 경험 등을 바탕으로 적절한 치료를 선택하도록 한다.<sup>145</sup>

### 1. 위정맥류 출혈의 치료

#### 1) 내시경 치료

활동성 정맥류 출혈 시 출혈 부위 확인과 지혈을 위해 내시경 검사가 필수적이며 일반적으로 12-24시간 이내에 시행할 것을 권고하고 있다.<sup>47,147</sup>

### ① 내시경 정맥류 폐쇄술

EVO는 cyanoacrylate와 같은 조직접착제(tissue adhesive)를 정맥류 안으로 직접 주입하여 지혈 및 정맥류 소실을 유도하는 치료법이다. 활동성 출혈이 동반되거나 최근 출혈 후 안정된 정맥류에 대해 적용이 가능하며 GOV1과 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 출혈 모두에 이용되고 있다. 다만, 시술 과정 중 조직접착제에 의한 시술자의 안구 손상, 내시경기구 손상, 천자침의 정맥류 내 박힘(impaction) 등의 합병증 위험이 있으므로 주의가 필요하다.<sup>148</sup> 시술자는 보안경과 같은 개인 안전장구를 착용해야 하며, 내시경 기기의 손상을 예방하기 위해 채널 내부는 올리브 오일을 통과시켜 놓는다. 주사 카테터(injection catheter)의 천자침(needle)은 끈적끈적한 혼합액을 빠르게 주입하기 위해 가능한 굵은(21-22 G) 것을 사용한다. 천자 부위는 정맥류 내부의 혈류의 방향을 고려하여 결정하는데 정맥류 중앙의 돌출된 부위는 내부 압력이 집중되는 곳이므로 가급적 피하는 것이 좋다. 두꺼운 점막층을 관통하여 정맥류 내에 확실하게 주입하기 위해 가능한 천자침 길이는 5 mm 이상인 것을 사용한다. 시술자는 천자할 정맥류의 크기와 내부 혈류 속도, 출혈 양상을 고려하여 접착제의 주입량을 결정한다. 대표적인 조직접착제인 2-N-butyl cyanoacrylate는 경화시간을 늦추기 위해 리피오돌(lipiodol)과 1:1 정도의 비율로 혼합하여 사용하며, 혼합액을 1-2 mL씩 반복적으로 주입하여 치료한다. 정맥류가 크고 내부의 혈류 속도가 빠르다고 판단되는 경우에는 시술자의 판단에 따라 일회 투여량을 2 mL 이상으로 증량하기도 한다. 혼합액의 주입이 끝나면 빠르게 증류수 또는 생리식염수 약 1 mL를 관류하여 카테터 내부에 남은 약제를 주입하고, 바로 천자침을 빼내어 정맥류 내에서 천자침이 응고되는 것을 막는다.

활동성 위정맥류 출혈 환자에서 EVO의 지혈 성공률은 91-97%였고, 1년 재출혈률은 17-49%였다.<sup>149-153</sup> EVO 시술 후 합병증으로 전신 색전증(embolism), 감염, 발열, 천공, 위궤양, 복막염 등이 있다.<sup>154</sup>

### ② 내시경 정맥류 결찰술

EVL은 주로 GOV1 출혈 시 사용되고 있으며, 활동성 출혈 환자에서 EVL의 지

혈 성공률은 80-90%였고 시술 후 재출혈률은 14-56%였다.<sup>140,155-158</sup> 그러나 위정맥류는 식도정맥류에 비해 더 크고 덮고 있는 점막층이 두꺼워 밴드 결찰이 용이하지 않을 수 있으며, 시술 부위가 지속적으로 위산과 음식물에 노출될 수 있다는 점을 고려해야 한다.<sup>154,155,158,159</sup> 위바닥정맥류 출혈에서 EVL의 임상연구나 실제 임상 경험에 대한 보고는 많지 않으며, 한 소규모 무작위 연구 결과를 보면 EVL은 EVO와 비교하여 특히 IGV1 환자에서 재출혈률이 유의하게 높았다(83.3% vs. 7.7%,  $P=0.003$ ).<sup>155</sup>

## 2) 방사선 중재술

방사선 중재술(radiologic intervention)은 혈관을 통해 지혈을 유도하는 치료로 담당 영상의학과 전문의와 사전에 충분한 협의가 필요하다. 시술 전 전산화단층촬영술과 같은 영상검사를 시행하여 접근 가능한 우회혈관의 여부와 시술 금기증 등을 검토해야 한다.

### ① 경정맥 간내문맥전신 단락술

TIPS는 간정맥과 간문맥 사이에 스텐트를 삽입하는 중재 시술로 문맥압을 빠르게 감소시켜 지혈을 유도하고 재출혈 위험을 감소시킨다. TIPS와 EVO를 비교한 비무작위 연구에서 두 치료 모두 90% 이상의 지혈 성공률을 보였으나 TIPS는 간성뇌증 발생 및 스텐트 폐색 등의 부작용이 더 많았고 치료 비용 또한 월등이 높았다.<sup>160,161</sup> 그러나 TIPS는 일차치료에 실패한 환자에서 구조요법으로 좋은 효과를 보였는데,<sup>162-164</sup> 내시경 치료로 일차지혈에 실패한 환자에서 TIPS의 지혈 성공률은 90-100%, 재출혈률은 16-40%였다.<sup>162-166</sup> 과거 피복이 없는 스텐트에서는 1년에 절반 이상에서 스텐트 협착, 폐색 등의 합병증이 발생하였으나 최근의 피복 스텐트(covered stent)로 변경 후 폐색률은 8% 정도로 낮아졌다.<sup>167,168</sup> TIPS의 흔한 합병증인 간성뇌증은 스텐트 직경을 축소함으로써 예방이 가능한데 스텐트 직경 10 mm와 8 mm를 비교하였을 때 시술 후 2년간 간성뇌증 발생률은 각각 43%와 27%였다( $P=0.03$ ).<sup>168</sup> TIPS 시술은 심장으로 유입되는 혈류를 증가시키기 때문에 심부전이나 심한 폐동맥고혈압이 동반된 환자에서는 금기이며, 주간문맥

혈전증(main portal vein thrombosis)이 있는 경우에도 시술이 어렵다. 스텐트가 통과하는 간 실질 주변으로 농양, 낭종, 종양 등이 가로막고 있거나 간내담관이 크게 확장된 경우에도 시술이 어렵다.<sup>169</sup>

## ② 역행 경정맥 폐색술

Retrograde transvenous obliteration (RTO)은 위신장단락(gastrorenal shunt)을 통해 역행적으로 위정맥류에 접근하여 정맥류와 동반된 우회혈관을 차단한 후 정맥류 내부에 경화제나 색전물질을 주입하여 정맥류 소실을 유도하는 시술이다. RTO를 위해서는 시술 전 접근이 가능한 단락(shunt)이 영상학적 검사에서 확인되어야 한다.

BRTO는 위신장단락을 풍선으로 막은 후 위정맥류 내부에 ethanolamine oleate나 sodium tetradecyl sulfate와 같은 경화제를 주입하여 정맥류를 소실시키는 치료법이다.<sup>170,171</sup> 최근의 대규모 후향연구에서 BRTO는 위바다정맥류 출혈에서 95%의 시술 성공률을 보였다.<sup>172</sup> GOV1 환자가 23% 포함된 국내 다기관 후향연구에서도 BRTO의 시술 성공률은 97%였다.<sup>173</sup> 다만 시술 후 20-41%의 환자에서 식도정맥류가 재발 혹은 악화되는 부작용이 있었다.<sup>172,173</sup> 최근 메타분석에서도 BRTO는 96.4%의 시술 성공률과 2.6%의 합병증 발생률을 보였으며, 시술 후 위정맥류의 재발 또는 재출혈이 발생하지 않거나 완벽하게 정맥류가 소실된 경우는 97.3%였다.<sup>142</sup>

BRTO는 위신장단락의 직경이 풍선보다 큰 경우 시술이 불가능하며, 경화제 주입 후 정맥류가 굳을 때까지 수시간 이상 풍선을 고정하고 있어야 하는 불편함이 있다. 또한 시술 중 풍선이 파열되었을 때 경화제로 인한 전신 색전증 발생 위험이 있다. 이런 단점을 개선하기 위해 최근 새롭게 고안된 치료법이 PARTO이다. PARTO는 풍선 대신 특별히 고안된 혈관마개(vascular plug)를 사용하여 단락을 막고, 경화제 대신 젤라틴 색전제를 사용하여 빠르고 용이하게 지혈과 정맥류 폐색을 유도할 수 있다.<sup>143</sup> 최근 다기관 전향연구 결과 시술 성공률은 98.6%였고 추적 중 재출혈이나 간성뇌증의 발생은 없었다. 또한 40%의 환자에서 간기능 개선 효과도 보였다.<sup>144</sup> 이러한 결과를 바탕으로 PARTO는 위신장단락이 동반된 위정

맥류 환자에서 BRTO를 대신할 수 있는 치료로 주목할 만 하다. 그러나 아직까지 PARTO를 시행한 환자 수가 많지 않고, 도입된 기간이 짧아 향후 장기간의 안전성과 효과에 대한 검증이 필요하다.

## 2. 위정맥류 출혈 치료의 실제

### 1) 제한적 수혈, 예방적 항생제 투여 및 혈관수축제의 사용

위정맥류 출혈 환자만을 대상으로 한 임상연구는 부족하나 헤모글로빈 7-9 g/dL를 유지하는 제한적 수혈과 예방적 항생제 투여는 모든 간경변증 위장관 출혈 환자에서 재출혈률과 사망률을 유의하게 낮추었다.<sup>83,174</sup> 혈관수축제(terlipressin, octreotide, somatostatin) 또한 위정맥류 환자만을 대상으로 한 임상연구가 제한적이거나 위정맥류 출혈 환자가 일부 포함된 정맥류 출혈 연구들을 종합해 보면 혈관수축제는 대조군에 비해 지혈 효과를 유의하게 향상시켰다.<sup>91,158,175,176</sup>

### 2) GOV1 출혈의 치료

GOV1은 기존의 식도정맥류가 위의 소만부를 따라 연장된 것으로 좌위정맥(left gastric vein)으로부터 유입되는 혈류에 의해 형성된다. EIS나 EVL로 식도정맥류가 소실되면 60-65%에서 위정맥류도 함께 소실되기 때문에 GOV1에서 식도와 위정맥류는 매우 밀접한 관계임을 알 수 있다.<sup>134,140</sup> 이러한 이유로 GOV1 출혈은 식도정맥류 출혈과 유사하게 치료하는 경향이 있었다.<sup>177</sup> 그러나 위정맥류는 식도정맥류에 비해 더 크고 덮고 있는 점막층이 두꺼워 충분히 밴드결찰이 적용되기 어려울 수 있으며 시술 부위가 지속적으로 위산과 음식물에 노출될 수 있다는 점을 고려해야 한다.<sup>154,155,158,159</sup> 실제로 무작위 임상연구와 관찰연구에서 활동성 GOV1 출혈의 치료 성적을 종합해 보면 EVL보다는 EVO가 우수해 보인다. GOV1 출혈에서 EVL의 지혈 성공률은 80-90%, 시술 후 재출혈률은 14-56%였으며, EVO의 지혈 성공률은 85-100%, 시술 후 재출혈률은 3-26%였다.<sup>140,155-158</sup> 그러나 이들 대부분은 소규모 연구이어서 이를 바탕으로 두 치료 중 어느 하나를 먼저 권고하기에는 아직 근거가 충분하지 않다.<sup>140,155,157,158,178</sup> 따라서, 환자 상태와 정맥류의 크기, 출혈 양상, 의료기관의 경험과 자원 등을 고려하여 적절한 치

료를 선택하도록 한다.

### 3) GOV2와 IGV1 출혈의 치료

식도정맥류가 위바닥으로 확장된 경우를 GOV2, 단독으로 위바닥에 정맥류가 형성된 경우를 IGV1으로 정의하며,<sup>134</sup> 이 둘을 위바닥정맥류로 통칭한다. 위바닥정맥류는 식도정맥류와 달리 후방위정맥(posterior gastric vein)과 짧은 위정맥(short gastric vein)에서 혈류가 주로 유입된다.<sup>179,180</sup> 위바닥정맥류 출혈은 대부분 크기가 큰 정맥류에서 발생하며 위신장(gastrorenal) 혹은 비신장단락(splenorenal shunt)이 동반되고,<sup>181</sup> 정맥류 내의 혈류 속도가 빠르고 혈류량도 많기 때문에 지혈이 어렵고 재출혈률이 높다.

내시경을 이용한 지혈 치료는 EVO, EVL 그리고 EIS 등이 있으며 내시경으로 진단과 함께 즉각적인 대응이 가능한 장점이 있다. 이 중 EVO는 위바닥정맥류 출혈 환자에서 가장 활발하게 시행되는 치료 중 하나이다.<sup>182</sup> EVO는 위정맥류 출혈에서 EVL과 비교하여 지혈 성공률이 높고(OR, 4.44; 95% CI, 1.14-17.3), 특히 IGV1에서 EVO는 EVL에 비해 재출혈률이 낮았다(OR, 0.06; 95% CI, 0.01-0.58).<sup>183</sup>

위바닥정맥류 출혈에서 TIPS와 EVO를 비교한 연구에서 두 치료 모두 90% 이상의 높은 지혈 성공률을 보였으나 TIPS에서 간성뇌증 및 스텐트 폐쇄 등의 부작용이 더 많았고 치료 비용 또한 더 높았다.<sup>160,161</sup> TIPS는 내시경 치료에 실패한 경우 구조요법으로 사용될 수 있으며 지혈 성공률은 90-100%였다.<sup>162-166</sup>

위신장단락이 동반된 급성 혹은 혈액학적으로 안정된 위정맥류 출혈에서 BRTO는 TIPS와 비교하여 지혈 성공률은 90% 이상으로 큰 차이가 없었으나,<sup>184-186</sup> BRTO가 TIPS보다 재출혈을 줄이고(OR, 0.27; 95% CI, 0.09-0.81) 시술 후 합병증인 간성뇌증 발생이 적었다(OR, 0.05; 95% CI, 0.02-0.13).<sup>186</sup> 또한 BRTO의 경우 시술 후 간기능 개선 효과를 보였다.<sup>187</sup> 그러나 이 결과들은 모두 후향연구에서 나온 것으로 두 치료를 직접 비교한 무작위 연구가 매우 제한적임을 고려해야 한다.

BRTO와 EVO를 비교한 소규모 전향연구에서 지혈 및 치료 성공률은 두 치

료 간 차이가 없었으나 BRTO 보다 EVO군에서 재출혈률이 높았다(15.4% vs. 71.4%,  $P < 0.01$ ).<sup>188</sup> 그러나 BRTO는 활동성 출혈이 없는 경우에만 고려되었고, 활동성 출혈이 확인된 환자들에서는 EVO가 시행되었기 때문에 이러한 결과의 차이가 나타났을 가능성이 있으므로 해석에 주의가 필요하다.

이와 같이 위바닥정맥류 출혈 환자에서 초기 지혈을 위한 치료법으로 EVO, TIPS, BRTO, PARTO가 있으며 이들의 효과를 직접 비교한 무작위 연구가 아직 충분하지 않기 때문에 이 중 어느 한 가지를 일차치료로 권고하기는 어렵다. 임상적 판단에 따라 빠르고 안전하게 적용이 가능한 치료를 선택하도록 한다.

#### 4) 양성자펌프억제제 사용

위정맥류 출혈의 내시경 치료 후 일반적으로 PPI가 사용되지만 치료 효과 및 투여량과 사용 기간에 대한 근거는 미약하다. 장기간 PPI 사용은 비대상성 간경변증 환자에서 감염 위험을 높이고 복막염, 간성뇌증 발생 위험을 높일 수 있다.<sup>79</sup> 국내 후향연구에서 EVO 후 PPI 사용은 재출혈 위험을 낮출 수 있다고 보고하였다(OR, 0.554; 95% CI, 0.352-0.873).<sup>189</sup>

#### 5) 내시경 치료 실패 시 구조요법

내시경 치료로 초기 지혈에 실패하는 경우 구조요법으로 TIPS를 고려할 수 있다. 초기 지혈에 실패한 위정맥류 출혈에서 TIPS의 지혈 성공률은 90-96%였으며, 식도정맥류 출혈에서의 지혈률과 큰 차이가 없었다.<sup>162,163</sup> 불응성 출혈에서 비록 소규모 연구이지만 BRTO도 TIPS와 비교하여 유사한 지혈 성적을 보였기 때문에 혈액학적으로 안정되고 위신장단락이 동반된 환자에서 고려해 볼 수 있다.<sup>184,186</sup> 내시경 치료 실패 시 구조요법을 시행하기까지 활동성 출혈을 막기 위해 전통적인 치료법인 풍선 탐폰 삽입법도 고려할 수 있다.<sup>109</sup>

## 권 고 사 항

1. 급성 위정맥류 출혈의 일반 치료는 식도정맥류 출혈 환자와 동일하게 적용한다. (B1)
2. 위 소만으로 확장된 정맥류(GOV1) 출혈 시 정맥류의 크기와 출혈 위치를 고려하여 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) 또는 내시경 정맥류 결찰술(EVL)을 시행한다. (B1)
3. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 출혈 환자에서 활동성 출혈 여부와 우회혈관 여부를 고려하여 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) (A1), 역행 경정맥 폐쇄술(BRTO 또는 PARTO) (B1), 또는 경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS) (B1)을 시행한다.
4. 내시경 시술 후 궤양 출혈 예방을 위해 양성자펌프억제제 사용을 고려할 수 있다. (B2)
5. 구조요법으로 역행 경정맥 폐쇄술(BRTO 혹은 PARTO) 또는 경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)을 시행한다. (B1)
6. 위정맥류 출혈의 내시경 치료 실패 시 구조요법을 시행하기 전까지 풍선 탐폰 삽입법을 시행할 수 있다. (B2)

## 위정맥류 재출혈 예방

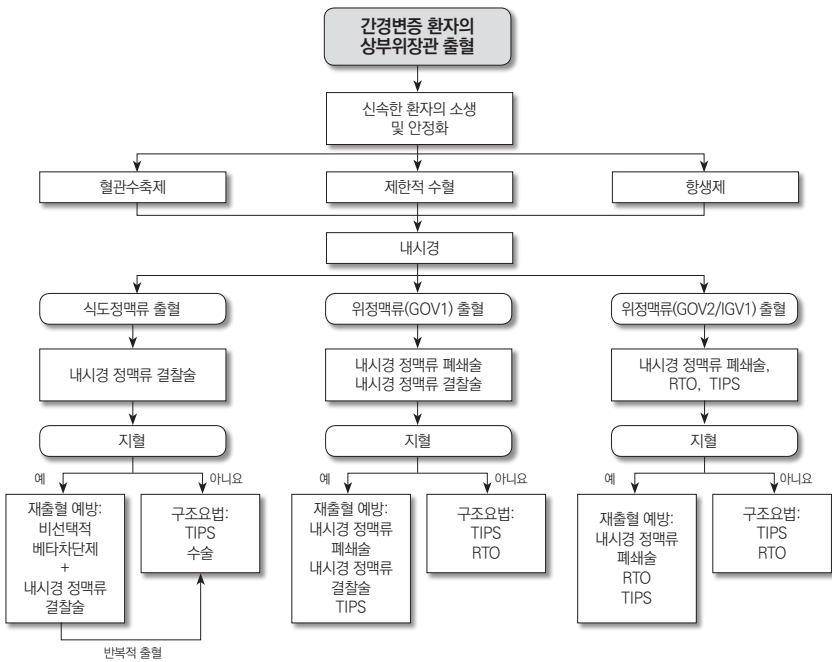
GOV1의 경우 정맥류 재출혈 예방을 위해 발생 기전이 유사한 식도정맥류와 동일하게 접근할 수 있다. 즉, 정맥류가 소실될 때까지 2-8주마다 식도정맥류에 대해 반복적인 EVL을 시행하고 동시에 비선택적 베타차단제를 투여하는 방법이다. 이 방법을 통해 상당수 환자에서 위정맥류 소실을 기대할 수 있다. 동반된 식도정맥류에 대한 EVL은 위정맥류 치료와 동시에 시행하거나 위정맥류 치료 후 순차적으로 시행할 수 있다. 소규모 무작위 연구에서 동반된 식도정맥류를 EVL로 소실시켰을 때 GOV1의 재출혈률은 16-42%였다.<sup>155,156</sup> 최근 후향연구에서 GOV1 환자의 식도정맥류를 EVL로 소실시켰을 때 위정맥류가 함께 소실되는 비율은 65%였다.<sup>140</sup> GOV1 출혈 환자에서 EVL과 EVO의 효과를 비교한 연구에서는 두 치료법 사이에 재출혈률은 EVO군에서 유의하게 낮았으나(OR, 0.39; 95% CI, 0.16-0.94), 대상 환자 수가 적어서 향후 두 치료의 재출혈 예방효과를 비교하는 전향연구가 필요하다.<sup>155,158,183</sup> 국내에서 시행된 한 후향연구를 보면, EVO가 EVL에 비해 1년 재출혈률(3.6% vs. 30.8%,  $P=0.004$ )과 사망률(5% vs. 22%,  $P=0.05$ )

에서 유의한 효과를 보였다.<sup>140</sup> GOV1에서 EVO와 TIPS를 비교한 연구에서는 EVO보다 TIPS를 시행한 경우에 유의하게 재출혈률이 낮았으나(65% vs. 21%,  $P < 0.02$ ),<sup>190</sup> 이 연구 하나만으로 결론을 내리기 어렵다. 위신장단락이 동반된 경우에는 BRTO나 PARTO도 고려해 볼 수 있으나 GOV1 환자에서 이러한 시술의 재출혈 예방에 대한 근거는 아직 부족하다.<sup>173,191</sup>

위바다정맥류(GOV2, IGV1)에서 EVO 후 위정맥류 재출혈과 연관된 유일한 인자는 정맥류의 크기(F3)이며 비선택적 베타차단제 사용 여부는 재출혈 예방과 유의한 연관이 없었다.<sup>192</sup> 정맥류가 소실될 때까지 반복적으로 EVO를 시행한 군과 비선택적 베타차단제만 단독투여한 군을 비교한 무작위 연구에서는 EVO군이 비선택적 베타차단제군에 비해 재출혈률이 유의하게 낮았다(10% vs. 44%,  $P = 0.004$ ).<sup>193</sup> EVO 단독군과 EVO 후 비선택적 베타차단제를 추가로 병용투여한 군에서 재출혈률(54% vs. 47%,  $P = 0.609$ )과 사망률(42% vs. 47%,  $P = 0.766$ )의 차이는 없었다.<sup>194</sup> 따라서 위바다정맥류 출혈에서 비선택적 베타차단제는 재출혈 예방을 위한 목적으로 권고하기는 어렵다. 그러나 비선택적 베타차단제의 특별한 금기증이 없는 간경변증 환자에서는 비대상성으로 진행하는 것을 막고 사망률을 낮추기 위한 목적으로 임상적 판단에 따라 약물을 추가하는 것을 고려해 볼 수 있다.<sup>47</sup> EVO 후 재출혈 예방을 위해 반복적으로 EVO를 시행하는 것과 TIPS 혹은 BRTO를 비교한 임상연구는 부족하다. 소규모 무작위 연구에서는 GOV2 출혈 환자에서 EVO를 4주마다 반복적으로 시행한 군과 TIPS만 시행한 군을 비교하였는데 두 군 간의 재출혈률의 차이는 없었다(16% vs. 0%,  $P > 0.05$ ).<sup>190</sup> 다른 후향연구에서도 두 치료 간에 재출혈률의 차이는 없었으나 오히려 TIPS에서 합병증 발생률이 더 높았다.<sup>161</sup> BRTO와 TIPS를 비교한 메타연구에서는 BRTO (7.4%)가 TIPS (22.8%)에 비해 유의하게 낮은 재출혈률을 보였다(OR, 0.27; 95% CI, 0.09-0.81).<sup>186</sup> GOV2 환자에서 동반된 식도정맥류에 대한 치료는 위정맥류 치료와 동시에 또는 위정맥류 치료가 완료된 후 순차적으로 시행할 수 있으며 앞서 언급한 식도정맥류 치료 지침과 동일하게 시행한다.

**권 고 사 항**

1. 위 소만으로 확진된 정맥류(GOV1) 재출혈 예방을 위해 남아있는 위정맥류에 대해서는 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) 또는 내시경 정맥류 결찰술(EVL)을 시행할 수 있다. (B2)
2. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 치료 후 남아있거나 재발한 위정맥류에 대해 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) 또는 역행 경정맥 폐쇄술(BRTO 혹은 PARTO)을 시행할 수 있다. (B2) 접근 가능한 위신장단락이 동반되어 있지 않거나 난치성 복수나 흉수 등 조절되지 않는 문맥압 항진증이 동반된 경우 경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)을 시행할 수 있다. (B2)



GOV, gastroesophageal varices; IGV, isolated gastric varices; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; RTO, retrograde transvenous obliteration

그림 3. 위·식도정맥류 출혈 치료 및 재출혈 예방

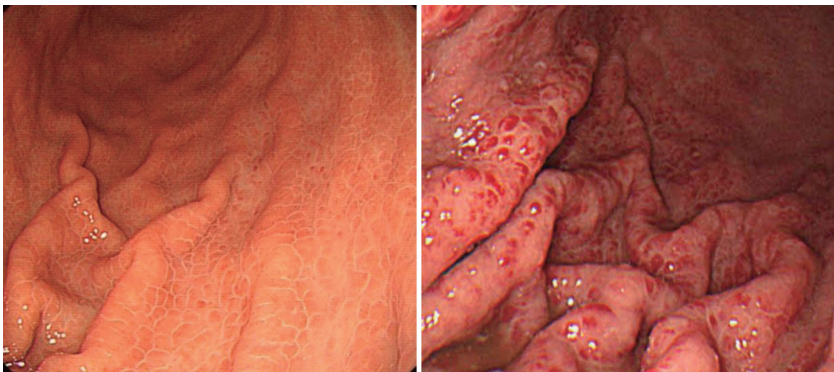
## 기타 정맥류 출혈

간경변증에서 위와 식도를 제외한 부위에서의 정맥류 출혈은 매우 드물고 정립된 치료 가이드라인이 없다. 흔하게 발견되는 위치는 직장, 십이지장 및 수술 후의 위 등이다. 치료는 정맥류의 혈관 공급을 고려하여 내시경 검사자, 중재 방사선 의사 및 외과의 다분야 접근법을 이용한다. EVO, BRTO, PARTO, TIPS, 코일 삽입법 등을 사용할 수 있다.<sup>195</sup>

## 문맥압항진 위병증

### 1. 정의 및 진단

간경변증에서 문맥압항진 위병증에 의한 출혈 빈도는 높지 않지만, 일부 환자의 경우 만성 출혈로 인한 철결핍성 빈혈과 반복적인 수혈로 삶의 질이 떨어질 수 있다.<sup>196,197</sup> 문맥압항진증 환자의 내시경 검사에서 모자이크 형태의 위점막 변화가 관찰되면 문맥압항진 위병증으로 진단한다.<sup>198-200</sup> 위점막 변화만 관찰되면 경증으로 진단하며, 위점막 변화 소견과 함께 적색 또는 흑갈색 점성 변화가 같이 나타나면 중증으로 진단한다(그림 4).<sup>30</sup> 중증 문맥압항진 위병증은 경증에 비해 만성



경증 문맥압항진 위병증

중증 문맥압항진 위병증

그림 4. 문맥압항진 위병증의 분류

출혈을 더 잘 일으킨다.<sup>201</sup>

문맥압항진 위병증은 문맥압항진증과 연관되어 위저부와 체부의 위점막 변화를 보이는 반면, 위전정부에 수박모양의 혈관 확장(watermelon stomach)을 보이는 위전정부 혈관확장증(gastric antral vascular ectasia) 환자의 30% 정도에서 문맥압항진증이 동반되어 있으나 문맥압항진증이 발생에 관여하는지는 확실하지 않다. 위전정부 혈관확장증은 섬유소 혈전(fibrin thrombi)과 고유층(lamina propria)의 섬유근육과다형성(fibromuscular hyperplasia)을 동반한 확장된 혈관소견을 보인다.<sup>202</sup>

## 2. 문맥압항진 위병증의 치료

문맥압항진 위병증으로 발생하는 출혈의 치료는 문맥압 항진증을 낮추는 것이며 비선택 베타차단제, 혈관수축제, TIPS 등을 사용한다.<sup>203,204</sup> 활동성 출혈이 있는 경우 내시경 지혈술을 사용할 수 있으며, argon plasma coagulation의 경우 대부분이 지혈을 보였다. 이와 더불어 철분제도 함께 복용하도록 한다.<sup>205</sup>

### 권 고 사 항

1. 문맥압항진 위병증으로 만성 출혈이 있는 경우 비선택적 베타차단제 투여를 고려한다. (B1)

## References

1. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-1193.
2. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007;65:82-88.
3. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S121-S131.
4. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:458-461.
5. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G980-G987.
6. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
7. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
8. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
9. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001;49:682-685.
10. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévvy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-659.
11. Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014;60:954-963.
12. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560-567.
13. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014;146:412-419.e3.
14. Kim YD, Cheon GJ, Kim MY, Suk KT, Baik SK, Kim DJ. Changes in the clinical outcomes of variceal bleeding in cirrhotic patients: a 10-year experience in gangwon province, South Korea. *Gut Liver* 2012;6:476-481.

15. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-954.
16. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
17. Bedossa P, Dargatzis D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
18. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
19. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):15-20.
20. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
21. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
22. Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, Christoffersen P. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1984;4:699-703.
23. van Leeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. *Gut* 1990;31:339-343.
24. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
25. Rinella ME, Sanyal AJ. NAFLD in 2014: genetics, diagnostics and therapeutic advances in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:65-66.
26. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
27. Augustin S, Pons M, Maurice JB, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1980-1988.
28. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016;65:899-905.
29. Lee HA, Kim SU, Seo YS, et al. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2019;39:1071-1079.
30. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-852.
31. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal

- bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880.
32. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992;15:256-261.
  33. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27:213-218.
  34. Pockros PJ, Hamzeh FM, Martin P, et al. Histologic outcomes in hepatitis C-infected patients with varying degrees of virologic response to interferon-based treatments. *Hepatology* 2010;52:1193-1200.
  35. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
  36. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-2076.
  37. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al. Effects of eradicating hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis differ with stage of portal hypertension. *Gastroenterology* 2016;151:130-139.e2.
  38. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2011;16:677-684.
  39. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017;153:1273-1283.e1.
  40. Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476-484.
  41. Sarin SK, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Kumar A. Early primary prophylaxis with beta-blockers does not prevent the growth of small esophageal varices in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2013;7:248-256.
  42. Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3100-3108.
  43. Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2017;66:1838-1843.
  44. Kim SG, Kim TY, Sohn JH, et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1582-1590.
  45. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
  46. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Natural history of cirrhotic patients with small

- esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:503-508.
47. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.
  48. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
  49. Pagliaro L, D'Amico G, Sørensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
  50. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2842-2848; quiz 2841, 2849.
  51. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011;25:147-155.
  52. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347-361.
  53. De BK, Das D, Sen S, et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:183-189.
  54. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti- $\alpha_1$ -adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:79-83.
  55. Banares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1367-1373.
  56. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-733.
  57. Shah HA, Azam Z, Rauf J, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014;60:757-764.
  58. Abd ElRahim AY, Fouad R, Khairy M, et al. Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatol Int* 2018;12:75-82.
  59. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804.
  60. Bonilha DQ, Lenz L, Correia LM, et al. Propranolol associated with endoscopic band ligation reduces recurrence of esophageal varices for primary prophylaxis of variceal bleeding: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:84-90.
  61. Lo GH, Chen WC, Wang HM, Lee CC. Controlled trial of ligation plus nadolol versus

- nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology* 2010;52:230-237.
62. Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, Popescu I. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2006;53:552-557.
  63. Sharma M, Singh S, Desai V, et al. Comparison of therapies for primary prevention of esophageal variceal bleeding: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2019;69:1657-1675.
  64. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1632-1639.
  65. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002;123:735-744.
  66. Garc í a-Pag ā n JC, Morillas R, Bañares R, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-1266.
  67. Minano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:681-695.
  68. Lebrech D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:403-410.
  69. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001;34:1096-1102.
  70. Serste T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-1022.
  71. Serste T, Francoz C, Durand F, 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.
  72. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, 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.e1.
  73. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64:1111-1119.
  74. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology* 2016;63:1968-1976.
  75. Madsen BS, Nielsen KF, Fialla AD, Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: dose of beta blockers matters. *J Hepatol* 2016;64:1455-1456.
  76. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005;41:588-594.

77. Boo GB, Oh JC, Lee BJ, et al. The effect of proton pump inhibitor on healing of post-esophageal variceal ligation ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:232-240.
78. Kang SH, Yim HJ, Kim SY, et al. Proton pump inhibitor therapy is associated with reduction of early bleeding risk after prophylactic endoscopic variceal band ligation: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2903.
79. 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.
80. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017;152:134-141.
81. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:422-427.
82. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014;80:221-227.
83. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
84. Castaneda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-825.
85. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123-1130.
86. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47:1604-1614.
87. Bernard B, Grangier 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.
88. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509-518.
89. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on Child-Pugh class, and effects of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1189-1196.e2.
90. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056; quiz 1285.
91. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1267-1278.
92. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002147.

93. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18:1-21.
94. Sol à E, Lens S, Guevara M, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology* 2010;52:1783-1790.
95. Hashizume M, Ohta M, Ueno K, Tanoue K, Kitano S, Sugimachi K. Endoscopic ligation of esophageal varices compared with injection sclerotherapy: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1993;39:123-126.
96. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995;22:466-471.
97. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
98. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:1101-1104.
99. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-1532.
100. Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:2534-2541.
101. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1294-1299.
102. Chen PH, Chen WC, Hou MC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *J Hepatol* 2012;57:1207-1213.
103. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793-801.
104. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-2379.
105. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1074-1080.
106. Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M, et al. Early application of haemostatic powder added to standard management for oesophagogastric variceal bleeding: a randomised trial. *Gut* 2019;68:844-853.
107. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
108. Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic

- portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
109. Pan ē s J, Ter ē s J, Bosch J, Rod ē s J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988;33:454-459.
  110. Ter ē s J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rod ē s J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978;75:566-569.
  111. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5:113-126.
  112. Escorsell Ā, Pavel O, C ā rdenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:1957-1967.
  113. Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 1984;4:355-358.
  114. Garden OJ, Mills PR, Birnie GG, Murray GD, Carter DC. Propranolol in the prevention of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients. A controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:185-190.
  115. Colombo M, de Franchis R, Tommasini M, Sangiovanni A, Dioguardi N. Beta-blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1989;9:433-438.
  116. Garc ĩ a-Pag ā n JC, Feu F, Bosch J, Rod ē s J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-873.
  117. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-1245.
  118. Cheung J, Zeman M, van Zanten SV, Tandon P. Systematic review: secondary prevention with band ligation, pharmacotherapy or combination therapy after bleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:577-588.
  119. Ding SH, Liu J, Wang JP. Efficacy of beta-adrenergic blocker plus 5-isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation for prophylaxis of esophageal variceal rebleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15:2151-2155.
  120. Lo GH, Chen WC, Lin CK, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology* 2008;48:580-587.
  121. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32:461-465.
  122. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hern ā ndez E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41:572-578.

123. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-122.
124. Ravipati M, Katragadda S, Swaminathan PD, Molnar J, Zarling E. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2009;70:658-664.e5.
125. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014;34:823-833.
126. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *J Hepatol* 2014;61:1014-1019.
127. Lo GH, Chen WC, Wang HM, Yu HC. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1681-1687.
128. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624.
129. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660-668.e1.
130. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy +  $\beta$ -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016;63:581-589.
131. Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Disease. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386-400.
132. Henderson JM. Salvage therapies for refractory variceal hemorrhage. *Clin Liver Dis* 2001;5:709-725.
133. Kawaoka T, Takahashi S, Aikata H, et al. Beneficial effects of living-donor liver transplantation on esophageal varices. *J Gastroenterol* 2008;43:982-989.
134. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-1349.
135. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-663.
136. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc* 1997;46:8-14.
137. Kim T, Shijo H, Kokawa H, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997;25:307-312.
138. Lee CH, Lee JH, Choi YS, et al. Natural history of gastric varices and risk factors for bleeding. *Korean J Hepatol* 2008;14:331-341.

139. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:26-29.
140. Park SW, Seo YS, Lee HA, et al. Changes in cardiac varices and their clinical significance after eradication of esophageal varices by band ligation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:2198163.
141. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161-1167.
142. Park JK, Saab S, Kee ST, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) for treatment of gastric varices: review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1543-1553.
143. Gwon DI, Ko GY, Yoon HK, et al. Gastric varices and hepatic encephalopathy: treatment with vascular plug and gelatin sponge-assisted retrograde transvenous obliteration--a primary report. *Radiology* 2013;268:281-287.
144. Gwon DI, Kim YH, Ko GY, et al. Vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy: a prospective multicenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1589-1595.
145. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004;126:1175-1189.
146. Thakeb F, Salem SA, Abdallah M, el Batanouny M. Endoscopic diagnosis of gastric varices. *Endoscopy* 1994;26:287-291.
147. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015;64:1680-1704.
148. Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic diagnosis and therapy in gastroesophageal variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:491-507.
149. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002;131(1 Suppl):S176-S181.
150. Kim JW, Baik SK, Kim KH, et al. Effect of endoscopic sclerotherapy using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with gastric variceal bleeding. *Korean J Hepatol* 2006;12:394-403.
151. Paik CN, Kim SW, Lee IS, et al. The therapeutic effect of cyanoacrylate on gastric variceal bleeding and factors related to clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:916-922.
152. Jun CH, Kim KR, Yoon JH, et al. Clinical outcomes of gastric variceal obliteration using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with acute gastric variceal hemorrhage. *Korean J Intern Med* 2014;29:437-444.
153. Lee HA, Chang JM, Goh HG, et al. Prognosis of patients with gastric variceal bleeding after endoscopic variceal obturation according to the type of varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:211-217.
154. Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol*

- 2018;24:20-42.
155. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006;43:690-697.
  156. El Amin H, Abdel Baky L, Sayed Z, et al. A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. *Trop Gastroenterol* 2010;31:279-284.
  157. Lo GH, Lin CW, Perng DS, et al. A retrospective comparative study of histoacryl injection and banding ligation in the treatment of acute type 1 gastric variceal hemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1198-1204.
  158. Cales P, Masliah C, Bernard B, et al. Early administration of vaptotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001;344:23-28.
  159. Lo GH, Lai KH. Is endoscopic ligation therapy with large detachable snares and elastic bands really safe and effective? *Gastrointest Endosc* 2003;57:438-439; author reply 439-440.
  160. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE.. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2688-2693.
  161. Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:881-887.
  162. Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998;114:981-987.
  163. Barange K, Peron JM, Imani K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. *Hepatology* 1999;30:1139-1143.
  164. Sahagun G, Benner KG, Saxon R, et al. Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1444-1452.
  165. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996;111:138-146.
  166. Stanley AJ, Jalan R, Ireland HM, Redhead DN, Bouchier IA, Hayes PC. A comparison between gastric and oesophageal variceal haemorrhage treated with transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:171-176.
  167. Barrio J, Ripoll C, Bañares R, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005;55:120-124.
  168. Wang Q, Lv Y, Bai M, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal

- rebleeding. *J Hepatol* 2017;67:508-516.
169. Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007;41 Suppl 3:S344-S351.
  170. Kanagawa H, Mima S, Kouyama H, Gotoh K, Uchida T, Okuda K. Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:51-58.
  171. Chu HH, Kim M, Kim HC, Lee JH, Jae HJ, Chung JW. Long-term outcomes of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices: a comparison of ethanalamine oleate and sodium tetradecyl sulfate. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:578-586.
  172. Imai Y, Nakazawa M, Ando S, Sugawara K, Mochida S. Long-term outcome of 154 patients receiving balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1844-1850.
  173. Jang SY, Kim GH, Park SY, et al. Clinical outcomes of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric variceal hemorrhage in Korean patients with liver cirrhosis: a retrospective multicenter study. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:368-374.
  174. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD002907.
  175. Besson I, Ingrand P, Person B, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995;333:555-560.
  176. Zuberi BF, Baloch Q. Comparison of endoscopic variceal sclerotherapy alone and in combination with octreotide in controlling acute variceal hemorrhage and early rebleeding in patients with low-risk cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:768-771.
  177. Henry Z, Uppal D, Saad W, Caldwell S. Gastric and ectopic varices. *Clin Liver Dis* 2014;18:371-388.
  178. Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD010180.
  179. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988;95:434-440.
  180. Saad WE. Vascular anatomy and the morphologic and hemodynamic classifications of gastric varices and spontaneous portosystemic shunts relevant to the BRTO procedure. *Tech Vasc Interv Radiol* 2013;16:60-100.
  181. Maruyama H, Okugawa H, Yoshizumi H, Kobayashi S, Yokosuka O. Hemodynamic features of gastorenal shunt: a Doppler study in cirrhotic patients with gastric fundal varices. *Acad Radiol* 2008;15:1148-1154.
  182. Kim MY, Um SH, Baik SK, et al. Clinical features and outcomes of gastric variceal bleeding: retrospective Korean multicenter data. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:36-44.

183. Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate injection versus band ligation in the endoscopic management of acute gastric variceal bleeding: meta-analysis of randomized, controlled studies based on the PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1725.
184. Choi YH, Yoon CJ, Park JH, Chung JW, Kwon JW, Choi GM. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding: its feasibility compared with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Korean J Radiol* 2003;4:109-116.
185. Sabri SS, Abi-Jaoudeh N, Swee W, et al. Short-term rebleeding rates for isolated gastric varices managed by transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:355-361.
186. Wang YB, Zhang JY, Gong JP, Zhang F, Zhao Y. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of gastric varices due to portal hypertension: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:727-733.
187. Gimm G, Chang Y, Kim HC, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of gastric variceal bleeding. *Gut Liver* 2018;12:704-713.
188. Hong CH, Kim HJ, Park JH, et al. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:372-378.
189. Kim KR, Jun CH, Cho KM, et al. Can proton pump inhibitors reduce rebleeding following Histoacryl sclerotherapy for gastric variceal hemorrhage? *Korean J Intern Med* 2015;30:593-601.
190. Lo GH, Liang HL, Chen WC, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679-685.
191. Ninoi T, Nishida N, Kaminou T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastrorenal shunt: long-term follow-up in 78 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1340-1346.
192. Wu CY, Yeh HZ, Chen GH. Pharmacologic efficacy in gastric variceal rebleeding and survival: including multivariate analysis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:127-132.
193. Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010;59:729-735.
194. Hung HH, Chang CJ, Hou MC, et al. Efficacy of non-selective  $\beta$ -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:1025-1032.
195. Norton ID, Andrews JC, Kamath PS. Management of ectopic varices. *Hepatology* 1998;28:1154-1158.
196. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *The New Italian Endoscopic Club for the*

- study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology* 2000;119:181-187.
197. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990;99:1558-1564.
  198. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol* 1994;21:461-467.
  199. Zardi EM, Ghittoni G, Margiotta D, Viera FT, Di Matteo F, Rossi S. Portal hypertensive gastropathy in cirrhotics without varices: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:91-96.
  200. Choe WH. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:186-191.
  201. Kim MY, Choi H, Baik SK, et al. Portal hypertensive gastropathy: correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3561-3567.
  202. Patwardhan VR, Cardenas A. Review article: the management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:354-362.
  203. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:973-979.
  204. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:905-911.
  205. P é rez-Ayuso RM, Piqu é JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-1434.

 III.

## 간성뇌증

Korean Association for the Study of the Liver

간성뇌증은 전체 간경변증 환자의 10% 이상에서 발생하며 삶의 질을 저하시키는 중요한 합병증이다.<sup>1</sup> 일단 발생하게 되면 개인뿐만 아니라 사회경제적으로도 많은 손실을 가져올 수 있기 때문에 예방적 치료가 중요하다. 그러나 간성뇌증 발생에 관여하는 병태생리학적 요인이나 발생을 예측할 수 있는 표지자 등이 아직 충분히 밝혀져 있지 않기 때문에 간성뇌증의 진단이나 분류, 치료 반응을 평가하는데 표준화된 방침이 없어 이에 대한 정립이 필요하다. 특히, 간성뇌증 환자의 삶의 질 평가와 운동 및 식이 교육은 임상적으로 중요하며, 이에 대한 적극적인 적용이 필요하다.

## 간성뇌증 정의

간성뇌증은 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식 또는 지남력 장애 및 각종 신경학적 이상을 특징으로 하는 신경정신학적 증후군(neuropsychiatric syndrome)이다.<sup>2-4</sup> 임상적으로 지남력 장애(disorientation) 또는 퍼덕떨림(flapping tremor, asterixis)이 나타나는 경우를 현성 간성뇌증(overt hepatic encephalopathy)으로 정의한다(표 1). 불현성 간성뇌증(covert encephalopathy)은 임상적으로 인지장애 징후 없이 정신측정학적 또는 신경생리학적 검사 이상만 나타나는 최소 간성뇌증(minimal hepatic encephalopathy)과 West-Haven criteria 1단계(지남력은 유지되어 있으나 경미한 인지 또는 행동 변화를 보이는 상태)의 간성뇌증을 포함한다.<sup>5</sup> 간성뇌증은 전체 간경변증 환자의 10-14%, 비대상성 간경변증 환자의 16-21%에서 발생한

다고 알려져 있다.<sup>1,6</sup> 우리나라에서는 B형간염 관련 비대상성 간경변증 환자 중 3-8%,<sup>7</sup> 응급실 내원 간경변증 환자의 20% 이상이 간성뇌증을 동반하고 있는 것으로 보고되어 있다.<sup>8</sup>

간성뇌증은 기저 간질환, 임상경과, 유발인자 유무, 신경학적 증상의 중증도에 따라 아래와 같이 구분할 수 있다.<sup>4</sup> 기저 간질환에 따라, 급성 간부전에 의한 경우, 문맥-전신순환 우회로에 의한 경우, 그리고 만성 간질환에 의한 문맥압 상승 등 세 가지로 나눈다. 만성 간질환에 의한 문맥압 상승과 연관된 간성뇌증은 신경학적 증상의 지속 기간 및 양상에 따라 다시 간헐적(episodic), 반복적(recurrent), 지속적(persistent) 간성뇌증으로 나눈다. 간헐적 간성뇌증은 증상이 수시간에서 수일간 지속되나 더 이상 지속되지 않는 유형이다. 현성 간성뇌증이 1년에 2회 이상 발생하면 반복적 간성뇌증으로 분류할 수 있다. 지속적 간성뇌증은 행동 변화가 완전히 회복되지 않고 지속되는 경우로 현성 간성뇌증의 재발로 이어질 가능성이 높다. 유발인자에 따라서는 위장관 출혈, 요독증, 항정신성약제 사용, 이뇨제 사용, 단백질 과다 섭취, 감염, 변비, 탈수, 전해질 불균형 등의 유발인자가 있는 유발(precipitated) 간성뇌증, 유발인자가 없는 자발(spontaneous) 간성뇌증으로 나눌 수 있다. 신경학적 증상의 중증도는 West-Haven criteria에 따라 분류한다(표 1).<sup>5</sup>

표 1. 간성뇌증의 정의 및 분류

분류	단계	임상양상	특징
불현성 (covert)	최소 (minimal)	임상적으로 인지장애 징후 없음 정신측정학적/신경생리학적 검사에서만 이상소견 확인	도구를 이용한 인지기능 검사 에서만 이상소견을 보임
	1	지남력은 유지되어 있으나 경미한 인지 또는 행동 변화를 보이는 상태 행복감 또는 불안감, 집중 시간 감소, 수면 행동의 변화	경미한 임상증상을 보이나 진단의 재현성이 떨어짐
현성 (overt)	2	지남력 장애(disorientation, 특히 시간 지남력 장애), 퍼덕떨림(flapping tremor, asterix), 기면(lethargy), 성격의 변화, 부적절한 행동	지남력 장애와 퍼덕떨림이 가장 특징적임. 임상증상이 비 교적 재현성 있게 나타남
	3	공간 지남력 장애, 졸림(somnolence), 반혼수(semi-coma), 혼란(confusion) 상태	근육 강직이나 간대(clonus), 반사항진(hyperreflexia)
	4	모든 자극에 반응이 없는 상태	혼수(coma)

## 간성뇌증 진단

### 1. 임상증상

간성뇌증은 인지기능 검사 없이는 인지기능 손상을 알 수 없는 최소 간성뇌증부터 증상만으로 인지기능 손상을 쉽게 알 수 있는 현성 간성뇌증을 포함한 광범위한 임상양상을 보인다. 간성뇌증이 진행함에 따라 성격의 변화, 무관심, 불안, 초조 등의 증세를 나타내며, 수면의 질과 삶의 질을 감소시킨다.<sup>9</sup> 일부 환자에서 근육의 긴장 증가, 과잉반응 및 바빈스키 양성반응을 동반할 수 있으나 발작(seizure)이 동반되는 경우는 드물다.<sup>10,11</sup> 퍼덕떨림은 현성 간성뇌증의 초기 또는 중기에 흔하게 나타나는 증상이며, 손가락을 벌리면서 손목을 과신전시키는 동작 등에 의하여 발생하는 여러 근육들의 긴장도 부조화로 나타나는 손 떨림 현상이다.

### 2. 중증도 분류

간성뇌증의 중증도는 West-Haven criteria와 Glasgow Coma Scale을 이용하여 분류하며,<sup>2</sup> 주로 West-Haven criteria를 기본 진단 기준으로 사용한다. 그러나 주관적인 부분이 많아 관찰자마다 편차가 크고 임상에서 움직임 저하, 운동 신경 저하, 주의력 결핍 등과 같은 1단계(grade 1)의 간성뇌증을 진단하는데 어려움이 있다. 이러한 이유로 최근에는 최소 간성뇌증과 1단계 간성뇌증을 함께 불현성(covert) 간성뇌증으로 분류한다(표 1).<sup>12</sup> 또한 International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN)에서는 지남력 장애 또는 퍼덕떨림이 시작되는 시점을 현성 간성뇌증으로 정의하고 있다.<sup>13</sup>

### 3. 감별진단

간성뇌증은 인지기능 이상을 동반할 수 있는 뇌출혈 및 부종 등과 같은 뇌의 기질적인 질환과 감별이 필요하다. 또한 약물 남용, 알코올 중독, 저나트륨혈증 및 정신과적인 질환과도 감별을 해야한다. 특히, 만성 음주자의 경우 음주와 관련된 다른 신경학적 질환과 감별이 어려운 경우도 있다. 장기간 음주를 하는 환자에서

티아민의 결핍에 의하여 발생하는 Korsakoff 증후군은 선행성 건망증, 단어기억 감소 등의 증상을 특징으로 하며,<sup>14</sup> Wernicke 뇌병증은 기억장애 이외에 안구 운동마비, 주시에 의하여 유도되는 안구진탕 및 보행실조를 특징으로 한다.<sup>15</sup> 알코올 금단에 의한 진전 섬망도 간성뇌증과 감별이 필요한데, 알코올 금단에 의한 섬망의 경우 심장박동이 증가하고 식은 땀을 흘리며, 고성을 지르거나, 거칠고 반복적인 진전을 보이는 점이 특징이다.<sup>16</sup> 급성으로 발생한 저나트륨혈증, 저혈당 또는 대사성 알칼리증의 경우도 간성뇌증과 비슷한 증상을 보일 수 있어 감별진단이 필요하다.<sup>17</sup> 특히, 저나트륨혈증은 간성뇌증과 매우 비슷한 증상을 나타내며, 저나트륨혈증 자체가 간성뇌증을 유발할 수 있어 감별진단에 주의가 필요하다.<sup>18</sup> 경막하혈종(subdural hematoma)도 간성뇌증과 비슷한 증상을 보일 수 있어 감별이 필요한데, 경막하혈종의 경우 한쪽 마비 등의 신경학적 증상을 동반하는 경우가 보다 흔하다. 뇌염(encephalitis)의 경우 두통, 발열, 구토 및 목이 뻣뻣한 증상이 동반되는 경우가 많으나 증상이 뚜렷하지 않고 기면, 졸립 및 의식 저하를 동반할 수 있어 감별진단이 필요하다. 치매의 경우 비교적 증상이 서서히 나타나는 경우가 많으며, 알코올성 치매의 경우 최근에 발생한 사건을 기억하지 못하는 증상과 함께 전두엽의 손상으로 인하여 폭력적인 성향을 나타내는 경우가 많다.<sup>19</sup>

#### 4. 진단 검사

현성 간성뇌증은 임상적인 증상만으로 진단이 가능하지만 인지기능 이상을 유발할 수 있는 다른 질환을 배제해야 한다. 뇌 전산화단층촬영과 뇌 자기공명영상은 두개내 출혈 등 기질적인 뇌질환으로 인한 정신신경학적 이상을 감별하는데 도움이 된다.<sup>20</sup> 간경변증 환자에서 뇌출혈의 위험도가 5배 정도 높기 때문에 임상적으로 뇌의 기질적인 병변이 의심이 되는 경우 뇌 전산화단층촬영 또는 자기공명영상 검사를 시행할 수 있다.<sup>21</sup> 특히 뇌 자기공명영상은 급성 간부전이 의심되는 경우 두통, 구토 등의 비특이적인 증상이 뇌부종과 연관된 간성뇌증을 진단하는데 도움이 된다.<sup>20</sup> 뇌 자기공명영상 T1 강조영상에서 기저핵(basal ganglia)의 신호증가가 흔하게 관찰되지만 이러한 변화는 간성뇌증을 진단하는데 있어 민감도나 특이도가 높지 않다.<sup>22</sup>

간성뇌증의 진단이 어려운 경우 신경생리검사 또는 신경심리검사를 함께 진행할 수 있다. 간성뇌증에서 뇌파검사 시, 특징적으로 느린 삼상파(slow triphasic wave)가 관찰된다.<sup>23</sup> 느린 삼상파는 양측성 동기화를 보이는 양쪽 전두엽의 전반적인 주기적인 파형으로, 종종 느린 배경파(background activity)를 동반하며 주로 2-3단계의 간성뇌증에서 나타나지만 혼수상태가 되면 사라진다.<sup>20,24</sup> 일단 느린 삼상파가 발생하면 임상 경과는 매우 좋지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>25</sup> 최근 연구에서 현성 간성뇌증 환자에서 뇌파 변동의 감소는 간성뇌증의 중증도와 연관성을 보였다.<sup>26</sup> 뇌간청각유발전위 검사(brainstem auditory evoked potential test)는 불현성 간성뇌증을 진단하는데 민감하다고 알려져 있다.<sup>21,22,27</sup> 불현성 간성뇌증을 동반한 간경변증 환자는 뇌간청각유발전위 검사에서 청신경에서 중뇌까지 전도시간 지연(I-V latency) 및 뇌교에서 중뇌까지의 전도시간 지연(III-V latency)을 나타낸다. 또한 뇌간청각유발전위 검사 이상소견이 관찰되는 경우 향후 현성 간성뇌증 발생 위험이 높아진다고 알려져 있다.<sup>21</sup> 한편 대뇌피질청각유발전위 검사를 이용한 연구에서 간성뇌증 환자의 N200 latency가 증가되었다.<sup>28</sup> 그러나 뇌파검사만으로 간성뇌증을 진단할 수는 없으며, 간성뇌증의 진단 및 예후에 있어 유발전위 뇌파검사의 유용성에 대한 추가 연구가 필요하다.

## 5. 혈중 암모니아

정맥혈 암모니아는 간성뇌증의 정도와 비례하지 않고 예후와도 연관성은 없다.<sup>29</sup> 암모니아의 대사는 간 이외에 콩팥, 근육, 뇌, 장 등 여러 장기에 의하여 크게 영향을 받는다.<sup>30</sup> 그러나 반복적인 암모니아 농도의 측정은 치료 효과를 판정하는데 도움이 될 수 있다.<sup>30,31</sup> 현성 간성뇌증이 의심되는 환자에서 정상 암모니아 농도를 보이는 경우 다른 질환과 감별진단에 주의가 필요하다.<sup>29</sup> 암모니아 농도 측정에 있어 정맥혈, 동맥혈 또는 혈장을 이용하는 다양한 방법이 있으며, 측정 방법에 따라 정상 범위가 달라지므로 측정방법에 맞는 참고치를 이용한다. 동맥혈 암모니아 가스 분압이 간성뇌증 환자에서 신경생리검사 결과 및 혈액-뇌 장벽에서의 암모니아 농도와 밀접한 연관이 있을 것으로 생각되나 임상적 유용성에 대해서는 추가 연구가 필요하다.<sup>32</sup> 다른 혈중 표지자로 일부 연구에서 간성뇌

증 환자에서 혈중 S100 $\beta$  농도가 증가되어 있으며, 인지기능검사 결과와 비례하였다.<sup>33</sup>

### 권 고 사 항

1. 현성 간성뇌증은 인지기능 손상을 유발할 수 있는 다른 질환을 먼저 배제해야 하며 임상 증상으로 진단한다. (A1)
2. 간성뇌증은 증상만으로 진단이 가능한 현성 간성뇌증과 인지기능 검사가 필요한 불현성 간성뇌증으로 분류한다. (B1)
3. 간성뇌증이 의심되는 환자에서 인지기능 손상을 유발할 수 있는 다른 질환을 배제하기 위하여 뇌 자기공명영상 등 영상검사 또는 신경(생리)검사를 시행할 수 있다. (B2)
4. 정맥혈 암모니아는 간성뇌증의 정도와 비례하지 않고 예후와도 연관성이 없다. (A1) 그러나 간성뇌증이 의심되는 환자에서 정상 암모니아 농도를 보이는 경우 다른 질환과의 감별이 필요하다. (B1)

## 간성뇌증 치료

### 1. 치료 목표

간성뇌증의 치료 목표는 1) 의식장애로 인한 이차적 신체손상을 예방하고 환자의 의식상태를 정상화시키며, 2) 재발을 예방하여 사회경제적 손실을 줄이고, 3) 환자의 예후와 삶의 질을 개선하는 것이다. 이를 위해 의식 장애에 의한 낙상, 흡인성 폐렴 등으로 이차적 신체 손상이 발생하지 않도록 적절한 지지요법을 시행하여야 한다. 또한, 간성뇌증의 유발인자가 없는지 신속하게 확인하여 제거해야 하며, 간성뇌증의 주요 원인 물질로 생각되는 암모니아의 체내 생성을 막거나 제거하기 위한 약물을 사용하여 환자의 의식상태를 개선시키도록 한다.

### 2. 유발인자의 확인 및 제거

간성뇌증 환자의 80-90% 이상에서 유발인자가 확인되며,<sup>34</sup> 유발인자의 제거만으로 간성뇌증이 호전될 수 있으므로 이를 확인하고 신속하게 교정해야 한다.<sup>35</sup> 현재까지 알려진 간성뇌증의 유발인자 및 이에 대한 검사 및 처치는 표 2와 같다.

표 2. 간성뇌증의 유발인자 및 확인을 위한 유용한 검사와 치료

유발인자	유용한 검사법	치료
위장관 출혈	내시경, 일반혈액검사, 직장수지검사, 변잠혈검사	수혈, 내시경 및 방사선중재술, 혈관수축제
감염	일반혈액검사(백혈구 백분율), C-반응단백, 흉부 X-ray, 요검사 및 균배양검사, 혈액배양검사, 진단적 복수천자	항생제
변비	병력청취, 복부 X-ray	관장 또는 완하제
단백질 과다섭취	병력청취	단백질 섭취 제한
탈수	피부 탄력도, 혈압, 맥박수	이뇨제 중단 또는 감량, 알부민 투여 등 수액 요법
신기능장애	혈청 blood urea nitrogen, 혈청 creatinine, 혈청 cystatin C, 혈청 전해질	이뇨제 중단 또는 감량, 알부민 투여 등 수액 요법
저나트륨혈증	혈청 나트륨 농도	이뇨제 용량 조절 또는 중단, 수분섭취 제한
저칼륨혈증	혈청 칼륨 농도	이뇨제 용량 조절 또는 중단
Benzodiazepine	병력청취	약물 투여 중단, flumazenil 투여 고려
Opioid	병력청취	약물 투여 중단, naloxone 투여 고려
급성 간기능 악화	간기능 검사, 프로트롬빈 시간	보존적 치료, 간 이식 고려

국내 환자를 대상으로 한 보고에 따르면 위장관 출혈, 감염, 복수천자로 인한 탈수, 변비 등이 주요 유발인자였다.<sup>36,37</sup>

### 3. 현성 간성뇌증의 급성기 치료

#### 1) 비흡수성 이당류

현재 현성 간성뇌증의 일차치료로 가장 많이 사용되는 약물은 lactulose ( $\beta$ -galactosido-fructose) 또는 lactitol ( $\beta$ -galactoside sorbitol) 등 비흡수성 이당류(nonabsorbable disaccharide)로 70-90%의 환자에서 간성뇌증이 회복된다.<sup>12</sup> 이들의 작용기전은 대장에서 장내세균에 의해 acetic acid와 lactic acid 등 단쇄 유기산으로 분해되어 대장 내 pH를 낮춤으로써, 장내 암모니아 생성에 관여하는 요소생성 세균의 생존에 불리한 상황을 만들고 암모니아를 생성하지 않는 *Lactobacilli*를 증가시킨다. 또한, 암모니아( $\text{NH}_3$ )를 비흡수성 암모늄( $\text{NH}_4^+$ )

으로 전환시켜 암모니아의 대장에서의 흡수 감소와 혈류 및 뇌 내의 암모니아 농도를 감소시키며, 삼투성 설사를 유발하여 장에서 암모니아가 흡수되기 전에 배설시키는 역할을 한다.<sup>12,38</sup> 지금까지의 많은 임상연구 결과 및 낮은 치료비용 등을 감안할 때 간성뇌증의 일차치료로 비흡수성 이당류를 사용하는 것이 추천된다.<sup>4,35</sup> Uribe 등의 연구에 따르면, 등록된 초기 20명의 환자군에서 tap water 관장에 비해 lactitol 관장이 더 효과적으로 증상을 개선시켰으며(20% vs. 100%,  $P=0.0037$ ), lactulose 또는 lactitol 관장의 치료 반응률은 82.5%로 보고되었다.<sup>39</sup> 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 따르면, lactulose 또는 lactitol은 위약군에 비하여 간성뇌증의 증상 회복에 효과적이었으며(relative risk [RR], 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.46-0.84),<sup>40</sup> 최근의 연구도 유사한 결과를 보였다(RR, 0.63; 95% CI, 0.53-0.74).<sup>41</sup> 급성 간성뇌증이 발생하였을 때 경구투여가 가능한 경우에는 하루에 적어도 2회 이상 변을 볼 수 있을 때까지 lactulose 30-45 mL (20-30 g)를 1-2시간 간격으로 투여한다(표 3). Lactitol을 경구 복용하는 경우 67-100 g을 하루에 3회에 나눠서 복용한다.<sup>42</sup> 이후에는 하루에 2-3회 묽은 변을 볼 수 있도록 용량을 조절한다. 경구 섭취가 어려울 경우 비위관을 통해 투여 가능하다. 3단계 이상으로 간성뇌증이 심하거나 경구나 비위관으로 투여가 불가능한 경우 일반적으로 lactulose 300 mL와 물 700 mL를 섞어 관장을 시행하며,<sup>39,43,44</sup> 가능하면 관장액이 30분 이상 장내에 머물러 있도록 한다.<sup>38</sup> 의식이 호전될 때까지 6-8시간 간격으로 관장을 반복할 수 있다.<sup>35</sup>

## 2) 비흡수성 항생제

Rifaximin은 rifamycin의 유도체로서 장에서 거의 흡수되지 않아 장관 내에서 고농도로 유지되며 대변으로 배설될 때까지 활성화된 형태를 유지하는 항생제이다. 세균의 DNA-dependent RNA polymerase에 결합하여 RNA 합성을 억제하며 호기성 및 혐기성 그람 양성 및 음성균에 대한 광범위한 항균력을 보인다.<sup>38</sup> 간성뇌증의 치료에 있어 rifaximin의 긍정적 효과에 대해서는 여러 연구가 있다.<sup>37,45-47</sup> 급성기 간성뇌증에서 rifaximin의 일차치료제로서의 효과에 대해 현재까지 몇 개의 소규모 무작위 배정 연구가 진행되었으며, 이를 대상으로 한 메타분

석에서도 마찬가지로 rifaximin은 lactulose 또는 lactitol과 유사한 치료 효과를 보였다.<sup>45,47-50</sup> 또한, 무작위 배정 연구를 통해 rifaximin과 lactulose를 병합한 치료가 lactulose 단독치료에 비해 우수한 10일 내 간성뇌증 회복률(76% vs. 44%,  $P=0.004$ )과 짧은 재원 기간(5.8일 vs. 8.2일,  $P=0.001$ )을 보였다.<sup>51</sup> 하루 1,200 mg 까지 사용이 가능하고, 경구로 투여되어야 하므로 West-Haven criteria 3단계 이상의 심한 간성뇌증에서는 사용이 제한될 수 있다.<sup>38</sup>

그 외 neomycin과 metronidazole도 장에서 거의 흡수되지 않으면서 요소 생성 세균에 작용하여 장내 암모니아 생성을 감소시켜 간성뇌증을 호전시킬 수 있다.<sup>38</sup> Neomycin은 소장 흡수장애(intestinal malabsorption), 신독성(nephrotoxicity), 이독성(ototoxicity)을 유발할 수 있고, metronidazole은 말초신경장애(peripheral neuropathy) 등의 부작용을 일으킬 수 있어 최근에는 간성뇌증의 치료에 우선적으로 권장되지 않는다.<sup>4,35,52</sup>

### 3) L-ornithine-L-aspartate

Ornithine과 aspartate는 암모니아가 요소 및 글루타민 대사에 이용되는 중요한 기질로, 간성뇌증 환자에게 L-ornithine-L-aspartate (LOLA)를 투여하면 혈중 암모니아 농도가 감소하고 간성뇌증이 호전될 수 있다.<sup>38,53</sup> West-Haven criteria 1-2단계의 간성뇌증 환자들을 대상으로 한 대조연구에서 경정맥 LOLA는 위약군에 비해 number connection test A (NCT-A) 시간과 혈중 암모니아 수치를 더 효과적으로 감소시킬 수 있었다.<sup>54</sup> 최근 진행된 무작위 대조연구에 따르면, lactulose와 경정맥 LOLA 30 g/day로 치료하였을 경우 lactulose 단독치료에 비해 치료 1일부터 4일까지의 간성뇌증의 등급이 의미 있게 낮았으며(odds ratio [OR], 2.06-3.04), 더 빠른 증세 회복(1.92일 vs. 2.50일,  $P=0.002$ )을 보였다.<sup>55</sup>

경구 LOLA도 간성뇌증의 급성기 치료에서 NCT-A 시간과 혈중 암모니아 수치를 효과적으로 감소시켰다는 보고가 있으나,<sup>56,57</sup> 급성기 간성뇌증 치료의 유용성에 대해 추가 연구가 필요하다.<sup>53</sup>

#### 4) 분지쇄아미노산

간경변증 환자는 간실질의 파괴로 인해 당원 저장량이 감소하여 당원이 고갈되면서 포도당 신생에 필요한 단백 요구량이 증가하기 때문에 분해대사(catabolism)가 주로 나타난다. 말초조직에서의 valine, leucine, isoleucine과 같은 분지쇄아미노산(branched-chain amino acid) 흡수가 증가되어 혈중 분지쇄아미노산이 결핍되고 방향족아미노산(aromatic amino acid)은 증가하게 된다. 분지쇄아미노산은 간경변증 환자에서 분해대사를 막을 수 있는 에너지원으로 이용될 수 있으며, 혈액-뇌 장벽에서 간성뇌증의 유발과 관련된 다른 아민과 경쟁한다고 알려져 있다. 또한 분지쇄아미노산은 골격근 조직에서 암모니아 대사를 촉진시키는 glutamate의 원천으로서 암모니아의 해독작용에 기여한다.<sup>58,59</sup> 최근 메타분석 등의 연구에 따르면 경구 분지쇄아미노산은 간성뇌증 치료에 효과가 있어 표준 치료에 대한 보조적 요법으로 적용 가능하다.<sup>60-62</sup> 경정맥 분지쇄아미노산은 현성 간성뇌증의 치료에 별 다른 효과가 없다고 알려져 있다.<sup>4,35,63</sup>

#### 5) 기타 약물

알부민은 항염증 작용 및 면역 조절 작용이 있어 비대상성 간경변증에서 생존율 향상에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.<sup>64-66</sup> 최근에 West-Haven criteria 2단계 이상의 간성뇌증에서 lactulose와 더불어 알부민(1.5 g/kg/day)을 경정맥으로 투여할 경우, lactulose 단독치료에 비해 10일 내 간성뇌증의 회복률을 향상시킨다는 보고가 있다(75% vs. 53.3%,  $P=0.03$ ).<sup>67</sup>

그 외 삼투성 하제인 polyethylene glycol (PEG)을 사용해 볼 수 있다. 비흡수성 이당류와 같이 장 내 암모니아를 줄여서 치료적 효과가 있을 것으로 추정된다.<sup>35</sup> 무작위 대조연구에 따르면 PEG (4 liter 용량을 4시간에 걸쳐 경구 혹은 비위관으로 투여) 사용이 lactulose에 비해 치료 24시간째 hepatic encephalopathy scoring algorithm 점수를 더 빠르게 감소시켰으며( $\Delta$  1.5 vs.  $\Delta$  0.7,  $P=0.002$ ), 빠른 증상 개선을 보였으나(1일 vs. 2일,  $P=0.01$ ),<sup>68</sup> 간성뇌증 치료에 있어 유용성 및 안전성에 관하여 추가 연구가 필요하다.

Benzodiazepine 수용체 길항제인 flumazenil은 심한 간성뇌증 환자의 의

식 호전에 효과적이었으나, 효과가 오래 지속되지 않고 생존율에 영향을 주지 않아,<sup>69</sup> 간성뇌증의 일차치료로 권장되지 않는다. 그러나 benzodiazepine 사용으로 유발된 간성뇌증의 경우 투여해 볼 수 있다. Levocarnitine이나 sodium benzoate도 혈중 암모니아를 감소시켜 간성뇌증의 치료에 효과적일 수 있다는 보고가 있다(표 3).<sup>70,71</sup>

6) 간이식

급성 간부전 환자의 경우 초기증상으로 간성뇌증을 보이면 예후가 불량하기 때문에 간이식을 고려한다.<sup>38</sup> 현성 간성뇌증이 재발하는 경우에는 간성뇌증의 정도가 예후와 연관이 있으며,<sup>72</sup> 현성 간성뇌증이 발생한 후 1년 및 3년 생존율이 각각 42% 및 23%로 불량하므로<sup>73</sup> 간이식을 고려한다. 또한 급성기 치료에 반응하지 않는 심한 간성뇌증 환자는 간이식의 대상이 된다.

표 3. 급성기 간성뇌증의 약물 치료 요법

비흡수성 이당류	- 경구 lactulose 시럽을 한 번에 30-45 mL (20-30 g) 씩 3-4회/일 투여 (경구 lactitol은 67-100 g을 3회/일 분할하여 투여) - 치료 초기: 적어도 하루 2회 이상 무른 변을 볼 때까지 1-2시간 간격으로 투여. 이후 2-3회/일의 배변을 보도록 용량 조절(경구 섭취 어려울 경우 비위관을 통해 투여) - Lactulose 관장의 경우 300 mL (200 g)을 총량 1 liter로 만들어 최대 3-4회/일 시행
Rifaximin	400 mg 3회/일 또는 550 mg 2회/일
경구 분지쇄아미노산	0.25 g/kg/일
경정맥 L-ornithine-L-aspartate	30 g/일
알부민	1.5 g/kg/일 증상 회복 또는 최대 10일
Polyethylene glycol	- 비흡수성 이당류 대체제로 사용 가능 - 4 liter 경구 투여

## 권 고 사 항

1. 간성뇌증의 유발인자로써는 위장관 출혈, 감염, 변비, 단백질 과다섭취, 탈수, 신기능장애, 전해질 불균형, 항정신성 약물 복용, 급성 간기능 손상 등이 있으며 유발인자가 있는지 우선적으로 확인하고 교정한다. (A1)
2. 간성뇌증 환자의 급성기 치료로 lactulose나 lactitol 등 비흡수성 이당류를 사용한다. 경구 투여가 어렵거나 West-Haven criteria 3단계 이상의 심한 간성뇌증에서는 lactulose 관장을 시행한다. (A1)
3. 간성뇌증의 급성기 치료에 비흡수성 이당류와 rifaximin을 병용투여할 수 있다. (B1)
4. 간성뇌증의 급성기 치료에 경구 분지쇄아미노산, 경정맥 L-ornithine-L-aspartate (LOLA), 알부민을 추가로 사용할 수 있다. (B2)
5. 간경변증 환자에서 치료에 반응하지 않는 간성뇌증은 간이식을 적극 고려한다. (A1)

## 간성뇌증 재발 방지

### 1. 약물요법

간성뇌증이 발생하였던 환자에서는 1년 이내에 50-75%에서 재발하기 때문에,<sup>3</sup> 간성뇌증의 재발을 예방하기 위한 치료를 해야 한다. 재발 예방을 위하여 우선적으로 lactulose,<sup>74,75</sup> lactitol<sup>76</sup> 등의 비흡수성 이당류를 사용한다. 급성기 간성뇌증에서 회복된 환자들을 대상으로 무작위 배정하여 하루 2-3회의 부드러운 대변을 보도록 30-60 mL의 lactulose를 복용한 군과 복용하지 않은 환자군을 비교하였을 때, 대조군에서 간성뇌증이 46.8% 재발하였던 것에 비해 lactulose 복용군에서는 19.6%로 재발률이 의미 있게 감소하였다.<sup>74</sup> 비흡수성 이당류 복용이 어려운 경우 rifaximin을 400 mg 하루 3회 또는 550 mg 하루 2회 단독 투약할 수 있다.<sup>77</sup> 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 rifaximin을 중양값 2년 이상 투약한 환자-대조군 연구에서 rifaximin 투약군은 대조군에 비해 의미 있게 간성뇌증의 재발이 적었다(31.5% vs. 47%,  $P=0.034$ ).<sup>77</sup> Bass 등의 전향연구에서 6개월간 rifaximin을 복용한 환자군이 위약 대조군에 비하여 간성뇌증의 재발 위험도가 낮았으나(hazard ratio [HR], 0.42; 95% CI, 0.28-0.64), 대상 환자 중 약 91%

는 비흡수성 이당류를 병용하고 있었다.<sup>78</sup> 비흡수성 이당류와 rifaximin을 병용하는 경우, 각각의 단독치료에 비해 간성뇌증의 재발을 낮출 수 있어,<sup>35,78</sup> 2회 이상 간성뇌증이 재발하는 경우 우선적으로 고려한다. 이들 약제는 위약에 비해 간성뇌증의 재발을 효과적으로 예방하고 생존율을 향상시킨다.<sup>77,79</sup> Rifaximin은 장기 복용시 *Clostridium difficile* 감염을 증가시킨다는 우려가 있었으나, 최근의 연구에서는 위약군과 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다.<sup>79-81</sup>

장기간의 경구 분지쇄아미노산 투여는 간성뇌증의 호전 및 재발 예방에 도움을 줄 수 있어,<sup>62,82</sup> 식이로 충분한 단백질 섭취가 어려운 경우 권장한다. 16개의 무작위 배정 연구 결과를 이용한 메타분석에서 경구 분지쇄아미노산 투여는 대조군에 비하여 간성뇌증의 재발 위험을 줄였으나(HR, 0.73; 95% CI, 0.61-0.88) 전체 사망률을 줄이지는 못하였다.<sup>62</sup>

경구 LOLA는 위약에 비해 간성뇌증의 재발을 줄일 수 있다. 150명의 환자를 대상으로 한 무작위 배정 연구에서, 하루 3회 6 g의 LOLA를 6개월간 경구 투약한 경우 위약 대조군에 비해 간성뇌증의 재발이 유의하게 적었다(HR, 0.39; 95% CI, 0.17-0.87).<sup>83</sup> 그러나 lactulose나 rifaximin에 비해 효과적이지는 않았다.<sup>83,84</sup>

이노제에 잘 반응하지 않는 복수를 동반한 비대상성 간경변증 환자에서는, 경정맥 알부민 투약이 간성뇌증의 예방에 도움이 될 수 있다. 최근의 무작위 배정 연구 결과 약 18개월간 주당 40 g의 알부민을 주기적으로 투약하는 경우 대조군에 비하여 West-Haven criteria 3단계 이상의 간성뇌증 발생 위험이 감소하고(HR, 0.48; 95% CI, 0.37-0.63), 생존율 향상 효과를 보였다(HR, 0.62; 95% CI, 0.40-0.95).<sup>65</sup>

## 2. 교육

간성뇌증으로 입원 치료를 받았던 환자 및 가족에게 충분한 교육을 시행하는 것은 향후 치료의 순응도를 높이며, 간성뇌증으로 인한 재입원율을 유의하게 감소시킨다.<sup>85</sup> 소규모 무작위 배정 연구에서 퇴원 시 15분 동안 집중 교육을 시행한 경우 대조군에 비하여 간성뇌증으로 인한 재입원이 유의하게 줄었다(HR, 0.14;

95% CI, 0.02-0.77).<sup>85</sup> 퇴원 시의 교육은 1) 복용중인 약제(lactulose, rifaximin 등)의 효과, 2) 약물 순응도의 중요성, 3) 간성뇌증 재발의 초기 증상 및 징후, 4) 재발 시 대처 요령 등을 포함해야 한다.<sup>4</sup>

### 3. 영양 관리 및 운동

간경변증 환자에서 영양 결핍 및 이로 인한 근감소증은 간성뇌증을 포함한 합병증 발생의 빈도를 높이고<sup>86,87</sup> 생존율을 낮추므로,<sup>88-90</sup> 이에 대한 적절한 평가가 필요하다. 간성뇌증을 경험하는 비대상성 간경변증 환자들은 대부분 영양 불량 상태에 있으므로, 하루 열량 35-40 kcal/kg 및 단백질 1.2-1.5 g/kg의 섭취를 권장한다. 장기적인 단백 제한식은 단백질 분해대사의 증가, 장기능 저하, 근육량 감소 등을 유발할 수 있으므로 권장하지 않는다.<sup>91</sup>

충분한 열량 섭취를 위하여 야식을 포함하여 하루 4-6회 정도 자주 열량을 공급하는 것은 근감소증의 예방 및 개선 효과가 있어 장기적인 간경변증의 예후 개선에 도움을 줄 수 있으나,<sup>92</sup> 직접적인 간성뇌증의 예방 효과에 대한 연구는 제한적이다.

간경변증 환자에서 운동은 장기적으로 유용하다고 알려져 있다.<sup>93,94</sup> 특히 간경변증 환자에서는 고암모니아혈증 자체가 근육단백질 합성을 저해시키므로,<sup>95,96</sup> 암모니아 대사의 중요한 역할을 하는 골격근이 감소되어 있는 경우가 많다.<sup>87</sup> 따라서 적절한 운동 요법은 골격근량의 손실을 막아<sup>97</sup> 효과적인 암모니아 대사를 촉진하고 간성뇌증의 재발을 줄여 줄 수 있다. 그러나 현성 간성뇌증 환자에서는 운동이 일시적으로 문맥압 상승을 유도할 수 있으며,<sup>93,94</sup> 특히 불충분한 영양 상태에서 운동을 하는 경우 낙상 및 골절의 위험이 있어 운동 요법에 앞서 적절한 영양 공급을 해야 한다.

## 권 고 사 항

1. 간성뇌증의 재발 예방을 위하여 lactulose, lactitol 등 비흡수성 이당류나 rifaximin의 단독 또는 병용투여를 권장한다. (A1)
2. 간성뇌증 환자에서는 재발 방지를 위하여 경구 분지쇄아미노산이나 경구 L-ornithine-L-aspartate (LOLA) 투여를 고려한다. (B1)
3. 간성뇌증으로 입원 치료 후 퇴원 시, 재발 및 재입원을 감소를 위하여 환자 및 가족에 대한 적절한 교육이 필요하다. (B1)
4. 간성뇌증을 경험하는 비대상성 간경변증 환자에서는 영양결핍에 대한 적절한 평가 및 영양 관리를 해야 한다. (B1) 장기간의 단백 제한은 권고하지 않으며, 적절한 열량 및 단백질 섭취가 필요하다. (B1)

## 불현성 간성뇌증(Covert hepatic encephalopathy)

### 1. 정의

불현성 간성뇌증은 현성 간성뇌증의 전단계로서 West-Haven criteria 1단계 간성뇌증과 간성뇌증의 범위 중 가장 경한 형태인 최소 간성뇌증을 포함한다.<sup>5</sup> 최소 간성뇌증과 West-Haven criteria 1단계 간성뇌증은 지남력 장애, 퍼덕떨림과 같은 명확한 임상 증상이 없이 정신측정학적 검사 또는 신경생리학적 검사에 의해서만 진단이 가능하기 때문에 진단이 어렵고, 또한 둘을 임상적으로 구분하기 어려워 불현성 간성뇌증이라는 하나의 진단군으로 정의할 수 있다. 불현성 간성뇌증의 개념은 2011년 ISHEN에 의해 시작되었기 때문에 과거 연구들이 대부분 최소 간성뇌증에 대해 이뤄졌고, West-Haven criteria 1단계 간성뇌증을 포함하는 불현성 간성뇌증에 대한 연구가 부족하다.<sup>5</sup>

최소 간성뇌증은 간경변증 환자에서 진단 검사에 따라 차이를 보이지만 22-78%에서 동반되어 있는 것으로 보고되고 있고,<sup>21,98-104</sup> 발생 빈도는 현성 간성뇌증의 과거력, 연령, 간질환의 중증도, 정맥류의 존재 여부 등에 따라 차이를 보일 수 있다.<sup>105</sup> 국내 단일기관에서 psychometric hepatic encephalopathy score (PHES)를 이용한 연구에서는 간경변증 환자의 25.6%에서 최소 간성뇌증을 보였

으며, Child-Pugh A등급에서 20.2%, Child-Pugh B등급에서 42.9%, Child-Pugh C등급에서 60%의 빈도로 나타났다.<sup>106</sup>

## 2. 임상적 의미

불현성 간성뇌증 환자는 주의력, 시공간 지남력, 조정능력, 운동 속도 및 반응 시간 등 인지기능이 감소된다.<sup>107</sup> 감소된 인지기능은 사회적 관계, 각성, 감정 행동, 수면, 업무, 가사, 오락 및 취미활동 등 일상생활 기능에 장애를 가져오며 삶의 질을 저하시킨다.<sup>9,100,108</sup> 불현성 간성뇌증 환자는 낙상과 골절의 위험이 증가하고,<sup>109,110</sup> 작업 능력의 감소로 인해 실직의 위험도 증가하여 환자 개인 및 사회의 부담이 증가하게 된다.<sup>111</sup> 불현성 간성뇌증은 현성 간성뇌증의 발생이 의미 있게 증가하여 현성 간성뇌증의 전단계로 여겨지며,<sup>21,98</sup> 사망 위험도가 증가함이 보고되었다.<sup>112,113</sup> 하지만 사망 위험 증가의 원인이 불현성 간성뇌증 자체인지, 간기능 저하가 원인인지 구분하기 어렵다.

## 3. 진단

불현성 간성뇌증으로 진단하기 위해서는 1) 간경변증이나 문맥-전신 단락 등 불현성 간성뇌증을 유발할 수 있는 질환이 있고, 2) 다른 신경학적 질환이 없으며, 3) 지남력 장애와 퍼덕떨림이 동반되어 있지 않고, 4) 인지기능 또는 신경생리기능에 이상이 있어야 한다.

### 1) 종이-연필 검사

종이-연필 검사(paper and pencil test) 중 하나인 PHES는 집중력, 정신운동 속도 및 시각운동 속도, 시공간 지남력 등을 측정하는 5개의 검사(digit symbol test, NCT-A, NCT-B, serial dotting, line tracing)로 구성되어 있다.<sup>114</sup> PHES는 불현성 간성뇌증 진단의 민감도 96%, 특이도 100%로 높아<sup>115</sup> 불현성 간성뇌증 진단에 널리 사용되어 왔다. 독일에서 개발되었으며 우리나라를 포함한 여러 나라에서 PHES의 유효성이 입증되었다.<sup>106,115-120</sup> 그러나 저작권 문제로 인하여 PHES 사용이 어렵거나 PHES의 검증이 되지 않은 지역에서는 NCT-A, NCT-B,

block design test 및 digit symbol test 중 2가지 이상을 시행할 것이 권장되고 있다.<sup>3</sup> 우리나라에서는 한국형 종이-연필 검사(Korean paper and pencil test, KPPT)가 개발되었다.<sup>121</sup> KPPT는 한국인 간경변증 환자의 최소 간성뇌증을 평가하기 위해 대한간학회의 지원을 받아 개발되었다.<sup>122</sup> KPPT는 NCT-A, NCT-B, digit span test (DST), symbol digit modality test (SDMT), word list memory test (WLMT) 및 Medical College of Georgia Complex figures의 6개의 검사로 구성되어 있다. KPPT 축약형은 NCT-A, NCT-B, DST 및 SDMT로 비교적 간단하게 사용할 수 있도록 구성되어 있다. 최근 국내 다기관 전향연구에서 KPPT 축약형이 불현성 간성뇌증 환자의 진단에 유용함을 보였다.<sup>121</sup> 종이-연필 검사로 구성된 KPPT는 <http://encephalopathy.or.kr/inspection>에서 이용할 수 있다.<sup>122</sup>

## 2) 컴퓨터 기반 검사

### ① Inhibitory control test

Inhibitory control test (ICT)는 집중력, 작업기억, 반응억제를 평가하는 컴퓨터 기반의 검사이다.<sup>102,123</sup> ICT는 여러 문자들 사이에 문자 X와 Y가 교대로 나올 때는 반응을 하는 표적문자와, X와 Y가 바뀌지 않을 경우에는 반응을 하지 않는 유인문자가 무작위로 배치되어 있으며, 검사자의 반응시간, 그리고 표적문자와 유인문자에 대한 반응률을 평가하는 검사법이다. ICT는 민감도 및 특이도가 각각 87% 및 77%이며 재현성이 높다.<sup>123</sup> 하지만 국내의 표준화 자료가 없어 사용이 제한적이다.

### ② Stroop test

Stroop test는 정신운동 속도와 인지적 유연성(cognitive flexibility)을 측정하는 검사방법이다.<sup>124</sup> Stroop test는 기호의 색깔을 그대로 맞는 “off” 상태와 색깔을 나타내는 단어와 씌어진 단어의 색깔이 일치하지 않을 경우 단어의 색깔을 맞는 “on” 상태로 이뤄져 있고, 이는 반응억제를 평가하는 것이다. Stroop test는 종이-연필 검사를 표준검사로 이용할 때 민감도 89.1%, 특이도 82.1%를 보였

으며,<sup>125</sup> 미국에서 이뤄진 다기관 전향연구에서는 기관 사이에 일치도가 높고 민감도 70% 이상으로 높음을 보고하였다.<sup>126</sup> Stroop test는 검사자 간의 편차가 적고, 스마트폰을 이용하여 쉽게 검사할 수 있다는 장점을 가진다. 한국형 Stroop test를 이용하였을 때 최소 간성뇌증 진단능력이 우수하였다(area under the curve, 0.75; 95% CI, 0.67-0.84,  $P<0.001$ ).<sup>127</sup> 한국형 Stroop test는 <http://encephalopathy.or.kr/inspection>에서 이용할 수 있다.<sup>122</sup>

### 3) 신경생리검사

#### ① 뇌파검사

뇌파검사는 대뇌피질 신경세포의 활성도를 반영하는 검사로, 불현성 간성뇌증 환자의 정량적 뇌파검사에서 세타파의 세기가 증가하고 전기 활성도의 평균 빈도가 감소하는 소견을 보인다.<sup>128</sup> 뇌파검사는 비특이적이고 환자의 피질 기능에 영향을 미칠 수 있는 다양한 상태에 따라 영향을 받을 수 있다. 또한, 뇌파검사는 신경과 전문의가 필요하며, 검사자 간 해석의 차이가 있을 수 있다는 단점이 있다.

#### ② Critical flicker frequency

Critical flicker frequency (CFF)는 불빛의 주파수를 변화시키면서 합쳐져 보이던 불빛이 깜빡이는 것으로 보이기 시작하는 주파수를 측정하는 검사이다. CFF는 종이-연필 검사와 상관도가 높은 검사로,<sup>129</sup> CFF를 이용한 9개 연구의 메타분석에서 61%의 민감도와 79%의 특이도로 불현성 간성뇌증을 진단할 수 있었다.<sup>130</sup> 하지만 적록 색맹이 있는 환자에게는 적용할 수 없고, 한국의 표준화 자료가 없어 국내 간경변증 환자에게 적용하기 어렵다.

### 4) 기타 검사

동물이름대기(animal naming test)는 1분 동안 동물 이름을 가능한 많이 대는 검사로 의미 유창성(semantic fluency)을 평가하는 검사법이다. 이탈리아에서 이뤄진 전향연구에서 15개 미만을 기준으로 할 경우 78%의 민감도와 63%의 특이도로 불현성 간성뇌증으로 진단할 수 있었고, 현성 간성뇌증 발생의 유의한 예

측인자였다.<sup>103</sup> 독일에서 이뤄진 전향연구에서는 15개 미만을 기준으로 할 때 민감도 31%와 특이도 98%였으며, 민감도를 높이기 위한 기준으로 23개를 제시하기도 하였다.<sup>131</sup>

삶의 질 평가 도구인 Sickness Impact Profile (SIP) 검사 중 불현성 간성뇌증과 연관성이 높은 4가지 질문과 나이, 성별을 조합한 검사가 불현성 간성뇌증을 80%의 민감도로 진단 가능하다고 보고되었다.<sup>132</sup> 이 검사는 매우 간단한 방법이지만 추가 연구를 통해 유효성에 대한 검증이 필요하다.

혈청 내 interleukin (IL)-6, IL-17a, interferon- $\gamma$ 와 같은 cytokines<sup>133-135</sup> 및 3-nitrotyrosin<sup>136,137</sup> 등이 최소 간성뇌증과 연관이 있다는 연구들이 있어 향후 최소 간성뇌증의 진단을 위한 표지자로서 역할 및 병태생리에 대한 연구가 필요하다.

### 5) 진단 기준 및 선별검사

불현성 간성뇌증은 명확한 간성뇌증의 임상증상이 없기 때문에 다양한 분야의 인지기능에 이상을 보일 수 있고, 각 분야가 같은 정도로 감소되지 않는다. 또한 한 가지 검사로 모든 분야의 이상 여부를 판단할 수 없고, 각각의 검사들 사이에 일치도가 높지 않기 때문에<sup>138,139</sup> 적어도 2가지 이상의 검사를 조합하여 진단하는 것을 권장한다.<sup>5</sup> 다기관 연구를 위해서는 컴퓨터 기반 검사 혹은 신경생리검사 중 한 가지와 종이-연필 검사를 통해 진단하도록 권장하고 있으며, 단일기관에서는 지역의 표준화 자료가 존재하는 검사 한 가지를 이용할 수 있다.<sup>4</sup>

불현성 간성뇌증이 삶의 질을 저하시키고, 사회경제적 부담과 사망률을 증가시킨다는 점에서 위험성이 있는 모든 환자에서 검사를 통해 진단하는 것이 필요하겠지만, 비용 증가를 유발할 수 있다. 따라서 최근 낙상이나 교통사고의 과거력이 있는 경우, 수면장애, 집중력 및 기억력 저하 등을 호소하는 경우와 같이 삶의 질이 저하되고 일상생활의 불편을 호소하는 환자에서 진단을 위한 검사를 시행하는 것이 좋다.<sup>4,140</sup> 불현성 간성뇌증 환자는 대부분 외래에서 진료가 이뤄지기 때문에 선별을 위한 검사는 SIP의 4개 질문을 이용한 검사, 동물이름대기, 스마트폰을 이용하는 Stroop test와 같이 특별한 도구가 필요하지 않으면서도 민감도가 높은

검사를 이용해 볼 수 있다.

#### 4. 치료

불현성 간성뇌증 치료에 대한 연구가 대부분 적은 환자 수를 대상으로 약제 복용 기간이 짧다는 단점이 있다. 또한 주로 인지기능의 향상과 삶의 질 개선에 초점이 맞춰져 있고, 사망이나 재입원, 현성 간성뇌증의 발생 감소에 대한 연구는 아직 부족하다.

현성 간성뇌증과 마찬가지로 장에서 기인한 질소성 물질, 특히 암모니아가 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있어, 체내 암모니아를 감소시키기 위한 치료를 시행할 수 있다. 가장 많은 연구가 이뤄진 것은 lactulose로서, 치료군은 위약군에 비하여 인지기능 및 삶의 질의 현저한 호전이 관찰되었으며,<sup>100,141</sup> 현성 간성뇌증의 발생을 감소시켰다.<sup>141</sup> 정장제 역시 장내 세균총을 변화시켜 장에서 암모니아 생성을 억제함으로써 인지기능을 호전시키고 현성 간성뇌증의 발생을 감소시켰다.<sup>142-144</sup> 그러나 불현성 간성뇌증에서 정장제의 효과에 대한 연구들은 근거 수준이 낮고,<sup>145</sup> 치료에 도움이 되는 미생물 종류와 용량에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 비흡수성 항생제인 rifaximin 역시 인지기능 및 삶의 질을 개선시키고,<sup>101</sup> 운전능력을 향상시켰다.<sup>146</sup> 하지만 rifaximin은 lactulose와의 비열등성 연구에서 비열등성을 입증하지 못했고,<sup>147</sup> lactulose 치료가 rifaximin 치료보다 비용-효과가 우수하여 불현성 간성뇌증의 치료에서 rifaximin의 역할에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.<sup>146</sup> 이외에도 LOLA,<sup>148</sup> 분지쇄아미노산,<sup>149</sup> acetyl L-carnitine,<sup>150,151</sup> 영양요법<sup>104</sup>이 인지기능을 개선시킨다는 보고가 있지만 아직 근거가 부족한 실정이다.

#### 권 고 사 항

1. 간경변증 환자에서 한국형 종이-연필 검사 또는 한국형 Stroop test를 이용하여 불현성 간성뇌증을 진단할 수 있다. (B2)
2. 불현성 간성뇌증 환자에서 인지기능과 삶의 질 개선을 위해 lactulose (B1) 또는 rifaximin (B2) 치료를 고려할 수 있다.

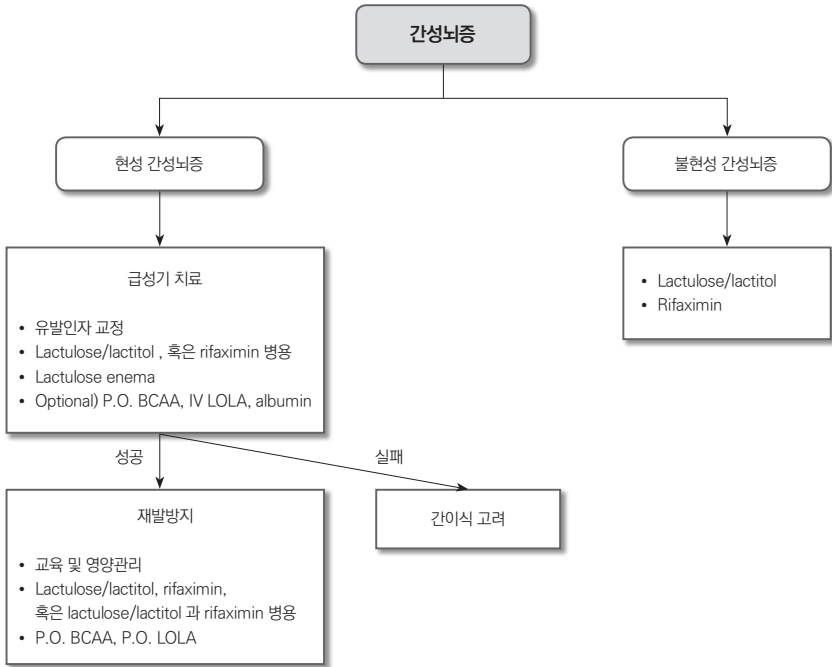


그림 1. 간성뇌증의 치료 및 재발 예방

## 간성뇌증과 삶의 질

간경변증 환자는 간경변증이 없는 만성 간질환 환자에 비해 삶의 질이 저하되며 특히, 간성뇌증을 동반한 간경변증 환자의 삶의 질은 불량하다.<sup>152</sup> 간성뇌증을 겪는 환자는 다양한 정도의 의식 변화, 성격 변화, 인지장애, 신경근 기능 장애 등으로 고통을 받고, 간성뇌증은 즉각적인 생명의 위협을 주지는 않지만 환자의 기능적, 사회적 상호 작용, 정서적 안정감 등에 영향을 미친다.<sup>153</sup> 간성뇌증의 발생은 다양한 합병증과 관련이 있고 이러한 합병증이 삶의 질에 악영향을 끼치므로 삶의 질 평가에서 간성뇌증의 독립적인 영향을 분석하는 것은 쉽지 않다. 현성 간성뇌증 환자는 자신의 질병을 인식하지 못하게 되어(anosognosia)<sup>154</sup> 환자의 행동이나 능력의 변화는 환자 자신보다는 환자의 보호자에 의해 보다 쉽게 발견된다. 현성 간성뇌증은 정신적, 신체적 영역에 모두 부정적인 영향을 미치지만, 불현성

간성뇌증은 주로 정신적 영역에 부정적인 영향을 미친다. 불현성 간성뇌증 환자는 간성뇌증이 없는 환자보다 삶의 질이 나쁘다는 다양한 연구가 있다.<sup>108,155-158</sup> 따라서, 간경변증 환자에서 삶의 질을 호전시키려면 불현성 간성뇌증의 조기 발견과 치료를 위한 선별검사가 필요하다.<sup>153</sup>

## 1. 간성뇌증 환자의 삶의 질 평가 방법

삶의 질 평가는 환자가 자신의 건강 상태에 대해 스스로 평가하는 것이기 때문에 자기기입식 표준화 설문지를 통해 이루어진다. 설문지는 크게 포괄식 설문지와 질병 특이 설문지로 분류된다.<sup>159</sup> 건강관련 삶의 질에 대한 전반적인 평가는 일반적으로 신체적, 정신적, 사회적 측면을 다루기 때문에 다양한 질병에 의한 상대적인 삶의 질에 미치는 영향을 평가하는데 유용하다. 그러나 포괄식 설문지는 질병 특이 설문지보다 임상적인 변화에 민감도가 떨어지는 단점이 있어 포괄식 설문지들은 종종 질병 특이 척도와 병합하여 사용된다. 건강관련 삶의 질 평가에 있어서 가장 널리 사용되는 포괄식 설문지는 SIP, Nottingham Health Profile (NHP), Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)가 있다.<sup>160</sup> SIP는 총 136개 문항을 통해 12가지 영역을 평가한다. 설문지를 작성하는데 수십 분이 걸려 인지장애를 가진 환자는 설문지를 완성하지 못할 수 있다.<sup>161</sup> NHP는 심한 장애를 가진 환자에서는 진단에 유용하지만 오히려 경도의 인지장애를 가진 환자는 감별하기 어렵다.<sup>162</sup> SF-36은 심각한 장애를 가진 환자에서부터 일반인까지 넓은 범위의 대상자에게 적용이 가능하다. SF-36은 비교적 검사를 완료하기 쉽고, 진단의 민감도가 높아 임상에서 가장 널리 쓰이는 포괄식 진단 도구이다. SF-36은 신체 영역 요약(physical component summary)과 정신 영역 요약(mental component summary)으로 구성되어 총 36개 문항으로 8개의 영역을 평가할 수 있다(별첨 4. 표 1).<sup>163</sup>

질병 특이 측정 도구는 신부전, 심부전, 간경변증, 당뇨와 골관절 질환 등 건강관련 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있는 다양한 만성 질환에서 각각의 삶의 질 척도들이 개발되어 왔다. 특히, 만성 간질환의 질병 특이 건강관련 삶의 질 측정 방법에는 Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), Liver Disease

Quality of Life (LDQOL), Short Form Liver Disease Quality of Life (SF-LDQOL), Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI)가 있다. CLDQ는 총 29개 문항을 통해 6개의 영역을 평가하며, 1-7 척도로 평가한다. 척도점수가 높을수록 삶의 질이 좋다는 것을 의미한다. CLDQ는 짧으며 적용하기 쉽고 간질환 상태와 상관관계를 보이는 장점을 가지고 있다.<sup>164</sup> LDQOL은 SF-36의 문항에 12가지 간질환 평가 영역으로 구성된 75개 문항이 추가되어 구성되어 있다. 이는 0-100점으로 평가되며, 점수가 높을수록 환자가 더 좋은 삶의 질을 가지는 것을 의미한다.<sup>165</sup> 축약형인 SF-LDQOL은 SF-36의 문항에 간질환의 정도를 평가할 수 있는 36개 리커트식 문항으로 이루어져 0-100점으로 측정된다.<sup>166</sup> 마지막으로 LDSI는 18개의 항목으로 구성되어 9가지 영역의 일상생활에 미치는 영향과 정도를 측정한다(별첨 4. 표 2).<sup>167</sup>

## 2. 간성뇌증이 삶의 질에 미치는 영향

간성뇌증이 건강관련 삶의 질에 직접적이고 심각한 영향을 미치는 데는 이견이 없지만,<sup>153</sup> 대부분 연구들은 불현성 간성뇌증에 초점을 맞춘 연구들이 많다.<sup>3,168,169</sup> 현성 간성뇌증을 경험한 18명의 간경변증 환자와 현성 간성뇌증을 경험하지 않은 57명의 간경변증 환자의 삶의 질을 비교한 소규모 연구에서 현성 간성뇌증을 경험한 환자군에서 SF-36의 신체 영역과 정신 영역 모두 불량하였다. 그러나 최소 간성뇌증이 있는 환자에서는 신체 기능 부분을 제외한 신체 영역과 정신 영역에 영향이 없었다.<sup>170</sup> 160명의 간이식을 받은 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 최소 간성뇌증이나 현성 간성뇌증을 경험한 환자군에서 간성뇌증이 없는 환자보다 낮은 신체 영역 점수를 보였다.<sup>153</sup> 간성뇌증 환자의 인지장애는 언어 능력이나 일반적인 지적 영역보다 주의력, 정보처리속도, 균형조정능력, 협응력 등 복합적인 기능 수행을 필요로 하는 영역에 영향을 끼치게 된다. 즉, 환자는 옷을 입거나 화장실을 이용하는 등의 일상생활은 수행할 수 있지만, 무언가를 종합적으로 계획하거나 인지기능과 운동수행능력에 부정적 영향을 미칠 수 있다.<sup>114</sup> 자동차 운전은 인지기능과 운동수행능력 및 전략적 사고 방식이 종합적으로 요구되기 때문에 불현성 간성뇌증 환자들은 운전시 주의를 요한다.<sup>171-174</sup> 간경변증 환자들은 질

환으로 인하여 직업을 잃을 수 있게 되는데 운동신경의 협응능력(coordination)과 지속적인 집중력을 요하는 직업이 더 영향을 받게 되어 생산직 노동자의 60%, 사무직 노동자의 20%에서 직업을 잃게 되었다는 보고가 있다.<sup>157</sup> 수면 패턴 변화는 간성뇌증의 초기 증상이며<sup>175</sup> 규칙적인 수면은 건강 상태의 주요 지표로 수면장애는 NHP 설문지에 구성요소가 되고 간성뇌증 환자에서 수면장애는 삶의 질에 부정적인 영향을 미친다.<sup>176</sup> 최근 불현성 간성뇌증 환자에서 수면의 질 저하 및 신체적 정신적 관련 삶의 질의 저하가 보고되었다.<sup>9,177</sup> 정신병리 상태와 환자의 기분이 질병의 경과와 치료 반응에 영향을 미칠 수 있고, 우울증은 사회적 기능, 신체 능력, 건강상태에 영향을 미친다.<sup>178</sup> 따라서, 간경변증 환자들은 간질환 자체뿐만 아니라 업무수행능력 저하, 사고위험 증가 등과 관련한 삶의 질 저하로 고통을 받게 된다. 따라서, 간경변증 환자가 겪고 있는 사회경제적 영향을 고려한 공공사회 지원 시스템과 경제적 지원에 대한 광범위한 사회적 관심과 연구가 필요하다.

### 3. 간성뇌증의 치료 효과와 건강관련 삶의 질

간성뇌증의 호전을 치료 목표로 한 연구는 많지만, 삶의 질 개선을 일차적 치료 목표로 한 연구는 비교적 적다.<sup>179</sup> Prasad 등<sup>100</sup>은 처음으로 간성뇌증에 대한 lactulose 치료가 건강관련 삶의 질 평가에서 인지기능을 향상시켰음을 보고하였는데, lactulose를 3개월간 투여한 불현성 간성뇌증 환자는 SIP 구성 요소 중 감정 행동, 유동성, 수면과 휴식, 취미활동에서 호전을 보였다. 불현성 간성뇌증 환자를 대상으로 한 8주간의 rifaximin 치료는 신경정신기능과 SIP 점수를 호전시켰다.<sup>101</sup> 또 다른 연구에서 현성 간성뇌증 발생 후 rifaximin으로 재발을 예방한 환자군에서 모든 CLDQ 영역의 점수가 높은 것이 확인되었다.<sup>180</sup> 경구 LOLA와<sup>181</sup> acetyl-L-carnitine도<sup>150</sup> 삶의 질 개선 효과가 있다고 보고되었다. 한편 60일간 프로바이오틱 요거트를 공급한 25명의 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서는 삶의 질 개선 효과가 뚜렷하지 않았다.<sup>142</sup>

현재까지 현성 및 불현성 간성뇌증의 치료와 삶의 질 개선과 관련한 연구는 충분하지 않다. 간경변증 환자의 10% 이상에서 간성뇌증을 동반하고 치료받지 못

한 불현성 간성뇌증 환자의 50%가 4-24개월 이내에 현성 간성뇌증으로 진행할 수 있는 점을 고려하면<sup>182</sup> 환자의 신체 이상에 초점을 맞춘 과거의 치료에서 환자의 삶의 질을 개선시키는 방향으로 치료의 패러다임 전환이 필요할 것으로 생각된다.

#### 권 고 사 항

1. 간경변증 환자에서 삶의 질 향상을 위해 간성뇌증에 대한 적극적 진단과 치료를 권장한다. (A1)
2. 간성뇌증 환자의 삶의 질은 자기 기입식 표준화 설문지를 통해 평가되며 포괄적 측정 도구 또는 질병 특이 측정 도구로 평가할 수 있다. (B2)

## References

1. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-1682.
2. Blei AT, Córdoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-1976.
3. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
4. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-735.
5. Bajaj JS, Córdoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
6. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:263-266.
7. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis b virus infection and decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1954-1963.e3.
8. Jeong JH, Park IS, Kim DH, et al. CLIF-SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3935.
9. Labenz C, Baron JS, Toenges G, et al. Prospective evaluation of the impact of covert hepatic encephalopathy on quality of life and sleep in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:313-321.
10. Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116-119.
11. Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22 Suppl 2:S54-S58.
12. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:329-338.
13. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-2021.
14. Wijndicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016;375:1660-1670.
15. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-274.

16. Davidson EA, Solomon P. The differentiation of delirium tremens from impending hepatic coma. *J Ment Sci* 1958;104:326-333.
17. James IM, Sampson D, Nashat S, Williams HS, Garassini M. Effect of induced metabolic alkalosis in hepatic encephalopathy. *Lancet* 1969;2:1106-1108.
18. Yun BC, Kim WR. Hyponatremia in hepatic encephalopathy: an accomplice or innocent bystander? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1390-1391.
19. Ito S, Sakakibara R, Yoshiyama Y, Hattori T. Senile portosystemic hepatic encephalopathy as a treatable dementia-like syndrome. *J Neurol* 2004;251:1015-1016.
20. Sutter R, Kaplan PW. Uncovering clinical and radiological associations of triphasic waves in acute encephalopathy: a case-control study. *Eur J Neurol* 2014;21:660-666.
21. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718-2723.
22. Amodio P, Montagnese S. Clinical neurophysiology of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(Suppl 1):S60-S68.
23. Van der Rijt CC, Schalm SW, De Groot GH, De Vlieger M. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:423-426.
24. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;141:1680-1689.e1-e2.
25. Ficker DM, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Epileptiform abnormalities in hepatic encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:230-234.
26. Olesen SS, Gram M, Jackson CD, et al. Electroencephalogram variability in patients with cirrhosis associates with the presence and severity of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2016;65:517-523.
27. Sawhney IM, Verma PK, Dhiman RK, et al. Visual and auditory evoked responses in acute severe hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:554-559.
28. Moon JH, Jun DW, Yum MK, et al. Prolonged N200 is the early neurophysiologic change in the patient with minimal hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:604-610.
29. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345-349.
30. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 2015;90:646-658.
31. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:321-331.
32. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000;31:30-34.
33. Saleh A, Kamel L, Ghali A, Ismail A, El Khayat H. Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic encephalopathy patients. *East Mediterr Health J* 2007;13:1114-1123.

34. Fessel JM, Conn HO. Analysis of the causes and prevention of hepatic coma. *Gastroenterology* 1972;62:191.
35. Acharya C, Bajaj JS. Current management of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1600-1612.
36. Hong SI, Hong KP, Lee SH. Clinical observations of hepatic encephalopathy. *J Korean Acad Fam Med* 1991;12:58-64.
37. Paik YH, Lee KS, Han KH, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J* 2005;46:399-407.
38. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18:1-21.
39. Uribe M, Campollo O, Vargas F, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-643.
40. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003044.
41. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;64:908-922.
42. Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind, randomized trial. *Hepatology* 1987;7:1278-1284.
43. Kersh ES, Rifkin H. Lactulose enemas. *Ann Intern Med* 1973;78:81-84.
44. Uribe M, Berthier JM, Lewis H, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101-106.
45. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;13:109-118.
46. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307-312.
47. Mas A, Rod   s J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-58.
48. Fera G, Agostinacchio F, Nigro M, Schiraldi O, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Res* 1993;4:57-66.
49. Massa P, Vallerino F, Dodero M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double blind, double dummy study versus lactulose. *Eur J Clin Res* 1993;4:7-18.
50. Kimer N, Krag A, M  ller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:123-132.
51. 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.
52. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010;70:1131-1148.
  53. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of l-ornithine l-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:301-313.
  54. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-1360.
  55. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018;67:700-710.
  56. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-864.
  57. Poo JL, G ó ngora J, S ā nchez-Avila F, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006;5:281-288.
  58. Song KH, Kim MS, Han KH, et al. Prospective study on efficacy of oral supplement of branched-chain amino acid granules on the nutritional status of the cirrhotics. *Korean J Hepatol* 2001;7:432-438.
  59. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014;89:241-253.
  60. Glud LL, Dam G, Borre M, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013;28:221-225.
  61. Glud LL, Dam G, Borre M, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013;143:1263-1268.
  62. Glud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD001939.
  63. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033-1042.
  64. Sort P, Navasa M, Arroyo V, 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.
  65. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417-2429.
  66. Sim ó n-Talero M, Garc í a-Martinez R, Torrens M, et al. Effects of intravenous

- albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184-1192.
67. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1234-1239.
  68. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1727-1733.
  69. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361-372.
  70. Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, Leotta C, Scarpello L, Liborio R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2005;11:7197-7202.
  71. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-144.
  72. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:1366-1371.
  73. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.
  74. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-891. 891.e1.
  75. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
  76. Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol versus lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1987;4:236-244.
  77. 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.
  78. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
  79. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1390-1397.
  80. Kang SH, Lee YB, Lee JH, 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.
  81. Neff GW, Jones M, Jonas M, et al. Lack of *Clostridium difficile* infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin*

- Gastroenterol 2013;47:188-192.
82. Park JG, Tak WY, Park SY, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: a Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6580.
  83. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, Sachdeva S, Dahale AS. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:951-958.
  84. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012410.
  85. Garrido M, Turco M, Formentin C, et al. An educational tool for the prophylaxis of hepatic encephalopathy. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000161.
  86. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, et al. Sarcopenia is risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:934-936.
  87. Lucero C, Verna EC. The role of sarcopenia and frailty in hepatic encephalopathy management. *Clin Liver Dis* 2015;19:507-528.
  88. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2015;31:193-199.
  89. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166-173, 173.e1.
  90. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209-1216.
  91. European Association of the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
  92. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430-441.
  93. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016;63:1026-1040.
  94. Garc í a-Pag ã n JC, Santos C, Barber ã JA, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996;111:1300-1306.
  95. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:18162-18167.
  96. Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:915-925.
  97. Rom ã n E, Garc í a-Galcer ã n C, Torrades T, et al. Effects of an exercise programme on functional capacity, bBody composition and risk of falls in patients with

- cirrhosis: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2016;11:e0151652.
98. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029-2034.
  99. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Dwivedi SN, Tandon RK. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002;22:190-197.
  100. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-559.
  101. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307-316.
  102. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, et al. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:754-760.
  103. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2017;66:198-208.
  104. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:454-460.e3; quiz e33.
  105. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010;55:2381-2390.
  106. Seo YS, Yim SY, Jung JY, et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1695-1704.
  107. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2048-2061.
  108. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-49.
  109. Roman E, Cordero J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011;106:476-482.
  110. Soriano G, Roman E, Cordero J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1922-1930.
  111. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646-1653.
  112. Ampuero J, Simon M, Montoliu C, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:1483-1489.
  113. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, et al. Covert hepatic encephalopathy is

- independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1757-1763.
114. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:361-377.
  115. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-773.
  116. Amodio P, Campagna F, Olianas S, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008;49:346-353.
  117. Badea MA, Drug VL, Dranga M, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a tertiary care center from eastern Romania: validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). *Metab Brain Dis* 2016;31:1463-1471.
  118. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2011;56:3014-3023.
  119. Li SW, Wang K, Yu YQ, Wang HB, Li YH, Xu JM. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol* 2013;19:8745-8751.
  120. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-885.
  121. Jeong JY, Jun DW, Bai D, et al. Validation of a paper and pencil test battery for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in Korea. *J Korean Med Sci* 2017;32:1484-1490.
  122. HELIOS study group. Integrated diagnostic website for covert hepatic encephalopathy. HELIOS study group site, <<http://encephalopathy.or.kr/inspection>>. Assessed 2018.10.02.
  123. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591-1600.e1.
  124. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, et al. The stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58:1122-1132.
  125. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, et al. Validation of encephalApp, smartphone-based stroop test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1828-1835.e1.
  126. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, et al. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy using stroop encephalApp: a multicenter US-based, norm-based study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:78-86.
  127. Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, et al. Validation of the Korean Stroop Test in Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Sci Rep.* 2019 May 29;9(1):8027-4.
  128. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789-796.

129. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357-366.
130. Torlot FJ, McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:527-536.
131. Labenz C, Beul L, Toenges G, et al. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med* 2019;60:96-100.
132. Nabi E, Thacker LR, Wade JB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy without specialized tests. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1384-1389.e2.
133. Li W, Li N, Wang R, Li Q, Wu H. Interferon gamma, interleukin-6, and -17a levels were correlated with minimal hepatic encephalopathy in HBV patients. *Hepatol Int* 2015;9:218-223.
134. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:272-279.
135. Wu H, Li N, Jin R, et al. Cytokine levels contribute to the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy in patients with hepatocellular carcinoma via STAT3 activation. *Sci Rep* 2016;6:18528.
136. Felipo V, Urios A, Valero P, et al. Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2013;33:1478-1489.
137. Montoliu C, Cauli O, Urios A, et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1629-1637.
138. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol* 2014;20:15756-15762.
139. Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;53:558-566.
140. Henderson PK, Herrera JL. Should we treat minimal/covert hepatic encephalopathy, and with what? *Clin Liver Dis* 2015;19:487-495.
141. Luo M, Li L, Lu CZ, Cao WK. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1250-1257.
142. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707-1715.
143. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-1449.
144. Saab S, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, Tong MJ. Probiotics are helpful

- in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016;36:986-993.
145. Viramontes Hörner D, Avery A, Stow R. The effects of probiotics and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:312-323.
  146. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164-1171.
  147. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016;36:378-385.
  148. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725-732.
  149. Les I, Doval E, Garc í a-Mart í nez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1081-1088.
  150. Malaguarnera M, Bella R, Vacante M, et al. Acetyl-L-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:750-759.
  151. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, et al. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008;53:3018-3025.
  152. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2199-2205.
  153. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1622-1626.
  154. Ries ML, Jabbar BM, Schmitz TW, et al. Anosognosia in mild cognitive impairment: relationship to activation of cortical midline structures involved in self-appraisal. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:450-461.
  155. Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007;13:3003-3008.
  156. Les I, Doval E, Flavi ã M, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221-227.
  157. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37-41.
  158. Wunsch E, Szymanik B, Post M, Marlicz W, Myd ł owska M, Milkiewicz P. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver Int* 2011;31:980-984.
  159. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989;27(3 Suppl):S217-S232.
  160. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement:

- bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002;324:1417.
161. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19:787-805.
  162. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:185-188.
  163. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002;21:271-292.
  164. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999;45:295-300.
  165. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3552-3565.
  166. Kanwal F, Spiegel BM, Hays RD, et al. Prospective validation of the short form liver disease quality of life instrument. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1088-1101.
  167. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, et al. The liver disease symptom index 2.0: validation of a disease-specific questionnaire. *Qual Life Res* 2004;13:1469-1481.
  168. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 Suppl 1:11-16.
  169. Ortiz M, Jacas C, C órdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S45-S53.
  170. Moscucci F, Nardelli S, Pentassuglio I, et al. Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Liver Int* 2011;31:1505-1510.
  171. Bajaj JS, Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Hoffmann RG, Brasel KJ. Deleterious effect of cirrhosis on outcomes after motor vehicle crashes using the nationwide inpatient sample. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1674-1681.
  172. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1903-1909.
  173. Marottoli RA, Cooney LM Jr, Wagner R, Doucette J, Tinetti ME. Predictors of automobile crashes and moving violations among elderly drivers. *Ann Intern Med* 1994;121:842-846.
  174. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739-745.
  175. Martino ME, Romero-Vives M, Fern ā ndez-Lorente J, De Vicente E, B ā rcena R, Gaztelu JM. Sleep electroencephalogram alterations disclose initial stage of encephalopathy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 Suppl D:119-122.
  176. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005;37:593-600.

177. Mostacci B, Ferlisi M, Baldi Antognini A, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study. *Neurol Sci* 2008;29:237-240.
178. Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262:914-919.
179. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-178.
180. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:853-861.
181. Ong JP, Oehler G, Krüger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig* 2011;31:213-220.
182. Davies MG, Rowan MJ, Feely J. EEG and event related potentials in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1991;6:175-186.

## 별첨 1.

### 2019 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증 진료 가이드라인 개정 경과

2005년 11월 대한간학회 간경변증 합병증 치료 가이드라인 제정

2011년 12월 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인 개정

2019년 6월 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 연관  
합병증 개정

#### 위원회 구성 및 이사회 승인

이사장: 양진모

의료정책이사: 김영석

개정위원장: 장재영

위원: 김문영(간사), 김범경(간성뇌증), 김병석(정맥류),  
김상균(간성뇌증 팀장), 김성은(간성뇌증), 서연석(정맥류 팀장),  
석기태(정맥류), 송도선(간성뇌증), 신승각(정맥류), 심재준(정맥류),  
이윤빈(정맥류), 장은선(간성뇌증), 전대원(간성뇌증)

#### 위원의 역할

장재영(순천향의대): 서론 및 가이드라인 총괄

김문영(연세원주의대): 가이드라인 편집 및 총정리

서연석(고려의대): 정맥류 서론, 위·식도정맥류 감시, 식도정맥류 발생 및 진행 예방

김병석(대구가톨릭의대): 식도정맥류 초출혈 예방

이윤빈(서울의대): 급성 식도정맥류 출혈 진단 및 치료

신승각(가천의대): 식도정맥류 재출혈 예방

석기태(한림의대): 위정맥류 초출혈 예방, 기타 정맥류 및 문맥압항진증 연관 출혈

심재준(경희의대): 위정맥류 출혈 치료 및 재출혈 예방

김상균(순천향의대): 간성뇌증 서론

장은선(서울의대): 간성뇌증 정의, 간성뇌증 재발 방지

전대원(한양의대): 간성뇌증 진단

김범경(연세의대): 간성뇌증 치료

송도선(가톨릭의대): 불현성 간성뇌증

김성은(한림의대): 간성뇌증 환자의 삶의 질

#### 회의

2018년 6월 8일 1차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2018년 7월 13일 2차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2018년 8월 16일 3차 개정위원회 (순천향대학교 서울병원 청원홀)

2018년 9월 14일 4차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2018년 9월 28일 5차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2018년 10월 19일 6차 개정위원회 (1차 워크숍, 서울 콘래드호텔)

2018년 11월 16일 7차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2018년 12월 21일 8차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2019년 1월 25일 9차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2019년 2월 9일 2차 워크숍 준비위원회

(문서 서식 검토 및 수정, 순천향대학교 서울병원)

2019년 2월 16일 10차 개정위원회

(2차 워크숍, 강릉 골든 툴립 스카이베이 경포호텔)

2019년 3월 22일 대한간학회 자문위원회 개최 (밀레니엄힐튼호텔)

자문위원: 김동준(한림의대), 김홍수(순천향의대), 백순구(연세원주의대), 손주현(한양의대), 윤정환(서울의대), 이준성(인제의대), 이창형(대구가톨릭의대), 최종영(가톨릭의대), 탁원영(경북의대) (가, 나, 다순)

2019년 4월 5일 11차 개정위원회 (대한간학회 사무실)

2019년 4월 26일 대한간학회 공청회 개최 (서울아산병원)

2019년 5월 9일 대한간학회 이사회 승인

2019년 6월 22일 대한간학회 춘계학술대회에서 발표

2019년 가이드라인 영문판 Clinical and Molecular Hepatology  
게재

## 별첨 2.

### 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충 정보

- 장재영: 유한양행 후원 연구, 한국 BMS, 한국 Gilead, 동아ST, 유한양행, 부광약품 후원 강의
- 김상균: GE healthcare, 삼성초음파, 한국BMS, 삼일제약, 일동제약 후원연구, 한국 BMS, 한국 MSD, 한국 Gilead, 동아ST, 대웅제약 후원 강의, 삼성초음파 자문위원
- 서연석: 유한양행, 부광약품, 삼진제약, 한국 Gilead, 동아ST, 삼일제약, 대웅제약, 종근당, Abbvie, 한국 MSD 후원 강의
- 김문영: 삼진제약, 유한양행 후원 연구, 한국 BMS, 한국 Gilead, 동아ST, 유한양행 후원 강의
- 김범경: 삼일제약, 동아ST, 유한양행, 셀트리온, 대웅제약, 한국 BMS, 종근당 후원 강의
- 김병석: 한국 Gilead, Abbvie, 한국 MSD, 동아ST, 대웅제약, 일동제약, 종근당 후원 연구, 한국 Gilead, 한국 BMS, Abbvie, 유한양행, SK케미칼 후원 강의
- 김성은: 대웅제약 후원 연구
- 송도선: Alfa Wassermann 후원 연구
- 석기태: 없음
- 신승각: 없음
- 심재준: 삼일제약 후원 연구, 한국 MSD 및 유한양행 후원 강의, 한국 Gilead 자문위원
- 이윤빈: 없음
- 장은선: 종근당 후원 강의
- 전대원: 유한양행, 한국 BMS, 한국 Gilead, 동아ST, 한화제약, 삼일제약, 디아젠 후원 연구, 유한양행, 한국 BMS, 한국 Gilead, 동아ST, 한화제약, 대웅제약 후원 강의

## 별첨 3.

### 2019 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증 진료 가이드라인 권고사항

#### 정맥류

##### 위·식도정맥류 감시

1. 간경변증으로 진단된 환자에서 정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경 검사를 시행할 것을 권장한다. (A1)
2. 내시경 검사에서 식도정맥류는 작은 정맥류(F1)와 큰 정맥류(F2 또는 F3)로 분류하며 적색징후 유무를 파악한다. (B1)
3. 식도정맥류의 발생과 진행 정도를 확인하기 위해, 대상성 간경변증 환자에서는 2-3년 간격으로, 비대상성 간경변증 환자에서는 1-2년 간격으로 내시경 검사를 시행할 것을 권장한다. 단, 내시경 검사의 간격은 간질환의 원인과 진행 정도에 따라 조정할 수 있다. (B1)

##### 식도정맥류 발생 및 진행 예방

1. 식도정맥류의 발생의 예방을 위해 간경변증의 원인 간질환에 대한 적극적인 치료를 권장한다. (A1)
2. 식도정맥류가 없는 환자에서 식도정맥류 발생 예방을 위한 비선택적 베타차단제(propranolol 또는 nadolol) 사용은 권장되지 않는다. (A1)
3. 출혈 위험이 높지 않은 작은 식도정맥류의 진행 예방을 위해 비선택적 베타차단제(propranolol 또는 nadolol) 또는 carvedilol의 사용을 고려할 수 있다. (B2)

##### 식도정맥류 초출혈 예방

1. 작은 식도정맥류가 있는 간경변증 환자에서 출혈의 고위험군(비대상성 간경변증, 내시경 적색징후)인 경우 초출혈을 예방하기 위해 비선택적 베타차단제(propranolol 또는 nadolol) 사용을 고려한다. (B1) 베타차단제는 안정 시 심

박수가 분당 55-60회에 이를 때까지 2-3일 간격으로 조절한다.

2. 큰 식도정맥류가 있는 간경변증 환자에서 초출혈을 예방하기 위해 비선택적 베타차단제 (propranolol 또는 nadolol), carvedilol 사용 또는 내시경 정맥류 결찰술 시행을 권장하며, (A1) 비선택적 베타차단제와 내시경 정맥류 결찰술 병합치료도 고려할 수 있다. (B2)

### 급성 식도정맥류 출혈 진단 및 치료

1. 식도정맥류 출혈이 의심되는 환자에서 내시경 검사를 권장한다. (A1)
2. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 내시경 치료를 권장한다. (A1)
3. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 혈중 헤모글로빈 7-9 g/dL를 유지하는 것을 목표로 제한적인 농축 적혈구 수혈을 권장한다. (A1)
4. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서는 내원 당시부터 단기간 예방적 항생제 치료를 권장한다. (A1)
5. 식도정맥류 출혈이 의심되는 경우 가능한 빠른 시간 내에 혈관수축제 투여를 권장한다. (A1)
6. 급성 식도정맥류 출혈 환자 중 재출혈 위험이 높은 환자에서는 조기 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)을 고려할 수 있다. (B2)
7. 약물 및 내시경 치료에도 불구하고 지혈에 실패한 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 구조요법으로서 경경정맥 간내문맥전신 단락술을 고려한다. (A2)
8. 내시경적 지혈에 실패한 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 가교치료로서 풍선 탐폰 삽입법을 고려할 수 있다. (B2)

### 식도정맥류 재출혈 예방

1. 급성 식도정맥류 출혈을 경험한 환자에서 정맥류 재출혈을 예방하기 위한 치료를 권장한다. (A1)
2. 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료로 내시경 정맥류 결찰술(EVL)과 비선택적 베타차단제의 병합치료를 권장한다. (A1) 병합치료가 어려운 경우에는

- 비선택적 베타차단제 또는 내시경 정맥류 결찰술 단독치료를 권장한다. (A1)
3. 식도정맥류 재출혈 예방을 위한 일차치료에 실패한 경우 경경정맥 간내문맥전신 단락술 (TIPS)을 구조요법으로 고려한다. (B1)
  4. 반복되는 정맥류 출혈이 있는 환자는 간이식을 고려한다. (B1)

### 위정맥류 정의 및 초출혈 예방

1. 위의 소만을 따라 확장된 위식도정맥류(GOV1) 초출혈 예방은 식도정맥류의 초출혈 예방 지침을 따른다. (B1)
2. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 출혈 고위험군(정맥류가 크거나 적색징후를 보이거나 심한 간기능 저하가 동반된 경우)에서 역행 경정맥 폐색술(BRTO 또는 PARTO) 또는 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO)을 고려할 수 있다. (B2)

### 위정맥류 출혈 치료

1. 급성 위정맥류 출혈의 일반 치료는 식도정맥류 출혈 환자와 동일하게 적용한다. (B1)
2. 위 소만으로 확장된 정맥류(GOV1) 출혈 시 정맥류의 크기와 출혈 위치를 고려하여 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) 또는 내시경 정맥류 결찰술(EVL)을 시행한다. (B1)
3. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 출혈 환자에서 활동성 출혈 여부와 우회혈관 여부를 고려하여 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) (A1), 역행 경정맥 폐색술(BRTO 또는 PARTO) (B1), 또는 경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS) (B1)을 시행한다.
4. 내시경 시술 후 궤양 출혈 예방을 위해 양성자펌프억제제 사용을 고려할 수 있다. (B2)
5. 구조요법으로 역행 경정맥 폐색술(BRTO 혹은 PARTO) 또는 경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)을 시행한다. (B1)
6. 위정맥류 출혈의 내시경 치료 실패 시 구조요법을 시행하기 전까지 풍선 탐폰 삽입법을 시행할 수 있다. (B2)

## 위정맥류 재출혈 예방

1. 위 소만으로 확장된 정맥류(GOV1) 재출혈 예방을 위해 남아있는 위정맥류에 대해서는 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) 또는 내시경 정맥류 결찰술(EVL)을 시행할 수 있다. (B2)
2. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1) 치료 후 남아있거나 재발한 위정맥류에 대해 내시경 정맥류 폐쇄술(EVO) 또는 역행 경정맥 폐색술(BRTO 혹은 PARTO)을 시행할 수 있다. (B2) 접근 가능한 위신장단락이 동반되어 있지 않거나 난치성 복수나 흉수 등 조절되지 않는 문맥압 항진증이 동반된 경우 경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)을 시행할 수 있다. (B2)

## 문맥압항진 합병증

1. 문맥압항진 합병증으로 만성 출혈이 있는 경우 비선택적 베타차단제 투여를 고려한다. (B1)

## 간성뇌증

### 간성뇌증 정의 및 진단

1. 현성 간성뇌증은 인지기능 손상을 유발할 수 있는 다른 질환을 먼저 배제해야 하며 임상 증상으로 진단한다. (A1)
2. 간성뇌증은 증상만으로 진단이 가능한 현성 간성뇌증과 인지기능 검사가 필요한 불현성 간성뇌증으로 분류한다. (B1)
3. 간성뇌증이 의심되는 환자에서 인지기능 손상을 유발할 수 있는 다른 질환을 배제하기 위하여 뇌 자기공명영상 등 영상검사 또는 신경(생리)검사를 시행할 수 있다. (B2)
4. 정맥혈 암모니아는 간성뇌증의 정도와 비례하지 않고 예후와도 연관성이 없다. (A1) 그러나 간성뇌증이 의심되는 환자에서 정상 암모니아 농도를 보이는 경우 다른 질환과의 감별이 필요하다. (B1)

## 간성뇌증 치료

1. 간성뇌증의 유발인자로는 위장관 출혈, 감염, 변비, 단백질 과다섭취, 탈수, 신기능장애, 전해질 불균형, 항정신성 약물 복용, 급성 간기능 손상 등이 있으며 유발인자가 있는지 우선적으로 확인하고 교정한다. (A1)
2. 간성뇌증 환자의 급성기 치료로 lactulose나 lactitol 등 비흡수성 이당류를 사용한다. 경구 투여가 어렵거나 West-Haven criteria 3단계 이상의 심한 간성뇌증에서는 lactulose 관장을 시행한다. (A1)
3. 간성뇌증의 급성기 치료에 비흡수성 이당류와 rifaximin을 병용투여할 수 있다. (B1)
4. 간성뇌증의 급성기 치료에 경구 분지사쇄아미노산, 경정맥 L-ornithine-L-aspartate (LOLA), 알부민을 추가로 사용할 수 있다. (B2)
5. 간경변증 환자에서 치료에 반응하지 않는 간성뇌증은 간이식을 적극 고려한다. (A1)

## 간성뇌증 재발 방지

1. 간성뇌증의 재발 예방을 위하여 lactulose, lactitol 등 비흡수성 이당류나 rifaximin의 단독 또는 병용투여를 권장한다. (A1)
2. 간성뇌증 환자에서는 재발 방지를 위하여 경구 분지사쇄아미노산이나 경구 L-ornithine-L-aspartate (LOLA) 투여를 고려한다. (B1)
3. 간성뇌증으로 입원 치료 후 퇴원 시, 재발 및 재입원을 감소를 위하여 환자 및 가족에 대한 적절한 교육이 필요하다. (B1)
4. 간성뇌증을 경험하는 비대상성 간경변증 환자에서는 영양결핍에 대한 적절한 평가 및 영양 관리를 해야 한다. (B1) 장기간의 단백질 제한은 권고하지 않으며, 적절한 열량 및 단백질 섭취가 필요하다. (B1)

## 불현성 간성뇌증

1. 간경변증 환자에서 한국형 종이-연필 검사 또는 한국형 Stroop test를 이용하여 불현성 간성뇌증을 진단할 수 있다. (B2)

2. 불현성 간성뇌증 환자에서 인지기능과 삶의 질 개선을 위해 lactulose (B1) 또는 rifaximin (B2) 치료를 고려할 수 있다.

### 간성뇌증과 삶의 질

1. 간경변증 환자에서 삶의 질 향상을 위해 간성뇌증에 대한 적극적 진단과 치료를 권장한다. (A1)
2. 간성뇌증 환자의 삶의 질은 자기 기입식 표준화 설문지를 통해 평가되며 포괄적 측정 도구 또는 질병 특이 측정 도구로 평가할 수 있다. (B2)

## 별첨 4.

### 포괄식 건강관련 삶의 질 진단 도구 및 만성 간질환 특이적 건강관련 삶의 질 진단 도구

표 1. 포괄식 건강관련 삶의 질 진단 도구

진단 도구	구성 방식	구조	점수 체계	장점	단점
SF-36	36개 리커트식 항목	2개 요약 점수: 신체구성요소 요약과 정신구성요소 요약 8개 영역 점수: 신체기능, 신체역할 체성통증, 일반건강 생체활력, 사회기능 감정역할, 정신건강	점수 체계: T-점수로 표기 (50점이 평균, 10점은 표준 편차) 점수가 높을수록 삶의 질 양호	가장 널리 쓰임 다양한 외국어 버전 단축버전 가능 (SF-8, SF-12)	채점 알고리즘 사 용하려면 비용 지 불 미국기준 점수로 다른 인구집단과 차이가 있을 수 있음
SIP	136개 이분법적 항목	3개 분야를 평가하는 12개 영역 1. 독립적 분야: 수면과 휴식, 식사, 일, 가정 관리, 취미 2. 신체적 분야: 거동, 이동성, 신체 관리 3. 정신사회 분야: 사회상호관계, 각성행동, 감정행동, 의사소통	0-100점으로 표현 점수가 높을수록 삶의 질 불량	널리 사용됨 다른 질환과 비교 가능	응답자가 부담이 될 수 있음 사용하려면 비용 지불 공인된 외국어 번 역 없음
NHP	45개 이분법적 항목	6개 영역 점수: 에너지정도, 통증, 감정반응, 수면, 사회고립, 신체행동 7개 삶의 영향 분야: 직업, 가정에서 일, 가정생활, 사회생활, 성생활, 취미, 휴일	0-100점으로 표현 점수가 높을수록 삶의 질 불량	라이선스 비용 없음 빠른 검사 시간 공인된 외국어 버전	다른 삶의 질 진 단 도구보다 간질 환에서 덜 쓰임

SF-36, Short Form-36; SIP, Sickness Impact Profile; NHP, Nottingham Health Profile.

표 2. 만성 간질환 특이적 건강관련 삶의 질 진단 도구

진단 도구	구성 방식	구조	점수 체계	장점	단점
CLDQ	29개 리커트식 항목	6개 영역 점수: 복부 증상, 피로, 전신증상, 활동, 감정, 걱정	점수는 1-7 척도로 표현 점수가 높을수록 삶의 질이 양호	단순한 점수 체계	삶의 질의 작은 변화를 감지하기에는 민감하지 않을 수 있음
LDQOL	75개 리커트식 항목 + SF-36 항목	12개 간 특이 영역: 증상, 일상생활, 집중력, 기억력, 성 기능, 성 문제, 수면, 외로움, 희망 없음, 사회관계 질, 간질환으로 인한 위축	0-100점으로 표현 점수가 높을수록 삶의 질 양호	CLDQ보다 더 민감할 수 있음	영어 버전용 이용 한 출간된 데이터가 제한적임
SF-LDQOL	36개 리커트식 항목 + SF-36 항목	9개 영역: 증상, 간질환 영향, 기억력/집중력, 수면, 희망 없음, 곤경, 외로움, 간질환과 성 문제로 위축	0-100점으로 표현 점수가 높을수록 삶의 질 양호	CLDQ보다 더 민감할 수 있음	출간된 데이터가 제한적임
LDSI	18개 리커트식 항목	9개 증상정도항목: 가려움증, 관절통, 복통, 낮시간졸림, 가정내 역할걱정, 식욕감퇴, 우울증, 합병증에 대한 두려움, 황달 9개 증상방해항목	증상정도항목은 1-5척도로 측정 점수가 높을수록 삶의 질 불량 증상방해항목은 1-10척도로 측정 점수가 높을수록 삶의 질 불량		출간된 데이터가 제한적임 네덜란드에서만 인증됨

CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; LDQOL, Liver Disease Quality of Life; SF-LDQOL, Short Form Liver Disease Quality of Life; LDSI, Liver Disease Symptom Index.

2019 대한간학회

**간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증**

---

발행인 양진모

편집인 장재영

인쇄일 2019년 6월 13일

발행일 2019년 6월 22일

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 진기획

서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층

Tel: (02) 2266-7078 (代)

Fax: (02) 2277-5194

E-mail : jin@ijpnc.com

Homepage : [www.ijpnc.co.kr](http://www.ijpnc.co.kr)

