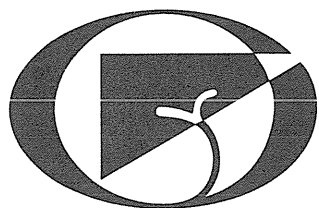


2005년 대한간학회 간경변 합병증 치료 가이드라인



대한간학회

간경변 합병증 치료 가이드라인*

대한간학회**

The Korean Association for The Study of The Liver

총 론

복수, 정맥류출혈, 간성뇌증은 간경변 환자에서 볼 수 있는 가장 중요한 합병증이다. 대 상성 간경변 환자의 50%는 진단후 10년 내에 합병증이 발생한다.¹ 복수는 복강 내 과량의 체액이 축적되는 것으로 간경변의 가장 흔한 합병증이다.² 복수가 동반된 간경변 환자의 40-50%가 2년 내에 사망한다.^{1,3} 특히 난치성 복수 환자는 중앙 생존기간이 1년으로 급격히 감소하며, 제1형 간신증후군이 발생한 경우는 중앙 생존기간이 2주에 지나지 않는다.⁴

정맥류 출혈은 문맥압항진증의 합병증 중 생명을 가장 심각하게 위협하는 합병증으로 서 사망률이 30%에 이른다.⁵ 최근 간경변 환자에게서 정맥류출혈의 치료는 안전하고 효 과적인 혈관 작용 약제의 개발과 내시경치료기술의 발전, 경정맥간내문맥전신단락술 의 도입으로 많이 발전하여 사망률이 현저히 감소하였지만 아직 만족스럽지 않다.⁶ 간성 뇌증은 환자의 의식, 행동 및 성격변화, 신경학적 징후의 변화, 퍼덕이기 진전, 뇌파의

* 본 가이드라인은 간경변 합병증의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 전문가들의 의견을 모은 것이며, 간경변 진료의 표준지침은 아니다. 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있으며 진료에 임하는 의사의 판단이 중요하다. 본 가이드라인은 대한간학회가 만들었 으며 허락 없이 수정, 변형, 무단전제 될 수 없다.

** 책임저자: 유 권(이화여대 소화기내과)

공동 저자: 김동준(한림의대), 최성규(전남의대), 손주현(한양의대), 윤정환(서울의대), 최문석(성균관의대), 연중은(고려의대), 조 몽(부산의대), 권영오(경북의대), 이준혁(성균관의대), 이준성(인제의대), 백용한(연세의대), 한철주(원자력병원), 김연수(순천향의대), 배시현(가톨릭의대), 임영석(울산의대)

변화 등을 특징으로 하는 신경정신과적 합병증이다. 간성뇌증은 급성이며 가역적인 경우가 많으나 심할 경우 비가역적인 혼수와 사망에 이를 수 있다.

우리나라는 만성 바이러스성 간질환의 유병률이 높으며 이에 따라 간경변의 유병률도 높다. 또한 간경변은 우리나라에서 주요 사망원인의 하나이다. 통계청 자료에 따르면 2004년도의 간질환에 의한 사망률은 10년 전인 1994년에 비해서는 감소했으나, 인구 10만명 당 19.1명으로 사망률 6위를 차지하고 있고 남자에서는 사망률 5위이다. 특히 4, 50대 남자에서는 암에 이어 간질환이 사망률 2위를 차지하고 있다.⁷ 전국민을 대상으로 한 대규모 역학조사 결과는 없으나 보고에 의하면 우리나라 간경변 환자들의 원인질환은 B형간염바이러스에 의한 만성 간질환이 48-70%로 가장 많고 알코올성 혹은 C형간염바이러스에 의한 경우가 다음 순위를 차지한다. 환자들의 평균연령은 B형 간염바이러스에 의한 간경변 환자가 54-55세, 알코올성 55-57세, C형 간염바이러스 63-65세이고 합병증의 발생빈도는 복수 42-80%, 정맥류출혈 17-37%, 간성뇌증 21-40% 수준이다. 또한 우리나라 전체 간경변 환자의 5년, 10년, 15년 생존율은 68%, 57%, 43% 였고, 이들 중 복수, 식도정맥류 출혈, 간성뇌증의 합병증이 처음 나타났을 때부터의 5년 생존율은 각각 32%, 21%, 40%로 매우 예후 불량하다.⁸⁻¹¹ 따라서 임상의학에는 합병증을 동반한 비대상성 간경변 환자들에 대한 세심한 관리가 매우 중요하다고 하겠다.

대한간학회에서는 국내 고유의 상황을 고려한 만성 B형, C형간염 치료 가이드라인을 제시한 바 있고, 이번에 간경변 환자의 대표적인 합병증인 복수, 정맥류출혈, 간성뇌증을 동반한 간경변 환자 치료 가이드라인을 제안하게 되었다. 가이드라인은 기존의 국내 외 발표된 연구 자료를 분석하여 과학적 증거 정도를 토대로 작성하였고 우리나라의 상황을 반영하도록 노력하였다. 연구 자료가 불충분하거나 없어서 명확한 가이드라인을 제시하기 어려운 경우는 국내의 간질환 전문의들의 의견을 수렴하여 가이드라인을 만들었다. 본 가이드라인은 합병증을 동반한 간경변 환자 치료의 표준지침이 아니라 권고의 역할만을 목적으로 제안되는 것이며 새로운 연구 결과가 나오는 것에 따라 본 가이드라인도 수정, 보완될 예정이다. 가이드라인의 의학적 증거 수준은 표 1을 근거로 하여 표기하였으며¹² 증거 수준은 각 권장사항마다 가능한 한 밝히고자 하였다.

Table 1. Quality of Evidence on Which a Recommendation is Based

Grade	Definition
I	Randomized controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology
IV	Not rated

2005년 대한간학회 간경변 합병증 치료 가이드라인 제정 과정

- 2005년 1월 11일 대한간학회 회장 서동진 교수께서 2005년 사업으로 간경변 치료 가이드라인 제정을 제시
- 2005년 2월 15일 대한간학회 임원회의에서 가이드라인 제정 위원회 초안 보고
- 2005년 3월 11일 2005년 대한간학회 제 1차 평의원회에서 간경변 합병증 치료 가이드라인 제정 취지 및 위원회 구성, 일정 등 보고
- 제정 위원장: 대한간학회 회장 서동진
 - 제정 기획 및 진행: 대한간학회 학술위원장 박중원
 - 분과 위원장: 유 권
- 복수 및 간신증후군 분과위원: 김동준, 최성규, 손주현, 윤정환, 연중은, 최문석
- 정맥류 분과위원: 조 몽, 권영오, 이준혁, 이준성, 백용한
- 간성뇌증 분과위원: 한철주, 김연수, 배시현, 임영석
- 2005년 3월 15일 소공동 롯데호텔에서 제정위원회 임명장 수여 및 첫 회의 시작 후, 복수 분과회의 - 2차(4/28), 3차(5/24), 4차(6/17), 5차(7/18), 6차(9/30)
- 정맥류 분과회의 - 2차(4/26), 3차(5/28), 4차(6/21)
- 간성뇌증 분과회의 - 2차(4/26), 3차(5/24), 4차(6/14), 5차(6/21), 6차(6/29)
- 2005년 8월 30일 서울아산병원 동관 6층 세미나실에서 자문위원회의 개최
- 자문위원: 정규원(가톨릭대), 기춘석(한양대), 이창홍(건국대), 김세중(전남대), 전재윤(연세대), 유병철(성균관대), 이영상(울산대), 김병호(경희대)
- 2005년 10월 7일 서울아산병원 동관 소강당에서 공청회 형식의 워크숍을 개최하여 다양한 의견을 수렴
- 2005년 11월 7일 최종 가이드라인 작성

참고문헌

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31:468-475.
2. Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology

2004;39:841-856.

3. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
4. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:S69-89.
5. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
6. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001;49:682-685.
7. 2004 통계청 연보
8. Kim CY, Lee HS, Han CJ. Relative etiologic role of HBV & HCV in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma among age specific groups in Korea. *The Seoul Journal of Medicine* 1993;34:27-34.
9. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변 환자의 자연경과와 생존율에 관한 연구-20년간의 자료분석. *대한내과학회지* 1994;46:168-180.
10. 서광식, 이병석, 성재규 등. 최근 5년간 간경변의 원인과 합병증에 관한 고찰. *대한간학회지* 1997;6:202-209.
11. 안병민. 최근 간경변의 원인과 문맥압항진증의 합병증에 관한 고찰. *대한간학회지* 2003;4s:s29-s36.
12. Woolf SH, Sox HC, Jr. The Expert Panel on Preventive Services: continuing the work of the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 1991;7:326-330.

간경변성 복수의 치료 가이드라인

대한간학회

The Korean Association for The Study of The Liver

서 론

간경변성 복수 생성의 가장 중요한 인자는 내장 혈관 확장이다. 간경변이 진행함에 따라 문맥 혈류가 장애를 받게 되며 점차적으로 문맥압 항진증이 발생하게 된다. 이에 의해 국소적인 혈관 확장물질들(주로 Nitric oxide, NO)이 생성되어 내장 혈관의 확장이 발생한다. 간경변 초기에서는 이러한 내장 혈관 확장이 심하지 않아 유효 동맥 혈류량에 큰 영향을 미치지 않지만, 간경변이 진행할수록 유효 동맥 혈류량의 저하를 가져오게 되어 전신 순환계의 동맥 저충만(arterial underfilling)이 일어나게 된다. 이에 대한 보상 반응으로 혈관 조절 물질들과 항이노 호르몬들에 의하여 나트륨과 수분의 저류가 발생하게 된다. 또한 문맥압 항진증과 내장 혈관 확장 자체가 장모세혈관 압력과 투과도를 변화시켜 복강 내에 수분을 축적시키게 된다.¹ 한편, 이러한 반응들이 계속 악화되면 신혈관이 수축되어 신혈류가 감소하게 되는 간신증후군이 발생할 수 있다.

진 단

복수의 대부분(약 85%)은 간경변에 의하지만 15% 정도는 다른 원인에 의한다.² 복수의 성공적인 치료를 위하여는 복수의 원인에 대한 정확한 진단이 필요하다. 임상적으로

간경변이 의심되는 경우일지라도 복수가 새로이 진단된 모든 환자는 복수 천자를 포함한 그 원인에 대한 평가를 시행해야 한다.³

문진: 복수를 가진 환자에게는 간질환의 위험 인자에 관하여 문진하여야 한다. 바이러스성 간염, 알코올성 및 대사성 간질환 등 간경변의 분명한 원인이 없는 경우에는 먼 과거의 체중에 관하여도 질문하여야 하는데, 이러한 환자 중 상당수에서 비알코올성 지방간염이 원인인 경우도 있기 때문이다.⁴ 암, 심부전, 결핵의 과거력 또한 중요하다.

신체 검진: 복부가 팽만한 경우 타진을 통해 옆구리 탁음(flank dullness) 여부를 관찰 하며, 정상보다 옆구리 탁음이 증가되어 있는 경우에는 이동 탁음(shifting dullness) 여부를 본다. 옆구리 탁음이 탐지되려면 약 1-1.5 L의 복수가 있어야 한다.⁵ 비만한 환자에서 복수를 진찰하는 것은 어려우며 복수 여부가 불확실할 때에는 복부 초음파 검사가 유용하다. 복부 초음파 검사는 약 100 mL 이상의 복수가 있으면 진단이 가능하다. 복수는 양에 따라 복부 초음파 등의 영상검사에 의해서만 확인이 가능한 소량의 복수가 있는 상태를 grade 1, 시진 및 촉진으로도 쉽게 복수의 존재를 인지 할 수 있는 경우를 grade 2, 육안적으로 현저한 복부 팽만을 보이는 대량 또는 긴장성 복수를 grade 3으로 각각 분류한다.^{3,6} 신체 검진은 복수의 원인을 밝히는데 많은 도움이 될 수 있다. 예를 들어, 거미혈관종, 비장 종대, 복벽 혈관 확장 등이 관찰되면 간경변을 시사하고, 경정맥의 비정상적인 확장과 경정맥 혹은 간의 수축기 박동은 우심부전을 시사한다. 알코올성 심근병증에 의한 복수는 알코올성 간경변에 의한 복수와 유사하지만, 전자는 경정맥 확장이 있고 후자는 없다. 간질환에 의한 말초부종은 대개 하지에 국한되며 때때로 복벽에 나타나기도 한다. 신부전이나 심장질환에 의한 경우는 전신부종을 나타낼 수 있다.

영상 검사: 복수의 존재를 확인하고 간세포암종, 간문맥혈전증, 간정맥혈전증 등의 동반 유무를 알아보기 위하여 복부 초음파 검사 혹은 CT 검사를 시행한다. 도플러 검사는 Budd-Chiari 증후군이 의심되는 경우에 유용하다.

복수 천자: 복수의 원인을 알기 위한 가장 빠르고도 비용-효과적인 방법은 복수를 천자하여 분석하는 것이다.^{7,8} 문맥압 항진증에 의한 복수는 다른 원인에 의한 복수와 쉽게 구별될 수 있다.² 또한, 간경변에 의한 복수로 입원한 환자 중 10-27%에서 복수 감염이 관찰되므로 진단적 복수 천자를 시행하여야 한다.^{6,9} 복수 천자와 연관된 감염이나 사망은 보고되어 있지 않으며, 1% 정도에서만 복벽 혈종 등이 보고되었다.¹⁰ 더 위험한 합병증(혈복강, 장천공)이 일어날 수 있으나 발생률이 매우 낮다(1/1,000).¹¹ 일부에서는 혈액 응고장애를 가진 간경변 환자에서 복수 천자 시행 전에 혈액제제(신선동결혈장, 혈소판)를 투여하기도 하지만, 이를 뒷받침하는 근거는 없으며 예방적 수혈의 위험과 비용이 더 크다. 복수 천자의 금기증은 드물다. 임상적으로 분명한 섬유소용해증(fibrinolysis)이나 범발성혈관내응고증(disseminated intravascular coagulation)이 있는 경우를 제외하고는 혈액응고장애가 복수 천자의 금기증이 되지 않는다.¹⁰ 복수 천자의 금기가 되는 혈액응고

지표의 한계 수치는 아직 확실히 정해져 있지 않다. 복수 천자 부위는 counter- McBurney point를 주로 이용한다.¹² 비만으로 인해 신체 검진만으로 복수 천자 부위를 평가하기 어려운 경우에는 초음파 검사가 유용하다.

권고 사항

- ① 복수를 가진 간경변 환자에서 다음과 같은 경우에 복수를 천자하여 분석한다(II-3).
 - 1) 복수가 새로이 진단된 경우
 - 2) 복수를 가진 환자가 입원한 경우
 - 3) 복수 감염이 의심되거나 감염의 전신 증상/징후가 있는 경우
 - 4) 원인 미상의 임상적 악화(예, 간성 뇌증, 신기능 악화 등)를 보이는 경우
- ② 복수 천자 전에 출혈 예방 목적으로 신선동결혈장이나 혈소판을 예방적으로 투여하는 것은 일반적으로 추천되지 않는다(III).

복수 분석: 복수를 가진 간경변 환자에서 복수 감염 등의 합병증이 의심되지 않는 경우, 처음 검체에서는 선별 검사로 총세포수와 분획, 알부민, 총단백질 검사를 시행한다. 합병증이 없는 복수의 소견을 보이는 경우에는 더 이상의 검사는 불필요하며, 검사 결과가 비정상적인 경우에는 추가적인 다른 검사를 진행하도록 한다.

복수 감염이 의심되면, 혈액배양용기에 세균배양 검사를 시행하여야 한다. 복수의 중성백혈구 수가 250 cells/mm^3 이상인 환자에서, 복수를 일반 배양용기를 이용한 재래식 방법으로 배양한 경우의 배양률은 50%에 불과한 반면 혈액 배양용기에 배양한 경우에는 배양률이 80%에 이른다.^{13,14} 자발성 세균성 복막염과 이차성 복막염을 구별하는데 도움이 되는 다른 검사, 즉 총 단백질, lactate dehydrogenase, 포도당수치 측정도 임상적인 판단에 따라 최초 검체에서 시행될 수 있다.¹⁵

혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient; SAAG)는 복수의 특성을 감별하는데 유용하다.^{2,16} SAAG, 즉 같은 날에 측정된 혈청 알부민 치와 복수 알부민 차이가 1.1 g/dL 이상인 경우 문맥압항진증을 시사하며 그 정확도는 약 97%이다.² 반면, 여출액/삼출액에 의한 분류의 정확도는 55%에 불과하다. 문맥압항진증과 복수 형성의 다른 원인을 동시에 가진 경우에도 SAAG는 1.1 g/dL 이상이다.

정기적으로 치료적 복수 천자를 시행하는 경우에는 혈구수와 분획(cell count와 differential)만을 시행하여도 충분하다. 세균배양검사 역시 증상이 없는 경우에는 불필요하다.^{17,18} 세포진 검사와 항산균 도말/배양 검사는 해당 질환이 의심되는 경우에만 시행하도록 한다(표 1).

권고 사항

- ㉑ 복수의 최초 검사 항목에는 혈구수와 분획(cell count와 differential), 알부민, 총단백질이 포함되어야 하며, SAAG를 구한다(II-2).
- ㉒ 복수 감염이 의심되면 복수를 혈액배양용기에 배양한다(II-2).
- ㉓ 다른 추가적인 검사들은 해당 질환이 의심되는 경우에 시행할 수 있다(표 1) (III).

Table 1. 복수 검사¹

필수 검사 항목	조건부 검사 항목	의심되는 경우에만 시행하는 항목	도움이 안 되는 항목
혈구수와 분획 (cell count & differential)	세균 배양 (혈액배양용기)	항산균 도말/배양 세포진검사	pH 젖산
알부민	포도당		
총 단백질	LDH	중성지방 빌리루빈	콜레스테롤 Fibronectin
	아밀라아제 그람 염색	ADA	Glycosaminoglycans

(LDH: Lactate Dehydrogenase, ADA: Adenosine Deaminase)

치 료

1. 비약물적 복수 조절

1) 염분 섭취 제한

체내 염분축적은 간경변 환자에서 복수생성의 특징적인 병태생리 소견이다. 체내 나트륨 축적이 수분의 저류와 복수를 유발하므로 저염식이 복수 조절의 근간이다.¹⁹ 복수를 동반한 간경변 환자에서 하루에 섭취하는 염분(NaCl)은 5 g 이하로 제한한다.

저염식에 대한 순응도는 소변으로의 나트륨 배출량과 몸무게 변화로 확인할 수 있다. 엄격한 저염식(하루 염분 5.0 g 미만: Na 88 mEq/day)에도 불구하고 복수 조절이 잘 되지 않는 환자의 24시간 요 나트륨이 78 mEq이 넘는다면 환자는 저염식을 지키지 않는다고 판단할 수 있다(하루 섭취한 나트륨 88 mEq - 하루 소변 외로 배출되는 나트륨 10 mEq). 그러나 24시간 소변을 매번 수집하기가 쉽지 않고, 간경변 환자의 근육량이 적기 때문에 소변수집 정도를 정확히 판단하기 어렵다. 이를 대체할 방법으로 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비(spot urine [Na]/[K]ratio)를 측정한다. 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비가 1 이상일 때 24 시간 소변의 나트륨 배설량이 78 mEq 이상으로 나타나는 정확도는 90-95% 정도이

다.^{20,21} 그러나 임의노 나트륨/칼륨 농도비는 일중 변화가 있고, 특히 작용 시간이 짧은 루프이뇨제 사용 여부에 따라 달라질 수 있다.

염분 제한만으로 복수가 조절되는 경우는 10-15% 정도에 불과한데,²² 다음과 같은 경우에는 식사요법만으로 조절될 가능성이 많다.

1. 처음 생긴 복수
2. 정상 사구체 여과율
3. 가역적인 원인 질환
4. 감염, 출혈 등 치료 가능한 합병증 이후에 발생한 복수
5. 과도한 염분 섭취 이후 발생한 복수

한편, 한번도 복수가 발생하지 않았던 환자에게 저염식은 예방효과가 없는 것으로 알려져 추천되지 않는다.

2) 수분 제한

신장에서 수분 제거는 나트륨 배설에 의해 수동적으로 이루어지기 때문에 혈중 나트륨 농도가 120- 125 mEq 이하로 떨어질 때 하루 1.0-1.5 L로 제한해 볼 수 있지만 반드시 필요한 것은 아니다. 전통적으로 희석 저나트륨혈증에 대한 치료로서 수분제한을 하지만, 그 효과가 증명되지는 않았다. 오히려 무분별한 수분 제한은 부적절한 고나트륨혈증을 야기할 수도 있다.²³ 혈청 나트륨치의 감소는 대개 수분축적에 따른 혈중 농도의 희석에 기인한 것으로 만성적이며 증상이 없는 경우에는 특별한 치료가 필요하지 않다.

3) 침상 안정

이론적으로 서 있는 자세에서 혈청 renin 활성도가 높아져 염분 저류 체계가 활성화되고 신혈류량과 염분 배출에 장애가 발생한다. 침상 안정을 하면 기립할 때 작동하던 혈관수축 작용계가 완화되면서 신혈류량이 늘어나 소변양이 증가하므로 복수 조절 초기에 도움이 될 수 있으며, 또한 침상 안정이 이뇨제에 대한 반응을 높일 수도 있어서 복수 조절을 위해 전통적으로 침상 안정을 권유해 왔다.²⁴ 그러나 사회 생활을 해야 하는 환자에게 실용적이지 않으며, 실제 침상 안정이 약물 효과를 증가시키는 지에 대한 비교 임상 연구는 없다.

권고 사항

- ⑥ 간경변성 복수 환자의 염분 섭취는 하루 5 g 이하로 제한한다(I).
- ⑦ 수분 섭취는 혈청 나트륨 농도가 120-125 mEq 이하로 떨어질 때 하루 1.0-1.5 L로 제한해 볼 수 있으나 반드시 필요한 것은 아니다(III).

- ㉞ 침상 안정은 초기 복수 조절을 위해 권유할 수 있으나 뚜렷이 효과가 입증된 바 없다(III).

2. 약물적 복수 조절

간경변성 복수 환자에서 비약물적 치료로 나트륨노배설(natriuresis)이 일어나는 경우는 10-15% 정도에 불과하므로 중등도 이상의 복수가 있는 환자 대부분에서 이노제를 사용한다.

이노제 사용의 가장 큰 목표는 신장의 여러 가지 염분 보유기능을 차단하여 소변량과 염분 배출을 증가시키는 것이다. 여러 가지 이노제들이 복수 치료에 사용되어 왔는데 이중 대표적인 것은 알도스테론 길항제와 루프이노제이다.

사구체에서 여과된 나트륨은 근위세뇨관(proximal tubule)에서 등삼투압성 재흡수에 의하여 상당 부분(70%) 재흡수되며, 10-25%가 헨레 고리의 비후 상행각(thick ascending limb of Henle's loop)에서 Na-K-Cl co-transporter를 통하여 재흡수된다. 루프이노제는 이곳에 작용하여 나트륨 및 칼륨의 재흡수를 차단하여 강력한 이노효과를 나타낸다.²⁵ 이후 2-3% 정도가 피질부 원위세뇨관에서 알도스테론 작용에 의하여 재흡수되며 소변 성분을 결정하는 최종 조정자 역할을 한다. Spironolactone은 알도스테론 수용체의 경쟁적 길항제로서 나트륨 재흡수를 차단하여 나트륨을 배설시키고 칼륨 배설은 억제하게 된다. 간경변성 복수 환자에서는 루프이노제인 furosemide보다 spironolactone의 이노효과가 더 우수하다.²⁵

1) 알도스테론 길항제

간경변성 복수 환자는 이차적 고알도스테론혈증이 발생하기 때문에 말단 세뇨관과 집합관에서 나트륨이 강력하게 재흡수되고 수분 저류가 일어나는 동시에 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 알도스테론 길항제는 이러한 병리 기전을 차단하는데 유용하며, 혈류를 통하여 직접 작용하기 때문에 세뇨관으로의 분비가 필요 없다는 장점이 있다.^{26,27} 그러므로 신혈류량이 감소된 간경변 환자에서도 효과적으로 사용할 수 있다.

Spironolactone은 반감기가 매우 길며 작용시작이 늦기 때문에 안정적인 작용농도에 도달하기 위해서는 3-4일 걸린다. 그러므로 용량 변경은 3-5일의 간격을 두고 결정하는 것이 좋다. 대개 하루 50-100 mg으로 시작하여 400 mg까지 증량한다. Spironolactone 사용 후 유방통이 발생할 경우 유사한 이노제인 amiloride (10-40 mg/d)로 대체하여 사용할 수 있다.²⁸

2) 루프이뇨제(Loop diuretics)

이 약물은 근위 세뇨관에서 분비되어 헨레 고리의 비후 상행각에서 Na-K-2Cl 이동기 전에 작용한다. 이뇨 작용을 결정하는 요인은 혈액내 약물 농도가 아니라 관내 농도이므로 신혈류량이 감소된 간경변성 복수 환자에서는 약제 분비량이 감소하여 이뇨효과가 떨어진다.²⁹ 또한 간경변성 복수 환자는 알도스테론이 증가되어 있기 때문에 루프이뇨제를 사용하여 나트륨 재흡수를 차단하더라도 배설된 나트륨이 결국 원위네프론에서 재흡수된다.³⁰ Spironolactone 투여에도 복수가 잘 조절되지 않을 때 루프이뇨제를 추가할 수 있는데 흔히 furosemide를 사용한다. Spironolactone 단독 사용에 의한 고칼륨혈증이 발생 시에도 루프이뇨제를 병합하면 효과적인데 spironolactone과 루프이뇨제의 사용비율을 100:40을 유지하여 사용하면 대개 정상 혈청칼륨농도를 유지할 수 있다.⁸ Furosemide는 하루 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 증량한다. 새로운 루프이뇨제로 furosemide에 비해 작용시간이 긴 장점을 가진 torasemide (5-40 mg/d)를 furosemide 사용량의 1/4 용량으로 교체 투여할 수 있다.³¹

3) 이뇨제 사용법

간경변성 복수 환자에게 사용하는 이뇨제 사용 방법은 크게 단독 요법과 복합 요법이 있다. 단독 요법은 spironolactone 또는 furosemide를 각각 100 mg, 40 mg을 시작용량으로 하여 아침에 1회 투약하는 것이다.⁸ 두 약제의 단독 투약에 대한 이뇨반응을 비교해 보면 spironolactone이 furosemide 보다 더 효과적이므로 단독 요법을 시도할 경우 spironolactone 사용을 권장한다.²⁵ 하지만, 단독요법의 경우 spironolactone의 상대적 우수성에도 불구하고 고칼륨혈증과 약물의 반감기가 길어 안정적 작용농도에 도달하는 시간이 3-4일 걸린다는 단점이 있어 단독요법은 주로 소량의 체액과다 환자에게 제한적으로 사용한다.²⁶ 단독요법을 일부 보완한 방법으로 우선 spironolactone을 하루 100 mg부터 시작하여 3-5일 간격으로 치료반응을 살펴 용량을 200, 400 mg까지 증량한 후 추가로 furosemide를 투여하는 순차적인 방법도 있는데, 많은 경우 처음부터 복합 요법이 추천된다.⁸

복합 요법은 대개 spironolactone 100 mg과 furosemide 40 mg으로 시작하여 3-5일 간격으로 치료반응을 보아 같은 비율로 증량하여 최대 400 mg/160 mg까지 사용하는 것이다.^{7,8} 이 때 과도한 반응을 보일 경우 furosemide 용량을 먼저 조절한다.

4) 합병증

이뇨제 사용은 여러 가지 합병증을 유발할 수 있는데, 전해질 불균형, 신장기능장애, 간성 뇌증, 근육경련 등이 흔하다. 이중 신장기능장애 발생에 대해 특히 주의해야 하는

데, 신기능 감소는 과다한 이뇨에 의한 혈장량의 감소로 전신장성(pre-renal) 저혈량증과 관련되며, 가장 심각한 것은 간신증후군이 유발되는 것이다.^{32,33} 루프이뇨제를 사용하는 경우 신기능 감소가 보다 흔하며, 특히 이뇨제 정맥투여는 사구체 여과율(glomerular filtration rate)을 급격히 감소시키므로 피해야 한다.³⁴ 이뇨제 치료 중 간성 뇌증이 발생할 경우 증상이 경미하면 간성 뇌증에 대한 일반적인 치료를 하며 이뇨제를 사용할 수 있지만, 증상이 심하면 이뇨제 사용을 일시적으로 중단하고 재사용 여부를 평가해야 한다. 근육경련은 대개 유효 혈류량의 감소로 발생하며 심한 경우 이뇨제를 줄이거나 중지해야 한다.⁷ 일부 환자에서는 알부민,³⁵ quinidine,³⁶ quinine³⁷ 혹은 zinc sulfate³⁸를 사용하면 효과적이다.

한편, 이뇨제마다 특징적으로 발생할 수 있는 합병증으로 spironolactone에 의한 고칼륨혈증, 대사성 산증, 여성 유방증과, furosemide 단독 사용에 의한 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 혈청 칼륨이 각각 5.5 mEq과 6.0 mEq를 초과할 경우 spironolactone 용량을 줄이거나 사용을 중단한다. 반대로 혈청 칼륨 농도가 3.5 mEq 미만으로 떨어지면 루프이뇨제 용량을 줄이거나 중단하여야 한다.

권고 사항

㉑ Spironolactone의 사용

- 1) 시작 용량은 하루 1회 50-100 mg으로 한다(Grade II-1).
- 2) 용량 조절은 3-5일 간격으로 결정하며 하루 최대 400 mg까지 증량할 수 있다(Grade II-1).
- 3) 여성 유방증 및 유방통이 발생한 환자는 spironolactone 대신 amiloride를 1/10 용량으로 대체하여 사용할 수 있다(Grade I).
- 4) 혈중 칼륨 농도가 5.5 mEq 이상 상승하면 용량을 줄이며, 6 mEq 이상되면 사용을 중지한다(Grade III).

㉒ Furosemide의 사용

- 1) Spironolactone 사용에도 복수 조절이 안될 때 추가 사용하거나, 처음부터 spironolactone과 함께 사용할 수 있다(Grade I).
- 2) 정상 혈청 칼륨 농도를 유지하기 위해 spironolactone과 furosemide 사용 비율을 100:40으로 하는 것이 보통이며 혈청 칼륨 농도의 상승 혹은 저하에 따라 그 비율을 조절한다(Grade III).
- 3) 하루에 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 증량한다(Grade II-1).
- 4) 혈청 칼륨 농도가 3.5 mEq 이하로 감소하면 용량을 줄이거나 중지한다(Grade III).

- 5) 비슷한 약리작용을 가졌지만 작용시간이 긴 torasemide를 furosemide 용량의 1/4로 대체 사용할 수 있다(Grade I).

㉓ 이뇨제 합병증 관리

- 1) 이뇨제를 투여하면서 전해질 불균형, 간성 뇌증, 신부전 등의 합병증을 조기에 발견하도록 노력한다(Grade III).
- 2) 혈청 전해질과 요소질소(BUN), 크레아티닌을 처음에 측정하고, 이후 적절한 간격으로 추적 검사하며 소변 전해질 측정도 도움이 된다(Grade III).
- 3) 이뇨제 정맥주사는 사구체 여과율을 급속히 감소시키므로 가능하면 피해야 한다(Grade II-2).
- 4) 간성 뇌증이 경미할 때는 뇌증에 대한 일반적인 치료를 하면서 이뇨제를 사용할 수 있으나 심한 경우에는 중지한다(Grade III).
- 5) 이뇨제 사용에 의한 근육경련은 유효 혈류량의 감소와 관련하여 발생하며 심한 경우 이뇨제를 줄이거나 중지해야 하고, 알부민 등을 사용할 수 있다(Grade II-2).

3. 단순 복수의 조절

단순 복수의 정의는 자발성 세균성 복막염과 간신증후군을 동반하지 않은 복수를 의미하며 복수의 양에 따라 3단계로 구분한다(표 2).

Table 2. 복수의 정도

Grade 1: 복부 초음파 등의 영상검사에 의해서만 확인이 가능한 소량의 복수가 있는 상태
Grade 2: 시진 및 촉진으로도 쉽게 복수의 존재를 인지할 수 있는 경우
Grade 3: 육안적으로 현저한 복부 팽만을 보이는 대량 또는 긴장성 복수

1) Grade 1 복수의 조절

특별한 치료는 필요 없지만 보통 grade 2 복수로 진행할 수 있기 때문에 주의하여 관찰하여야 하며 염분 섭취를 줄이도록 권유한다.

2) Grade 2 복수의 조절

염분 섭취 제한만으로 복수 조절을 기대하기 어려우므로 염분 제한과 함께 이뇨제를 초기부터 사용한다. 이뇨제 사용 목적은 음성 나트륨 균형(negative sodium balance)을 이루는 것이다. 이뇨제를 사용하여 복수를 조절할 때 말초 부종이 없는 경우는 하루 0.5 kg 정도, 말초 부종이 있는 경우는 1 kg 정도의 체중 감소를 목표로 한다. 만약 체중 감

소가 충분하지 않다고 판단되면 24시간 소변 나트륨 배설량이나 임의뇨 나트륨/칼륨 농도를 측정한다. 24시간 소변 나트륨 배출량이 78 mEq을 초과하거나 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비가 1이 넘는데 체중 감소가 충분하지 않으면 저염식을 지키지 않는다고 판단되며 저염식에 대한 교육이 필요하다. 반면에 24시간 소변 나트륨 배출량이 78 mEq 이하로 측정되고 체중감소가 충분하지 않았다면 이뇨제 증량을 시도한다.

3) Grade 3 복수의 조절

복수가 심한 환자에서는 처음부터 대량복수천자를 우선 시행하는데, 이는 환자의 증상을 빨리 해소하고 안전하며 효과적이다. 보편적인 대량복수천자는 제거하는 복수 1 L 마다 알부민 8-10 g을 정주하면서 복수를 한번에 4-6 L 천자한다.³⁹ 대량복수천자를 시행할 때 혈장확장제를 사용하지 않으면 순환기장애가 발생할 수 있는데, 유효혈액량이 감소하면서 신혈류량이 감소하고 결과적으로 나트륨 배설이 감소하여 복수가 재발할 수 있고 간신증후군이 발생하거나 희석 저나트륨혈증도 나타날 수 있다. 혈장확장제로는 반감기가 긴 알부민이 가장 효과적이며, 5 L 이하의 복수천자를 하는 경우 dextran-70 등의 합성 혈장확장제를 대용으로 사용할 수 있다. 대량복수천자 후에는 중등도의 복수 치료에서와 같이 저염식을 유지하고 이뇨제를 투여하며, 체중을 측정하면서 이뇨제 용량을 조절하여야 한다.

권고 사항

㉒ Grade 1 복수의 조절

대부분의 경우 염분 섭취 제한 이외에 특별한 치료가 필요하지 않다(III).

㉓ Grade 2 복수의 조절

- 1) 염분 섭취 제한과 함께 이뇨제를 초기 치료로 사용한다(I).
- 2) 이뇨제에 대한 반응은 매일 체중을 측정하여 평가하고, 말초 부종이 있는 경우 하루 1.0 kg, 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg의 체중 감소를 목표로 한다(II-2).
- 3) 체중 감소가 충분하지 않은 경우 소변 나트륨 배설량을 측정하여 염분 섭취 제한을 잘 따르는 지를 확인한다. 하루 78 mEq 이상의 나트륨을 배설하면서도 체중 감소가 충분하지 않은 경우 염분제한을 지키지 않는다고 판단할 수 있다. 하루 78 mEq 이하의 나트륨 배출을 보이는 경우 이뇨제 용량을 증가한다(III).

㉔ Grade 3 복수의 조절

- 1) 치료적 대량복수천자를 일차적으로 시도할 수 있으며, 염분제한과 이뇨제 투여를 병행한다(II-3).
- 2) 일회적 전량 복수천자도 시도할 수 있다(II-2).

- 3) 대량복수천자를 시행할 때 혈장량을 보존하는 조치를 취해야 하며, 천자량 1 L 마다 8-10 g의 알부민 정맥투여를 권장한다(II-2).
- 4) 이뇨제 사용과 관련된 지침은 Grade 2 복수 조절의 권고사항을 따른다.
- 5) 간이식을 고려할 수 있다(II-3).

난치성 복수

복수가 발생한 간경변 환자의 대부분은 염분 섭취 제한, 적절한 이뇨제의 사용으로 복수 조절이 가능하지만 5-10%에서는 약물 치료에 반응을 하지 않는 난치성 복수로 진행하게 된다.⁴⁰ 난치성 복수로 진행된 환자는 예후가 좋지 않아 환자의 50%는 6개월 이내에 사망하며 중앙 생존 기간은 1년 이내로 급격히 감소한다. 난치성 복수의 발생은 기저간기능이 매우 저하되었음을 의미하며 간이식을 심각하게 고려해야 한다. 하지만 실제 임상에서는 간이식이 쉽지 않아 간이식을 하기까지 환자의 생존 기간을 연장해 줄 교량적인 치료 및 간이식을 받지 못하는 환자의 삶의 질을 높여 줄 치료가 필요하다.

1. 정의 및 진단 기준

1996년 International Ascites Club에서 염분 섭취의 제한 및 약물 치료에 의하여 조절되지 않거나 또는 치료적 복수 천자 후에 초기에 재발하는 복수를 난치성 복수라 정의하였다. 염분 섭취의 제한 및 충분한 양의 이뇨제에 반응하지 않는 이뇨제-저항성 복수(diuretic-resistant ascites)와 이뇨제의 부작용으로 인해 충분한 양의 이뇨제를 사용할 수 없는 이뇨제-불응성 복수(diuretic-intractable ascites)로 구분하였으며, 난치성 복수의 구체적인 진단기준을 제시하였다.⁴¹ 이를 근간으로 2003년에 난치성 복수의 진단기준이 다음과 같이 수정되었다.³

치료 기간: 최소한 1주일 동안 최대 용량의 이뇨제(spironolactone 400 mg/day와 furosemide 160 mg/day)투여와 저염식(88 mmols 또는 5.0 g/day 이하의 염분)

반응의 평가: 4일간에 평균 체중의 감소가 0.8 kg 미만이고 소변의 나트륨 배설이 섭취량보다 적은 경우

복수의 조기 재발: 복수가 소실된 후 4주 이내에 grade 2 및 grade 3 복수가 다시 생기는 경우

이뇨제에 의한 합병증: 간성 뇌증(이뇨제 외 다른 유발인자가 배제된 경우), 신기능 장애(혈청 크레아티닌이 100% 보다 더 증가하여 2 mg/dL 초과되는 경우), 저나트륨혈증(혈청 나트륨이 10 mEq/L 이상 감소하여 125 mEq/L 미만되는 경우), 저칼륨 또는 고칼륨혈증(혈청 칼륨 < 3 mEq/L, > 6 mEq/L)

2. 치료

난치성 복수 환자는 간이식을 우선적으로 고려하여야 하며, 간이식을 받을 수 없으면 대량 복수 천자(large volume paracentesis), 경경정맥 간내 문맥-전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 고려한다.

1) 대량 복수 천자

반복적인 대량 복수 천자(large volume paracentesis)는 복수의 조절에 유효하며, 소변 내 나트륨의 배설이 없는 환자에서도 2주 정도의 간격으로 대량 복수 천자를 실시하면 복수를 조절할 수 있다. 또한 난치성 복수 환자에게 대량 복수 천자는 알부민이나 합성 혈장 확장제를 같이 사용함으로써 비교적 안전하게 시행할 수 있다.^{7,42,44}

대량 복수 천자의 빈도를 줄이기 위해서는 복수 천자 후 허용 가능한 이노제를 투여하여야 하나, 이노제에 의한 심각한 부작용이 있거나 충분한 양의 이노제를 사용하여 24 시간 소변 내 나트륨양이 30 mmol 이하이면 이노제 사용을 중지한다.³

복수 천자의 빈도는 저염식에 순응하는지 여부와 관련된다. 혈장과 복수에서의 나트륨 농도는 비슷하여 복수 천자 6 L를 할 경우 780 mEq (130 mEq/L x 6 L)의 나트륨이 제거되고, 10 L를 할 경우 약 1300 mEq이 제거된다. 하루에 88 mEq의 나트륨을 섭취하고 소변으로 나트륨의 배설이 없는 경우에 약 10 mEq의 나트륨이 소변 외로 배설되므로 하루에 78 mEq의 나트륨이 잔류하게 된다. 따라서 6 L의 복수 천자를 한 경우는 10일분의 잔류 나트륨(780 mEq/78 mEq/day)이 제거되고 10 L의 복수 천자는 약 17일분의 나트륨이 제거된다. 그러므로 10 L의 복수 천자를 한 환자에서 2주 이내에 다시 복수 천자가 필요한 경우에는 환자가 저염식을 순응하지 못한다고 생각하여야 한다.

혈장 확장제의 투여여부, 종류 및 용량에 관해서 일치된 견해는 없다. 혈장 확장제의 종류와 투여량은 문헌에 따라서 다르지만, 일반적으로 알부민을 복수 1 L당 8-10 g을 투여하는 것이 추천된다.

대량 복수 천자는 복수 생성 기전과는 관계없이 증상의 호전을 위한 치료이므로 복수는 다시 재발할 수 있으며, 난치성 복수에서 대량 복수 천자 및 알부민 투여가 권고되고 있으나 생존율을 높이지는 못한다.¹

2) 경경정맥 간내 문맥-전신 단락술

경경정맥 간내 문맥-전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)은 문맥압 항진증을 개선하기 위해 가장 최근에 도입된 기술로 복수 생성과 관련된 두 가지 기전을 교정함으로써 복수 조절이 가능하다. 문맥압을 감소시켜 내인성 혈관 수축 시스템을 억제하여 신혈류량 및 사구체 여과율을 호전시키고, 간 및 내장의 미세순환계에

대한 감압 효과로 림프액 생성을 저하시켜 복수생성을 억제한다.⁴⁵

난치성 복수에서 TIPS와 대량 복수 천자의 효과를 비교한 최근의 연구 결과에서⁴⁶⁻⁵⁰ 복수의 개선에 있어서는 TIPS군이 대량 복수 천자군보다 우수하였으나, 삶의 질은 양 군에서 차이가 없었다. 환자의 생존은 양 군에서 차이가 없었지만, 최근의 한 논문에서만 TIPS군에서 의미있게 우수하였다.⁵⁰ 간성 뇌증의 발생은 TIPS군에서 대량 복수 천자군보다 더 많았다.

난치성 복수의 치료에 있어서 TIPS의 시행여부는 대량 복수 천자의 빈도에 달려 있는데, 한 달에 3회 이상의 대량 복수 천자를 시행하여야 하는 경우에 TIPS를 고려하며, 대량 복수 천자에 순응하지 못하는 경우나 다발성 유착이나 국소적인 복수로 인해서 대량 복수 천자를 못하는 경우에도 TIPS를 시행할 수 있다.^{3,51}

권고 사항

- ⑮ 난치성 복수 환자에서 반복적인 대량 복수 천자를 시행할 수 있다(III).
- ⑯ 대량 복수 천자를 시행할 때 제거되는 복수 1 L 당 8-10 g의 알부민을 투여한다(II-2).
- ⑰ 난치성 복수 환자에서 간이식을 고려한다(II-3).
- ⑱ 경경정맥 간내 문맥-전신 단락술은 잘 선정된 환자를 대상으로 시행할 수 있다(I).

자발성 세균성 복막염

자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, 이하 SBP)은 복강 내 뚜렷한 감염의 원인이 없이 발생한 복수의 세균감염을 말한다. 간경변 환자가 복수로 인하여 입원한 경우 SBP가 발생할 가능성은 8-27%이며 복수를 동반한 간경변 환자에서 1년 내에 SBP가 처음으로 발생할 가능성은 10% 정도로 알려져 있다.⁵² 최근에는 조기 진단과 적절한 항생제의 사용으로 치료 후 관해율과 생존율이 과거의 25-50%, 20%에 비하여 각각 80-90%, 50-70%로 개선되었으나 여전히 간경변 환자의 주요사망 원인 중 하나다.

1. 진단

1) 진단적 복수 천자 및 배양

복수를 동반한 간경변 환자에서의 진단적 복수 천자의 적응증은 다음과 같다.

- 1) 복수가 새로이 진단된 경우

- 2) 복수를 가진 환자가 입원한 경우
- 3) 복수 감염이 의심되거나 감염의 전신 증상/징후가 있는 경우
- 4) 원인 미상의 임상적 악화(예, 간성 뇌증, 신기능 악화 등)를 보이는 경우

복강 내에 뚜렷한 감염의 원인이 없이 복수천자를 시행하여 복수 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN)가 $250/\text{mm}^3$ 이상이며 복수 천자액 배양에서 균이 배양되는 경우 SBP로 진단한다.⁵³ 복수배양은 양성률을 높이기 위해 반드시 혈액배양배지를 사용하여야 한다.¹³

2) 아형 및 감별진단

SBP의 아형으로는 culture-negative neutrocytic ascites, monomicrobial non-neutrocytic bacterascites 등이 있으며 이차성 세균성 복막염 등과의 감별진단은 다음과 같다.

(1) Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites

복수 세균 배양 검사에서 단일 균주가 동정되고 복수 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 미만인 경우이다. 이는 복수 내 세균의 상재화(colonization)를 의미하며 SBP로 진행되거나 자연히 없어지게 된다.⁵⁴

(2) Culture-negative neutrocytic ascites (CNNA)

복수배양 검사에서 음성 소견이지만 복수 다형핵 호중구는 $250/\text{mm}^3$ 이상인 경우로 SBP와 같은 임상적인 증상 및 경과를 보이므로 경험적 항생제 치료가 필요한 균이다.⁵⁵

(3) 이차성 세균성 복막염(Secondary bacterial peritonitis)

복강 내에 수술적인 방법으로 치료가 가능한 뚜렷한 감염의 원인에 의해 복막감염이 생긴 경우이며 원인에 따라 1) free perforation(십이지장 궤양 및 천공 등) 2) loculated abscess(신주변부 농양 등)으로 나눌 수 있다.^{15,56}

임상 증상 및 징후로 SBP와 이차성 세균성 복막염을 감별할 수는 없으나 복수 천자 결과 및 항생제 투약 후 반응에 의해 감별에 도움을 받을 수 있다. 이차성 세균성 복막염은 SBP와 같이 복수 천자에서 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상이지만 그 수가 대부분 수천 개 이상이며, 1) 항생제 투약에 대한 반응이 없거나, 2) 그람 염색 및 배양에서 여러 개의 균주가 동정되거나, 3) 다음의 3가지 요건 중 두 가지 이상을 만족하는 경우 의심할 수 있다(복수 내 단백 1 g/dL 이상, 복수 lactate dehydrogenase (LDH)가 혈청의 정상 상한치 보다 상승, 복수 glucose가 50 mg/dL 미만).^{15,56} 따라서 간경변 환자에서 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상인 경우는 총단백, LDH, glucose, 그람 염색 등을 추가적으로 시행하여 이차성 세균성 복막염과 감별하는데 도움이 되도록 한다. 항생제 투약 48 시간 후 추적 복수 검사에서 다형핵 호중구가 치료 전 보다 증가하는 소견을 보이면 이차

성 세균성 복막염 혹은 치료실패로 간주하며 cefotaxime 이외에 추가적으로 혐기성 세균에 대한 약제를 선택하는 것이 바람직하며 원인을 밝히기 위한 추가 검사가 필요하다.

(4) Polymicrobial bacterascites

복수 도말 검사나 배양 검사에서 다수의 균주가 관찰되거나 배양되는 것으로 다형핵 호중구는 $250/\text{mm}^3$ 미만이다. 이는 복수 천자 시 주사기에 의한 장천공으로 장내 세균이 복수로 들어가서 생기게 된다.⁵⁷

2. 치료

1) 경험적 치료

복수 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 을 넘는 경우, 복수의 배양 검사 결과를 기다리지 않고 항생제 치료를 시작해야 한다. 배양에서 균이 자라지는 않으나 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 을 넘는 culture- negative neutrocytic ascites도 SBP와 같이 즉각적인 경험적 항생제 치료가 필요하다.^{53,58}

복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 을 넘지는 않으나 복수 배양 검사에서 균이 자라는 monomicrobial non-neutrocytic bacterascites에서는 38%에서 SBP로 진행할 수 있으며, 이러한 경우에는 감염의 증상 및 징후를 동반하는 경우가 대부분이다.⁵⁴ 따라서, 복수가 동반된 간경변 환자에서 감염의 소견(발열 및 복통, 원인 미상의 간성 뇌증 등)을 보이는 경우에는 복수의 다형핵 호중구 수에 관계없이 복수 배양 결과를 기다리면서 경험적 항생제의 투약을 시작할 수 있다.

2) 항생제의 선택

복수의 균 배양 및 항생제 감수성 결과를 기다릴 때까지는 광범위 항생제의 사용이 적절하다. 3세대 세파 항생제인 cefotaxime 및 이에 상응하는 3세대 세팔로스포린 계통의 항생제가 권유된다.⁵⁸ cefotaxime을 대체하여 SBP 치료제로 사용할 수 있는 항생제로는 ceftriaxone, cefonicid, ceftizoxime, ceftazidime, amoxicillin-clavulanic acid 등이 있다. 복수 배양 검사 결과에 따라 감수성이 있는 항생제를 선택하여 전환할 수 있다.

3) 치료 기간

Cefotaxime은 SBP의 주요 원인균인 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Pneumococci*에 대한 치료효과가 탁월하며 하루 4-8 g을 정주하는 것을 권장한다. 신기능이 비정상인 경우 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 혈청 청소율에 맞게 조절한다. 항생제의 투약 기간은 5-10일간 투여하는 것이 권장된다.^{58,59} 임상적인 반응 및 배양 검사를 바탕으로 항생제의 종류 및 투약기간을 조절할 수 있다.

4) 경구용 항생제 투여

경구용 ofloxacin은 SBP가 있으나 심한 임상 경과(구토, 쇼크, grade II 이상의 간성 뇌증 및 혈청 크레아티닌 3 mg/dL 이상) 등을 동반하지 않는 경우 cefotaxime 정주의 대체 요법으로 시도할 수 있다.⁶⁰

5) Cefotaxime 및 알부민 정주

SBP 환자에서 cefotaxime 정주와 함께 알부민의 투여는 사망률을 감소시키는 것으로 알려져 있다.⁶¹

3. 추적 검사 및 반응 평가

일반적으로 항생제 치료를 한 후 전형적인 임상반응을 보일 경우 SBP의 호전여부를 보기 위해서 복수검사를 반드시 다시 시행할 필요는 없으나 배양의 음전화 혹은 항생제에 대한 반응 평가를 위해 시행할 수 있다. 증상, 복수 검사소견, 배양된 균주, 그리고 항생제에 대한 임상적 반응이 비전형적인 경우에는 48시간 후에 다시 복수검사를 시행하여 반응 여부를 재평가하여야 한다.

항생제 투여 시작 수시간 내 환자의 증상 및 징후가 악화되거나, 치료 2일째 복수 다형핵 중성구가 치료 전에 비하여 감소하지 않는 경우 치료실패로 볼 수 있다. 치료실패 시에는 1) 복수 배양에서 균이 동정된 경우는 감수성이 있는 항생제로 교체하고 2) 복수 배양 음성인 경우 경험적으로 항생제를 선택한다. 부가적으로 이차성 세균성 복막염의 가능성도 감별하여야 한다.

4. 예방

1) 위험인자

간경변 환자 중에서 SBP 발생의 위험인자는 복수 총 단백량이 1 g/dL 이하, 위장관 출혈, 기존에 SBP가 발생되었던 경우이다.⁶²

2) 예방적 항생제의 투여

기존에 SBP가 발생되었던 환자, 정맥류 출혈이 있었던 환자, 복수 내 단백 함량이 낮은 환자에서 경구용 norfloxacin 투약은 SBP 발생률을 감소시킨다.^{63,64} 출혈로 인해 경구용 항생제의 투여가 불가능한 경우 ofloxacin 400 mg/d를 정주할 수 있다. Trimethoprim/sulfamethoxazole 5일/주 투여도 SBP 발생을 감소시킬 수 있다.⁶⁵ 위장관 출혈은 없으나 복수 단백질이 1 g/dL 이하 혹은 혈청 빌리루빈 2.5 mg/dL 이상인 예에서 SBP 예방 목적으

로 장기간의 norfloxacin을 투약한 경우 단기간(입원 기간 동안)만 투약한 경우에 비하여 SBP 발생을 더 줄일 수 있으나 항생제 내성균의 발생 증가를 고려하여야 한다.⁶⁶

따라서 SBP 예방목적으로 경구용 quinolone 제제를 장기간 투약한 예에서는 SBP 발생 시 원인 균으로 그람 양성균의 발생 빈도가 높아지거나 quinolone 내성균이 발생할 수 있으므로 고 위험균을 대상으로 한 예방적 항생제 투약이 필요하다.⁶⁷

권고 사항

- ㉑ 복수가 동반된 간경변 환자가 입원하는 경우 진단적 복수 천자를 시행한다. 감염의 증상 및 징후 혹은 검사소견의 악화(발열, 복부 동통, 압통, 간성뇌증, 신부전, 산혈증, 말초 백혈구 증다증 등)가 있는 경우 복수 천자를 반복한다(III). 복수배양은 양성률을 높이기 위해 혈액배양용기를 사용한다(I).
- ㉒ 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상인 경우는 경험적 항생제의 투여가 필요하다(I).
- ㉓ 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 미만이지만 감염의 증상 및 징후가 있는 경우도 배양 검사 결과가 나올 때까지 경험적 항생제의 투약이 필요하다(II-3).
- ㉔ 이차성 세균성 복막염이 의심되는 경우에는 복수 총단백, LDH, 포도당, 그람 염색 등의 추가적 검사를 시행할 수 있다(II-2).
- ㉕ 심한 임상 경과(구토, 쇼크, grade II 이상의 간성 뇌증 및 혈청 크레아티닌 3 mg/dL 이상)를 동반하지 않는 경우, cefotaxime 정주 대신 경구용 ofloxacin 투약을 고려할 수 있다(I).
- ㉖ 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상이며 임상적으로 자발성 세균성 복막염이 의심되는 환자는 간신증후군 발생을 예방하기 위해 cefotaxime 정주와 함께 알부민의 투여를 고려한다(I).
- ㉗ 간경변 환자로서 위장관 출혈이 있는 경우, 세균 감염을 예방하기 위해 단기간(7일)의 norfloxacin 등의 quinolone 계통의 항생제(혹은 trimethoprim/sulfamethoxazole)을 투여한다. 위장관 출혈로 인하여 경구투여가 불가능한 경우 quinolone 계통의 항생제를 정주할 수 있다(II).
- ㉘ 기존에 SBP가 있었던 환자에서는 장기적으로 norfloxacin 등의 quinolone계 항생제(혹은 trimethoprim/sulfamethoxazole) 투약을 권유한다(II).
- ㉙ 위장관 출혈은 없으나 복수 단백질 1 g/dL 이하 혹은 혈청 빌리루빈 2.5 mg/dL 이상인 경우는 SBP 예방 목적으로 단기간(입원 기간 동안), 혹은 장기간의 norfloxacin 등의 quinolone계 항생제(혹은 trimethoprim/sulfamethoxazole)의 투약을 고려할 수 있다(II).

간신증후군

1. 임상 양상

간신증후군은 진행된 간경변 혹은 급성 간부전 환자에서 발생할 수 있는 가역적, 기능성 신부전을 의미하며 복수를 가진 간경변 환자에서 매년 8% 정도 발생하는 주요한 합병증으로⁶⁸ 환자의 예후에 큰 영향을 미친다. 간신증후군은 신부전의 정도와 발현양상에 따라 두 가지 임상형으로 나뉘는데, 발생 2주 이내에 혈청 크레아티닌이 2배 이상 상승하여 2.5 mg/dL를 넘거나 24시간 크레아티닌 청소율이 50% 이상 감소하여 20 mL/min 미만으로 되는 경우를 1형이라 하고, 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 보다 크지만 1형의 소견과 맞지 않을 때, 즉 비교적 서서히 진행되는 경우를 2형이라고 한다.⁴¹ 간신증후군은 예후가 극히 불량하며 저절로 회복되는 예는 거의 없다. 1형 간신증후군은 점차 요량의 감소가 심해지고 혈청 크레아티닌의 급격한 증가가 특징으로, 중앙 생존기간이 2주에 불과하여 가장 나쁜 예후를 보이는 간경변의 합병증이다. 2형은 불응성 복수와 중등도의 혈청 크레아티닌 증가가 있으나 급격히 진행하지 않는 것이 특징이지만, 감염이나 다른 유발 인자에 의해 1형으로 발전할 가능성이 높다. 2형의 중앙 생존기간은 6개월로, 복수는 있으나 신기능 장애가 없는 간경변 환자에 비해서는 그 예후가 불량하다.

2. 기전

간신증후군 발생에서 신혈관 수축은 가장 중요한 병태생리기전이다.^{69,70} 신혈관 수축은 혈관 수축 물질 활성도의 증가와 혈관 확장 물질 활성도의 감소에 의해서 초래되는데 전신 순환계의 혈액학적 변화와 동반하여 나타난다.^{41,70-72} 간경변 초기에는 전신 혈관 수축 물질의 신혈관 수축 작용을 길항하는 신장내 혈관 확장 물질의 영향으로 신혈류가 정상으로 유지되나, 점차 진행된 간질환에서는 전신 혈관 수축 물질의 증가가 우세해져 신혈관의 수축과 사구체 여과율의 감소가 나타난다.⁴

3. 진단

1996년 International Ascites Club에서는 간신증후군에 대한 진단 기준을 발표하였고 여기에서는 간신증후군의 진단을 위해 반드시 모두 만족시켜야 하는 5가지 주 기준과 진단에 도움이 되는 5가지 부가 기준을 명시하고 있다.⁴¹

Table 3. 간신증후군 진단 기준

주 기준*

- 1) 급만성 간부전과 간문맥압 항진증
- 2) 혈청 크레아티닌 $> 1.5 \text{ mg/dL}$ 또는 사구체 여과율 $< 40 \text{ mL/min}$
- 3) 쇼크, 지속되는 세균감염, 체액 소실, 신독성 약제 등의 원인 제외
- 4) 이뇨제 중단과 1.5 L 이상 등장성 식염수 정주 후에도 신기능 호전이 없음
- 5) 단백뇨 $< 500 \text{ mg/day}$ 그리고 초음파 검사에서 폐쇄성 요로병증, 신장 실질 질환의 증거가 없음

부가 기준

- 1) 요량 $< 500 \text{ mL/day}$
- 2) 소변 나트륨 $< 10 \text{ mEq/L}$
- 3) 소변 삼투농도 $>$ 혈장 삼투농도
- 4) 소변 적혈구 수 < 50 개/고배율시야
- 5) 혈청 나트륨 $< 130 \text{ mEq/L}$

* 주 진단 기준에만 해당되면 간신증후군의 진단 가능

4. 치료

1) 간신증후군의 비약물적 치료

간신증후군에서 신부전으로 진행되는 경과를 반전시키기 위해 기저 질환의 해결에 의한 간기능 회복을 기대하거나 성공적인 간이식을 시행하는 것이 가장 바람직한 치료 방법이다.

경정맥 간내 문맥-전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)은 난치성 복수 조절 및 간문맥 고혈압 조절을 통한 간신증후군 발생을 줄이기 위해 시도되어 일부 연구에서는 60% 환자에서 사구체 여과율 호전을 보고하기도 하였다.^{74,75} TIPS는 2형 간신증후군의 경우 심각한 간성 뇌증을 유발할 수 있지만 반복적 복수천자와 알부민 주입에 비해 생존율이 비슷하거나 좀 더 나은 결과가 최근 무작위 대조군 연구에서 보고되었다.^{48,50}

혈액투석은 저혈압, 감염, 출혈 등의 위험 때문에 간신증후군의 일반적 치료로 사용되지는 않는다. 혈액투석은 비대상성 간질환이 주로 혈액학적으로 불안정하기 때문에 시행하기 어렵지만 지속적 동정맥 혈액여과(continuous arterio-venous hemofiltration, CAVH), 지속적 정맥-정맥 혈액여과(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) 등을 시도해 볼 수 있다.^{76,77}

권고 사항

- ㉔ 비대상성 간경변에 속발된 1형 간신증후군에서는 가능한 신속히 기저질환 치료를 하거나 간이식을 고려한다(II-3).
- ㉕ 간이식 공여자 수가 제한되어 있고 이식 대기 시간이 길며 간신증후군의 잔여 생존 기간을 고려해 약물치료와 더불어 TIPS를 간이식 전 가교 치료로서 고려할 수 있다(II-3).
- ㉖ 2형 간신증후군에서 복수천자를 한 달에 3회 이상 시행해야 하거나, 복수천자를 견디지 못하거나 그 효과가 없는 경우 TIPS를 고려할 수 있다(III).
- ㉗ 내과적 치료에 반응하지 않는 폐부종, 심한 저칼륨혈증, 대사성 산증의 발생시 신장 대체요법을 고려할 수 있다(III).

2) 간신증후군의 약물적 치료

간신증후군 병인에서 내장혈관이 확장되고 유효 전신 혈액량이 감소하기 때문에 간신증후군의 이론적인 약물치료는 전신 혈관 수축제와 혈장 확장제 병용치료일 것이며, 실제 여러 비대상군 연구에서 이러한 치료법의 효과가 확인되었다.⁷⁸⁻⁸⁶ 간신증후군의 약물치료로 사용되는 혈관 수축제는 바소프레신 유사체(terlipressin, ornipressin), 소마토스타틴 유사체(octreotide), 알파 아드레날린 작용제(midodrine, noradrenaline) 등이 있으며, 대부분의 연구에서 혈관 수축제는 알부민과 병용하였을 때 치료 효과가 증대되었다.^{78,79,84,87} 바소프레신 유사체와 알파 아드레날린 작용제는 각각 혈관벽의 평활근 세포에 존재하는 V1 바소프레신 수용체와 알파 아드레날린 수용체에 작용하여 혈관 수축을 유발한다.⁸⁸ 소마토스타틴 유사체인 octreotide는 혈관 평활근 세포에 직접 영향을 주지 않고 내장 혈관에서 기원하는 혈관 확장 펩타이드의 일부를 억제하여 내장 혈관의 수축을 유발한다.⁸⁹

급성 식도 정맥류 치료에 이용되던 바소프레신 유사체 중 ornipressin은 허혈성 부작용이 있어⁷⁸ 현재는 terlipressin이 주로 사용되고 있다. Terlipressin과 알부민의 병용투여 후 1형 간신증후군 환자의 60-75% 정도에서 사구체 여과율이 호전되고 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 떨어졌다.^{79,81,84,90-93} 소마토스타틴 유사체인 octreotide는 내장혈관 수축을 유발하지만 단독으로는 간신증후군의 치료에 효과적이지 않다.⁸⁹ 두 개의 임상 연구에서 midodrine, octreotide, 알부민의 병용 치료가 간신증후군에서 신기능을 호전시킨다는 것이 보고되었다.^{82,94} 소규모 예비 연구에서 노르아드레날린과 알부민의 병용치료로 1형 간신증후군의 신기능 호전을 보였다.⁸³ 간이식 전에 terlipressin으로 치료하면 이식 후 합병증 발생이 줄어들고 간신증후군이 없었던 환자만큼 예후가 좋았다는 것은,⁹⁵ 간이식 전에 terlipressin 투여를 고려해야 함을 시사한다.⁹⁶

3) 치료 약제의 용량 및 투여기간

(1) Terlipressin

Terlipressin 투여는 0.5-2.0 mg을 4-6시간마다 정맥 주사한다. 간신증후군에서 신기능의 호전은 평균 63% (42-92%)에서 나타나며^{79,81,84,85,90-93} 용량 관련 연구가 없기 때문에 최상의 효과와 안전성 측면에서의 구체적 치료 스케줄은 아직 밝혀져 있지 않다. 대부분의 연구에서 terlipressin은 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 미만으로 떨어질 때까지(반응군으로 정의) 혹은 최대 15일까지 유지요법을 시행할 수 있다. 그러나 혈청 크레아티닌의 목표 수치인 1.5 mg/dL에 도달한 후에도 계속 투여하는 것이 신기능의 호전을 더 가져올지에 대해서는 알려져 있지 않다. 치료 반응 환자에서 요량의 증가는 terlipressin 첫 투여 후 12-24시간 내 즉시 일어나며 사구체 여과율의 증가는 수일에 걸쳐 서서히 나타난다. 일부 환자에서는 소변 나트륨 배설이 증가하여 혈청 나트륨이 정상화되기도 하지만 대부분의 경우 사구체 여과율이 여전히 정상 이하인 채로 남는다.

대부분의 연구에서 알부민 정맥주사는 terlipressin 투여 기간동안 다양한 용량으로 투여되었는데, 첫 날 1 g/kg로 정맥주사한 후 매일 20-50 g으로 terlipressin 투여 기간동안 병용 투여하였다(표 4). 알부민 투여가 terlipressin의 신기능 개선 효과를 증대시키는 것으로 알려져 있으나,⁸⁴ 이를 입증하기 위해서는 향후 전향적 무작위 비교 연구가 필요하다.

간신증후군의 치료 중단 후 재발이 항상 나타나는 것은 아니라는 것이 모든 연구에서 일치하는 결과이다. 약 50%에서 재발이 나타나고 반응군은 재발시 재치료에도 효과가 나타났다. Terlipressin을 중단해야 하는 허혈성 부작용의 발생 빈도는 13% 정도로 보고되었는데 대부분 연구가 이미 허혈성 심질환이나 동맥질환자를 제외하였다는 것을 고려해야 한다.

Terlipressin의 간신증후군 환자 생존율에 미치는 영향은 대조군 연구가 없어서 입증된 바 없으나, 몇몇 연구에서 관찰한 것처럼 반응군은 반응하지 않는 군에 비해 장기간 생존한다는 사실과 간신증후군은 치료하지 않은 경우 자연 호전되는 경우가 거의 없다는 점 등이 이러한 치료가 실제로 간신증후군 환자의 생존율을 향상시킬 수 있을 것임을 간접적으로 암시하는 소견이다.

지금까지 연구 결과는 대부분 1형 간신증후군에 해당되는데, 2형 간신증후군에서 terlipressin이 신기능 호전 효과를 보인다는 일부 보고가 있지만^{84,91} 2형에서는 앞으로 추가적인 대조군 연구가 필요하다.

(2) 알파 아드레날린 작용제 및 소마토스타틴 유사체

1형 간신증후군에서 midodrine, octreotide, 알부민 병용 요법을 사용할 수 있다.

Midodrine은 초기에 2.5- 7.5 mg t.i.d.로 경구 투여하고 평균동맥압이 15 mmHg 이상 상승하지 않는 경우 12.5 mg t.i.d.까지 증량 가능하다. Octreotide는 100 μ g을 하루 세 번 피하 주사하고 평균동맥압이 15 mmHg 이상 상승하지 않는 경우 200 μ g까지 증량할 수 있다. 알부민은 하루 20-50 g을 정맥주사한다(표 4).^{82,94} Midodrine, octreotide, 알부민 병용 치료 후 TIPS를 시행한 경우 신기능 호전에 추가적인 이점을 가질 수도 있다.⁹⁴

노르아드레날린의 경우 평균동맥압 10 mmHg 이상의 상승을 위해 시간당 0.5-3.0 mg 주입속도로 지속 정맥주입한다. 알부민과 이뇨제(furosemide)를 다양한 용량으로 병용해서 정주하고 중심정맥압을 4-10 mmHg로 유지하며 4시간 요량을 100 mL 이상으로 유지한다(표 2).⁸³ 알파 아드레날린 작용제 병용요법의 간신증후군에 대한 치료 효과에 대해서는 향후 대규모 전향적 무작위 연구 및 terlipressin과의 비교 연구가 필요하다.

Table 4. 간신증후군의 혈관 수축제 투여 용량 및 기간 (예)

1. 치료 목표: 혈청 크레아티닌 < 1.5 mg/dL
2. 추천 약물과 용량
 - 1) Terlipressin과 알부민 병용요법^{29,81,84,85,90,92,93}
Terlipressin 0.5-2.0 mg을 매 4-6시간마다 정맥주사(혈청 크레아티닌의 감소가 없는 경우 2-3일마다 단계적으로 증량 가능, 0.5 mg/4 h $\rightarrow$ 1.0 mg/4 h $\rightarrow$ 2.0 mg/4 h)
알부민을 첫 날 1 g/kg로 정맥주사하고 이후 매일 20-50 g으로 유지
 - 2) Midodrine과 octreotide 및 알부민 병용요법^{82,94}
Midodrine 2.5-7.5 mg을 하루 세 번 경구투여(필요시 12.5 mg까지 증량)
Octreotide 100 μ g 하루 세 번 피하주사(필요시 200 μ g까지 증량)
알부민을 매일 20-50 g 정맥주사
 - 3) Noradrenaline과 이뇨제 및 알부민 병용요법
Noradrenaline을 0.5-3.0 mg/h의 속도로 지속 정맥주입⁸³
알부민과 이뇨제(furosemide)를 중심정맥압 4-10 mmHg로 유지하며 4시간 요량을 100 mL 이상으로 유지하도록 다양한 용량으로 정맥주사
3. 허혈성 부작용 위험을 고려하여 심장질환, 말초혈관질환, 뇌혈관질환이 동반된 경우에는 상대적으로 금기.
4. 투여 기간: 5-15일

권고 사항

- 1형 간신증후군의 일차 약물치료는 혈관 수축제와 알부민 정맥주사를 병용 투여하는 것이다(II-1).
- 1) 1형 간신증후군에서 terlipressin과 알부민을 병용 투여할 수 있다(III).
- 2) 1형 간신증후군에서 midodrine, octreotide, 알부민 병용 요법을 사용할 수 있다(III).

3) 1형 간신증후군에서 노르아드레날린, 알부민, 이노제 병용 요법을 사용할 수 있다(III).

- ㉓ 약물투여 후 첫 4-5일 이내에 혈청 크레아티닌이 의미있게 감소하지 않으면 반응이 없는 것으로 보고 TIPS 등 비약물적 치료를 고려한다(III).
- ㉔ 상기한 각종 치료법의 용량과 관련된 연구가 없으므로, 비용 대비 최상의 효과와 안전성 측면에서의 구체적 치료 스케줄은 아직 밝혀져 있지 않다. 특히, 알부민의 용량은 임의로 정해진 것으로, 더욱 소량이나 다른 형태의 혈장 확장제가 더 효과적일 수도 있다(III).

5. 예방

특수한 임상적 상황에서 간신증후군의 예방과 관련된 두 개의 무작위 대조군 연구가 있다.^{61,97} 간경변과 자발성 세균성 복막염이 있는 경우 간신증후군으로 진행을 줄이기 위해 알부민 정맥주사가 필요한 것으로 보고되어 있다. 또한 심한 급성 알코올성 간염에서 펜톡시필린(pentoxifylline) 투여가 간신증후군으로의 진행을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.

권고 사항

- ㉕ 간경변과 자발성 세균성 복막염이 있는 경우 간신증후군으로 진행을 줄이기 위해 알부민 정맥주사를 고려한다(I).
- ㉖ 심한 급성 알코올성 간염에서 펜톡시필린(pentoxifylline) 투여가 간신증후군으로의 진행을 줄일 수 있다(I).

참고문헌

1. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004; 350:1646-1654.
2. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992;117:215-220.
3. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Reports on the consensus conference of the international ascites club. Hepatology 2003;38:258-266.
4. Poonwala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology 2000;32:689-692.

5. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982;247:1164-1166.
6. Arroyo V, Gines P, Planas R, Rodes J. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of ascites in cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J ed. *Oxford textbook of Clinical Hepatology*, 2nd ed. Oxford University Press, 1999:697-731.
7. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
8. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders 2002:1517-1542.
9. Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, di Piazza S, Spano C, Pagliaro L. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983;3:545-549.
10. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-2261.
11. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;92:366-368.
12. Sakai H, Mendler MH, Runyon BA. The left lower quadrant is the best site for paracentesis: an ultrasound evaluation [abstract]. *Hepatology* 2002;36:525A.
13. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
14. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2811-2812.
15. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
16. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983;102:260-273.
17. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2972-2976.
18. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
19. Eisenmenger WJ, Ahrens EH, Blondheim SH, Kunkel HG. The effect of rigid sodium restriction in patients with cirrhosis of the liver and ascites. *J Lab Clin Med* 1949;34:1029-1038.
20. Stiehm AJ, Mendler MH, Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na/K ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24 hr urine Na excretion [abstract]. *Hepatology* 2002;36:222A.
21. LaBrecque DR. Use and misuse of diuretics. In: Boyer TD, Groszmann R, eds. *Complication of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy*, Postgraduate course of 2001 AASLD meeting. Dallas: AASLD 2001:183-190.
22. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-168.
23. Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1493-1499.
24. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351-1353.

25. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983;84: 961-968.
26. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-1685.
27. Plamer BF. Pathogenesis of ascites and renal salt retention in cirrhosis. *J Investig Med* 1999;47: 183-202.
28. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72-79.
29. Pinzani M, Daskalopoulos G, Laffi G, et al. Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance. *Gastroenterology* 1987;92:294-298.
30. Laffi G, La Villa G, Carloni V, et al. Loop diuretic therapy in liver cirrhosis with ascites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(suppl 3):S51-S58.
31. Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jungst D, Paumgartner G. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993;17:353-358.
32. Gabzuda GJ. Cirrhosis, ascites and edema, clinical course related to management. *Gastroenterology* 1990;58:546-552.
33. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.
34. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987;92:1859-1863.
35. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264-273.
36. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 1991;12:236-240.
37. Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract* 2002;56:243-246.
38. Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. *J Am Coll Nutr* 2000;19:13-15.
39. Tito L, Gines P, Arroyo V, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
40. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156-162.
41. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
42. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
43. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-108.
44. Sola R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment

- of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282-288.
45. Chutaputti A. Management of refractory ascites and hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:456-461.
46. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
47. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
48. Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
49. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al., and the NASTRA group. The North America study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
50. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
51. Cardenas A, Gines P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:S124-S133.
52. Wang SS, Tsai YT, Lee SD, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1991;101:1656-1662.
53. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:399-407.
54. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
55. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-1211.
56. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 1986;146:1563-1565.
57. Runyon BA, Hoefs JC, Canawati HN. Polymicrobial bacterascites. A unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. *Arch Intern Med* 1986;146:2173-2175.
58. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-462.
59. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737-1742.
60. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
61. 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.
62. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-1346.
63. Soriano G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
64. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:

- 1655-1661.
65. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-598.
66. Novella M, Sola R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-536.
67. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
68. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
69. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-185.
70. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
71. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-1676.
72. Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994;14:14-22.
73. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-1312.
74. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
75. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295.
76. Perez GO, Golper TA, Epstein M, Oster JR. Dialysis hemofiltration, and other extracorporeal techniques in the treatment of renal complications of liver disease. In: Epstein M, ed. *The kidney in liver disease*, 4th ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996:517-528.
77. Witzke O, Baumann M, Patschan D, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1369-1373.
78. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
79. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-48.
80. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-875.
81. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-19.
82. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-1697.
83. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type

- I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380.
84. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
 85. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152-156.
 86. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29:565-570.
 87. Danalioglu A, Cakaloglu Y, Karaca C, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in hepatorenal syndrome. *Hepatogastroenterology* 2003;50 Suppl 2:ccciii-cccv.
 88. Kew MC, Brunt PW, Varma RR, Hourigan KJ, Williams HS, Cherlock S. Renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Lancet* 1971;2:504-510.
 89. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003;38:238-243.
 90. Colle I, Durand F, Pessione F, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:882-888.
 91. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, et al. Renal failure in cirrhotic patients: Role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368.
 92. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
 93. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: Results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:153-158.
 94. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
 95. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.
 96. Moreau R. The growing evidence that renal function should be improved in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome before liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:159-161.
 97. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.

정맥류 출혈의 치료 가이드라인

대한간학회

The Korean Association for The Study of The Liver

서 론

정맥류 출혈은 이환율과 사망률이 높은 응급 질환이기에 정확히 진단하고 가장 적합한 방법으로 치료하는 것이 무엇보다 중요하나, 출혈의 정도와 합병증이 다양하기 때문에 여러 치료 방법을 비교 평가하는데 한계가 있어 최선의 치료지침을 제시하기 어렵다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 국제적으로 정맥류 출혈에 관한 여러 가지 정의, 치료 전략 등에 관한 논의를 계속하고 있으나^{1,4} 이는 주로 연구를 위한 것이기에 임상에 그대로 적용하기가 어렵다. 이에 따라 지금까지의 여러 연구 결과와 국내 상황을 고려한 본 가이드라인을 제안하게 되었다.

진 단

간경변 환자의 식도 정맥류 유병률은 24-80%이며 간기능 부전 정도와 관련이 있다.^{5,6} 현재 식도 정맥류 존재를 정확하게 예측할 수 있는 비침습적인 방법이 없기 때문에 모든 간경변 환자는 처음 진단될 때 정맥류를 확인하기 위하여 내시경 검사가 필요하다.⁷

정맥류의 발생과 성장 속도는 간경변의 원인이나 간부전 정도에 따라 다르다. 정맥류는 일단 생기면 궁극적으로 커지고 출혈의 위험성도 높아진다. 정맥류는 작은 크기에서

큰 크기로 성장하는 것이 신생 속도보다 빠르기 때문에^{4,7,8} 정맥류가 없는 대상성 간경변 환자는 2-3년마다 내시경 검사가 필요하나, 작은 정맥류가 있는 대상성 간경변 환자는 1-2년마다 검사가 필요하다. 내시경 검사에 의한 식도 정맥류의 크기는 작은 정맥류는 Beppu 분류의⁹ F1(직선적으로 확장된 정맥류)을, 큰 정맥류는 F2(염주상 정맥류)와 F3(결절형 정맥류)를 말한다.

권고 사항

- ① 간경변으로 처음 진단된 환자는 위식도 정맥류 존재 유무를 확인하기 위해 내시경 검사를 권장한다(III).
- ② 내시경 검사에서 위식도 정맥류가 없는 대상성 간경변 환자는 2-3년마다 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 발생 여부를 확인한다. 비대상성 간경변 환자는 1년마다 시행할 것을 권장한다(II-2). 작은 정맥류가 있는 대상성 간경변 환자는 1-2년마다 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 진행 정도를 확인한다(II-2). 단, 내시경 검사의 빈도는 간질환의 원인과 진행 정도를 고려하여 조정할 수 있다.

초출혈의 예방

식도 정맥류가 있는 간경변 환자는 2년 내에 정맥류에서 출혈할 확률이 19-40%이며 출혈 위험인자는 식도 정맥류의 크기, 적색 증후(red color sign) 유무, 간기능 부전 정도 등이다. 초출혈의 예방법으로서 문맥대정맥 단락과 같은 수술 요법은 간성 혼수 등 부작용과 사망률의 증가로 권장되지 않는다. 비선택 베타차단제는 정맥류 초출혈을 약 40-50% 감소시키며 정맥류 출혈에 의한 사망률을 낮추어 큰 크기의 정맥류가 있는 간경변 환자의 초출혈 예방법으로 확고하게 인정된다.^{10,11} 그러나 베타차단제가 모든 정맥류 출혈을 예방할 수 없으며 15-20%의 환자는 2년 내에 정맥류 출혈이 발생한다. 또한 약 25-30%의 환자는 베타차단제의 적응이 되지 않거나 부작용으로 인해서 장기적으로 투여하기가 어렵다.¹²

문맥압 항진증이 있으나 정맥류가 없는 경우 베타차단제의 정맥류 출혈 예방효과에 관한 연구는 거의 없으며 최근의 한 연구에 의하면 티모롤(timolol)은 대조군에 비해 정맥류 발생의 차이가 없으며 부작용이 더 흔하게 발생한다.¹³

출혈한 적이 없고 크기가 작은 정맥류의 출혈 위험성은 큰 정맥류의 1/3-1/2 정도로서 낮지만 무시할 수 있을 정도는 아니다.^{14,15} 그러나 작은 정맥류에 대한 베타차단제의 효과는 아직 정립되어 있지 않다.^{16,17}

큰 정맥류가 확인되면 출혈 예방을 위해 노력을 해야 한다. 출혈한 적이 없고 크기가 큰 정맥류의 경우 비선택 베타차단제(*propranolol*, *nadolol*)는 출혈 예방에 효과적이며 24개월 내의 초출혈 발생을 30%에서 14%로 감소시킨다.^{10,11} 베타차단제와 나이트레이트(*isosorbide mononitrate*, *ISMN*)의 병합투여가 정맥류의 초출혈을 예방하는데 베타차단제보다 더 효과적인지는 아직 확실하지 않다.¹⁸⁻²⁰

큰 정맥류가 있으나 베타차단제 치료를 견디지 못하거나 적응이 안 되는 경우 내시경 정맥류 결찰술(*endoscopic variceal ligation*, *EVL*)이 정맥류 출혈의 예방에 효과가 있으며^{21,22} 베타차단제와 비교할 때도 효과가 같거나^{23,24} 더 우수하다.²⁵ 이 때 나이트레이트는 위약과 초출혈 예방 효과에 차이가 없으며¹² 복수가 있는 간경변 환자를 대상으로 한 연구에서 나이트레이트 단독 투여는 나도롤(*nadolol*)보다 출혈률이 더 높다.²⁶

권고 사항

- ㉓ 정맥류가 없는 간경변 환자에게 문맥압 항진증이 있더라도 베타차단제 투여를 권고하지 않는다(I).
- ㉔ 출혈한 적이 없고 작은 정맥류가 있는 환자에게 정맥류 출혈 예방을 위해 베타차단제를 사용하는 것을 아직 권고하지 않는다(III).
- ㉕ 출혈한 적이 없는 큰 정맥류가 확인된 환자에게 초출혈 예방을 위해 비선택 베타차단제 사용을 권장한다(I). 베타차단제의 용량은 안정 시 심박동수가 25% 감소하거나 분당 55회에 이를 때까지 혹은 증상이 발생할 때까지 적정화한다(I). 치료는 중단없이 계속할 것을 권장하며(I) 베타차단제를 투여 받는 환자들은 추적 내시경 검사가 반드시 필요하지 않다(III).
- ㉖ 큰 정맥류가 있으면서 베타차단제에 견디지 못하거나 적응이 되지 않을 때는 내시경 정맥류 결찰술을 고려해 볼 수 있다(I). 나이트레이트(*ISMN*) 제제의 단독 사용은 권장하지 않는다(I).

급성 정맥류 출혈의 치료

급성 정맥류 출혈의 치료 목적은 (1) 혈량저하증(*hypovolemia*) 교정 (2) 신속한 지혈 (3) 초기 재출혈 예방 (4) 출혈과 연관된 합병증 예방 (5) 간기능 악화 예방이다.

정맥류 출혈이 발생한 경우 우선적으로 적절한 수액 주입과 수혈을 통하여 환자의 혈액동학 안정을 유지하기 위한 조치를 시행한다. 이때, 과도한 수혈은 오히려 문맥압을 기저치 이상으로 상승시켜 정맥류 출혈을 조장할 수 있다. 따라서, 혈액 용적의 보충은

농축 적혈구를 이용하여 헤모글로빈치가 약 8-10 mg/dL로 유지되도록 한다. 간경변 자체로 인한 응고 장애와 혈소판 감소증뿐만 아니라 다량 수혈에 의한 응고장애가 생길 수 있으므로 신선동결혈장이나 혈소판 농축액 등의 수혈이 필요할 수 있다. 그러나 신선동결혈장이나 혈소판 농축액 등의 수혈 필요성과 적정량에 대해서는 연구가 더 필요하다.

혈역동학 안정과 더불어 정맥류 출혈의 빠른 지혈을 위해 혈관 수축제(vasoactive drug)를 투여한다. 현재 사용하는 약물로는 바소프레신(vasopressin)과 니트로글리세린(nitroglycerin)의 병합 요법, 텔리프레신(terlipressin), 소마토스타틴(somatostatin), 옥트레오타이드(octreotide)와 같은 소마토스타틴 유사체가 있다. 바소프레신은 강력한 내장 혈관 수축제로서 급성 정맥류 출혈의 지혈 효과가 있으나 심혈관계 부작용으로 인해 현재 단독 사용은 권장되지 않는다.

바소프레신과 니트로글리세린의 병합요법은 바소프레신의 단독요법에 비해 지혈 효과가 우수하며 심혈관계 부작용의 빈도가 적다.²⁷ 텔리프레신은 바소프레신에 비해 심혈관계 부작용이 적어서 단독 사용이 가능하다.²⁸ 텔리프레신은 위약 및 바소프레신에 비해 효과가 우수하며 풍선 탐폰 삽입법과 비슷한 지혈 효과를 보인다.²⁹ 텔리프레신은 보통 1-2 mg을 초기 정주하고 4-6시간마다 1-2 mg씩 지속적으로 주입한다. 심혈관계의 질환의 기왕력이 있거나 고위험군은 바소프레신 또는 그 유사체를 사용할 때 주의해야 한다.²⁸

소마토스타틴은 내장 혈관 수축을 유발하는 자연 펩티드로서 전신 혈관 수축에 의한 부작용이 없는 것이 장점이다. 소마토스타틴은 위약과 바소프레신에 비해 효과가 우수하며 내시경 정맥류 결찰술 전의 교량 요법으로서 풍선 탐폰 삽입법에 버금가는 지혈 효과를 나타낸다.^{30,31} 소마토스타틴은 보통 250 mcg을 초기 정주하고 하루에 6 mg을 5% 포도당 용액에 섞어서 정맥을 통해 지속적으로 주입한다. 옥트레오타이드가 문맥압을 감소시키는 지에 대해서 이론이 있지만 문맥측부 순환(portocollateral circulation)을 감소시킨다. 옥트레오타이드는 시간당 0.025-0.05 mg을 정맥을 통해 지속적으로 주입한다. 이러한 혈관 수축제의 투여는 정맥류 출혈이 의심되는 경우 내시경 검사 전이라도 바로 시작되어야 하며 재출혈을 감소시키기 위해 내시경 치료 이후에도 일정한 기간 지속해야 한다. 투여 기간은 일반적으로 2-5일이나 적정 기간에 대해서는 연구가 더 필요하다. 간경변이 의심되는 환자가 임상적으로 의미가 있는 상부위장관 출혈이 있으면 혈역동학 교정과 약물 요법을 시작한 후 가능한 빠른 시간 내에 상부위장관 내시경 검사를 할 필요가 있다. 그러나 혈역동학 변화가 없고 혈액 용적의 보충이 필요하지 않은 경한 출혈의 경우 반드시 응급내시경 검사를 할 필요는 없으며 환자의 상태에 따라 적절한 시점에 내시경 검사를 시행할 수 있다.

내시경 검사에서 식도 정맥류 출혈을 확인하면 내시경 정맥류 결찰술이나 내시경 주

사 경화 요법을 실시한다. 내시경 정맥류 결찰술이 내시경 주사 경화 요법에 비해 지혈 효과가 우수하여 우선한다.³² 그러나 많은 양의 혈액으로 시야가 확보되지 않아 내시경 정맥류 결찰술을 시행하기 어려운 경우 내시경 주사 경화 요법을 할 수 있다.³³ 내시경 검사 시 활동성 출혈이 없는 경우에도 정맥류에서 출혈한 흔적이 있거나 정맥류가 있고 다른 출혈 병소 없이 위장에 혈액이 있으면 내시경 치료를 시행하는 것이 좋다.

풍선 탐폰 삽입법은 대량 출혈의 경우에 효과적인 치료가 이루어질 때까지 일시적으로 사용할 수 있다. Sengstaken-Blakemore 관은 활동성 출혈의 90%에서 효과적인 지혈이 가능하다. 그러나 환자에게 심한 불편감을 주며 합병증이 있을 수 있으므로 약물 치료에 반응하지 않는 경우에 효과적인 치료가 이루어질 때까지 “교량 요법”으로만 사용하는 것이 좋다.

약물 요법과 병행한 내시경 치료에 반응하지 않는 경우 처음 내시경 치료 시 출혈 부위를 간과했을 가능성이 있으므로 다시 한번 내시경 치료를 시도할 수 있다. 약물 요법과 병행한 내시경 치료에 반응하지 않는 경우, 간기능이 비교적 잘 유지된 Child-Pugh A/B의 환자는 TIPS나 원위비신 단락술과, 맥관 절제술과 같은 수술을 시도할 수 있다. TIPS는 급성 출혈의 지혈에 89-100%에서 효과적이며 70-93%에서 재출혈을 예방한다. 그러나 간성 뇌증의 발현과 스텐트 폐쇄 등으로 생존 기간을 연장시키지는 못한다.³⁴ 수술은 침습적인 방법으로 다른 치료에 반응하지 않는 급성 출혈의 치료법으로 이용될 수 있다.^{35,36} 간 기능이 좋지 않는 Child-Pugh B/C의 환자들은 TIPS나 수술이 합병증 발생률과 사망률이 높으므로 권장되지 않는다. 이러한 경우 간이식이 환자의 생명을 구할 수 있는 방법이다.

위정맥류 중 식도정맥류가 위의 소만을 따라 확장된 경우(gastro-oesophageal varix 1, GOV1)는 내시경 정맥류 결찰술이나 내시경 주사 경화 요법으로 식도 정맥류를 치료함으로써 58-70%에서 자연 소실될 수 있다.^{37,38} 식도 정맥류 치료 후 위정맥류에서 직접 출혈한 증거가 없으면 경과 관찰하며 위정맥류에서 직접 출혈한 증거가 있는 경우 완전 결찰이 가능하면 밴드 결찰을 실시할 수 있다.³⁹ 완전 결찰이 불가능하여 위정맥류 궤양에 의한 출혈이 예상되는 경우 올가미(snare)를 이용하여 결찰할 수 있다.⁴⁰ 위의 기저부를 따라 확장된 정맥류(GOV2)나 위의 기저부에 단독으로 있는 정맥류(Isolated gastric varix, IGV)는 시아노아크릴레이트 주사나 TIPS가 유용하다.

시아노아크릴레이트(cyanoacrylate) 주사는 에탄올라민(ethanolamine)이나 순수알코올을 이용한 주사 경화 요법에 비해 효과가 우수하여 90% 이상에서 지혈할 수 있고 초기 재출혈률은 0-42%이다.⁴¹ 또한, 1-2회의 시술로 87-100%에서 정맥류가 소실되어 모든 종류의 위정맥류에 사용할 수 있다. 그러나 뇌경색, 폐 색전과 같은 주사 후 색전(post-injection embolism), 비장 괴사, 후위농양(retrogastric abscess), 문맥 색전 등의 부작용에 주의해야 한다.³³

내시경 치료에 실패하였거나 내시경 치료가 가능하지 않은 경우 TIPS를 시도할 수 있다. TIPS는 95% 이상에서 지혈을 할 수 있으며 초기 재출혈률은 25-30%인데 대부분 스텐트의 협착이나 폐쇄에 기인한다. TIPS의 기능장애는 18-78%에서 발생하므로 도플러 검사를 정기적으로 시행하여 하여야 하며 개방성을 유지하기 위해 반복적인 시술이 필요할 수 있다.⁴²

풍선-폐쇄 역행성 경정맥 폐쇄술(Ballon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)은 위신단락이 있는 위정맥류의 치료에 효과적이며 성공적인 시술 후 5년 재발률이 2.7%로 매우 낮다.^{43,44} 풍선-폐쇄 역행성 경정맥 폐쇄술 후 식도 정맥류의 악화가 있을 수 있으므로⁴³ 정기적인 추적 내시경 검사가 필요하다. 간기능이 잘 보존된 Child-Pugh A/B의 환자는 수술(원위비신 단락술, 맥관 절제술)을 시도할 수 있다. Child-Pugh B/C의 환자는 간 이식술을 고려한다.

상기 언급한 치료방법들은 현실적으로 국내의 모든 센터에서 가능하지 않은 경우가 많으므로 각 센터에서 가장 경험이 많고 성적이 우수한 치료 방법을 우선적으로 고려하는 것이 좋다.

세균 감염은 출혈을 동반한 간경변 환자의 35-66%에서 동반되며 초기 재출혈의 위험인자이다.⁴⁵ 항생제를 예방적으로 투여함으로써 생존율을 향상시킬 수 있으므로⁴⁶ 정맥류 출혈 환자에게서 항생제 투여는 치료의 필수적인 부분으로서 내원 직후부터 투여한다.⁴⁷ 경구 항생제(norfloxacin 400 mg/day, 7일간)나 전신 항생제(ofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, ceftriaxone 단독 또는 병합요법)를 사용할 수 있다.⁴⁷⁻⁴⁹ 전신 항생제의 사용 기간은 보통 3-7일이나 적정 기간에 대해서는 연구가 더 필요하다.

위장관 출혈은 간성 뇌증을 촉발시킬 수 있다. 위장관 출혈로 인해 간성 뇌증이 발생한 경우에는 락툴로스/락티톨을 사용하여야 하나 예방 목적으로 사용할 경우 효과는 명백히 밝혀져 있지 않다. 따라서 현재로는 간성 뇌증의 예방을 위하여 락툴로스/락티톨의 사용을 권장할만한 증거가 없다.

권고 사항

- ㉑ 정맥류출혈이 있으면 환자의 혈액동학 안정을 유지하기 위한 응급 조치를 우선 시행한다. 혈액 용적의 보충은 농축 적혈구를 이용하여 헤모글로빈 치가 약 8-10 mg/dL로 유지되도록 한다(III).
- ㉒ 정맥류 출혈이 의심되는 경우 혈관수축제를 가능한 빠른 시간 내(내시경 검사 전)에 투여한다. 사용할 수 있는 약물로는 테리프레신, 소마토스타틴, 소마토스타틴 유사체(옥트레오타이드), 바소프레신과 니트로글리세린 병합요법 등이 있다(I). 약물 요법은 초기 재출혈의 예방을 위해 2-5일 동안 유지한다(II-3).

- ⑨ 간경변이 의심되는 환자가 임상적으로 의미가 있는 상부위장관 출혈이 있으면 내원 후 가능한 빠른 시간 내에 상부 내시경 검사를 하여야 한다(III). 혈액학 변화가 없고 혈액 용적의 보충이 필요하지 않은 경한 출혈의 경우 내시경을 응급으로 할 필요는 없다(III).
- ⑩ 식도 정맥류 출혈이 있으면 내시경 정맥류 결찰술이나 내시경 주사 경화 요법을 사용할 수 있다(I). 내시경 치료는 내시경 전부터 약물 요법을 병행하면 효과를 높일 수 있다(I).
- ⑪ 풍선 탐폰 삽입법은 대량 출혈의 경우에 효과적인 치료가 이루어질 때까지 일시적으로 사용할 수 있다(II-1).
- ⑫ 식도 정맥류 출혈이 약물 요법과 내시경 치료를 병행하여도 멎지 않으면 다시 내시경 치료를 시도할 수 있다(III). Child-Pugh A/B의 환자는 경경정맥 간내문맥전신 단락술이나 수술(원위비신 단락술, 맥관 절제술)을 시도할 수 있다(II-2). Child-Pugh B/C의 환자는 간 이식술을 고려한다(II-2).
- ⑬ 위정맥류 출혈은 GOV1의 경우 내시경 정맥류 결찰술이나 시아노아크릴레이트 주사를 시도할 수 있다(II-1). GOV2나 IGV정맥류는 시아노아크릴레이트 주사나 경경정맥 간내문맥전신 단락술로 치료하는 것이 권장된다(II-1). 위신단락이 동반된 위정맥류의 경우, 풍선-폐쇄 역행 경정맥 폐쇄술을 고려할 수 있다(II-1).
- ⑭ Child-Pugh A/B 환자에서는 수술(원위비신 단락술, 맥관 절제술)을 시도할 수 있으며(II-2) Child-Pugh B/C 환자는 간 이식술을 고려하여야 한다(II-1). 그러나 각 센터별로 가장 경험이 많고 성적이 우수한 치료 방법을 우선적으로 고려할 수 있다(III).
- ⑮ 정맥류 출혈 환자는 세균 감염을 예방하기 위해 항생제를 투여한다. 항생제는 내원 직후부터 투여하며 경구 항생제나 전신 항생제를 사용한다(I).

식도정맥류 재출혈의 예방

비선택 베타차단제는 식도 정맥류 환자의 재출혈 빈도와 사망률을 낮추며 내시경 치료에 비해 합병증의 빈도는 낮다.⁵⁰⁻⁵⁵ 내시경 주사 경화 요법과 병합 치료를 하는 경우, 약제 단독 치료보다 재출혈 발생 빈도는 낮으나 생존율의 차이는 없고 합병증 발생 빈도는 높다.^{56,57} 베타차단제와 정맥 확장제인 나이드레이트의 병용 투여는 베타차단제 단독 투여에 비해 재출혈 빈도, 생존율의 개선 없이 부작용의 발생 빈도만 높인다.^{58,59} 식도 정맥류 재출혈 예방을 위해 내시경 주사 경화 요법을 시행하는 경우, 치료를 하지 않는

경우에 비해서 재출혈의 빈도와 사망률을 감소시킨다.⁶⁰ 내시경 주사 경화 요법과 베타차단제의 병합 치료는 내시경 주사 경화 요법 단독 치료와 재출혈의 빈도 및 생존율의 차이가 없다.⁵⁷ 베타차단제를 사용하는 경우 가능하다면 간정맥압차(HVPG)를 측정하며 기본값의 20% 이상 혹은 12 mmHg 이하로 감소되도록 용량을 적정화하는 것이 바람직하다.

정맥류 재출혈 예방을 위한 내시경 정맥류 결찰술은 내시경 주사 경화 요법에 비해서 재출혈 및 합병증의 발생률이 낮고 적은 치료 횟수로 정맥류를 소실시킬 수 있다. 또한 높은 생존율을 보인다는 연구 결과도 있다.^{61,62} 정맥류 결찰술과 경화 요법의 병합 치료는 결찰술 단독 치료와 같은 재출혈 빈도 및 사망률을 보이면서 정맥류 소실을 위한 치료 횟수와 부작용의 빈도를 증가시킨다.⁶³⁻⁶⁵ 재출혈 예방을 위한 내시경 정맥류 결찰술과 베타차단제의 효과를 비교한 몇몇 연구는 서로 상이한 결과를 보였다.^{66,67} 내시경 정맥류 결찰술과 베타차단제를 병용 치료하면 정맥류 결찰술 단독 치료에 비해서 재출혈의 빈도를 유의하게 낮추었으나 부작용의 발생 빈도와 생존율의 차이는 없었다.^{68,69}

문맥대정맥 단락술 중 비특이 단락술은 문맥 혈류를 전신 혈류로 돌려 간 혈류가 줄어드는 반면, 원위비신 단락술과 같은 특이 단락술은 - 정맥류의 혈류를 전신 혈류로 돌려주어 간으로 가는 혈류에는 변화를 주지 않는다. 정맥류 재출혈 예방을 위한 비특이 단락술은 위약 치료군에 비해 재출혈의 빈도와 사망률을 낮춘다. 비특이 단락술과 원위비신 단락술을 비교했을 때 재출혈, 간성 뇌증 발생 빈도, 사망률에 있어서 차이가 없다.⁷⁰⁻⁷² 원위비신 단락술은 내시경 주사 경화 요법에 비해 재출혈의 빈도는 유의하게 낮추지만 간성 뇌증 발생 빈도는 높고 생존율에는 치료법간에 차이가 없다.⁷³

TIPS는 내시경 치료에 비해서 재출혈의 빈도를 낮추나 간성 뇌증의 발생 빈도가 높고 생존율은 두 치료군 간에 차이가 없다.^{34,74,75}

위정맥류와 문맥압 항진 위병증(Portal hypertensive gastropathy) 출혈의 경우 재출혈 예방에 대한 연구는 매우 부족하다. 문맥압 항진 위병증의 재출혈 예방을 위해서는 비선택 베타차단제를 계속 투여하는 것이 바람직하며(III) 베타차단제가 효과가 없을 경우 TIPS가 제한적으로 사용될 수 있다(II-3). 위정맥류와 이소성 정맥류에 의한 재출혈 예방에 TIPS가 적합한 치료법으로 생각되며(II-2) 장기적인 아교(glue) 주사, TIPS, 간 기능이 좋은 환자에서의 연결술, 약제 치료 등에 대해서는 더 많은 임상 연구가 필요하다.

권고 사항

- ⑪ 식도 정맥류 출혈을 경험한 환자는 이전에 다른 치료를 받지 않았다면 비선택 베타차단제를 투여하거나(I) 정맥류를 소실시키기 위한 내시경 치료를 한다(I).
- ⑫ 베타차단제의 금기증이 있거나 부작용으로 복용하지 못하는 환자는 내시경 치료

를 시행한다(1). 베타차단제로 치료하였으나 재출혈을 할 경우에는 내시경 치료를 병용한다(I).

- ㉓ 내시경 치료를 시행하는 경우는 정맥류가 소실될 때까지 시행한다(II-2). 내시경 치료에 의해서 정맥류가 소실된 경우 정기적으로 내시경을 시행하고 정맥류가 재발한 경우 내시경 치료로 정맥류를 소실시킨다(II-1).
- ㉔ 경경정맥 간내문맥전신 단락술은 식도 정맥류 재출혈 예방을 위해 약물 치료 혹은 내시경 치료 등의 내과 치료에 실패한 경우에 고려한다(I).
- ㉕ 재출혈 예방을 위한 내과 치료에 실패한 경우, Child-Pugh A/B 환자는 경경정맥 간내문맥전신 단락술 혹은 수술 치료를 권하며(II-2) child-Pugh B/C 환자는 간 이식을 고려한다(III).

참고문헌

1. 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.
2. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. J Hepatol 1996;25:390-394.
3. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. Hepatology 1998;28:868-880.
4. 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.
5. Pascal JP, Cales P, Desmorat H. Natural history of esophageal varices. In Bosch J, and Rodes J (eds): Recent advances in the pathophysiology and treatment of portal hypertension. Rome, Italy, Sero Symposia Review 1989;22:127-142.
6. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. Baillieres Clin Gastroenterol 1997;11:243-256.
7. de Franchis R, Deller A, Fazzini L, Zatelli S, Savojardo V, Primignani M. Evaluation and follow-up of patients with portal hypertension and oesophageal varices: how and when. Dig Liver Dis 2001;33:643-646.
8. Galambos JT, Warren WD, Rudman D, Smith RB, 3rd, Salam AA. Selective and total shunts in the treatment of bleeding varices. A randomized controlled trial. N Engl J Med 1976;295:1089-1095.
9. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. Gastrointest Endosc 1981;27:213-218.
10. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco- Italian Multicenter Study Group.

N Engl J Med 1991;324:1532-1538.

11. Garcia-Pagan JC, Grace N. Primary prophylaxis. In: De Franchis R, ed. Portal hypertension III: proceedings of the Third Baverno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic Strategies. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd 2001:127-133.
12. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta- blockers. Gastroenterology 2001;121:908-914.
13. Grozmann RJ, Garcia-Tsao G, Makuch R, et al. Multicenter randomized placebo-controlled trial of nonselective beta-blockers in the prevention of the complications of portal hypertension: Final results and identification of a predictive factors. Hepatology 2003;38(Astr):206A.
14. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. N Engl J Med 1988;319:983-989.
15. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Marchesini G, Gatta A, Pisi E. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. Hepatology 1996;24:1047-1052.
16. Cales P, Oberti F, Payen JL, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:741-745.
17. 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.
18. Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodes 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.
19. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology 2000;31:324-329.
20. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares 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.
21. Sarin SK, Guptan RK, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:337-342.
22. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. Hepatology 1997;25:1346-1350.
23. Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. Gastrointest Endosc 2004;59:333-338.
24. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology 2004;40:65-72.
25. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. Gastroenterology 2005;128:870-881.
26. Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. J Hepatol 2002;37:315-321.

27. Burroughs AK, Planas R, Svoboda P. Optimizing emergency care of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;226:14-24.
28. Lebrech D. Pharmacological treatment of portal hypertension: present and future. *J Hepatol* 1998;28: 896-907.
29. Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1990;11:678-681.
30. 전재윤, 정정일, 백용한 등. 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 somatostatin과 vasopressin의 치료 효과 비교: a prospective randomized trial. *대한간학회지* 6:468.
31. Lee JH, Lee SH, Koh KC, et al. Somatostatin vs. balloon tamponade for temporary hemostasis of bleeding esophageal varices before endoscopic variceal ligation. *J Hepatol* 1999;30S:190.
32. 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.
33. De Franchis R. Portal hypertension III: Proceedings of The Third Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies, Blackwell Science, Oxford, 2001.
34. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612-622.
35. Zacks SL, Sandler RS, Biddle AK, Mauro MA, Brown RS, Jr. Decision-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus distal splenorenal shunt for portal hypertension. *Hepatology* 1999;29:1399-1405.
36. 양승지, 김수용, 김대성. 식도정맥류 출혈시 Kobayashi 술식에 대한 임상적 고찰. *대한소화기학회지* 1990;22:589-594.
37. Sarin SK, Sachdev G, Nanda R. Follow-up of patients after variceal eradication. A comparison of patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic obstruction. *Ann Surg* 1986; 204:78-82.
38. Agarwal SR, Sarin SK, Chaudary A. Influence of endoscopic sclerotherapy and endoscopic variceal ligation on the natural history of gastroesophageal varices. *Hepatol* 2000:abstract
39. Shiha G, El-Sayed SS. Gastric variceal ligation: a new technique. *Gastrointest Endosc* 1999;49: 437-441.
40. Yoshida T, Hayashi N, Suzumi N, et al. Endoscopic ligation of gastric varices using a detachable snare. *Endoscopy* 1994;26:502-505.
41. Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, et al. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2- cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:245-250.
42. 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.
43. Ninou T, Nishida N, Kaminou T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastrosplenic shunt: long-term follow-up in 78 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1340-1346.
44. 김은수, 박수영, 권기태 등. 위정맥류 출혈에서 위정맥류 폐색술의 임상적 유용성. *대한간학회지* 2003;9:315-323.
45. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*

- 1999;353:139-142.
46. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
47. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
48. 홍성노, 김범진, 이선영 등. 식도정맥류 출혈을 동반한 간경변 환자에서 ciprofloxacin의 예방적 투여는 세균감염 예방에 효과적인가? 대한간학회지 2002;8:288-296.
49. Fernandez J, del Arbol R, Serradilla, R. Randomized multicenter, controlled trial comparing oral norfloxacin vs. intravenous cefotriaxone in the prevention of bacterial infection in cirrhotic patients with severe liver failure and gastrointestinal bleeding. *J Hepatol* 42:4s:2005.
50. 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.
51. Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, et al. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1983;309:1539-1542.
52. 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.
53. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63-70.
54. Westaby D, Polson RJ, Gimson AE, Hayes PC, Hayllar K, Williams R. A controlled trial of oral propranolol compared with injection sclerotherapy for the long-term management of variceal bleeding. *Hepatology* 1990;11:353-359.
55. Teres J, Bosch J, Bordas JM, et al. Propranolol versus sclerotherapy in preventing variceal rebleeding: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993;105:1508-1514.
56. Ink O, Martin T, Poynard T, et al. Does elective sclerotherapy improve the efficacy of long-term propranolol for prevention of recurrent bleeding in patients with severe cirrhosis? A prospective multicenter, randomized trial. *Hepatology* 1992;16:912-919.
57. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Meta-analysis of propranolol plus endoscopic sclerotherapy and endoscopic sclerotherapy alone in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis. *Hepatol* 1995;22:252A.
58. Pasta L, D'Amico G, Patti R, et al. Isosorbide mononitrate with nadolol compared to nadolol alone for prevention of recurrent bleeding in cirrhosis. A double-blind placebo-controlled randomised trial [Abstract]. *J Hepatol* 1999;30(suppl):81.
59. Feu F, McCormick PA, Planas R, Burroughs AK, Bosch J. Variceal Rebleeding Study Group. Randomized controlled trial comparing propranolol + isosorbide-5-mononitrate vs shunt surgery/sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding [Abstract]. *J Hepatol* 1996;25(suppl):69.
60. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;96:1087-1092.
61. 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.
62. Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, Chaperon J, Bretagne JF, Gosselin M. Sclerotherapy versus

- ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:914-920.
63. Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1996;110:529-533.
 64. Umehara M, Onda M, Tajiri T, Toba M, Yoshida H, Yamashita K. Sclerotherapy plus ligation versus ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 1999;50:7-12.
 65. Garg PK, Joshi YK, Tandon RK. Comparison of endoscopic variceal sclerotherapy with sequential endoscopic band ligation plus low-dose sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 1999;50:369-373.
 66. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-655.
 67. Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-1019.
 68. 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.
 69. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41:572-578.
 70. Jackson FC, Perrin EB, Felix WR, Smith AG. A clinical investigation of the portacaval shunt. V. Survival analysis of the therapeutic operation. *Ann Surg* 1971;174:672-701.
 71. Rueff B, Prandi D, Degos F, et al. A controlled study of therapeutic portacaval shunt in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1976;1:655-659.
 72. Reynolds TB, Donovan AJ, Mikkelsen WP, Redeker AG, Turrill FL, Weiner JM. Results of a 12-year randomized trial of portacaval shunt in patients with alcoholic liver disease and bleeding varices. *Gastroenterology* 1981;80:1005-1011.
 73. Planas R, Boix J, Broggi M, et al. Portacaval shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1991;100:1078-1086.
 74. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999;212:411-421.
 75. Pasha TM, Kamath P. TIPS compared with endoscopic treatment for the prevention of recurrent variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol* 1998;114:A1320.

간성뇌증의 치료 가이드라인

대한간학회

The Korean Association for The Study of The Liver

서 론

간성뇌증의 정확한 병인기전은 밝혀져 있지 않으나 장에서 유래한 각종 질소화합물들이 신경독성 물질로 작용하여 뇌 기능을 저하시키기 때문으로 생각되고 있다.¹ 이들 화합물은 심한 간세포 기능장애와 문맥-체순환 단락(portosystemic shunt)에 의해 체순환계로 유입되며 뇌 조직에서 신경전달의 이상을 초래하여 의식 및 행동 장애, 신경학적 증상들을 초래하게 된다.^{2,3} 신경독성 물질로서 가장 중요한 것은 암모니아이며 그밖에도 GABA (gamma-aminobutyric acid), 내인성 benzodiazepine 유사물질 그리고 가성 신경전달물질(false neurotransmitter) 등이 가능성 있는 원인 물질로 제시되고 있다. 아울러 혈뇌장벽(blood brain barrier)의 투과성 변화, 뇌 에너지 대사 이상 등이 병인 기전으로 거론되고 있다.^{4,5}

안정된 간경변 환자에서 간성뇌증의 발생은 명백히 확인할 수 있는 유발인자들에 의한 경우가 많다. 간성뇌증의 임상증상은 매우 다양하여 국소적 신경학적 결손을 포함한 어떠한 신경학적 이상도 나타날 수 있다. 급성 간성뇌증의 경우에는 유발인자의 교정과 간 기능의 개선으로 신경학적 증상이 완전히 소실될 수 있으나, 만성 간성뇌증에서는 이러한 결손이 비가역적이거나 점차 진행하기도 한다. 급성 및 만성 간성뇌증에서는 뇌부종이 나타날 수 있으며, 이는 환자의 임상증상이나 사망률에 영향을 준다.⁶

진 단

간경변 환자에서 간성뇌증은 의식 및 지남력 장애, 각종 신경학적 증상들이 출현할 때 의심할 수 있다. 의식 장애는 건망증이 심한 정도에서부터 착란, 혼미, 혼수에 이르기까지 다양하며 신경학적 증상도 퍼덕이기 진전(asterexis), 경직(rigidity), 과다반사(hyperreflexia), 발바닥 전근반사(extensor plantar signs), 발작(seizure) 등으로 다양하다. 뇌파검사에서는 높은 전압과 느린 삼상파와 소견 등이 나타날 수 있다. 퍼덕이기 진전은 다른 대사성 뇌질환에서도 나타나기 때문에 비특이적이다. 수면 장애와 수면 습관의 변화는 뇌증의 초기에 나타나는 증상이며 성격 및 기분 장애가 나타날 수 있다. 간성뇌증을 확인할 수 있는 검사 방법은 없으며, 가능성 있는 다른 질환을 배제함으로써 진단된다. 뇌증 환자에서는 혈중 암모니아 농도가 증가해 있는 경우가 많아서 진단에 도움이 될 수 있으나 모든 환자에서 혈청 암모니아의 상승이 있는 것이 아니고, 혈청 암모니아가 상승된 경우라도 간성뇌증의 정도와 비례하지는 않기 때문에 검사가 필수적인 것은 아니다. 감별해야 할 질환으로는 급성 알코올중독, 안정제 과다복용, Wernicke 뇌병증, Korsakoff 정신증, 두개내 출혈, 뇌막염, 저혈당을 비롯한 대사성 뇌병증 등이 있으며, 젊은 연령에서는 윌슨병도 고려되어야 한다.⁶

간성뇌증의 정도를 임상증상에 따라 단계적으로 구분하는 것이 환자의 경과 관찰이나 치료반응 평가에 도움이 될 수 있으며 West Haven 판정기준이 흔히 사용되고 있다(표 1).⁷ 이 기준은 정신 신경학적 평가를 기반으로 마련되었는데 0 등급은 인격이나 행동에서 인지되는 임상적 변화가 없으며, 1 등급은 인지의 사소한 결여, 주의력 감소, 덧셈과 뺄셈 곤란, 과면증, 불면증, 수면 습관의 변화, 쾌감 혹은 우울증이 나타나며 퍼덕이기 진전이 나타날 수 있다. 2 등급은 무기력 상태 또는 무관심, 지남력 상실, 부적절한 행동, 느린 발음, 뚜렷한 퍼덕이기 진전이 나타난다. 3 등급은 지남력 상실이 심하며 괴상한 행동, 구두 자극에 반응하는 혼미를 보이며 퍼덕이기 진전은 소실된다. 4 등급은 혼수상태로서 구두 자극 또는 독한 냄새 등에 반응을 보이지 않는다. 뇌증의 정도를 평가할 목적으로 혈청 암모니아를 반복 측정하는 것은 필요치 않으며 정신 신경학적 평가를 대체하지 못한다.

Table 1. Grading system for hepatic encephalopathy

Grade	Clinical findings			
	Level of consciousness	Personality and intellect	Neurologic abnormalities	EEG abnormalities
0	Normal	Normal	Normal	Normal
1	Inverted sleep pattern, restless	Forgetful, mild confusion, agitation, irritable	Tremor, apraxia, incoordination, impaired hand writing	Slowing triphasic waves
2	Lethargic, slow responses	Disorientation for time, amnesia, decreased inhibitions, inappropriate behavior	Asterixis, dysarthria, hypoactive reflexes	Slowing triphasic waves
3	Somnolent but can be aroused, confused	Disorientation for place, aggressive	Asterixis, hyperactive reflexes, Babinski's sign, muscle rigidity	Slowing triphasic waves
4	Coma	None	Decerebrate	Slow delta activity

권고 사항

- ① 간성뇌증을 확진할 수 있는 검사는 없으며 임상적 소견으로 진단된다. 즉 심한 간 질환이나 문맥-체순환 단락이 있는 상태에서 뇌 기능 이상을 시사하는 증상이 있을 때 간성뇌증을 의심하며 유사한 증상을 일으킬 수 있는 다른 신경학적, 대사성 질환들을 배제함으로써 확진된다. 감별해야 할 질환으로는 급성 알코올 중독, 안정제 과다복용, Wernicke 뇌병증, Korsakoff 정신증, 두개내 출혈, 뇌막염, 저혈당을 비롯한 대사성 뇌병증, 월슨병 등이 있다(III).
- ② 전형적인 간성뇌증 환자의 경우 진단을 위해 혈청 암모니아를 반드시 측정할 필요는 없다. 왜냐하면 모든 간성뇌증 환자에서 혈청 암모니아가 상승되어 있는 것이 아니고, 혈청 암모니아가 상승된 경우라도 간성뇌증의 정도와 비례하지는 않기 때문이다. 그러나 간 질환의 존재 여부나 의식저하의 원인이 불확실할 경우에는 혈청 암모니아가 간성뇌증의 진단에 보조적인 도움을 줄 수도 있다(II-2).
- ③ 임상경과 관찰과 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 간성뇌증의 정도를 평가할 것을 권장한다. 이를 위해 환자의 의식 정도, 성격 및 지력, 신경학적 장애를 평가하며 뇌파검사가 도움이 될 수 있다(III). 이러한 목적으로 혈청 암모니아를 반복 측정하는 것은 필요치 않으며 정신 신경학적 평가를 대체하지 못한다(II-2).

치 료

1. 지지요법(supportive care)

적절한 지지요법은 간성 뇌증의 모든 단계에서 중요하다. 의식 상태는 갑자기 변화할 수 있으며 지남력 장애로 인해 낙상 등 신체 손상이 발생할 수 있다. 뇌증이 깊어지면 기도 흡인에 대비하여 예방적으로 비위관(nasogastric tube) 삽입과 기관 삽관(tracheal intubation)도 고려할 수 있다.

권고 사항

- ④ 모든 단계의 간성뇌증에서 낙상 방지, 기도 흡인 예방 등 최선의 지지요법을 시행한다(III).

2. 유발인자 확인 및 제거

간경변으로 인한 간성뇌증 환자들의 대부분에서는 다음과 같은 악화 요인들이 발견된다. 이런 유발인자들을 교정하는 것만으로도 간성뇌증이 호전될 수 있으므로, 적극적으로 악화 요인들을 찾아내서 제거하는 조치가 가장 먼저 신속히 이루어져야 한다.^{6,8} 유발요인들은 동시에 여러 가지가 존재할 수 있으며 잠재하거나 입증하기 어려운 경우가 있다. 따라서 임상 소견을 고려하여 가능성이 높은 유발인자가 있다면 먼저 조치를 취하고 검사 결과에 따라 조정해 나갈 수 있다. 특히 뇌증으로 인해 의식 저하가 심한 비대상성 간경변 환자의 경우 잠재성 감염이 많기 때문에 감염의 존재가 명백히 입증되지 않았더라도 일단 감염이 있는 것으로 간주하고 혈액배양이나 필요한 기타 체액(특히 복수)에 대한 검사 및 배양 검사를 시행한 후 항생제를 투여할 수 있다. 경정맥 간내 문정맥 단락(transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, TIPS)을 시행한 후에 발생한 간성뇌증이라도 유발인자의 확인과 교정을 소홀히 해서는 안 된다.⁹

1) 위장관 출혈

토혈, 흑색변, 혈변, 혈압 저하, 혈색소치 저하 등 위장관 출혈을 시사하는 소견이 있으면 비위관 삽관을 통해 출혈을 확인하여 적절한 지혈술을 시행하고, 위장관으로 유출된 혈액을 신속히 배출시킨다.

2) 감염

자발성 세균성 복막염, 폐렴, 요로감염 등의 존재 여부를 확인하기 위해 가능성이 있

는 모든 체액(특히 복수)에 대해 세균 배양 검사를 실시한다.

3) 신 기능 장애, 전해질 불균형

신부전, 대사성 알칼리증, 저칼륨혈증, 탈수, 이뇨제 사용 등의 유무를 확인하여 적절히 교정한다.

4) 항정신성 약제

마약성 진통제, 수면제, 안정제 등의 사용 여부를 확인한다.

5) 변비

6) 단백질 과다 섭취

7) 급성 간 기능 악화

이러한 유발인자가 전혀 없는 경우에는 비정상적 측부순환(collateral circulation)에 의한 자발성 뇌증(spontaneous encephalopathy)을 의심하여야 한다.^{6,8,10}

권고 사항

- ㉔ 간성뇌증 환자에 대해 유발요인의 유무를 신속히 확인하고, 있으면 적극적으로 교정한다. 확인해야 할 유발 요인으로는 위장관 출혈, 감염, 신 기능 장애 및 전해질 불균형, 항정신성 약제의 사용, 변비, 단백질 과다섭취, 급성 간 기능 악화 등이 있다(II-2).
- ㉕ 유발요인들은 동시에 여러 가지가 존재할 수 있으며 잠재하거나 입증하기 어려운 경우가 있다. 따라서 임상 소견을 고려하여 가능성이 높은 유발인자가 있다면 먼저 조치를 취하고 검사 결과에 따라 조정해 나갈 수 있다(III).
- ㉖ 뇌증으로 인해 의식 저하가 심한 환자의 경우 감염의 존재가 명백히 입증되지 않았더라도 일단 감염이 있는 것으로 간주하고 혈액배양이나 필요한 기타 체액(특히 복수)에 대한 검사 및 배양 검사를 시행한 후 항생제를 투여할 수 있다(III).

3. 암모니아 형성 및 체내 유입 차단

1) 단백질 섭취 제한

과도한 단백질 섭취는 장내 세균에 의해 대사되어 장내 암모니아 형성을 증가시키므로, 급성 뇌증 환자에서는 단백질 식이를 엄격히 제한하고 임상 반응에 따라서 점진적으

로 증가시키는 것이 치료의 초석으로 여겨져 왔다.^{6,11} 그러나 최근 간성뇌증의 초기에 단백을 엄격히 제한하는 것이 타당한지에 대해서는 논란이 있다.^{12,13} 장기간의 단백질 섭취 제한은 영양불량을 초래하고 예후를 악화시킬 수 있으며,¹⁴ 질소 균형을 양성으로 유지하면 간 재생에 의한 간 기능 호전과 근육에서의 암모니아 처리능 향상에 의해 뇌증에 긍정적인 효과를 가져올 수 있으므로, 환자의 의식이 호전됨에 따라 가능하면 빨리 단백질 섭취 허용치를 늘려나가야 한다. 즉 급성 뇌증의 초기에는 경구 단백질 섭취를 하루 0.5 g/kg으로 제한하다가 환자의 임상 상태에 따라 증량하여 하루 1-1.5 g/kg까지 늘려나가는 것이다.¹⁵

단백질 섭취 증가를 잘 견디지 못하는 환자들에게는 식물성(vegetable) 단백질이나 유제품이 동물성 단백질보다 선호되는데, 그 이유는 열량 대 질소 비가 더 높고, 식물성 단백질의 경우에는 포함된 비흡수성식이섬유가 장내 세균의 기질로 작용해서 대장 산성화를 유도할 수 있기 때문이다.^{16,17}

경구용 분지사쇄 아미노산(branched chain amino acids)은 식이 단백질 섭취를 견디지 못하는 만성 뇌증 환자들에서 유용한 단백질 공급원이 될 수 있다.^{18,19}

권고 사항

- ⑧ 급성 뇌증 발생 초기에는 단백질 섭취를 제한하나 비흡수성 이당류 등 다른 치료를 병행하면서 점차 단백질 섭취를 늘려나간다. 즉 급성 뇌증의 초기에는 경구 단백질 섭취를 하루 0.5 g/kg으로 제한하다가 환자의 임상 상태에 따라 증량하여 하루 1-1.5 g/kg까지 늘려나간다(III).
- ⑨ 간성뇌증 환자에서 가능한 한 장기간의 단백질 섭취 제한은 피한다(III).
- ⑩ 식이 단백질 섭취를 견디지 못하는 만성 뇌증 환자들은 경구용 분지사쇄 아미노산을 단백질 공급원으로 복용할 수 있다(II-1).

2) 비흡수성 이당류(Non-absorbable disaccharides)

간성뇌증 환자에서는 암모니아를 형성할 수 있는 장내 물질들을 신속히 배출시키는 것이 중요하다.³ 락툴로스(lactulose, β -galactosidofructose)는 비흡수성 이당류로서 삼투성 하제로 작용하므로 간성뇌증 치료의 근간으로 추천되어 왔다.^{24,25} 락툴로스는 하제 효과 뿐만 아니라, 대장내 pH를 떨어뜨리는 추가적인 효과가 있다.²⁶ 즉 락툴로스는 소장에서 장내 이당류 분해효소에 의해 분해되지 않고 대장에 도달하여 장내 세균들에 의해 초산(acetic acid)과 젖산(lactic acid)으로 분해됨으로써, 대장을 산성화시킨다. 대장내 산성도가 증가하면 요소분해효소(urease)를 생산하는 세균들이 서식하기 어려워져 암모니아 형성이 감소하고, 따라서 암모니아의 체내 흡수도 낮아진다. 락티톨(lactitol, β -

galactosidosorbitol)은 락툴로스와 유사한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{27,28} 락티톨은 단맛이 덜하고 가스 형성이 적으며, 휴대가 간편한 장점이 있다. 보통 하루에 30-45 g을 투여한다. 유당분해효소 결핍증이 있는 환자에서는 lactose를 하루 100 g 정도 투여하여 락툴로스와 비슷한 효과를 나타낼 수 있다.²⁹

그러나 이런 이론적 배경에 비하여 이 약제들의 사용 근거가 되는 연구결과는 아직 충분하지 못하다. 현재까지 이루어진 여러 전향적 연구들을 메타 분석(meta-analysis)한 최근의 보고에 의하면 간성뇌증의 유발요인을 제거했을 경우 락툴로스를 투여한 군과 위약(placebo)만을 투여한 군 사이에 의미 있는 치료효과의 차이를 관찰할 수 없었다.³⁰ 하지만, 간성뇌증 치료 효과를 증명하는 연구는 환자들의 간부전의 정도, 유발요인의 종류, 문맥-전신 순환 단락의 정도 등 교란변수가 많아서 적절히 시행되기가 매우 어렵고,³¹ 현재까지 이들 약제를 대체할 만큼 효과가 증명된 약제가 없으므로, 아직까지 비흡수성 이당류는 여전히 추천된다. 강한 단맛과 장내 가스 증가, 복통은 이 약제의 흔한 부작용이다. 장폐쇄와 장마비가 있는 환자에서는 락툴로스를 경구 투여하지 않는다. 일단 설사가 시작되면 약을 끊거나 투여 용량을 줄여야 한다. 지속적인 설사는 탈수와 고나트륨혈증을 초래하여 혈장 삼투압이 증가하게 되고 환자의 의식을 악화시키는 결과를 초래할 수 있다. 의식 저하가 심한 환자에 대해서는 비위관을 통해 락툴로스를 투여하거나 관장요법을 사용할 수 있다.³² 락툴로스 관장은 물 1 L에 300 mL의 락툴로스를 희석하여 사용한다. 전 대장에 관장액이 골고루 퍼지도록 해야 하며 이를 위해서는 우측 대장으로의 전달을 증가시켜야 한다. 한 가지 방법으로 환자에게 Trendelenburg 좌측 와위에서 관장액을 주입하고 우측 와위로 자세를 바꾸었다가 다시 상체가 높아지도록 하는 방법이 있다. 적어도 30분 이상 관장액이 장내에 머물러 있도록 노력한다.

권고 사항

- ㉑ 급성 뇌증에서는 경구 혹은 비위관을 통해 우선 락툴로스를 30-50 mL 가량 투여하며 설사가 나타날 때까지 1-2시간마다 동량을 투여한다. 이후에는 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있도록 용량을 조절하는데 대개 8-12시간마다 15-45 mL을 투여한다. 만성 뇌증에서는 초기에 매시간 경구 투여하는 과정은 필요 없다(II-1).
- ㉒ 장폐쇄나 장마비가 있거나 의식 저하가 심한 환자에서는 락툴로스 관장(1 L의 물에 300 mL을 희석)을 사용할 수 있다. 이 경우 관장액이 전 대장에 골고루 퍼지도록 해야 하며 30분 이상 관장액이 장내에 머물러 있도록 노력한다(II-1).

3) 항생제

요소분해효소를 생산하는 장내 세균에 대한 항생제는 장내 암모니아 형성을 줄이므

로, 간경변의 급성 혹은 만성 뇌증에서 비흡수성 이당류의 대체요법으로 사용할 수 있다.^{25,33} 이 용도로 가장 널리 사용되는 네오마이신(neomycin)은 대장 내 세균을 억제함으로써 효과를 나타낸다.^{25,33,34} 그러나, 네오마이신은 소장 점막의glutaminase 활성을 억제함으로써 소장에도 작용할 수 있다. 메트로니다졸(Metronidazole)은 네오마이신과는 다른 계열의 세균들을 억제함으로써 역시 뇌증을 호전시킬 수 있다.³⁵ 그러나, 이들 항생제들은 부작용으로 인해 장기 사용이 어려운 경우가 많다. 네오마이신은 장내 흡수율이 매우 낮음에도 불구하고, 약 3%가 체내로 흡수된다. 특히 장기간 사용하면 다른 아미노배당체(aminoglycoside) 항생제들처럼 청력 저하나 신부전을 유발할 수 있으므로, 정기적인 신 기능 평가와 매년 청력 검사를 시행하여야 한다.³⁶ 네오마이신은 장 흡수가 낮아서 설사를 유발할 수도 있고, 포도상구균(*Staphylococcus*) 중복감염이 발생할 수 있다. 간경변 환자들에서는 약제 청소율(clearance)이 저하되어 메트로니다졸 신경독성이 심하게 나타날 수 있다.³⁷ Rifaximin은 rifamycin의 비흡수성 유도체로서 역시 간성뇌증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.³⁸ *Helicobacter pylori*는 요소분해효소를 갖고 있어 암모니아를 생성할 수 있으므로 뇌증의 한 원인으로 제시된 바 있다. 그러나 간성뇌증 환자에서 이 균을 박멸하더라도 의식 상태나 혈중 암모니아 농도에는 변화가 없어서 현재 간성뇌증의 치료를 위한 *Helicobacter pylori* 제균은 추천되지 않는다.³⁹

항생제는 비흡수성 이당류의 투여에 잘 반응하지 않는 급성 뇌증 환자들에서 단기간 사용할 수 있다. 네오마이신 0.5-1 g을 매 6시간마다 경구투여하거나, 메트로니다졸 250 mg을 1일 3회 경구투여하며 1-2주 사용한다. 만성뇌증의 경우에는 다른 치료에 반응이 없을 때 하루 1-2 g의 네오마이신을 장기간 경구 투여할 수 있지만 6개월 이상 동일 항생제를 투여하는 것은 피하는 게 좋다.

권고 사항

- ㉓ 항생제는 비흡수성 이당류의 투여에 잘 반응하지 않는 급성 뇌증 환자들에서 단기간 사용할 수 있다. 네오마이신 0.5-1 g을 매 6시간마다 경구투여하거나, 메트로니다졸 250 mg을 1일3회 경구투여하며 1-2주 사용한다(II-1).
- ㉔ 다른 치료에 반응이 없는 만성 뇌증에 하루 1-2 g의 네오마이신을 장기간 경구 투여할 수 있다. 이 경우, 정기적인 신 기능 평가와 매년 청력 평가가 필요하다(II-1). 동일 항생제를 6개월 이상 투여하는 것은 가급적 피하도록 한다(III).
- ㉕ 메트로니다졸의 장기적 사용은 부작용 때문에 권장되지 않는다(III).

4) 기타 치료법

간에서 신경독성물질들을 처리하는 능력을 증가시키는 방안으로서 요소회로(urea

cycle)를 활성화시키는 방법이 있다. L-ornithine-L-aspartate는 암모니아를 요소(urea)와 글루타민으로 대사하는 데 중요한 기질로 작용한다. 이 약제는 급성 및 만성 뇌증에 대한 예비연구에서 고무적인 결과를 나타냈으며,^{40,41} 경구 및 정주용 모두 가능하다. 경구로는 9 g을 하루 3회 2주간 투여하며, 정주로는 하루 20 g을 5% 글루코스 용액 250 mL에 섞어 4시간 동안 정주하되 1주일간 투여한다.

아연(Zn)은 요소회로 효소들의 보조인자로 작용하는데, 간경변 환자들에서 특히 결핍되기 쉽다.²⁰ 간성뇌증 환자에서 아연 보충의 효과에 대해 아직 명확한 결론이 나지는 않았으나²¹⁻²³ 아연 결핍이 확인된 환자들에게는 경구 아연제제를 투여할 것이 권장된다. 아연은 zinc sulfate로 하루 600 mg씩, 혹은 zinc acetate로 220 mg을 하루에 두 번씩, 3개월간 투여한다.

권고 사항

- ㉞ 다른 치료에 잘 반응하지 않는 급성 또는 만성 간성뇌증 환자에게 추가적으로 L-ornithine-L-aspartate나 아연 투여를 고려할 수 있다(II-1).
- ㉞ L-ornithine-L-aspartate는 경구로는 9 g을 하루 3회 2주간 투여하며, 정주로는 하루 20 g을 5% 글루코스 용액 250 mL에 섞어 4시간 동안 정주하되 1주일간 투여한다(I).
- ㉞ 혈청 아연을 측정하여 아연 결핍이 확인된 환자들에게는 경구 아연제제를 투여해 볼 수 있으며, 아연은 zinc sulfate로 하루 600 mg씩, 혹은 zinc acetate로 220 mg을 하루에 두 번씩, 3개월간 투여한다(II-1).

4. 신경전달 관련 약제

1) Gamma-Aminobutyric acid (GABA)-Benzodiazepine 수용체 억제제

뇌증의 발생에서 GABA 신호 항진이 기여하는 것으로 추정되고 있는데, 간성 뇌증 환자들에서는 정상 뇌에 존재하지 않는 benzodiazepine 유사 물질들(“내인성 benzodiazepine”)이 존재하며 GABA 수용체와 결합하여 신경억제 효과를 나타낸다는 가설이 제시되고 있다.^{42,43} 따라서, 심한 의식 변화가 있는 급성 뇌증 환자에서 GABA 길항제인 flumazenil의 효과에 대한 연구가 이루어진 바 있다.⁴⁴ 560명의 환자들을 대상으로 한 대규모 임상 시험에서 정주 flumazenil을 투여 받은 환자들은 약 15%에서 의식이 호전되었는데 위약을 투여 받은 대조군에서는 단 3%에서만 호전되었다. Flumazenil은 2/3 정도의 환자에서 임상적인 호전을 가져오지만 효과가 일시적이며 효과도 의식 상태를 한 단계 개선하는 정도이기 때문에 간성뇌증의 표준 치료로 권고되지는 않는다. 다만 benzodiazepine 약제를 복용한 것으로 의심되는 간성뇌증 환자들에게는 flumazenil을 투

여할 수 있다. 또한 깊은 혼수에 빠진 환자에게 의식 상태를 약간이라도 호전시키는 것이 임상적으로 도움이 될 경우(가령 기도 삽관을 회피하거나 기도 흡인을 방지할 목적) 사용을 고려할 수 있다. Flumazenil은 0.4-2 mg을 정맥주사 하되, 치료에 반응이 있으면 추가 용량을 반복적으로 투여할 수 있다. 그러나 간경변 환자에서는 건강인(45분)에 비해 약물대사 반감기가 2배까지 길어질 수 있고 과용량의 flumazenil은 발작을 유발할 수 있기 때문에 사용에 주의를 요한다.

간경변 환자들에서 뇌 기저핵에 망간(manganese)이 침착됨^{45,46}이 최근에 밝혀지면서 도파민 신경전달 이상이 다시 주목받고 있으며, 도파민 신경전달 활성의 감소가 간성뇌증의 발생에 기여할 것으로 제시된 바 있다. 이런 변화는 간 질환 환자들에서 추체외로 증상(extrapyramidal symptom)이 흔히 발생하는 근거로 제시된다. 그러나 levodopa나 bromocryptine의 효과는 임상적으로 입증되지 않았다.^{47,48}

권고 사항

- ㉑ 간성뇌증 환자에게 flumazenil이나 bromocryptine의 투여는 일반적으로 권고되지 않는다. 다만 benzodiazepine에 의해 유발되었거나 깊은 혼수에 빠진 간성뇌증 환자에게는 flumazenil의 사용을 고려할 수 있다(II-1). Flumazenil은 0.4-2 mg을 정맥주사 하되, 치료에 반응이 있으면 추가 용량을 반복적으로 투여할 수 있다. 그러나 과용량의 flumazenil은 발작을 유발할 수 있고 간경변 환자에서는 약물 반감기가 길어질 수 있기 때문에 사용에 주의를 요한다(II-1).

2) 분지쇄 아미노산(Branched chain amino acids)

“가성 신경전달물질(false neurotransmitter)”가설의^{49,50} 요점은 방향족(aromatic) 아미노산과 분지쇄 아미노산의 불균형으로 인해 가성 신경전달물질의 전구물질인 방향족 아미노산이 뇌로 더 쉽게 전달되어 뇌증을 유발한다는 것이다. 그러나 이후의 연구들에서 간성 뇌증에서 분지쇄 아미노산의 투여가 효과적이지 않았다고 보고되면서 이 이론이 의문시되고 있다.^{51,52} 따라서 간성뇌증의 치료로서 분지쇄 아미노산의 투여를 일반적으로 추천할 수는 없다. 그러나 분지쇄 아미노산제제는 간성뇌증을 유발하지 않으면서 충분한 단백을 공급할 수 있게 하므로, 일반적인 단백질 섭취를 잘 견디지 못하는 간경변 환자에서 영양 상태를 개선할 목적으로는 추천될 수 있다.¹⁹

권고 사항

- ㉒ 간성뇌증의 예방 및 치료 목적으로 분지쇄 아미노산을 투여하는 것은 추천되지 않

는다. 다만, 간성뇌증을 악화시키지 않으면서 질소균형을 양성으로 유지할 목적으로는 사용할 수 있다(I).

5. 내장 순환(splanchnic circulation)의 조절

“자발성(유발요인이 없는 경우) 뇌증”의 발생은 비신(splenorenal) 혹은 위신(gastrorenal) 단락이 크게 형성되어 있는 경우에 발생할 수 있다.¹⁹ 유발요인이 없음에도 불구하고 치료에 잘 반응하지 않는 뇌증이 반복적으로 발생하는 환자들에서는 대량의 자발성(spontaneous) 문맥-전신 순환 단락의 존재를 의심해 보아야 한다. 측부순환의 존재는 도플러 초음파나 CT, 장 혈관조영술로 확인할 수 있으며, 중재적 시술로 코일 등을 삽입하여 막을 수 있다.⁵³

권고 사항

- ㉑ 간성뇌증 환자에서 다른 모든 내과적 치료가 실패하고 단락이 확인된 경우 중재적 시술에 의한 문맥-전신 측부순환 차단을 고려할 수 있다(II-3).

6. 예방적 조치 및 장기 대책

간경변 환자는 간성뇌증이 발생할 수 있으므로 위험 요인을 평가하고 고위험자에 대해서는 예방적 조치를 시행하며 장기적인 대책을 마련해야 한다.

1) 간성뇌증 발생 위험 평가

간경변 환자에서 간성뇌증 발생 위험도를 평가하여 고위험 환자에 대해서는 간성뇌증 예방을 위한 환자 관리에 유의해야 한다. 일반적으로 유발요인이 뚜렷하지 않은 간성뇌증, 간 기능 불량자(Child B 또는 C)에서 발생한 간성뇌증은 재발 위험이 높다.

2) 유발인자 제거

간성뇌증 발생 위험이 높은 간경변 환자에 대해 변비 예방, 과도한 단백질 섭취 제한, 식도 및 위정맥류 출혈의 예방, 자발성 세균성 복막염 발생 예방, 이노제의 신중한 사용, 항정신성 약제 회피 등의 조치를 시행한다.

3) 간 이식

간성뇌증은 대부분 진행된 간경변 환자에게서 발생하고 다른 합병증들도 동반하는 경우가 많아서 1년 생존율이 40%에 불과할 정도로 예후가 나쁘다.⁵⁴ 따라서, 간성뇌증

의 빈도와 정도에 따라 간이식의 적응을 고려할 수 있다. 경직성 하지마비로 발현하는 간성 척수병증(hepatic myelopathy),⁵⁵⁻⁵⁷ 소뇌 변성(cerebellar degeneration), 추체외로 이상(extrapyramidal disorders) 등의 드문 병증에서는 이런 증상들이 간경변의 유일한 합병증이라 하더라도 간이식술의 적응증이 된다.

권고 사항

- ㉓ 모든 간경변 환자에서 간성뇌증 발생 위험도를 평가할 것을 권장한다. 유발요인을 갖고 있지 않은 간성뇌증, 간 기능 불량자(Child B 또는 C)에서 발생한 간성뇌증, 잦은 재발을 보이는 간성뇌증 환자들은 고위험 환자이다(III).
- ㉔ 간경변 환자 중 간성뇌증 발생의 고위험자에 대해서는 뇌증 유발인자의 유무를 주의 깊게 확인하고 적절한 예방 조치를 시행한다. 이를 위해 변비 예방, 과도한 단백질 섭취 제한, 식도 및 위정맥류 출혈의 예방, 자발성 세균성 복막염 발생 예방, 이노제의 신중한 사용, 항정신성 약제 회피 등의 조치를 시행한다(II-1).
- ㉕ 현증 간성뇌증이 발생한 환자들은 뇌증의 빈도와 정도에 따라 간이식의 적응을 고려한다(I).

만성 간성뇌증

만성 간성뇌증 환자들은 영양 결핍이 심한 경우가 많다. 따라서 단백질이 섭취 제한이 장기화되면 영양 상태를 악화시킨다. 식사를 하루 5-6회 정도로 나누어 섭취하는 것이 도움이 될 수 있으며 저녁에 간식을 들 것을 권장하며 아침식사를 거르지 않도록 한다. 단백질 섭취량은 대개 하루 1-1.5 g/kg 정도이지만 개개인의 상태에 따라 맞추어 조절하며 견딜 수 있는 한 점차적으로 단백질을 섭취량을 늘려 나간다. 유제품이나 식물성 단백질이 단백질이 섭취를 늘리는 데 도움이 될 수 있다. 단백질을 견디지 못하는 환자에게는 분지쇄 아미노산을 투여할 수 있으며 투여 용량은 하루 15 g 정도이다.

환자에게 비흡수성 이당류를 처방해야 하며 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있을 정도로 용량을 조절한다. 대개 하루에 락툴로스 30-60 mL, 락티톨은 30-45 g 정도를 투약한다. 지나친 설사와 이로 인한 탈수는 뇌증을 악화시킬 수 있으므로 주의한다. 비흡수성 이당류를 견디지 못하거나 투약에도 불구하고 증상 호전이 없을 경우 네오마이신 등 경구용 항생제를 처방할 수 있다. 네오마이신을 쓸 경우는 하루 1-2 g 정도 투여하는데 주기적으로 부작용 발생 여부를 점검해야 하며 같은 항생제를 6개월 이상 장기 처방하는 것은 피하도록 한다.

아울러 간경변에 수반된 다른 합병증들을 잘 관리해야 한다. 복수는 이뇨제보다는 간혈적 복수천자로 치료하는 것이 좋지만 저용량의 이뇨제를 처방할 수도 있다. 복수를 치료할 때 체중 변화를 잘 관찰하는 것이 필요하다. 환자에게 약간의 수분 저류가 있는 것은 해롭지 않으며 오히려 탈수로 인해 간성뇌증 위험이 증가하는 것보다는 약간의 부종이 있는 것이 낫다는 점을 주지시킨다. 정맥류 치료를 예방하는 치료법 중에서 약물이나 내시경적 치료가 TIPS나 외과적 단락형성술에 비해 간성뇌증을 유발할 위험이 적다.

권고 사항

- ㉔ 영양 상태가 나빠지지 않도록 유의하며 뇌증 발생을 악화시키지 않는 한도 내에서 적극적으로 단백질 섭취를 권장한다. 단백질 섭취량은 대개 하루 1-1.5 g/kg 정도이지만 개개인의 상태에 따라 맞추어 조절한다. 유제품이나 식물성 단백질이 단백질이 섭취를 늘리는 데 도움이 될 수 있다(III).
- ㉕ 단백질 섭취를 견디지 못하는 환자에게는 경구로 분지쇄 아미노산을 투여할 수 있다. 투여 용량은 하루 15 g 정도이다(II-1).
- ㉖ 환자에게 비흡수성 이당류를 처방하되 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있을 정도로 용량을 조절한다. 대개 하루에 락툴로스는 30-60 mL, 락티톨은 30-45 g 정도를 투약한다(II-1).
- ㉗ 비흡수성 이당류를 견디지 못하거나 투약에도 불구하고 증상 호전이 없을 경우 경구용 항생제를 처방할 수 있다. 하루 1-2 g의 네오마이신을 장기간 경구 투여할 수 있지만 부작용 발생에 대한 감시가 요구되며 특히 정기적인 신 기능 평가와 연 1회의 청력 평가가 필요하다. 같은 항생제를 6개월 이상 장기 처방하는 것은 피하는 것이 좋다(II-1).
- ㉘ 복수 조절을 위해 저 용량의 이뇨제를 사용할 수 있으며 장기적인 고용량의 이뇨제 사용은 피한다. 간혈적 복수 천자를 시행할 수도 있다. 이뇨제 과다 사용에 의한 탈수로 인해 뇌증 위험을 증가시키기보다 약간 부종이 있는 편이 낫다(II-1).
- ㉙ 정맥류 출혈의 위험이 크면 예방 조치를 시행한다. 이때 TIPS나 외과적 문맥압 감압술보다는 약물이나 내시경적 치료를 권장한다(III).

미세 뇌증(minimal encephalopathy)

미세 뇌증의 가장 특징적인 신경정신학적 이상은 운동 및 집중 능력 저하로 나타난다.⁵⁸ 비록 이런 문제들이 일상생활을 수행하는 데 다소 지장을 줄 수 있으나 환자들은

대개 잘 적응하며 지낼 수 있다. 최근의 연구는 이런 이상들이 환자의 삶의 질(특히 수면장애를 포함하여)에 작지만 영향을 미침을 보고하였다.^{59,60} 미세 뇌증 환자들을 치료해야 하는지에 대해서는 논란이 있다.⁶¹ 그러나, 유의한 증상이 있거나, 운전을 하거나 정밀한 기계를 다루는 환자들에서는 식이 조절과 비흡수성 이당류에 근거한 치료를 시도할 수 있다.^{62,63} 미세 뇌증에 대해서는 많은 연구결과들이 보고되었고 잠정적인 권고안도 하나 나와 있기는 하나⁶³ 선별검사 시행 대상, 선별검사 방법, 진단기준 및 방법, 치료 방법 및 효과 평가 등에 대해 명확한 지침을 제시할 수 있을 정도로 구체적인 합의가 이루어진 상태가 아니다. 따라서 현재로서는 간경변 환자가 미세 뇌증으로 인해 일상생활에 불편을 호소하거나 상당한 위험이 초래될 수 있는 상황일 때(가령 운전, 위험한 작업) 현증 만성 간성 뇌증에 대한 치료법들을 일부 적용해 볼 수 있겠다.

권고 사항

- ㉑ 간경변 환자가 인지 능력이나 작업 능력 감소에 의한 불편을 호소하거나 정밀한 작업 또는 위험한 작업에 종사할 때 미세 뇌증의 유무를 확인하기 위해 신경심리학적 또는 신경생리학적 검사들을 시행할 수 있다(III).
- ㉒ 미세 뇌증이 확인되거나 의심되는 환자에 대해 식이 조절과 비흡수성 이당류에 근거한 치료를 시도할 수 있다. 구체적인 치료 방법은 만성 간성뇌증의 치료에 준한다(II-1).

참고문헌

1. Blei AT. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14:959-974.
2. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996; 16:245-253.
3. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:235-244.
4. Zieve L, Doizaki WM, Zieve J. Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic coma. J Lab Clin Med 1974;83:16-28.
5. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:337-341.
6. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997;337:473-479.
7. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. Am J Dig Dis 1978;23: 398-406.

8. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 1997;350:1309-1315.
9. Blei AT. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS. *Hepatology* 1994;20:249-252.
10. Takashi M, Igarashi M, Hino S, et al. Portal hemodynamics in chronic portal-systemic encephalopathy. Angiographic study in seven cases. *J Hepatol* 1985;1:467-476.
11. Mullen KD, Weber FL, Jr. Role of nutrition in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1991;11:292-304.
12. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
13. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005;365:431-433.
14. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996;23:1041-1046.
15. Plauth M, Merli M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43-55.
16. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385-392.
17. Weber FL, Jr., Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1985;89:538-544.
18. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984;4:279-287.
19. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-1801.
20. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991;100:1114-1118.
21. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1084-1092.
22. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med* 1993;2:414-416.
23. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1984;2:493-495.
24. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Haemmerli UP. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966;1:890-892.
25. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
26. Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs* 1997;53:930-942.
27. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222-228.
28. Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-922.
29. Uribe M, Marquez MA, Garcia-Ramos G, et al. Treatment of chronic portal-systemic

- encephalopathy with lactose in lactase-deficient patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:924-928.
30. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj* 2004;328:1046.
31. Sanaka MR, Ong JP, Mullen KD. Challenges of designing hepatic encephalopathy treatment trials. *Hepatology* 2003;38:527-528.
32. 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.
33. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:125-134.
34. Weber FL, Jr., Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1982;82:213-217.
35. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1-7.
36. Berk DP, Chalmers T. Deafness complicating antibiotic therapy of hepatic encephalopathy. *Ann Intern Med* 1970;73:393-396.
37. Loft S, Sonne J, Dossing M, Andreasen PB. Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:117-123.
38. Mas A, Rodes 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.
39. Vasconez C, Elizalde JI, Llach J, et al. Helicobacter pylori, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. *J Hepatol* 1999;30:260-264.
40. 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.
41. 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.
42. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;1:18-20.
43. Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky-Russ K. "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet* 1990;336:81-83.
44. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998;28:374-378.
45. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-274.
46. Layrargues GP, Rose C, Spahr L, Zayed J, Normandin L, Butterworth RF. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:311-317.
47. Michel H, Solere M, Granier P, et al. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-dopa. A controlled trial. *Gastroenterology* 1980;79:207-211.
48. Uribe M, Farca A, Marquez MA, Garcia-Ramos G, Guevara L. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 1979;

76:1347-1351.

49. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 1979; 2:772-775.
50. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.
51. Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, Zoli M, Marchesini G. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:159-164.
52. Charlton MR. Branched chains revisited. *Gastroenterology* 1996;111:252-255.
53. Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, Hirano M, Oka H. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:120-124.
54. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.
55. Sobukawa E, Sakimura K, Hoshino S, Hoshino M, Miyoshi K. Hepatic myelopathy: an unusual neurological complication of advanced hepatic disease. *Intern Med* 1994;33:718-722.
56. Troisi R, Debruyne J, de Hemptinne B. Improvement of hepatic myelopathy after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:151.
57. Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, et al. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases. *Gastroenterology* 2003;124:346-351.
58. McCreagh M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758-763.
59. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-49.
60. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339-345.
61. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy: should we start treating it? *Gastroenterology* 2004;127:1855-1857.
62. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739-745.
63. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S45-53.