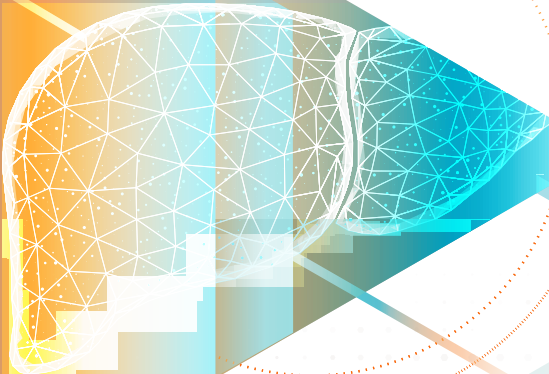


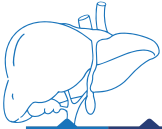
2026 대한간학회

간경변증

복수 연관 합병증

진료 가이드라인





간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인

The Korean Association for the Study of the Liver

CONTENTS

서론

1. 개정 취지	5
2. 개정의 주요 방향	6
3. 체계적 문헌고찰	8
4. 대상 집단	8
5. 독자층	8
6. 개정위원 및 개정 경과, 기금에 관한 정보	8
7. 근거 수집을 위한 문헌 검색	9
8. 근거 수준과 권고 등급의 분류	9
9. 세부 주제 목록	11
10. 내외부 검토 및 승인 과정	12
11. 진료 가이드라인 공표 및 향후 계획	13

간경변증 복수

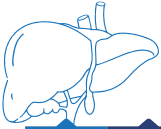
1. 진단 및 감별진단	14
2. 치료	21

난치성 복수

1. 정의와 진단 기준	32
2. 치료	32

간경변증 복수에 동반된 저나트륨혈증의 진단 및 치료

1. 정의, 분류 및 임상 증상	41
2. 특징 및 기전	43
3. 치료	43



KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complication 2026

The Korean Association for the Study of the Liver

CONTENTS

자발성 세균성 복막염

1. 정의 및 진단 기준	48
2. 치료	51
3. 예방	63

급성신손상 및 간신증후군

1. 정의 및 진단 기준	68
2. 치료	82

간경변증 복수의 기타 합병증

1. 간경변증 흉수	94
2. 간경변증과 복수가 동반된 환자에서의 복부 탈장	99

간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려사항

1. 간경변증 및 문맥-정맥 단락 형성 시 약물 대사의 변화	101
2. 아세트아미노펜	102
3. 비스테로이드성 소염진통제	103
4. 아편 유사체	104
5. 비선택적 베타차단제	105
6. 레닌-안지오텐신-알도스테론 억제제	106
7. 스타틴	107
8. 양성자 펌프 억제제	108
9. 경구혈당강하제	109
10. 향후 연구가 필요한 분야	110

참고문헌	112
------	-----



간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인

The Korean Association for the Study of the Liver

CONTENTS

별첨 1.

2026 대한간학회 간경변증 복수 연관 합병증 가이드라인 권고사항 정리	151
간경변증 복수	151
간경변증 복수의 치료	152
난치성 복수	152
저나트륨혈증	153
자발성 세균성 복막염	153
급성신손상 및 간신증후군	154
간경변증 복수의 기타 합병증	155
간경변증과 복수가 동반된 환자에서의 복부 탈장	156
간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려사항	156

별첨 2. 2026 대한간학회 간경변증 복수 연관 합병증 가이드라인 개정 경과	157
--	-----

별첨 3. 대한간학회 간경변증 복수 연관 합병증 가이드라인 개정위원 구성 및 이해상충	158
--	-----

별첨 4. 핵심질문 1	161
---------------------	-----

별첨 5. 핵심질문 2	203
---------------------	-----

별첨 6. 핵심질문 3	234
---------------------	-----

별첨 7. 핵심질문 4	268
---------------------	-----

별첨 8. 핵심질문 5	294
---------------------	-----

별첨 9. 핵심질문 6	327
---------------------	-----

별첨 10. 핵심질문 7	347
----------------------	-----

서론



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 개정 취지

간경변증은 다양한 합병증을 동반하는 진행성 질환이며, 그중 복수 및 이와 연관된 합병증들은 임상 현장에서 흔하게 접하고 간경변증 환자의 예후에 큰 영향을 미친다. 복수의 발생은 예후 악화의 주요 지표로 잘 알려져 있으며, 복수 발생 후 비대상성 간경변증 환자의 1년, 2년 생존율이 각각 약 60%, 45%로 크게 감소한다는 점에서 적절한 진단과 치료 전략의 중요성이 강조된다. 2017년 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인 - 복수 및 관련 합병증의 개정 이후, 이 분야의 진단, 치료 및 관리, 예후 예측 등과 관련된 연구가 지속되어 왔다. 항생제 내성 양상 변화, 영양 관리의 새 근거와 방안 제시, 초음파 유도 시술을 통한 복수천자의 안전성 개선 필요성 등이 제기되고 있고, 알부민의 치료적 적용의 확대, 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)의 유용성에 대한 연구의 진전 그리고 급성신손상(acute kidney injury, AKI)의 진단 기준에 대한 국제적 합의의 변화 필요성 제기 등 많은 발전이 있어 왔다.

이러한 변화는 간경변증 환자의 치료 전략에 중대한 영향을 미치며, 최신 근거를 반영한 진료 가이드라인의 개정이 필요하게 되었다. 이에 대한간학회 간경변증 복수

연관 합병증 진료 가이드라인 개정위원회는 최신 문헌에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하고, 국제적 추세와 국내 임상 현실을 조화시킨 새로운 진료 지침을 마련하였다.

이번 개정 가이드라인의 큰 특징은 자체적으로 수행한 체계적 문헌고찰과 이의 적용을 통해 근거 기반의 권고를 강화하여 제시했다는 점이다. 핵심 질문 사항을 중심으로 체계적 문헌고찰을 통한 근거의 재평가가 필요한 분야를 선정하여 진행하였으며 이 결과를 적극적으로 가이드라인 내용에 반영하였다. 이와 같이 국내외 문헌을 다각도로 분석하여 최신 근거 중심의 치료 효과, 진단 도구의 정확도, 안전성 지표 등을 정량화하였으며, 이를 바탕으로 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 체계에 따라 근거 수준과 권고 강도를 명확히 제시하였다. 또한 각 세부 주제에서 아직까지 연구 자료가 부족하여 명확한 진료 가이드라인을 제시할 수 없는 부분과 향후 연구가 필요한 부분에 대해서 각 파트의 마지막에 제시하였다.

2. 개정의 주요 방향

이번 개정은 최근 근거 기반의 진료 패러다임 변화를 반영하고 자체적으로 수행한 체계적 문헌고찰을 통해 도출한 내용을 적극적으로 반영하여 이루어졌다. 주요 개정 방향은 다음과 같다.

• 알부민의 역할 및 유용성에 대한 근거 강화

최근의 무작위 대조 연구 및 메타분석들은 알부민이 단순한 교질 삼투압의 개선을 넘어, 항산화 및 항염증 효과, 혈관 내피 기능 개선, 순환역학 안정화 등을 통해서 간경변증 합병증 특히, 복수 연관 합병증 발생의 감소와 예후 호전에 기여함을 보여주었다. 이에 따라 이번 가이드라인에서는 알부민의 생리적 역할과 치료적

유용성에 대한 최신 근거를 체계적 문헌고찰을 통해 정리하고, 복수 조절, 감염, 신부전 등 다양한 임상 상황에서의 사용 근거를 제시하였다.

• TIPS의 최신 근거 반영 및 권고 강화

TIPS는 과거 주로 난치성 복수나 정맥류 출혈에서 구제 치료로 인식되었으나, 최근 연구들은 조금 더 이른 시기에 시행한 TIPS가 생존율 향상에 기여함을 보고하고 있다. 이에 본 개정안은 복수의 조절 및 간신증후군의 치료에서 TIPS의 유용성을 체계적 문헌고찰을 통해서 재평가하였다.

• 변화된 국제 진단 기준을 반영한 간경변증 연관 급성신손상 진단 및 관리 지침 개정

최근 Acute Dialysis Quality Initiative International Club of Ascites (ADQI-ICA)에서 전문가들의 합의에 따른 급성신손상의 진단과 치료에 대한 권고안을 보고하였다. 그러나 이 권고안은 아직 전 세계적으로 논의의 대상이 되고 있으며, 추가적인 연구를 통한 검증이 필요하다는 의견들이 많다. 이에 본 진료 가이드라인에서는 기존의 지침을 바탕으로 최근에 보고된 연구 결과를 반영하고 절충하여 본 진료 가이드라인만의 자체적 진단 기준 및 치료 방안을 제시하였다. 이는 진료 현장에서 임상적 판단과 적용의 유연성을 높이고 향후 추가적 연구를 통한 변화의 여지를 둔 것이라 할 수 있다. 또한 조기 진단 후 신대체요법 필요성 평가, 혈액학적 최적화 전략, 알부민 병용의 근거 등을 세부적으로 반영하였다.

이 밖에도 복수천자에서 초음파 유도 천자의 안전성과 임상적 유용성 평가, 자발성 세균성 복막염에서 예방적 항생제 요법 근거 재평가, 간경변증에 동반되는 급성신손상에서 소변 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)의 임상적 유용성 확인 등을 통해 권고안을 개정하였다.

3. 체계적 문헌고찰

이번 개정 작업에서는 근거기반의학(evidence-based medicine, EBM) 원칙에 따라 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, GRADE 방법론을 적용하여 근거 수준과 권고 강도를 평가하였다.

4 대상 집단

간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인은 B형간염, C형간염, 대사이상지방간질환, 알코올 관련 간질환, 기타 간질환에 의해 간경변증이 발생하고 진행되어 이로 인한 복수 및 연관 합병증들이 발생한 환자를 대상으로 하였다.

5. 독자층

간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인은 만성간질환 및 간경변증 환자를 진료하는 의료진에게 진료 과정에서 복수 연관 합병증의 평가와 치료에 임상 정보를 체계적으로 제공하고자 하였다. 또한, 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

6. 개정위원 및 개정 경과, 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의와 기타 유관 기관의 전문가 18인으로 구성되었으며, 모든 경비는

대한간학회가 지원하였다. 경비 지원이 진료 가이드라인 내용의 독립성에 영향을 미치지 않았으며, 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 함께 원고 및 권고사항을 작성하였다. 주제에 따라 연구 자료가 충분치 못하여 명확한 결론을 내기 어려운 경우에는 국내의 간경변증 치료 전문가들의 의견을 수렴하여 참고하였고, 대한신장학회, 대한인터벤션영상의학회, 대한감염학회, 대한간이식학회, 대한임상영양학회 등 외부 학회 전문가의 자문을 받았다. 진료 가이드라인 개정 과정은 별첨 2와 같고, 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨 3에 기술하였다.

7. 근거 수집을 위한 문헌 검색

개정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 진료 가이드라인 제정을 위하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed 등을 통해 2025년 9월까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 분석하였다.

8. 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌을 분석하였고, 근거의 질 수준(quality of evidence)은 수정된 GRADE 체계에 의하여 분류하였다(표 1). 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다. 후속 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 A, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B, 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준을 C로 각각 정의하였다. 권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 근거 연구의

근거 수준 자체와 연구 결과의 임상적 파급 효과 및 비용과 같은 사회-경제적 측면 등을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 (1) 강한 권고(strong recommendation)와 (2) 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다. 강한 권고란 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다

표 1. GRADE (grading of recommendation, assessment, development and evaluation) 체계

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

9. 세부 주제 목록

2026 간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인 개정위원회에서는 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하였다.

1) 간경변증 복수 진단 및 감별진단

- 가. 복수의 존재를 진단하기 위해 어떤 검사법이 가장 민감한가?
- 나. 복수천자에서 SAAG와 단백 수치를 이용한 진단적 접근의 정확도는 어떠한가?
- 다. 간경변증 복수와 다른 원인(심부전, 악성 복수, 결핵 복수 등)의 복수를 어떻게 감별할 것인가?

2) 간경변증 복수 치료 및 식이요법

- 가. 간경변증 복수의 치료는 어떻게 하는가?
- 나. 간경변증 복수 환자에서 식이요법은 어떻게 하는가?

3) 난치성 복수

- 가. 난치성 복수의 진단과 치료는 어떻게 하는가?

4) 간경변증 복수에 동반된 저나트륨혈증의 진단 및 치료

- 가. 간경변증 복수에 동반된 저나트륨혈증의 진단 및 치료는 어떻게 하는가?

5) 자발성 세균성 복막염

- 가. 자발성 세균성 복막염의 진단은 어떻게 하는가?
- 나. 자발성 세균성 복막염의 치료는 어떻게 하는가?

다. 자발성 세균성 복막염의 예방은 어떻게 하는가?

6) 급성신손상 및 간신증후군의 정의, 진단 기준, 발병 기전

가. 간경변증 환자에서 급성신손상 및 간신증후군의 진단은 어떻게 하는가?

7) 급성신손상 및 간신증후군의 치료

가. 간경변증 환자에서 급성신손상 및 간신증후군의 치료는 어떻게 하는가?

8) 간경변증 복수의 기타 합병증 간경변증 - 간경변증 흉수, 탈장

가. 간경변증 환자에서 동반된 흉수의 진단과 치료는 어떻게 하는가?

나. 간경변증 환자에서 동반된 탈장은 어떻게 치료하는가?

9) 간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려사항

가. 간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려해야 할 점은 무엇인가?

10. 내외부 검토 및 승인 과정

각 위원이 작성한 원고는 개정위원회의 회의를 통해 검토-승인되었다. 원고는 내용의 충실성뿐 아니라 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II)의 기준에 따라 진료 가이드라인의 질을 평가하였다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가와 외부 학회 전문가로 구성된 총 10명의 자문위원회 및 전문가, 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 진료 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

11. 진료 가이드라인 공표 및 향후 계획

2026 간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인은 2026년 6월 11일 대한간학회 The Liver Week 2026에서 공표되었다. 한글판은 대한간학회 홈페이지(<https://www.kasl.org>)를 이용하여 제공되며, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다. 향후 의학적인 근거가 축적되어 진료 가이드라인 개정이 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 진료 가이드라인을 개정할 계획이다. 이를 통해 대한간학회는 향후에도 환자 진료의 질 향상과 학문적 발전에 기여할 것이다.

간경변증 복수



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 진단 및 감별진단

1) 병력 청취

복수를 유발하는 원인은 간경변증이 대부분으로 약 75-85%를 차지하며,^{1,2} 그 외에도 암성 복수, 결핵, 심부전, 췌장염 그리고 신증후군 등을 들 수 있다(표 2).

표 2. 복수의 감별진단

원인질환의 분류	복수의 원인
간질환	간경변증 급성간부전 버드키아리증후군(Budd-Chiari syndrome) 굴폐쇄증후군(sinusoidal obstruction syndrome) 간문맥혈전(portal vein thrombosis)
간외 질환	암성 복수(복막암종[peritoneal carcinomatosis], 광범위 간전이[massive liver metastases] 등) 결핵성 복막염 심부전 췌장염 신증후군 장천공(bowel perforation) 갑상선 기능 저하증으로 인한 점액부종(myxedema)
간 및 간외 질환	간경변증과 다른 원인에 의한 복수(혼합 복수, mixed ascites)

그러므로 복수 환자를 처음 진찰할 때는 간경변증의 원인(바이러스성 감염, 알코올성 간질환 등)을 파악하는 것뿐만 아니라, 다른 질환과의 감별진단에도 주의를 기울여야 한다.

2) 신체진찰

복수가 의심될 경우, 복부 타진을 통해 옆구리탁음(flank dullness), 이동탁음(shifting dullness), 액체파동(fluid wave) 등을 확인할 수 있다. 복수가 대략 1.5 L 이상인 경우 옆구리 탁음 및 이동탁음의 확인이 가능하다. 비만하거나 복수의 양이 적은 경우는 진찰이 어려울 수 있으며, 이러한 경우 복부 초음파나 CT 등의 영상검사가 도움이 된다. 복부 초음파검사는 100 mL 정도의 소량의 복수도 진단할 수 있다.³ 복수는 양에 따라 영상검사만으로 확인되는 경우(grade 1), 신체 검진으로 쉽게 식별 가능한 경우(grade 2) 그리고 육안으로도 팽만이 뚜렷한 대량 혹은 긴장성 복수(grade 3)로 분류한다. 심부전으로 복수가 발생한 경우에는 목정맥확장(jugular venous distension)을 관찰할 수 있다.

3) 복수천자

복수천자는 복수 분석을 위한 가장 빠르고 효과적인 방법으로서,⁴ 복수의 원인을 감별하고, 감염 여부를 진단하는 데 필수적이다.⁵ 복수천자는 1) grade 2 이상의 복수가 처음 진단되거나, 2) 복수가 심해져서 입원한 경우, 3) 복수의 감염(발열, 복통)이 의심되거나, 4) 간경변증 합병증(위식도정맥류출혈, 간성뇌증, 급성신손상 등)을 동반하는 경우에 시행한다.⁶ 특히, 입원한 간경변증 복수 환자에서 조기 진단적 복수천자군(입원 후 12-24시간 이내 시행)은 복수천자 시행이 지연된 군에 비해 병원 내 사망률, 입원 기간, 급성신손상 발생률이 유의하게 낮은 것으로 나타났다.⁷

천자 부위는 주로 좌하복부 또는 우하복부에서 시행하는데 복벽이 얇고 복수가 더

많이 차는 좌하복부가 더 적합하다.⁸ 복수천자의 흔한 합병증은 지속적인 복수 누출, 출혈(복벽 혈종/복강 내 출혈 등) 그리고 장 천공 등이 알려져 있다. 본 가이드라인 개정위원회에서 시행한 체계적 문헌고찰 및 메타분석(131편, 12,509건)에서도 누출 2.6%, 출혈 0.3-0.7%, 위장관 천공 0.2%의 발생률이 확인되었으며, 저나트륨혈증과 신기능 변화 등 전신 합병증도 보고되었다(별첨 4). 사망에 이르는 경우는 드물어,⁹⁻¹⁴ 4,729명을 대상으로 시행한 연구에서 0.02%였다.¹¹

복수천자는 범발성 혈관 내 응고증이나 외과적 수술이 필요한 급성 복통이 있는 경우 절대적 금기에 해당한다.¹⁵ 반면, 임신이나 장관의 심한 팽창 등은 상대적 금기로 분류된다.¹⁵ 초음파 유도에 의한 복수천자는 시술의 성공률 향상과 합병증 예방에 도움이 될 수 있으나, 모든 경우에 필수적인 것은 아니며, 적용 여부는 임상 상황에 따라 판단한다.^{16,17} 응고장애나 혈소판 감소증은 복수천자 후 출혈 위험을 유의하게 증가시키지 않으므로 절대적 금기는 아니다.¹⁸⁻²⁰ 아스피린 등의 항혈소판제나 항응고제 복용 환자에서도 시술 관련 출혈 위험은 전반적으로 낮은 것으로 보고되었으며,²¹ 주요 영상의학 가이드라인에서도 복수천자를 저위험 시술로 분류하고 있다.²² 다만, 간기능 저하와 신부전이 동반된 환자에서 apixaban 복용 직후 시행한 대량복수천자 후 중대한 출혈이 보고된 바 있고,²³ 항혈전제 투여 환자의 출혈 위험에 대한 대규모 무작위 연구는 부족하므로, 환자의 출혈 위험과 약물 중단에 따른 혈전색전증 발생 위험을 고려하여 임상적 판단에 따라 결정한다. 본 가이드라인의 메타분석에서는 초음파 유도 복수천자가 출혈 발생을 감소시키는 것으로 분석되었으며(별첨 4), 이에 출혈 고위험군에서는 초음파 유도 하에 복수천자를 고려할 수 있다.

4) 복수의 분석 및 감별진단

복수천자를 시행한 후에는 먼저 복수의 성상을 육안으로 확인한다. 복수가 탁하면 감염이나 암성 복수를 시사하며, 짙은 갈색은 담관 천공, 검은색은 췌장 괴사나

흑색종 전이를 의심할 수 있다. 만약 복수가 우유 빛이라면 유미성 복수(chylous ascites)일 가능성이 높다. 이는 외상, 간경변증, 종양 등으로 인한 림프관 손상 시 발생하며, 중성지방 수치가 200 mg/dL 이상(때로는 1,000 mg/dL 초과)으로 높게 측정되는 것이 특징이다.

복수의 기본적인 선별검사로는 세포 수와 분획(cell count and differential), 알부민, 총 단백질 검사 등을 시행한다(표 3). 또한, 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient, SAAG)를 계산하기 위해 복수천자와 동시에 혈청 알부민을 측정해야 한다.

SAAG는 복수의 원인 평가에서 특히 문맥압항진증을 감별하는 데 유용하다.⁴ SAAG가 1.1 g/dL 이상인 경우는 간경변증, 심장질환, 버드-키아리증후군(Budd-

표 3. 복수의 진단검사

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

BNP, B-type natriuretic peptide.

Chiari syndrome), 간문맥 혈전 (portal vein thrombosis), 간정맥굴폐쇄증후군 (sinusoidal obstruction syndrome), 광범위 간전이 등이 해당하며, 1.1 g/dL 미만일 때는 결핵성 복막염이나 복막암종증(peritoneal carcinomatosis) 등을 의심할 수 있다(그림 1). 특히 SAAG가 1.1 g/dL 이상이면 문맥압항진증 가능성을 시사한다. 본 가이드라인의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 SAAG는 문맥압항진증을 예측하는데 있어 종합 민감도 91.7% (95% confidence interval [CI], 87.9-94.4), 특이도 80.5% (95% CI, 71.4-87.2), 양성예측도 90.9%, 음성예측도 80.6%로 우수한 진단 정확도를 보였다(별첨 5). 또한, SAAG가 1.1 g/dL 이상일 때 복수 단백질 농도를 함께 분석하면 원인을 더 세분화할 수 있는데, 단백질 농도가 2.5 g/dL 이상이면 심장질환이나 초기 버드키아리증후군을, 2.5 g/dL 미만이면 간경변증 등을 감별하는 데 도움이 된다.²⁴⁻²⁶ 한편, 검사 시행과 관련하여 반복적인 치료 목적의 복수천자 시에는 특별한 증상 변화가 없다면 세포 수와 분획검사만 시행하며 총 단백질이나 SAAG를 반복 시행할 필요는 없다.^{27,28} 다만, 발열이나 복통 등 복수 감염이 의심될 경우에는 즉시 침상에서 복수를 채취하여 호기성 및 혐기성 혈액배양용기에 주입하고 세균배양검사를

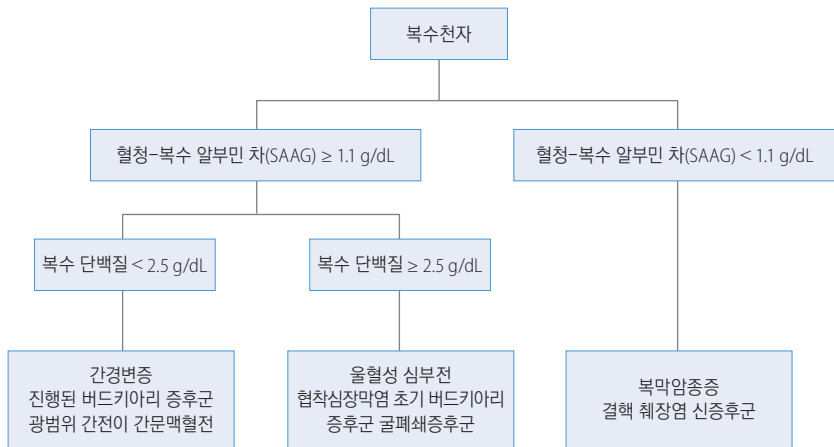


그림 1. 복수의 감별진단을 위한 알고리즘. SAAG, serum-ascites albumin gradient.

시행해야 한다. 혈액배양용기 사용은 세균 생존과 증식을 촉진하여 배양 민감도를 향상시키며, 원인균 검출률을 유의하게 높이는 것으로 보고되었다.²⁹

임상적으로 특수한 경우 복수의 원인 감별을 위해 추가검사를 시행한다(표 3). 암이 의심될 때는 세포검사(cytology)와 carcinoembryonic antigen (CEA) 검사가 도움이 된다. 특히 복막암종증 진단에 있어 세포검사는 유용한데, 첫 검사에서 악성 세포가 발견되지 않더라도 임상적으로 악성이 의심되는 경우 반복검사를 통해 진단율을 높일 수 있다. 실제로 3회 검사 시 누적 민감도는 96.7%에 달하는 것으로 보고되었다.³⁰ CEA는 민감도가 낮은 반면 특이도가 높아, 수치가 높을수록 암성 복수 가능성을 강하게 시사한다.³¹ 한편, 결핵성 복막염은 복수에서 림프구가 우세하게 나타나는 특징이 있으나 확진이 어려워, 항산균 도말(AFB smear) 및 배양, 아데노신 탈아미노효소(adenosine deaminase, ADA) 검사 등을 추가로 시행해야 한다. 장관 천공 등으로 인한 이차성 세균성 복막염의 감별이 필요할 경우, 복수에서 포도당(glucose)과 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 검사를 시행할 수 있다. 이때 이차성 세균성 복막염은 포도당 수치가 50 mg/dL 미만이고, 복수 LDH가 혈청 LDH보다 높은 소견을 보인다.³² 췌장염에 의한 복수가 의심될 때는 복수 아밀라아제를 측정하며, 그 수치는 보통 1,000 U/L 이상으로 매우 높게 측정된다. 드물게 외상이나 의인성(iatrogenic)에 의한 방광이나 요관 손상으로 요로성 복수(urinary ascites)가 발생할 수 있다. 이 경우에는 복수의 urea와 크레아티닌(creatinine)이 상승하는 것을 확인함으로써 진단할 수 있다.^{33,34} 그러나 복수의 원인이 여전히 불확실할 때는 개복술이나 복강경을 통한 복막 생검과 배양으로 정확한 진단을 내릴 수 있다. 약 5%의 환자에서는 복수가 두 가지 이상의 원인이 혼재되어 발생할 수 있다(표 2).¹ 특히 원인 감별이 어려운 혼합 복수의 경우, 심부전, 당뇨병성 신증, 간경변증 등 여러 원인이 복합적으로 작용하기도 한다.³⁵ 이러한 다인성 복수는 심부전, 당뇨병성 신증 등 각각의 요인만으로는 복수를 유발하기에 부족하지만, 함께

작용하여 체내 나트륨과 수분 저류를 일으켜 발생하게 된다.

5) 향후 연구가 필요한 분야

초음파 유도 복수천자가 합병증 감소 외에 사망률, 입원 기간, 의료비 등 임상·보건·의료적 결과를 개선하는지에 대한 근거는 아직 제한적이며, 이를 규명할 전향적 연구가 필요하다. 또한 악성 복수나 결핵성 복수처럼 SAAG의 진단적 한계가 분명한 특수 복수 유형에서는 대체 또는 보조 바이오마커 개발이 요구된다. 더불어 복수천자 후 순환장애(paracentesis-induced circulatory dysfunction, PICD) 발생을 사전에 예측할 수 있는 표준화된 위험 평가 도구가 부재한 만큼, PICD 예측 모델의 개발도 필요하다. 마지막으로, 복수의 원인 감별 및 초기 진단 과정에서 현장 초음파(point-of-care ultrasonography, POCUS)의 표준 적용 범위와 진단적 유용성에 대한 근거가 충분하지 않아, 복수 진단 알고리즘 내에서 POCUS의 역할을 확립하기 위한 연구도 필요하다.

권고사항

1. Grade 2 이상의 복수가 처음 진단되거나, 복수가 심해져서 입원한 경우, 복수의 감염이 의심되는 경우, 그리고 간경변증 합병증(위식도정맥류출혈, 간성뇌증, 급성신손상 등)이 있는 경우에는 원인 감별을 위해 진단적 복수천자를 시행한다. (A1)
2. 복수검사를 처음 시행하는 경우에는 혈구수와 분획, 알부민, 총 단백질검사가 포함되어야 하며, 복수의 감별진단을 위해 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient)를 구한다. (A1)
3. 복수 감염이 의심되는 경우에는 가능한 한 조기에 진단적 복수천자를 시행하며, 채취한 복수를 혈액배양용기에 넣어 세균배양검사를 시행한다. (A1)

2. 치료

1) 기본 치료

(1) 원인 간질환의 치료

복수의 가장 기본적인 치료는 원인질환을 치료하는 것이다. 알코올, 만성 간염 바이러스, 자가면역 간질환 등에 의하여 발생하는 간경변증 복수는 원인 간질환의 치료로 조절될 수 있다(표 4).³⁶ 알코올 간경변증은 복수 발생의 주요 원인으로,³⁷ 알코올 간질환의 기본 치료인 단주는 간섬유화를 개선시키고 문맥압을 낮추어 복수의 조절에 효과적이다.³⁸ 단주를 통해 복수가 소실될 수 있으며 이뇨제 치료 반응을 높여 궁극적으로 간경변증 환자의 생존율을 높인다. Child-Pugh C인 알코올 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 단주를 유지한 환자들의 경우 3년 생존율이 약 75%였지만, 음주를 지속한 경우에는 사망률이 유의하게 높았다.³⁹ B형간염 바이러스가 검출되는 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 통해 간기능이 호전되고, 복수를 포함한 간경변증의 합병증 발생이 감소하는 것으로

표 4. 간경변증 복수의 치료

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
염분 섭취 제한	●	●	●
이뇨제		●	●
복수천자			●
기본 치료	원인 간질환의 치료 영양 치료 및 영양 교육 약물 제한(NSAIDs, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker)		

Grade 1, 영상검사에 의해서만 확인되는 복수; Grade 2, 복부의 대칭적 팽창으로 시진 및 촉진으로 확인되는 복수; Grade 3, 육안적으로 확인되는 대량 혹은 긴장성 복수.

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; ACE, angiotensin converting enzyme.

나타났다.^{36,40-43} 또한, C형간염에 의한 비대상성 간경변증 환자 267명을 대상으로 한 연구에서는 sofosbuvir와 velpatasvir를 12주간 투여한 결과, 전체 환자의 51%에서 MELD 점수가 호전되었으며, 47%에서는 Child-Pugh 점수의 호전을 보였다.⁴⁴

(2) 영양 치료 및 영양 교육

간경변증 환자들의 영양불량은 매우 흔하며,⁴⁵ 복수 및 간신증후군과 같은 합병증 발생에 영향을 미칠 수 있다.⁴⁶ 특히 간경변증 환자에서 동반되는 근감소증은 사망률 증가와 밀접한 관련이 있으며,⁴⁷ 간이식을 받은 환자에서 수술 전 영양불량 혹은 근감소증은 수술 후 합병증 발생률과 사망률을 높이는 위험 요인으로 보고되었다.⁴⁸⁻⁵⁰ 따라서, 간경변증 환자에서 적극적인 영양 평가와 치료 개입이 필요하다. 일반적으로 간경변증 환자에게는 하루 30-35 kcal/kg의 열량 공급이 권장되며, 급성 합병증이나 난치성 복수 등으로 에너지 소비량이 증가하는 경우 더 많은 에너지 섭취가 필요할 수 있다.⁵¹ 간경변증 환자는 하루 1.2-1.5 g/kg의 단백질 섭취가 필요하며, 특히 영양불량이나 근감소증이 있는 간경변증 환자의 경우 하루 1.5 g/kg의 단백질 섭취가 권장된다.⁵¹ 장시간의 공복은 체내 단백질 이화 작용을 촉진하여 근육 소실을 유발하게 되므로 피하는 것이 좋다. 취침 전 야간 간식(late evening snack)은 야간 공복 기간을 단축하여 단백 동화 상태를 유지하는 데 기여하며, 무작위 대조 연구들을 포함한 메타분석에서 근감소증 예방, 혈청 알부민 상승, 복수 발생률 감소 등 여러 임상 지표에서 긍정적인 효과가 보고되었다.^{52,53} 특히, 취침 전 야간 간식은 주간과 동일한 열량을 섭취했을 때보다 단백질 대사에 더 유리한 효과를 보이며,⁵⁴ 분지쇄아미노산(branched chain amino acids, BCAA) 제제를 포함한 경구 영양보충제를 활용하는 것도 고려될 수 있다.

혈중 알부민 수치가 낮은 간경변증 환자에게 장기간 BCAA 제제 복용은 질소 균형을 향상시키고, 간성뇌증 및 간기능검사 소견을 호전시킨다.^{55,56} 비대상성

간경변증 환자 204명에게 24주 동안의 BCAA 제제 투여는 혈중 알부민 수치의 호전과 복수 및 부종 발생 감소 효과를 보였으며,⁵⁷ Child-Pugh class A인 환자를 대상으로 한 무작위 비교 연구에서 1년 이상 BCAA 제제를 투여하였을 때 복수의 발생이 유의하게 낮았다.⁵⁸ 다른 연구에서 21명의 간경변증 환자를 대상으로 BCAA 제제를 투여하였을 때 알부민 수치의 개선과 근육량이 증가하였다.⁵⁹ 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 고단백(1.2 g/kg)과 고섬유소(30 g 섬유소) 식이를 BCAA 제제와 같이 투여하였을 때 근육량을 늘렸으며 간성뇌증을 예방하였다.⁶⁰ 간세포암으로 간절제술을 시행받은 환자를 대상으로 BCAA 제제의 복용은 복수와 흉수의 예방에 효과적이었다.⁶¹ 간경변증 환자를 대상으로 진행한 연구에서 장기간의 BCAA 제제의 투여는 혈중 빌리루빈과 Child-Pugh score, 혈중 알부민 수치 및 생존율을 호전시켰다.^{62,63} 또한, 최근 대규모 다기관 성향점수매칭 코호트에서는 BCAA 제제 복용이 간성뇌증, 자발성 세균성 복막염, 낙상 등 주요 합병증과 응급실 방문, 입원 빈도의 감소와 연관되었다.⁶⁴ 이러한 개별 연구 결과는 최근 메타분석에서도 일관되게 확인되었다. Konstantis 등⁶⁵은 메타분석을 통해 BCAA 제제 복용이 간경변증 환자의 혈청 알부민 농도의 증가분 아니라 간성뇌증 및 복수의 악화 등 주요 합병증 발생 위험을 유의하게 낮추는 효과가 있음을 보고하였고, 또 다른 메타분석에서 6개월 이상 BCAA 제제 복용이 간질한 환자의 무사건 생존(event-free survival) 향상과 유의한 관련이 있음을 보고하였다.⁶⁶ 이러한 근거들을 바탕으로 복수를 포함한 간경변증 합병증을 동반한 환자에서 영양 상태 개선 및 합병증 조절을 위해 BCAA 제제의 복용을 고려해 볼 수 있다.

장기간의 경구 또는 장관 영양 치료는 간경변증 환자에서 영양 상태 개선과 합병증 감소에 도움이 될 수 있다. 최근 발표된 소규모 무작위 대조 연구에서는 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 집중적인 영양 개입이 근력, 간기능 점수의 호전을 가져오고, 입원율을 유의하게 감소시키며 생존율을 향상시킬 수 있음을

보고하였다.^{67,68} 중증 영양실조를 동반한 간이식 대기자를 대상으로 한 무작위 대조 연구에서, 비위관을 통한 야간 영양 보충은 사망률이나 감염률 감소에는 유의한 효과를 보이지 않았으나, 근력과 영양 상태의 회복에는 효과적이어서 중증 영양실조 환자에서 영양 치료가 가능함을 시사하였다.⁶⁹ 현재 간경변증 복수 환자에게 비타민 또는 미네랄 제제의 공급에 대한 명확한 지침은 없으나 영양 결핍 환자에서 비타민 A, 티아민, 비타민 B12, 엽산, 피리독신, 비타민 D 및 아연 등을 영양 요법과 같이 공급하는 것이 고려된다.⁵¹ 아연은 알부민과 BCAA 제제의 대사에 관여하여 복수 및 간성뇌증을 호전시켰다.^{70,71}

간경변증 환자에서 영양지원팀을 포함한 다학제 관리와 정기 교육을 병행한 관찰 연구에서 생존율 개선이 보고되었으며,⁷² 무작위 대조 시험에서도 영양 치료가 간성뇌증 재발과 입원 감소에 효과적임이 확인되었다.⁷³ 또한, 메타분석에서는 고단백식이, 취침 전 간식, BCAA 제제 등 다양한 영양 치료가 근육량과 영양지표 개선에 기여함이 보고되었다.⁷⁴ 이러한 연구 결과들은 단순한 식이 권고만으로는 한계가 있으며, 보다 체계적이고 개별화된 관리의 필요성을 보여준다. 따라서 간경변증 환자의 영양 상태를 정밀하게 평가하고, 개별화된 영양 치료와 교육을 제공하는 다학제적 영양 상담이 필요하며, 최근에는 영양 및 심리적 지원을 결합한 포괄적 접근의 필요성이 제시되고 있다.⁷⁵

(3) 염분 섭취 제한

간경변증 복수는 신장의 나트륨 조절 이상과 연관되어 있어 염분 섭취를 줄이고 이뇨제를 통한 염분의 배설로 치료한다.⁷⁶ 저염식은 복수 조절을 용이하게 하며 입원 기간을 단축시킨다. 권장하는 하루 염분 섭취량은 5 g (나트륨 2,000 mg/day, 88 mmol/day) 이하이다. 엄격한 저염식은 음식 섭취 감소에 의한 영양 결핍을 유발할 수 있기 때문에^{51,77} 저염식에 순응하지 못하는 환자는 적당량의 염분을 허용하면서

이뇨제를 증량하여 복수를 조절한다. 체내 수분은 신장의 나트륨 배설에 의해 수동적으로 배출되기 때문에 대부분의 복수 환자에서 수분 섭취 제한이 절대적으로 필요하지는 않다.

2) 이뇨제

중등도 이상의 간경변증 복수 환자에서 저염식만으로 복수가 조절되는 경우는 드물기 때문에 빠른 증상 회복과 체내 나트륨 균형을 맞추기 위해 이뇨제를 사용한다.⁷⁸ 이뇨제는 경구 복용이 원칙이며 정맥 투여는 급격한 체액 감소에 의한 신장 손상을 유발할 수 있어 권고하지 않는다.

간경변증 복수 환자에서 발생하는 이차 고알도스테론혈증은 말단 세뇨관과 집합관에서 나트륨과 수분을 재흡수하고 저칼륨혈증을 유발한다. 알도스테론 길항제는 이와 같은 병리기전을 차단하기 때문에 간경변증 복수 환자에서 기본적인 이뇨제로 사용된다. Spironolactone은 반감기가 길고 작용 시간이 늦어 안정 농도에 도달하는 데 3-4일이 소요된다. 하루 50-100 mg으로 시작하여 3-5일 간격으로 용량을 조절하며 최대 하루 용량은 400 mg이다. 고칼륨혈증, 여성형 유방, 유방통, 성욕감퇴, 발기부전 등이 합병증으로 나타날 수 있다.⁷⁹ Amiloride는 spironolactone에 비해 이뇨 효과는 떨어지나 항안드로젠 작용이 적어 spironolactone에 의한 유방통 발생 시 유용하게 사용할 수 있으며, spironolactone의 1/10 용량으로 사용한다.⁸⁰

루프이뇨제는 헨레고리의 비후 상행각에서 Na-K-2Cl 수송체를 차단하여 이뇨 작용을 나타낸다. 대표적인 루프이뇨제인 furosemide는 spironolactone에 비해 작용 시간이 빠르다. 저칼륨혈증을 유발하는 부작용이 있지만 알도스테론 길항제에 의한 고칼륨혈증을 교정할 수 있는 장점이 있다. 하루 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 증량한다. Torasemide는 furosemide에 비해 반감기와 작용 시간이

긴 특징이 있으며 furosemide의 1/2 용량으로 사용한다.⁸¹

간경변증 복수 치료의 기본 이뇨제는 알도스테론 길항제이며 루프이뇨제를 처음부터 또는 순차적으로 알도스테론 길항제와 병합하여 사용할 수 있다.⁸² 루프이뇨제 단독요법은 알도스테론 길항제 단독 사용에 비해 이뇨 효과가 떨어지기 때문에 권고하지 않는다. Spironolactone에 충분한 반응이 없거나 고칼륨혈증이 발생하면 furosemide를 추가한다.⁸² 병합요법은 알도스테론 길항제와 루프이뇨제를 혈청 칼륨 농도를 적정하게 유지할 수 있는 비율인 100 mg/40 mg의 용량으로 처음부터 동시에 투여하는 방법이다. 재발성 복수 환자에서 병합요법은 알도스테론 단독요법에 비해 복수 조절 속도가 빠르고 고칼륨혈증 발생 가능성이 낮았다.⁸³

이뇨제 사용 초기에는 이뇨제 효과 및 부작용 발생 여부를 확인하기 위해 환자의 체중, 활력징후, 의식 상태의 변화 및 혈청 크레아티닌(serum creatinine, sCr), 혈청 나트륨/칼륨, 임의뇨 나트륨/칼륨을 정기적으로 검사한다. 저염식과 이뇨제 치료 중에 체중 감소 정도를 평가하는 것은 치료 반응 및 부작용 예방을 위해 중요하다. 말초 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg 이상의 체중 감소는 혈장량 감소로 인한 신손상, 저나트륨혈증을 유발할 수 있어서 피해야 한다.^{6,84} 말초 부종이 있는 환자에서는 하루 1 kg까지의 체중 감소는 허용 가능하다.^{6,85} 하루 소변 나트륨 배설량을 측정하여 저염식과 이뇨제 용량의 반응을 평가할 수 있다.^{4,6} 현재 권장되는 저염식의 염분 5 g에는 나트륨 88 mmol/day가 포함되어 있어, 소변 외 땀 등 체액으로 배출되는 나트륨 10 mmol/day를 제외하면 소변 나트륨 배설량이 78 mmol/day가 되어야 균형을 이룬다. 적절한 염분 제한이 확인된 환자에서 체중 감소가 충분하지 않을 때, 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 미만이면 이뇨제의 효과가 충분하지 않은 것이므로 이뇨제 증량을 고려할 수 있다. 24시간 소변 나트륨은 매번 측정하기가 번거롭기 때문에 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비(spot urine Na/K ratio)로 대신할 수 있다.⁸⁶ 만일 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비가 1을 초과함에도 불구하고 충분한 체중

감소가 관찰되지 않는 경우, 식이 염분 제한이 제대로 이루어지지 않았을 가능성을 고려해야 한다. 반대로 임의노 나트륨/칼륨 농도비가 1 이하이면 나트륨 배설이 불충분한 상태로 판단되며, 이노제 용량 증량을 고려할 수 있다. 임의노 나트륨, 칼륨 검사는 오전과 오후에 따라 검사 결과의 차이가 없으므로 시간에 구애받지 않고 검사를 시행할 수 있다.⁸⁷

이노제는 부작용을 예방하기 위해 복수가 조절되면 가능한 최소 용량으로 사용한다. 이노제 관련 부작용은 19-40%에서 발생하며, 가장 흔한 부작용으로는 전해질 이상, 신기능 악화, 간성뇌증이 있다.⁸⁸ 혈청 나트륨이 125 mmol/L 이하로 감소하면 이노제를 신중하게 감량하거나 중단을 고려하며 수분 섭취를 제한할 수 있다.⁷⁷ 혈청 칼륨이 정상 이하로 감소하면 루프이노제를 감량 또는 중단하며, 정상 상한치보다 증가하면 알도스테론 길항제를 감량하거나 중단한다.

근경련은 간경변증 환자에서 흔히 동반되며, 삶의 질을 저하시킬 수 있다.⁸⁹ 복수 조절을 위해 이노제를 사용하는 경우 근경련의 빈도와 강도가 증가할 수 있다는 보고가 있다.⁹⁰ 알부민 정주(20-40 g/week)는 근경련의 빈도와 강도를 완화시키는 효과가 보고되었다.⁹¹ Baclofen(초기 10 mg/day, 매주 10 mg씩 증량, 최대 30 mg/day)은 무작위 대조 연구에서 근경련 빈도를 유의하게 감소시키고 수면의 질을 개선하였으며, 유의한 부작용은 보고되지 않았다.⁹² Orphenadrine과⁹³ methocarbamol⁹⁴ 역시 일부 연구에서 증상 개선에 기여할 수 있음이 보고되었다. 또한, 최근 pregabalin (75-150 mg/day)을 평가한 무작위 대조시험에서는 근경련 빈도 감소와 삶의 질 개선 경향이 관찰되었으나, 대상자 모집 부족으로 조기 종료되어 결과 해석에는 주의가 필요하다. 주요 이상반응은 어지럼증과 졸림이었으며 대체로 경미하였다.⁹⁵ 보고된 약물 이상반응이 대체로 경미한 점을 감안하면, 근경련으로 삶의 질이 저하된 간경변증 환자에서는 약물요법을 고려할 수 있다.

3) 알부민

알부민은 루프이뇨제를 신장으로 운반한다.⁹⁶ 알부민의 투여는 이뇨제의 반응을 증가시켰고 병상일수를 줄였다.⁹⁷ 메타분석에서 알부민의 투여는 대량복수천자로 인한 부작용을 유의하게 줄였으며 사망률을 감소시켰다.⁹⁸ 자발성 세균성 복막염 환자들을 대상으로 한 무작위 대조 연구에서 알부민의 투여는 간신증후군의 발생을 감소시켰으며,⁹⁹ 또 다른 연구에서는 알부민 투여군에서 혈장 팽창제(hydroxyethyl starch)를 투여한 군에 비해 동맥압 상승과 혈장 레닌 활성 억제를 동반한 순환 기능의 유의한 개선이 관찰되었다.¹⁰⁰ 이탈리아 그룹의 보고에서 5 L 이상의 대량복수천자에서는 부작용 예방을 위하여 제거된 1 L의 복수마다 6-8 g의 알부민 투여를 권장하였고, 자발성 세균성 복막염의 치료 이후 신장 손상을 예방하기 위하여 고위험군(빌리루빈 4 mg/dL 초과 또는 sCr 1 mg/dL 초과)의 환자들에게 진단 시 1.5 g/kg과 3일째 1 g/kg의 알부민 투여를 권장하였다.¹⁰¹

복수를 동반한 간경변증 환자에서 장기 알부민 투여의 효과를 알아본 무작위 대조 연구인 ANSWER 연구에서 알부민 치료군(40 g/week)은 표준 치료군에 비해 치료적 복수천자의 필요성을 유의하게 감소시켰으며, 간경변증 연관 합병증 발생률 그리고 18개월 생존율(77% vs. 66%, $P=0.028$)에서 유의한 개선을 보였다.¹⁰² 반면, 간이식을 계획 중인 간경변증 복수 환자 196명을 대상으로 한 무작위 대조 연구인 MACHT 연구에서는 15일마다 40 g의 알부민을 투여했을 때, 간경변증 연관 합병증 발생률이나 1년 사망률에서 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.¹⁰³ 이러한 상반된 결과는 ANSWER 연구와 비교하여 MACHT 연구의 알부민 투여 용량이 절반 수준이었으며, ANSWER 연구의 알부민 치료 기간 중앙값이 1년보다 길었던 반면, MACHT 연구의 치료 기간 중앙값은 63일로 상대적으로 짧았기 때문으로 보인다.

본 진료 가이드라인 개정위원회는 복수가 있는 간경변증 환자에서 알부민 치료의 효과에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였으며, 총 12개 연구가

포함되었다(별첨 6). 메타분석에서 알부민 투여는 전체 사망률의 유의한 감소와 복수 조절의 유의한 호전을 보여주지 않았으나, 급성신손상 위험을 감소시키는 것으로 확인되었다(상대 위험도, 0.44; 95% CI, 0.27–0.72). 따라서 복수가 있는 간경변증 환자에서 알부민 투여는 급성신손상 발생 위험을 줄일 수 있을 것으로 생각되나, 메타분석에 포함된 연구들 간에 투여 용량, 주기, 투여 기간의 이질성이 커 효과 크기의 일반화에 한계가 있다. 따라서, 표준화된 용량과 투여 기간을 적용한 대규모 무작위 대조 연구가 추가로 필요하다.

4) 대량복수천자

Grade 3의 긴장성 복수 환자에서 대량복수천자가 우선 치료로 권고된다. 대량복수천자는 5 L를 초과하는 복수를 한 번에 제거하는 것으로 정의되며, 대량의 복수 제거를 통해 복부 팽만을 신속하게 완화할 수 있다. 말초 부종이 심한 환자의 경우, 첫 대량복수천자 후 간질액이 복강으로 재분포하여 단기간에 재천자가 필요할 수 있으며,^{85,104} 저염식 및 이뇨제를 사용하여 복수 재발을 예방하는 것이 중요하다.

대량복수천자 후에는 순환혈액량 감소로 인한 PICD가 발생할 수 있으며, 이는 급성신손상, 간신증후군, 희석성 저나트륨혈증, 간성뇌증, 사망으로 이어질 수 있다.^{105,106} PICD 예방을 위해 대량복수천자 시 알부민 투여를 권고하며, 제거한 복수 1 L당 6–8 g의 알부민을 정주하는 것이 PICD 예방에 도움이 된다.^{85,107} 대량복수천자로 제거할 수 있는 복수의 상한선에 대해서는 명확한 근거가 부족하다. 그러나 난치성 복수 환자를 대상으로 한 연구에서 복수천자량을 8 L 미만으로 제한하고 복수 1 L당 평균 9 g(최소 6 g)의 알부민을 주입했을 때, PICD가 발생하더라도 장기적인 신장기능 저하나 간경변증 관련 합병증 위험이 증가하지 않는 것으로 보고하였다.¹⁰⁸ 이 연구에서는 8 L 미만으로 복수천자량을 제한하는 것이 PICD로 인한 합병증 발생 위험을 최소화하는 데 적합할 수 있다고 제시하였으나,

기저 신기능이 저하된 환자나 8 L 이상 복수천자가 필요한 경우에는 이러한 결과를 일반화하기 어렵고, 상한선 설정에 대해서는 향후 대규모 연구를 통한 추가 검증이 필요하다.

본 진료 가이드라인 개정위원회는 대량복수천자를 받는 간경변증 환자에서 알부민 치료의 효과에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였으며, 총 26개 연구가 포함되었다(별첨 6). 대량복수천자에서 알부민 투여는 전체 사망률을 유의하게 낮추지는 않았으나, PICD의 위험을 감소시켰다(상대 위험비, 0.45; 95% CI, 0.34-0.59). 급성신손상 예방에 대해서는 복수 1 L당 6 g 이상의 알부민을 투여한 하위군에서만 유의한 예방효과가 관찰되었고(상대 위험비, 0.55; 95% CI, 0.36-0.85), 저나트륨혈증은 복수 1 L당 6 g 이상 투여군(상대 위험비, 0.45; 95% CI, 0.27-0.74)과 단회 천자량이 9 L 미만인 경우(상대 위험비, 0.49; 95% CI, 0.32-0.75)에서 유의한 위험 감소가 확인되었다.

따라서, 대량복수천자를 받는 간경변증 환자에서 알부민 투여는 PICD, 급성신손상, 저나트륨혈증의 위험을 낮추는 데 유익하며, 임상적으로는 제거한 복수 1 L당 6-8 g의 용량을 원칙으로 하고 단회 천자량을 과도하게 늘리지 않도록 조절하는 접근이 권장된다.

5) 향후 연구가 필요한 분야

복수를 동반한 간경변증 환자에서 영양 치료는 간경변증의 주요 합병증을 감소시키는 효과가 여러 연구에서 보고되고 있으나, 다학제 협력 기반의 체계적인 영양중재 모델이 부족하며, 이에 대한 추가 연구가 필요하다. 그리고 간경변증 복수 환자에서 알부민 치료의 임상적 효과는 제시되고 있으나, 투여 용량과 기간에 대한 표준화된 치료 전략의 부재, 위험도 기반의 개별화 치료 알고리즘 부족 등 여전히 해결되지 않은 과제가 남아 있으며, 향후 보다 정밀한 환자군 선별과 장기 치료

효과를 평가할 수 있는 대규모 무작위 비교 연구가 필요하다.

권고사항

1. 간경변증에 동반된 복수의 조절을 위해서 원인질환에 대한 치료가 중요하다. (A1)
2. 간경변증 복수 환자에서는 30-35 kcal/kg/day의 에너지와 1.2-1.5 g/kg/day의 단백질 공급이 권장된다. (B1) 취침 전 간식과 분지쇄아미노산 제제는 간경변증 환자에서 복수 등 관련 합병증 조절에 도움이 된다. (B1)
3. 간경변증 복수 환자에서 저염식(염분 5 g/day, 나트륨 2,000 mg 또는 88 mmol/day)을 권장하며, 심한 저나트륨혈증(<125 mmol/L)이 없다면 수분 섭취를 제한하지 않는다. (B1)
4. 간경변증 복수 환자에게 일차로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제인 spironolactone이며, 이뇨 효과를 높이기 위해 루프이뇨제인 furosemide를 병합하여 사용할 수 있다. (A1) 이뇨제 치료 중에는 급성신손상, 전해질 불균형 등의 이뇨제 관련 합병증 발생에 대한 모니터링이 필요하다. (A1)
5. 긴장성 복수 환자에서 일차 치료는 대량복수천자를 시행하는 것이다. (A1) 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 투여를 권장한다. (A1)

난치성 복수



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 정의와 진단 기준

난치성 복수(refractory ascites)는 염분 섭취 제한과 최대 용량의 이뇨제 (spironolactone 400 mg/day, furosemide 160 mg/day)에도 반응하지 않거나, 이뇨제 관련 합병증으로 인해 충분한 용량의 이뇨제 사용이 불가능한 경우, 또는 복수천자 후 조기 복수 재발하는 경우로 정의된다.¹⁰⁹⁻¹¹¹ 난치성 복수는 이뇨제 저항성(diuretic-resistant)과 이뇨제 불응성(diuretic-intractable)의 두 형태로 나뉜다(표 5).^{85,112}

2. 치료

1) 대량복수천자

난치성 복수 환자는 저염식을 유지하면서 대량복수천자로 복수를 조절한다. 대량복수천자는 난치성 복수의 효과적인 치료이지만, 모든 복수 환자에서 1차 치료로 시행하는 것은 아니며, 복부 팽만으로 인해 식이가 곤란하거나 호흡이 불편한 경우에 선별적으로 시행하게 된다. 이뇨제 투여에 비해 대량복수천자와 알부민 주입은 입원 기간을 단축시키며, 저나트륨혈증의 빈도, 신손상, 간성뇌증의 빈도를 낮추지만

복수천자를 반복적으로 시행할 경우 단백질 손실로 인한 영양결핍과 함께 감염의 위험이 증가한다.¹¹³ 대량복수천자 후에는 PICD가 발생할 수 있어 주의가 필요하며, 예방을 위하여 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 주입이 권장된다.

복수천자의 양과 빈도는 환자의 식이 정보를 반영하여 결정된다. 보통의 우리나라 식사의 경우 하루 약 4,500-7,000 mg의 나트륨을 섭취하게 되지만, 하루 섭취 염분을 5 g 이하로 줄인 저염식을 할 경우 나트륨 섭취를 하루 2,000 mg 이하까지 줄일 수 있다.¹¹⁴ 난치성 복수 환자는 일반적으로 하루 450 mg 이하의 나트륨을 소변으로 배설하며, 소변 이외에도 땀 등의 체액으로 약 200 mg의 나트륨이 배설되므로, 저염식을 한다고 하더라도 하루 약 1,350 mg의 나트륨이 체내에 남게 된다.

표 5. 난치성 복수의 정의 및 진단 기준

정의	
난치성 복수	이뇨제 저항성 복수 또는 이뇨제 불응성 복수를 가지는 상황
이뇨제 저항성 복수	염분 제한과 이뇨제 투여에 대한 치료반응이 없어 복수 조절이 되지 않고 조기 복수 재발이 되는 상황
이뇨제 불응성 복수	이뇨제 연관 합병증으로 충분한 용량의 이뇨제를 투여하지 못해 치료반응이 없어 복수 조절이 되지 않고 조기 복수 재발이 되는 상황
난치성 복수 진단을 위한 상세 진단 기준	
충분한 이뇨제 용량 및 치료 기간	1주 이상 충분한 용량의 이뇨제(최대 spironolactone 400 mg/day 및 furosemide 160 mg/day)를 투여하고 하루 5 g 미만으로 염분 제한
치료반응	체중 감소가 4일 동안 800 g 미만이고, 소변의 나트륨 배설이 섭취량보다 적은 경우
조기 복수 재발	복수 제거 후 4주 이내 grade 2-3 복수 재발
이뇨제 관련 합병증	간성뇌증: 이뇨제 외 다른 유발 인자가 배제된 경우 신손상: 혈청 크레아티닌이 기저치로부터 48시간 내 0.3 mg/dL 상승 또는 1주 이내 1.5배 이상 상승, 또는 소변 배출량이 6시간 이상 동안 ≤ 0.5 mL/kg/h로 감소한 경우 저나트륨혈증: 혈청 나트륨이 10 mmol/L 넘게 감소하여 125 mmol/L 미만 저칼륨 또는 고칼륨혈증: 혈청 칼륨이 3 mmol/L 미만 또는 6 mmol/L 초과

2) 약물 치료

난치성 복수 발생 시 이노제의 지속적 사용에 대한 근거는 제한적이다. 이노제 저항성 난치성 복수 환자에서 이노제를 최대 유효 용량까지 증량하더라도 나트륨 배설이 증가하지 않고 복수 감소 효과는 미미하나, 신기능 손상 등 합병증의 위험이 높아질 수 있다.⁶ 또한, 이노제 불응성 난치성 복수 환자에서 부작용을 유발했던 용량보다 낮은 용량으로 이노제를 재투여하는 것의 안전성에 대해서는 충분한 근거가 없다.

이노제와 함께 경구용 α -1 adrenergic agonist인 midodrine 7.5 mg을 8시간 간격으로 병용 투여했을 때, 난치성 복수의 조절이 보다 용이했다는 보고가 있다.¹¹⁵ Midodrine 병용 투여는 소변량, 요중 나트륨 배설, 평균동맥압 및 생존율을 증가시킨다고 보고되었으며, 이를 바탕으로 약물 치료의 일환으로 권고되기도 하였다.¹¹⁶ 다만 대부분의 연구들이 무작위 배정 탐색적 연구들로 통계적 검증력이 부족하며, 치료 효과와 장기적 안전성을 확인하기 위한 후속 연구가 필요하다. 이노제와 함께 α_2 -adrenoceptor agonist인 clonidine 0.1 mg을 12시간 간격으로 투여했을 때, 이노제에 대한 반응이 향상되고 복수천자를 위한 재입원이 감소하였다는 보고가 있다. Clonidine 병용 투여에서 환자 간 반응성의 차이가 관찰되었으며, 이는 α_2 -adrenoceptor polymorphism의 영향으로 확인되었다.¹¹⁷

비선택적 베타차단제는 간경변증 환자에서 정맥류 출혈 예방을 위해 널리 사용되고 있지만, 난치성 복수가 발생한 이후의 안전성과 임상적 유익성에 대해서는 논란이 있다. 난치성 복수 환자에서 비선택적 베타차단제의 사용은 혈압을 저하시켜 복수천자 후 순환기능장애의 발생 빈도를 높여 이로 인해 신기능 악화가 초래될 수 있다고 보고되었다.¹¹⁸ 또한, 비선택적 베타차단제가 교감신경 억제를 통해 심박출량 및 신관류압을 감소시켜 신기능 저하를 유발할 수 있다는 가능성도 제기되었다.¹¹⁹ 하지만 최근 연구들에서 비선택적 베타차단제 사용이 급성신손상이나

사망률 증가와 명확히 연관되지 않음이 보고되었고,¹²⁰⁻¹²⁵ 일부 연구에서 비선택적 베타차단제 사용이 난치성 복수 환자의 생존율을 향상시킨다고 보고되었다.¹²⁶ 특히 propranolol을 하루 80 mg 이내로 투여한 경우 유의한 생존율 개선이 관찰되었다.¹²⁷ 약제별로는 propranolol과 nadolol이 전체 사망률을 증가시키지 않는 것으로 보고된 반면, α_1 -차단 효과를 지닌 carvedilol은 사망률 증가와 연관된 것으로 나타났다.^{122,128} 따라서, 난치성 복수 환자에서 비선택적 베타차단제를 사용할 때에는 혈압과 신기능 등에 주의를 기울일 필요가 있다.

총 9개의 연구를 포함한 메타분석에서, 난치성 복수 환자에게 약 7.5 mg의 저용량 tolvaptan을 투여했을 때 생존율이 향상되고(위험비, 0.42), 체중이 감소하며(위험비, 0.44), 저나트륨혈증이 개선되었다고(위험비, 0.35) 보고하였다.¹²⁹ 다만, tolvaptan의 긍정적인 효과를 보고한 대부분의 연구들이 일본에서 진행된 것이며, 임상적 이득에 대한 결과가 일관적이지 않아 추가 검증이 필요하다. 최근 소규모 연구에서 당뇨병 치료제 sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor인 empagliflozin이 난치성 복수 환자의 복수 조절에 도움이 될 가능성이 제시되었다.^{130,131} 이들 연구에서 empagliflozin 투여군에서는 대량복수천자가 필요한 환자의 비율이 감소하였으며 급성신손상 발생이 낮은 경향을 보였으나,¹³⁰ 저나트륨혈증과 근육경련이 더 흔하였다.¹³⁰

3) 알부민

복수를 동반한 간경변증 환자를 대상으로 한 다기관 무작위 대조시험에서 주 40 g의 알부민을 장기 투여한 군은 표준 치료군에 비해 18개월 생존율이 유의하게 높았으며(77% vs. 66%, $P=0.028$), 이는 복수 조절의 개선과 합병증 감소로 인한 것으로 보고되었다.¹⁰² 난치성 복수 환자 70명을 대상으로 한 전향적 비무작위 연구에서도 20 g의 알부민을 주 2회 투여한 군에서 24개월 사망률과 입원 발생이

표준 치료군에 비해 낮았고, 간성뇌증과 간신증후군의 위험도 감소하였다.¹³² 난치성 복수 환자 83명을 포함한 복수 환자 312명에 주 40 g의 알부민을 10개월간 투여했을 때, 난치성 복수 환자의 26%에서 복수의 호전이 관찰되었으며, 알부민 투여로 인한 유의한 합병증은 보고되지 않았다.¹³³ 이 같은 결과는 알부민의 장기 투여가 난치성 복수 환자에서 비교적 안전하고 임상적 이득을 제공할 수 있음을 시사하지만, 연구 대상, 투여 용량, 투여 기간 등에서 이질성이 존재하므로 결과 해석에 주의가 필요하다.

4) 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)

7개의 무작위 대조 연구를 메타분석한 결과(별첨 7), 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 치료군은 반복적인 복수천자와 알부민 투여를 병행한 대조군에 비해 복수 조절이 유의하게 향상되었다. TIPS 치료군 환자의 56%에서 복수천자 없이 복수 조절이 유지되어, 대조군의 16%에 비교했을 때 유의한 차이를 보였다(오즈비, 7.67; 95% CI, 4.73-12.45). 다만, TIPS 시술 후 복수가 완전히 사라지기까지는 시간이 필요하며, 대부분의 환자에서 지속적인 이뇨제 투여와 염분 제한이 요구된다. TIPS 시술 후 이뇨제 저항성 상태가 호전될 수 있으므로, 이뇨제 투여 용량을 조절해야 한다. 본 진료 가이드라인 개정위원회에서 7개의 무작위 대조 연구를 메타분석한 결과, 난치성 복수 환자를 대상으로 TIPS를 시행한 경우 생존율은 반복적인 복수천자와 알부민 투여를 병행한 대조군에 비해 유의하게 높았다(위험비, 0.59; 95% CI, 0.45-0.76).

무작위 배정 연구들을 모아서 합병증 발생을 분석한 결과(별첨 7), TIPS군과 복수천자군 사이에 간신증후군(오즈비, 0.58; 95% CI, 0.27-1.23) 및 자발성 세균성 복막염(오즈비, 0.63; 95% CI, 1.23-1.68) 발생 위험에는 유의한 차이가

없었다. 그러나 간성뇌증 발생 위험은 TIPS 치료군에서 유의하게 상승되어 있었다(오즈비, 1.80; 95% CI, 1.15-2.80). 이러한 간성뇌증 발생의 상승 경향은 TIPS 시술에서 uncovered 스텐트를 사용한 환자군에서 특히 유의하게 나타났다(오즈비, 2.02; 95% CI, 1.24-3.31). 반면 covered 스텐트를 사용한 하위군에서는 간성뇌증 발생 위험 상승이 유의하지 않은 수준이었다(오즈비, 1.05; 95% CI, 0.37-3.02). 다만 두 개의 후향적 코호트 연구를 포함하여 통합 분석(pooling)을 진행했을 때에는^{134,135} 간성뇌증 발생 상승이 유의한 것으로 확인되었다(오즈비 1.96; 95% CI, 1.31-2.93). 결론적으로, TIPS 시행 시 간성뇌증 발생에 대한 주의가 필요하다.

앞서 확인하였듯 TIPS는 합병증 발생 위험이 있는 시술이기에, 모든 난치성 복수 환자에서 TIPS를 일괄적으로 적용하기는 어렵고, TIPS의 효과를 극대화하고 합병증을 최소화하기 위해서는 적절한 환자를 선정하는 과정이 중요하다. 현재 다양한 연구들에 따르면 간성뇌증 기왕력이 없고, Child-Pugh class B, 낮은 MELD 점수, 정상 심장기능을 가진 환자에서 복수 조절 효과가 우수하고 합병증 발생 위험이 낮은 것으로 보고되었다.¹³⁶⁻¹³⁸ 반면, 고령, 반복적 간성뇌증, 고빌리루빈혈증, Child-Pugh class C 환자는 시술 후 합병증 위험 증가와 연관된 것으로 보고되었다.¹³⁹ 최근에는 난치성 복수로 진행하기 전 단계의 대량 복수 환자에서 선제적 TIPS 적용 가능성이 제시되었으며,¹⁴⁰ 이를 검증하기 위한 무작위 대조 연구가 진행 중이다.¹⁴¹ 현재까지는 난치성 복수 환자가 아닌 대량 복수 환자에서 선제적 TIPS 적용에 대한 근거는 충분하지 않다.

5) 간이식

난치성 복수 환자는 6개월 내 21%가 사망하고 중앙 생존 기간도 1년 이내이므로 간이식을 고려한다.^{142,143} 난치성 복수 환자는 비교적 낮은 MELD 점수(21점

미만)에도 불구하고, 예후가 불량한 경향이 있고, 난치성 복수에서 흔히 동반되는 저나트륨혈증 또한 불량한 예후와 관련이 있어¹⁴⁴ MELD-Na 및 MELD 3.0 등 추가 척도가 개발되었다.¹⁴⁵

6) 기타 실험적인 방법

복막-정맥 단락(peritoneovenous shunt)는 1970년대부터 난치성 복수에 대해서 사용되었지만 합병증이 많고 생존 기간에서 약물 치료에 비해 우위가 없었다.¹⁴⁶ 그래서 현재는 간이식이나 TIPS에 적응증이 되지 않으면서 복수천자를 시행할 수 있는 의료진에 대한 접근성이 낮거나 복부의 상처로 복수천자가 용이하지 않은 경우에 제한적으로 고려할 수 있다. 또한, 복수를 방광으로 배액하는 장치인 알파펌프(alfapump[®])가 개발되었다.¹⁴⁷ 알파펌프는 복벽의 피하에 이식되어 카테터를 통해 복수액을 흡입하여 방광으로 이송한다. 격리된 복수가 있거나, 활동성 감염이 있거나, 과거 수술로 인해 복강 내 유착이 심한 환자에게는 시술이 어려우며, 진행된 간경변증 환자에서는 수술 관련 이환율과 사망률 증가 가능성도 충분히 고려해야 한다. 알파펌프의 복수 조절 효과는 두 건의 다기관 관찰 연구와 한 건의 무작위 임상시험에서 유의하게 보고되었으나,¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ 일부 연구에서는 신기능 저하가 보고되기도 하였다.^{148,149}

간이식이나 TIPS 시행이 어려운 난치성 복수 환자에서 장기 복부 배액관(long-term abdominal drains)을 사용해 볼 수 있다. 체계적 문헌고찰에 따르면 장기 복부 배액관 유지 기간 동안 추가적인 대량복수천자가 필요하지 않았으며, 전체 사망률에 부정적인 영향은 관찰되지 않았지만, 하루 1.5 L를 초과 배액하는 경우 신기능 악화 위험이 증가하였다.¹⁵⁰ TIPS 금기 환자 223명을 대상으로 한 후향적 연구에서는 터널형 복막 카테터(tunneled intraperitoneal catheter)는 표준 치료 대비 사망률 감소와 연관되었으나, 급성신손상 및 재입원 위험 증가가 관찰되어 신중한 환자

선택의 필요성이 보고되었다.¹⁵¹ 반면 44명을 대상으로 한 단일기관 연구에서는 터널형 피그테일 카테터 사용이 입원 횟수와 재원 기간을 단축시키는 결과를 보고하였다.¹⁵²

최근에는 비터널형 복막 카테터(non-tunneled intraperitoneal catheter)를 이용한 단기 배액에 대한 연구도 보고되기 시작했다. Grade 3 복수 환자 192명에서 초음파 유도 하에 7 F, 8 cm 비터널형 카테터를 삽입하고 평균 48시간 동안 유지한 후향적 연구 결과, 반복적 대량복수천자를 줄이는 데는 효과적이었으나 급성신손상(15.1%), 감염(4.3%), 출혈(0.3%) 등의 주요 합병증이 발생하였다.¹⁵³ 또 다른 연구에서도 난치성 복수 환자에서 비터널형 카테터 시술 이후 약 10%의 세균성 복막염 발생이 보고되어 주의가 필요하다.¹⁵⁴ 비터널형 카테터는 국내 임상 현장에서 널리 사용되고 있음에도 불구하고 장기 사용 및 합병증 등에 대한 데이터는 부족하여 추가적인 연구가 필요하다.

대량복수천자 시에 세포 제거 복수 재주입술(cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy)을 특히 체구가 작은 동양인에서 고려할 수 있다. 이는 대량복수천자 시에 알부민 주입 대신 천자하여 배액된 복수에서 세포를 제거하고 농축시켜 다시 주입하는 방법으로, 알부민 투여만큼 효과적이고 알부민 사용량을 줄일 수 있었다는 보고가 있다.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ 다만 대규모 무작위 대조군 연구가 없어 추가적인 검증이 필요하다.

7) 향후 연구가 필요한 분야

난치성 복수는 현재 이노제 저항성 복수 및 이노제 불응성 복수 두 가지를 모두 포함하고 있다. 난치성 복수의 정의에는 저염식 준수 여부가 핵심적인 전제로 포함된다. 하지만 저염식을 지키지 못하는 환자(미준수 환자)의 경우 현재 정의 체계 내에서는 이들을 난치성 복수 환자로 규정하는 방법에 문제가 있다. 많은

연구들에서 난치성 복수 정의 시 복수천자의 빈도가 주로 활용되며, 엄격한 저염식 준수(나트륨 2,000 mg 섭취) 여부를 확인하지 않고 있다. 따라서 임상 상황에서도 엄격한 저염식을 지키지 않는 환자도 난치성 복수로 정의할 수 있을 것으로 보인다. 다만, 저염식 여부가 난치성 복수에 미치는 영향에 대한 정확한 연구가 미비하여 추가 연구가 필요하다. 이와 더불어, 이뇨제 불응성 복수 환자에 대한 효과적인 치료 전략이 여전히 제한적이다. 그 이유는 TIPS 시술 시 합병증이 발생할 위험도가 높은 환자들이 많고, 이런 경우 선택할 수 있는 치료법이 극히 제한적이어서 복수천자에 의존할 수밖에 없기 때문이다. 따라서 추후 연구는 이뇨제 불응성 복수 환자를 중점적으로 다루어, 이뇨제 조절 전략의 최적화뿐만 아니라 새로운 비약물적 치료법 개발 및 효과 검증에 초점을 맞추어 진행되어야 할 것이다.

권고사항

1. 난치성 복수 환자에서 저염식 유지와 함께 대량복수천자 및 알부민 투여를 통해 복수 조절을 시도하며, 간이식을 적극적으로 고려한다. (A1)
2. 난치성 복수 환자에서 복수 조절을 위해 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행할 수 있다. (A2)

간경변증 복수에 동반된 저나트륨혈증의 진단 및 치료



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 정의, 분류 및 임상 증상

저나트륨혈증은 진행된 간경변증 환자에서 저알부민혈증과 같이 흔히 관찰되는 합병증 중 하나이며 보통 저나트륨혈증은 135 mmol/L 이하인 경우를 말한다. 간경변증 환자에서 130-135 mmol/L 미만인 경우는 경증(mild)으로 정의되며 유병률은 약 30-55%로 보고되고,¹⁵⁸⁻¹⁶¹ 125-129 mmol/L 사이는 중등도(moderate)로, 125 mmol/L 미만은 중증(severe)으로 표현되며 중등도 및 중증의 저나트륨혈증의 유병률은 약 15-30%로 보고된다.^{158,159,162,163} 또한 Child-Pugh A 그룹에서는 15-20%, B, C 그룹에서는 30-40%의 유병률을 보여 간기능이 악화될수록 저나트륨혈증의 유병률도 동시에 증가한다.^{158,160}

간경변증에서의 저나트륨혈증은 주로 희석성, 고혈량성 저나트륨혈증(dilutional, hypervolemic hyponatremia)이지만 가성 저나트륨혈증(pseudohyponatremia)과 저혈량성 저나트륨혈증(hypovolemic hyponatremia) 및 정상 혈액량 저나트륨혈증(euvolemic hyponatremia) 등을 구분해야 한다. 이를 구분하기 위해 혈청 삼투압 농도(serum osmolarity)를 참고하는데, 가성 저나트륨혈증의

원인으로는 중성지방(triglyceride) 상승, 체액 단백질 과다 상태, mannitol 투여 등이 있다.¹⁶⁴ 또한 간경변증 환자에서는 이뇨제 과다 투여, 탈수로 인한 저혈량성 저나트륨혈증도 발생할 수 있으며 이때에는 이뇨제를 중단하고 수액 보충을 우선으로 시행한다. 정상 혈액량 저나트륨혈증(euvolemic hyponatremia)인 경우에는 갑상선기능저하증(hypothyroidism)과 부신피질기능저하증(adrenal insufficiency), 항이뇨호르몬 부적절증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH) 등의 기저질환의 유무를 감별한 후 수분 제한 혹은 이뇨제 사용을 고려할 수 있다.¹⁶⁵

간경변증에서 경증의 저나트륨혈증(130-135 mmol/L) 환자는 대부분 무증상인 경우가 많아 임상에서는 치료가 필요하거나 합병증 발생 가능성이 높아지는 기준으로는 중등도 이상(130 mmol/L 이하)을 제시하고 있다.¹⁶⁶ 한 연구에서는 130 mmol/L 이하의 저나트륨혈증과 복수를 동반한 간경변증 환자에서 자발성 세균성 복막염의 오즈비를 3.40으로, 간신증후군의 오즈비를 3.45 그리고 간성뇌증의 오즈비를 2.36으로 보고하여 간경변증 합병증 발생의 위험성이 높아짐을 보고하였다.¹⁵⁸ 또한 지속적인 저나트륨혈증은 환자의 인지기능 저하와 삶의 질을 저하시키며,¹⁶⁷ 간이식 후 예후에도 영향을 미치는 인자이다.^{163,168} 그러나 진행된 간경변증에서 저나트륨혈증의 치료는 환자의 임상적인 증세와 동반된 합병증, 잔여 간기능을 고려하여 접근해야 한다.

저나트륨혈증의 증상은 주로 오심, 식욕부진, 인지기능장애, 두통, 보행장애와 낙상 등이 있다.⁶ 간경변증에서 중등도 저나트륨혈증(125-130 mmol/L)에서는 증상이 경미하거나 비특이적이며, 그 이하로 저하될 경우에는 관련 증상이 나타날 수 있고,¹⁶⁹ 이는 환자의 불량한 예후와 관련이 높아 주의해야 할 필요가 있다. 하지만 일선의 임상 현장에서 환자의 증세가 저나트륨혈증, 간성뇌증 및 기타 다른 원인에 의한 것인지 구분하기 어려운 경우가 있다.

2. 특징 및 기전

간경변증에서 발생하는 고혈량성 저나트륨혈증은 문맥압항진의 악화로 인한 전신 혈관의 확장(systemic vasodilatation)과 유효혈장량의 감소 그리고 이로 인한 고혈량성 저나트륨혈증이 주된 메커니즘으로 생각된다.¹⁷⁰ 간경변증이 진행됨에 따라 연쇄적으로 전신 혈관의 저항성 저하, 평균 동맥혈압의 저하 그리고 심박출량의 증가 등을 동반하여 결국 과역동적 순환(hyperdynamic circulation)을 유발하고,^{164,171} 특히 nitric oxide를 중심으로 glucagon, vasoactive intestinal peptide, substance P, platelet activating factor, prostaglandins 그리고 prostacyclins 등의 물질들이 축적되어서 내장세동맥 확장(splanchnic arterial vasodilatation)에 중요한 역할을 한다.¹⁷² 전신 혈관의 확장과 유효혈장량의 감소는 레닌-안지오텐신-알도스테론 호르몬 축을 자극하여 체내에 유효혈장량을 유지하려는 체내 반응을 유발한다. 이는 수분과 나트륨의 과도한 재흡수로 이어져 결국 하지부종과 복수의 형태로 발생한다.¹⁷³ 특히 비대상성 간경변증 환자에서는 체내 수분 변화에 따른 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH) 조절도 원활하지 않아서 저나트륨혈증이 훨씬 더 악화된다.¹⁷⁴ 또한, atrial natriuretic peptide의 증가, prostaglandin E2의 감소 그리고 항이뇨호르몬의 분해 저하 또한 저나트륨혈증을 악화시키는 데 관여하는 것으로 알려져 있다.¹⁷³

3. 치료

간경변증 악화에 의한 고혈량성 저나트륨혈증의 경우에는 치료가 까다롭다. 이때 이뇨제 중단 효과 및 근거가 부족하고, 복수를 악화시키며 반복적인 복수천자가 필요할 수 있기 때문이다. 하지만 다음과 같은 방법들로 치료를 시도할 수 있다.

1) 수분 제한 및 수액 치료

간경변증의 악화에 의한 고혈량성 저나트륨혈증에 대해 가장 흔히 취할 수 있는 첫 번째 전략은 염분 및 수분 흡수의 제한이다. 간경변증 환자에게는 저염식(나트륨 하루 2,000 mg 미만)이 보통 권장되며,⁶ 중증의 저나트륨혈증(120~125 mmol/L)에서는 하루 1~1.5 L 정도만 수분 섭취를 제한하고, 불감수분소실(Insensible water loss)을 고려하여 500 mL까지 제한하는 것도 제시되고 있다.^{175,176} 이는 실제로 순응도가 좋은 방법은 아니며, 여러 임상 연구에서도 그 효용과 근거에 대해서는 아직 명확한 근거가 부족하다.¹⁶⁵ 간경변증 환자에서 수분 섭취량을 구체적으로 제한한 연구들은 많지 않으나, 이노제 및 다른 알부민 투여를 병용하며 대조군으로 제시된 연구들에서는 대부분 1 L로 수분 섭취를 제한하였다.^{167,177} 3일간 수분 제한을 시행한 연구에서는 대상자의 36% 정도만 혈청 나트륨 농도가 5 mmol/L 이상 오르는 반응을 보였고,¹⁷⁸ 저나트륨혈증 개선 효과가 수분 제한 단독만으로 부족하여 다른 치료를 병행하며 저염식을 권장하고 있다.¹⁷⁹

저나트륨혈증에서 고장성 나트륨 수액의 사용은 복수 악화, 부종과 폐혈관부종을 일으킬 수 있어 일반적으로 권고되지 않는다. 급성 저나트륨혈증의 경우 고장성 나트륨을 사용하더라도 일반적으로 신경학적 합병증이 잘 발생하지는 않지만, 복수와 말초 부종이 악화될 수 있어 매우 신중한 접근이 필요하다. 특히, 급격한 저나트륨혈증의 교정은 삼투성 탈수초증후군(osmotic demyelination syndrome, ODS)이 발생할 위험이 있어 110 mmol/L 미만의 심한 저나트륨혈증이나 발작이 동반된 경우, 신경학적인 증상이 갑자기 발생한 경우에 제한적으로 사용을 고려해야 한다.¹⁷⁵

삼투성 탈수초증후군은 주로 급격한 나트륨 수치 교정 이후 나타나는 의식 변화, 구음장애, 연하곤란 등의 증상과 뇌교 및 기저핵, 시상, 소뇌 등의 뇌 여러 부분에 특징적인 자기공명영상 소견을 보이는 증후군이다.¹⁸⁰ 흔하지 않지만, 간경변증 환자의 0.02%에서 발생하며,¹⁸¹ 110 mmol/L 미만의 저나트륨혈증, 알코올 섭취력,

저칼륨혈증,¹⁸² 저인산혈증, 저혈당, 간성뇌증의 과거력과 남성에서 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있고 진단은 뇌 자기공명영상(MRI)으로 한다.^{176,183,184}

2) 알부민

알부민은 여러 연구들에서 저나트륨혈증 개선의 가능성을 보여주었다. 정확한 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, 혈장량을 보충하여 소변 유리수분청소율(urinary free-water clearance)을 증가시키고, 이를 통해 수분 배출을 촉진하여 저나트륨혈증을 개선하는 것으로 생각되고 있다.¹⁶⁴ 최근 한 연구에서 130 mmol/L 미만의 저나트륨혈증을 보인 간경변증 환자 1,126명에 대해 알부민을 평균 225 g (약 100-400 g) 투여받은 환자군과 알부민을 투여받지 않은 환자군으로 나누어 후향적으로 분석하였다. 그 결과 알부민이 투여된 군에서 저나트륨혈증 개선이 더 많았고(69% vs. 61%, $P=0.009$), 평균 나트륨 변화량도 알부민 투여군에서 평균 8.47 mmol/L, 비투여군에서 5.81 mmol/L ($P<0.01$)로 유의한 차이를 보였다.¹⁸⁵ 또한 급성신손상, 자발성 세균성 복막염, 대량복수천자를 시행한 환자들에서 적응증에 상관 없이 알부민 투여가 단기 생존율의 개선에도 도움이 되는 것으로 보고하였다.¹⁸⁵ 다른 무작위 다기관 임상 연구(ANSWER study)에서도 복수가 동반된 환자에게서 알부민을 18개월 동안 주기적으로 투여했을 때, 그렇지 않은 표준 치료 그룹과 비교하여 저나트륨혈증 개선의 효과를 보여주었다.¹⁰² 이 연구에서는 20% 알부민 40 g을 첫 2주 동안 주 2회 투여하고 이후에는 주당 40 g을 투여하였고, 알부민 투여로 저나트륨혈증(130 mmol/L 미만) 발생률이 49% 낮아짐을 보여주었으며($P<0.01$), 주기적, 장기적인 알부민 투여가 장기 생존율과 삶의 질 개선, 추가적인 입원 예방과 복수천자, 재발성 복수, 자발성 세균성 복막염, 간성뇌증 발생을 감소시킴을 보여주었다.¹⁰² 이렇듯 알부민은 여러 연구에서 저나트륨혈증 개선에 긍정적인 효과를 보여주고 있다.

3) Tolvaptan

바소프레신 수용체 길항체(vaptan)는 항이노호르몬 수용체에 대한 작용을 차단하는 약물로, 지난 20여 년간 고혈량성 저나트륨혈증과 정상 혈액량 저나트륨혈증에 대해 많이 사용되어 온 약물이다. 요로의 집합관에 있는 주세포의 항이노호르몬인 바소프레신의 V2 수용체에 선택적으로 작용하는데, 전신 혈관의 확장과 유효혈장량 감소에 따른 바소프레신의 증가로 인해 발생하는 수분의 재흡수를 선택적으로 억제하여 수분 배출능을 높여주는 역할을 한다. 그중 톨바탄(tolvaptan)은 현재 사용 가능한 경구용 약물로, V2 수용체에 선택적으로 작용하며, tolvaptan 15-60 mg을 30일간 사용한 3상 연구에서 간경변증 환자 120명을 따로 분석하였을 때, 치료 4일째부터 치료군에서 의미 있는 혈청 나트륨 수치 개선을 보여주었고 이후 치료 종료 시점인 30일까지 잘 유지되었으며, 치료 종결 후 서서히 대조군 수준으로 떨어졌다. 치료 시 부작용으로 구강건조와 구갈 등을 호소하였지만, 심각한 부작용은 없었다.¹⁸⁶ SALTWATER 연구에서는 111명의 저나트륨혈증 환자에 대해 사용하여 3-10%의 갈증, 다뇨, 피로감과 삼투성 탈수초증후군(ODS), 급성 신부전, 위장관 출혈 등의 합병증을 보고하였다.¹⁸⁷ 이 연구에서는 60-120 mg의 고용량의 tolvaptan을 다낭성 신질환 환자에게서 사용하였고, 미국 FDA에서는 이러한 안전성 우려로 인해 톨바탄의 사용 기간을 30일 이내로 제한하였으며 간경변증 환자에게서는 권장하지 않는 지침을 내렸다. 하지만 이후 일본, 중국 등 일부 지역에서 저용량(3.75-7.5 mg)을 사용하여 저나트륨혈증 개선, 복수 조절과 소변량 회복 등을 보인 개별 연구들과 메타분석이 긍정적인 효과를 지속적으로 보고하고 있어¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ 향후 간경변증 환자들에게서 저용량의 톨바탄에 대한 후속 연구들이 더 필요하다.

4) 향후 연구가 필요한 분야

간경변증 환자에서 복수 조절과 합병증 예방을 위해 이노제 사용은 필요하지만,

저나트륨혈증 악화로 인해 치료를 중단해야 하는 경우가 종종 발생한다. 한편, 저나트륨혈증에 대한 알부민의 임상적 효과에 대한 근거는 아직 충분히 확립되지 않았으며, 이뇨제 사용 및 중단 시점에 대한 명확한 지침 또한 부족하다.

따라서, 사용해야 하는 치료 방법들 중 알부민과 이뇨제의 병합요법이 저나트륨혈증 교정 및 예후 개선에 미치는 영향을 규명하고, 근거 기반의 치료 전략을 확립하는 것이 필요한 과제라고 할 수 있다.

권고사항

1. 혈청 나트륨 농도가 120~125 mmol/L 미만으로 감소된 희석성 저나트륨혈증인 경우 하루 1~1.5 L로 수분 섭취 제한을 고려할 수 있다. (B1)
2. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 혈청 나트륨 농도가 130 mmol/L 미만으로 감소하는 경우, 예후가 좋지 않고 여러 합병증을 동반하므로 이에 대한 관리와 평가가 필요하다. (A1)
3. 알부민 투여는 간경변증 환자에서 저나트륨혈증의 교정을 돕기 위해 고려할 수 있다. (B1)

자발성 세균성 복막염



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 정의 및 진단 기준

1) 정의

자발성 세균성 복막염은 세균의 자발적인 복강 내 침범에 의한 원인 미상의 일차성 복수 감염으로, 복강 내 외과적 치료가 필요한 감염원 없이 발생한다. 복수가 동반된 간경변증 환자의 20~30%에서 나타나며,⁵ 외래 환자의 1.5~3.5%, 입원 환자의 약 11.7%에서 보고된다.^{28,191} 조기 진단과 치료를 통해 사망률은 20%까지 감소하였다.¹⁹² 발생 장소에 따라 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염과 입원 후 48~72시간이 지난 뒤에 발생하는 병원 감염 자발성 세균성 복막염, 그리고 최근 90일 이내 의료기관 접촉력이 있는 환자에서 48시간 이내 진단되는 의료 관련 자발성 세균성 복막염으로 분류한다.⁶

2) 자발성 세균성 복막염 의심 시 조기 진단적 복수천자의 필요성

복수를 동반한 간경변증 환자에서 복막염(복통, 구토, 장폐색, 압통 등)과 전신 염증반응(발열 또는 저체온, 오한, 백혈구 수 이상, 빈맥, 빈호흡 등)의 증상/징후, 합병증(간기능 악화, 간성뇌증, 쇼크, 신부전, 위장관 출혈 등)이 발생한 경우 자발성

세균성 복막염을 의심하고 복수천자를 시행해야 한다.¹⁹³ 그러나 무증상인 경우나 특징적인 증상 없이 합병증만 나타날 수 있어 주의가 필요하다.¹⁹¹ 239명의 자발성 세균성 복막염 환자를 포함한 관찰 연구에서 입원 후 진단적 복수천자가 12시간 이상 지연된 경우 사망 위험도가 2.7배 증가하였다.¹⁹⁴ 자발성 세균성 복막염은 다양한 양상으로 나타나고, 치료 지연은 사망을 증가로 이어질 수 있으므로 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 가능한 빨리 진단적 복수천자를 시행한다.

3) 진단

자발성 세균성 복막염은 복수에서 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN) 수가 $250/\text{mm}^3$ 이상일 때 진단하며, 복수에 적혈구가 섞여 있는 경우 적혈구 $250/\text{mm}^3$ 당 PMN을 $1/\text{mm}^3$ 씩 차감하여 계산한다.^{193,195} 진단 시 항생제 감수성 결과를 통해 치료를 결정할 수 있도록 복수 또는 혈액에서 원인균을 분리하는 것이 중요하다. 따라서 첫 항생제 투여 전에 복수 배양을 시행하며, 10 mL 이상을 채취하여 곧바로 혈액배양용기에 접종하면 진단 민감도를 90% 이상으로 높일 수 있다.¹⁹⁶ 또한, 동시에 혈액 배양을 시행하면 원인균을 분리할 가능성이 더욱 높아진다.

복수에서 PMN $250/\text{mm}^3$ 이상을 보이는 환자의 약 40%는 적절한 배양검사에서도 균이 동정되지 않으며, 이를 배양 음성 호중구성 복수(culture-negative neutrocytic ascites, CNNA)라고 한다. 복막염 소견을 보이는 간경변증 환자 130명을 대상으로 한 국내 후향적 연구에서 배양 음성 호중구성 복수균의 중앙 생존 기간은 6.9개월로 배양 양성 자발성 세균성 복막염균의 5.4개월과 유사하였다.¹⁹⁷ 따라서 복수에서 균이 배양되지 않더라도 배양 양성 자발성 세균성 복막염과 동일한 치료가 필요하다. 복수천자 결과 PMN이 $250/\text{mm}^3$ 미만이지만 복수 배양에서 균이 동정되는 경우를 비호중구성 세균성 복수(non-

neutrocytic bacterascites)라고 하며, 이는 복강 외 감염원에 의한 2차적 세균 집락화(colonization) 또는 자발적으로 복수가 세균에 집락화되어 발생한다. 배양 양성 복수 환자 105명을 대상으로 한 전향적 연구에서 31.9%가 비호중구성 세균성 복수였으며 이 중 38%는 수시간 내에 자발성 세균성 복막염으로 진행하였다.¹⁹⁸ 비호중구성 세균성 복수군의 병원 내 사망률은 31.8%, 자발성 세균성 복막염군은 45.7%로 유사하였다. 그러나 다른 연구에서 무증상 비호중구성 세균성 복수(37.9%)는 자발성 세균성 복막염으로 진행하지 않았고 1개월 사망률은 27%로 자발성 세균성 복막염(62.1%)의 55%보다 낮았다.¹⁹⁹ 따라서 감염 증상이나 합병증이 동반된 비호중구성 세균성 복수는 항생제 치료를 시행해야 하며, 증상이 없는 경우에는 즉시 치료가 필요하지 않고 복수천자를 다시 시행하여 치료 여부를 결정한다.

4) 이차성 세균성 복막염

간경변증 환자의 약 5%는 복강 내 장기의 천공이나 염증으로 인해 복막염이 발생하며, 이를 이차성 세균성 복막염(secondary bacterial peritonitis)이라고 한다.²⁰⁰ 이차성 세균성 복막염은 사망률이 50-80%에 달하고 수술적 치료가 필요한 경우가 있어 자발성 세균성 복막염과의 감별이 중요하다.²⁰⁰ 국소적인 복부 증상/징후, 복수 배양에서 다균종 검출, 복수 내 호중구 수 증가, 복수 단백질 농도 증가(>1.0 g/dL), 복수 내 LDH가 혈청 내 LDH의 정상 상한치 이상, 복수 내 포도당 수치 ≤50 mg/dL, 적절한 항생제 치료 48시간 이후에 시행한 복수천자 검사에서 PMN 수가 치료 전보다 감소하지 않는 경우 이차성 세균성 복막염을 의심해야 한다.^{32,201} 또한, 복수 내 CEA (>5 ng/mL)나 alkaline phosphatase (>240 U/L) 수치가 상승되어 있는 경우 장관 천공에 의한 이차성 세균성 복막염을 시사한다.²⁰² 이차성 복막염이 의심되는 경우 즉시 복부 CT 촬영을 시행하고 조기에 수술적 치료

필요성을 평가해야 한다.

권고사항

1. 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복수천자를 시행하고, 복수 내 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN) 수가 $250/\text{mm}^3$ 이상이면 자발성 세균성 복막염으로 진단한다. (A1)
2. 자발성 세균성 복막염이 의심되어 복수천자 시 적절한 항생제 선택을 위해 항생제 투여 전 복수 배양검사를 시행한다. (B1)

2. 치료

자발성 세균성 복막염 진단 시에는 복수의 균 배양 및 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 신속하게 경험적 항생제 치료를 시작해야 한다. 패혈성 쇼크가 발생한 간경변증 환자 635명을 대상으로 한 후향적 연구에서 적절한 항균제 투여가 지연될 경우 사망 위험도가 증가하였다(1시간당 보정 교차비[adjusted OR], 1.1; 95% CI, 1.1-1.2).²⁰³

1) 지역사회 획득(community acquired) 자발성 세균성 복막염

자발성 세균성 복막염은 대개 단일 균주에 의한 감염으로, 약 60%는 그람음성균이며 진균 감염은 5% 미만이다. 주로 장내 세균의 전위에 의해 발생하며 국내 자발성 세균성 복막염의 가장 흔한 원인균은 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* species다(표 6).²⁰⁴ 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제는 3세대 cephalosporin (ceftriaxone, cefotaxime)이다. Cefotaxime 정주 치료는 복수 내 약물 농도가 매우 높아 69-98%의 높은 감염 해소율을 보이고, 5일 치료군과 10일 치료군은 치료 효과가 비슷하였다.^{204,205}

Ceftriaxone 정주 치료는 73-100%의 감염 해소율을 보이며, cefotaxime 정주 치료와 치료 효과가 비슷하였다.²⁰⁴ Amoxicillin-clavulanic acid와 ciprofloxacin 치료도 cefotaxime 치료와 비슷한 감염 해소율과 생존율을 보였다.^{206,207} 경구 ofloxacin 치료는 위장관 출혈, 신기능장애, 간성뇌증, 장마비, 쇼크 등의 합병증이 없는 환자에서 cefotaxime과 비슷한 치료 효과를 보였다.²⁰⁸

자발성 세균성 복막염 환자 261명을 대상으로 한 국내 다기관 무작위 대조시험에서 cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacin의 120시간 감염 해소율은 각각 67.8%, 77.0%, 73.6%로 유사하였으며 1개월 사망률도 세 군 간 차이가 없었다.²⁰⁴ 12개 연구, 1,278명의 자발성 세균성 복막염 환자를 포함한 네트워크 메타분석에서 cefotaxime과 ciprofloxacin은 ceftriaxone(대조군)에 비해 감염 해소율(HR, 0.90; 95% credible interval (CrI), 0.42-1.86 및 HR, 0.93; 95% CrI, 0.69-1.25)과 전체 사망률(HR, 0.56; 95% CrI, 0.11-2.28 및 HR, 0.65; 95% CrI, 0.12-2.72)이 유사하였다.²⁰⁷ 하지만 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염의 원인균에서 quinolone 계열 약제에 대한 내성이 점차 증가하고 있어 1차 치료로는 권고되지 않고 배양된 분리주에 대한 감수성이 알려진 경우에만 투여한다. 국내 연구에서 자발성 세균성 복막염 원인균주의 전체 quinolone 내성률은 18.3%였으며, *E. coli*의 경우 31.7%의 quinolone 내성률을 보였다.^{204,209} 따라서 자발성 세균성 복막염이 의심되는 환자에서는 경험적 항생제로 cefotaxime을 하루에 2 g씩 6-8시간마다 정주하거나 ceftriaxone을 하루에 1 g씩 12시간마다 혹은 하루에 2 g씩 5일에서 7일간 투여하며, 임상 상태에 따라 투여 기간을 결정한다. 무작위 대조시험에서 3세대 cephalosporin 5일 치료는 10일 치료에 비해 사망률, 자발성 세균성 복막염 및 재발률이 유사하였다.²¹⁰ 한 소규모 전향 연구에서는 복수천자를 통해 치료반응을 평가하여 평균 4.8일의 항생제 치료를 하였으며, 치료 기간은 사망률과 관련이 없었다.²¹¹

그러나 지속적인 항생제 내성의 증가로 cephalosporin을 이용한 경험적 항생제 치료의 실패율이 증가하고 있다.²¹² SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) 연구에 따르면, 2002년부터 2010년 사이 국내 복강 내 감염에서 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 균주의 광범위 베타락탐 분해효소(extended spectrum beta-lactamase, ESBL) 생성률은 각각 25.9%와 24.5%였으며, 유럽이나 북미 지역의 10% 내외보다 상대적으로 높았다.²¹³ 2016-2018년 사이 국내 복강 내 감염 환자를 대상으로 한 다기관 후향적 연구에서도 3세대 cephalosporin에 대한 감수성은 *E. coli*의 경우 61.4%, *Klebsiella* species는 80.7%에 불과하였다.²¹⁴ 그러나 국내에서 시행된 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염 연구들에 따르면, 3세대 cephalosporin에 대한 내성은 1.6-10.7%로 다소 낮게 보고되었다.^{204,215,216} 경험적 항생제의 선택은 흔한 원인균과 그 원인균의 항생제 감수성 결과가 가장 중요한 기준이며 나라별, 지역별로 차이가 있으므로 이를 고려하여야 한다. 따라서 다제내성균 비율이 높은 지역에서는 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제로 piperacillin/tazobactam 등 항균 범위가 더 넓은 항생제를 고려한다.²¹⁴ 국내 자발성 세균성 복막염 원인 균주와 내성률은 표 6에 정리하였다.

권고사항

1. 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염은 경험적 항생제로 3세대 cephalosporin (ceftriaxone, cefotaxime)을 5일에서 7일간 정맥 투여한다. (A1)
2. 다제내성균 비율이 높은 지역에서는 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제로 piperacillin/tazobactam 등 항균 범위가 더 넓은 항생제를 사용할 수 있다. (B1)

표 6. 국내 자발성 세균성 복막염 원인 균주와 내성률

Study	Period	Classification	Gram negative (%)	Gram positive (%)	Resistance rate (%)
Yim et al. ²⁰⁴	2007–	Mainly com-	<i>E. coli</i> (34.1)	<i>Streptococcus</i> species	ESBL-producing <i>E. coli</i> (10.7), <i>Klebsiella</i> species (8.3)
	2018	munity- acquired	<i>Klebsiella</i> species (29.3) <i>Aeromonas</i> species (6.1)	<i>Staphylococcus</i> species (3.7) <i>Enterococcus</i> species (1.2)	Cefotaxime-resistant <i>E. coli</i> (10.7), <i>Klebsiella</i> species (8.3) Fluoroquinolone-resistant <i>E. coli</i> (46.4), <i>Streptococcus</i> species (11.8) Piperacillin-resistant <i>E. coli</i> (14.3), <i>Klebsiella</i> species (16.7)
Kim et al. ²¹⁶	2000– 2011	Community- acquired	<i>E. coli</i> (67.7)	<i>Streptococcus</i> species	ESBL-producers (1.6)
			<i>Klebsiella pneumoniae</i> (36.9) <i>Aeromonas</i> species (7.7)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10.8) <i>Staphylococcus aureus</i> (3.1)	Third-generation cephalosporin-resis- tance (1.6) Fluoroquinolone-resistance (9.8)
	Healthcare- associated		<i>E. coli</i> (43.1)	<i>Streptococcus</i> species (7.3)	ESBL-producers (3.4)
			<i>Klebsiella pneumoniae</i> (22.8) <i>Aeromonas</i> species (4.9)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (3.3) <i>Staphylococcus aureus</i> (2.4)	Third-generation cephalosporin- resistance (6.8) Fluoroquinolone-resistance (16.2)
Na et al. ²¹⁷	2005– 2014	Not stated	<i>E. coli</i> (39.4)	<i>Viridans streptococci</i> (8.1)	ESBL-producing <i>E. coli</i> (18.6), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (17.4)
			<i>Klebsiella</i> species (17.8)	<i>Enterococcus</i> species (3.5)	
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3.5)	<i>Staphylococcus aureus</i> (2.7)	

표 6. (계속)

Study	Period	Classification	Gram negative (%)	Gram positive (%)	Resistance rate (%)
Kim et al. ²¹⁸	2006–2013	Community-acquired + nosocomial	<i>E. coli</i> (32.4) <i>Klebsiella</i> species (19.4) <i>Aeromonas</i> species (5.1)	<i>Enterococcus</i> species (12.9) <i>Staphylococcus aureus</i> (12.9) <i>Streptococcus</i> species (9.0)	ESBL-producing <i>E. coli</i> (16), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (40) Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> species (20) Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (60)
	2013–2018	Community-acquired + nosocomial	-	-	ESBL-producing <i>E. coli</i> (25), <i>Klebsiella</i> species (9) Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (2) Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (2)
Kim et al. ²¹⁷ , Bae et al. ²²⁰	1997–2013	Community-acquired + nosocomial	<i>E. coli</i> (45.7) <i>Klebsiella</i> species (16.7) <i>Aeromonas</i> species (5.3)	<i>Enterobacter</i> species (2.7) <i>Streptococci</i> other than <i>S. pneumoniae</i> (10.1) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4.3)	Third-generation cephalosporin-resistant <i>E. coli</i> (15.2), <i>Enterobacter</i> species (29), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (2.2) Ciprofloxacin-resistant <i>E. coli</i> (39.2), <i>Enterobacter</i> species (19.4) Levofloxacin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (0) Piperacillin/tazobactam-resistant <i>E. coli</i> (7.2), <i>Enterobacter</i> species (25.8)

표 6. (계속)

Study	Period	Classification	Gram negative (%)	Gram positive (%)	Resistance rate (%)
Cheong et al. ²²¹	2000–2007	Community-acquired + nosocomial	<i>E. coli</i> (43.2) <i>Klebsiella</i> species (14.0) <i>Aeromonas</i> species (4.6)	<i>Streptococcus</i> species (13.2) <i>Enterococcus</i> (4.2) <i>Staphylococcus aureus</i> (5.1)	Third-generation cephalosporin resistant GNB (13.7) Quinolone-resistant GNB (19.8) ESBL-producing GNB (6.0)
Kim et al. ²⁰⁹	2000–2011	Community-acquired	<i>E. coli</i> (44.3)	Fluoroquinolone-resistant <i>E. coli</i> (31.7) Third-generation cephalosporin-resistant <i>E. coli</i> (7.3) ESBL-producing <i>E. coli</i> (6.1)	
Song et al. ²²²	1998–2003	Community-acquired	<i>E. coli</i> (59.4) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (7.7)	Cefotaxime-resistant <i>E. coli</i> (13.6) ESBL-producing <i>E. coli</i> (13.6) Ciprofloxacin-resistant <i>E. coli</i> (13.6)	
		Nosocomial	<i>E. coli</i> (56.3) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (18.8)	Cefotaxime-resistant <i>E. coli</i> (77.7) ESBL-producing <i>E. coli</i> (66.7) Ciprofloxacin-resistant <i>E. coli</i> (44.4)	

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

2) 병원 감염 자발성 세균성 복막염

병원 감염, 의료 관련 자발성 세균성 복막염은 다제내성균 감염과 밀접한 관련이 있다.¹⁹² 의료환경에서 다제내성균(multidrug-resistant organisms, MDRO; 최소 세 가지 이상의 항균제 계열에서 각각 한 가지 이상 약제에 대해 비감수성을 보이는 경우)에 의한 감염은 지속적으로 증가하고 있다.²²³ 비대상성 간경변증 환자들은 반복적인 입원, 잦은 침습적 시술, 그리고 예방 또는 치료 목적의 항생제 사용으로 인해 다제내성균 감염에 매우 취약하다. 이러한 요인들은 모두 다제내성균 감염의 잘 알려진 위험 인자이며, 실제로 비대상성 간경변증 환자 2,029명을 대상으로 한 전향적 연구에서도 전체 감염의 30-38%가 다제내성균에 의해 발생한 것으로 보고되었다.²²⁴ 간경변증으로 입원한 세균 및 진균 감염 환자 1,302명을 대상으로 한 다국적 전향적 연구에서 다제내성균 감염의 유병률은 25%였으며, 아시아에서 50%로 가장 높았다.²²⁵ 다제내성균 감염의 독립적 위험 인자 중 하나는 병원 내 감염(OR, 2.65)이었으며, 병원 내 감염은 28일 사망률의 독립적 위험 요인으로도 확인되었다(sub-distribution HR, 1.35).

국내 자발성 세균성 복막염 연구에서 ESBL 생성 균주는 1.6-40%로 보고되었으며 지역사회 감염에서 1.6-10.7%,^{204,216} 병원 내 감염을 포함한 경우 6-40%를 차지하였다.^{218,221} 같은 기관 내 연구에서는 점차 빈도가 증가하였다.²¹⁶ 또한 vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA)와 같은 다제내성 그람양성균에 의한 자발성 세균성 복막염도 보고되고 있다.²¹⁸

스페인에서 506명의 자발성 세균성 복막염 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 병원 감염 자발성 세균성 복막염 환자는 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염 환자에 비해 30일 사망률이 약 2배였으며(adjusted HR, 1.966; 95% CI, 1.181-3.272), 3세대 cephalosporin 내성균 감염 위험이 2.5배 높았다(adjusted HR, 2.544; 95% CI, 1.194-5.422).²²⁶ 236명의 자발성 세균성 복막염 환자를 대상으로 한 국내

후향적 연구에서도 병원 감염 자발성 세균성 복막염은 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염에 비해 30일 사망률이 2.18배 높았으며, 3세대 cephalosporin 내성균 감염 위험이 7.02배 높았다.²²¹ 다른 국내 후향적 연구에서도 병원 감염 자발성 세균성 복막염(32명)은 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염(74명)보다 유의하게 높은 6개월 사망률을 보였으며(47% vs. 26%), cefotaxime 내성균(77.8% vs. 13.6%), ESBL 생성균(66.7% vs. 13.6%), ciprofloxacin 내성균(44.4% vs. 13.6%)의 비율이 높았다.²²⁰ 이와 같이 병원 감염 자발성 세균성 복막염은 3세대 cephalosporin 내성률이 높고, 그람양성균과 다약제 내성균의 빈도가 높으며 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염에 비해 높은 사망률을 보인다. 따라서 진단 시 지역사회 획득, 의료 관련, 병원 감염 자발성 세균성 복막염으로 구분하여 치료를 결정하는 것이 중요하다.

병원 감염 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제 치료를 결정할 때에는 감염의 중증도, 지역 내 항생제 내성 양상 그리고 지속적으로 변하는 세균 양상을 모두 고려해야 한다. Piperacillin/tazobactam은 다제내성균 유병률이 낮은 지역에서 의료 관련 및 병원 감염 자발성 세균성 복막염의 1차 치료제로 권장된다. 그러나 앞서 기술한 입원한 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서, 아시아 국가들의 자발성 세균성 복막염을 포함한 감염 환자들의 항생제 감수성은 3세대 cephalosporin에 대해 48%, piperacillin/tazobactam에 대해 48%, carbapenem에 대해서는 71%였다.²²⁵ 자발성 세균성 복막염 환자 86명을 대상으로 한 연구에서 의료 관련 감염과 병원 감염 시 항생제 내성률은 quinolone (18% vs. 50%), piperacillin/tazobactam (11% vs. 30%), 3세대 cephalosporin (33% vs. 30%)이었으며 carbapenem 내성은 관찰되지 않았다.^{192,227}

병원 감염 자발성 세균성 복막염 환자 32명을 대상으로 한 무작위 대조 연구에서 meropenem (1 g/8시간) + daptomycin (6 mg/kg/day) 병용 치료와 ceftazidime (2 g/8 hours)의 7일 내 감염 해소율은 각각 86.7%, 25%로 유의한

차이를 보였으나 90일 무이식 생존율은 유사하였으며, 1차 항생제 치료 실패는 낮은 생존율과 연관성을 보였다(HR, 20.6).¹⁹² 국내 자발성 세균성 복막염 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 carbapenem (95명)과 3세대 cephalosporin (655명) 치료군의 입원 중 사망률은 유사하였으나(25.8% vs. 25.3%; adjusted OR, 0.97; 95% CI, 0.85-1.11; $P=0.66$) 중증도가 높은 하위군(CLIF-SOFA ≥ 7)에서는 carbapenem 치료군의 사망률이 3세대 치료군에 비해 유의하게 낮았다(23.1% vs. 38.8%; adjusted OR, 0.84; 95% CI, 0.75-0.94; $P=0.002$).²¹⁵

따라서 병원 감염, 의료 관련 감염, 중증 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력, 면역 저하자 등 다제내성균에 의한 감염 위험도가 높은 자발성 세균성 복막염에서는 초기 치료로 meropenem 단독 또는 glycopeptide와의 병용요법이 고려된다. 패혈성 쇼크로 입원한 간경변증 환자 635명을 대상으로 한 연구에서 부적절한 초기 항생제 치료(aOR, 9.5; 95% CI, 4.3-20.7), 적절한 항생제 투여 지연(1시간당 aOR, 1.1; 95% CI, 1.1-1.2), 단일 항생제(vs. 두 가지 이상의 항생제 병용; aOR, 1.8; 95% CI, 1.0-3.3)는 높은 사망률과 연관성을 보였다.²⁰³ 따라서 중증의 병원 감염 자발성 세균성 복막염 환자에서는 가능한 한 빠른 시간 내에 적절한 항생제를 투여하는 것이 중요하며, 이를 통해 감염 해소율을 높이고 사망률을 낮출 수 있다.

이전 감염 병력이 있거나 MRSA에 대한 선별검사서 양성이면 vancomycin을, VRE에 대한 과거 감염 병력이 있거나 선별검사 양성인 경우에는 daptomycin 병용 치료를 고려한다.²²⁸ 최근 piperacillin/tazobactam을 사용한 병력이 있다면 meropenem을 고려하며, 필요 시 glycopeptide (vancomycin 또는 teicoplanin)를 병합할 수 있다. 그러나 광범위 항생제의 사용은 항생제 내성을 유도할 수 있으므로 항생제 사용 관리(antibiotic stewardship)에 따라 배양 결과가 확인되면 가능한 한 빠르게 항생제 범위를 좁히고, 투여 기간도 최소화해야 한다.

3) 향후 연구가 필요한 분야

자발성 세균성 복막염 치료는 경험적 항생제요법의 발전으로 개선되어 왔으나, 여전히 해결해야 할 과제가 많다. 최근 ESBL 생성 장내 세균, MRSA, VRE, carbapenem 내성균 등 다제내성균의 증가로 인해 기존 경험적 항생제의 효과가 점차 제한되고 있다. 지역별 내성률에 따른 항생제 선택이 중요하지만, 실시간 내성 패턴을 반영할 수 있는 감시 체계가 부족하여 초기 항생제 선택이 지연되거나 부적절할 가능성이 존재한다. 또한 고위험 환자나 중증 감염 환자에서 piperacillin/tazobactam, carbapenem, 항균제 병용요법 등을 직접 비교한 대규모 무작위 연구가 충분하지 않아, 어떤 치료 전략이 가장 효과적인지에 대한 근거가 여전히 부족하다.

권고사항

1. 병원 감염, 의료 관련 감염, 중증 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력, 면역 저하자 등 다제내성균에 의한 감염 위험도가 높은 자발성 세균성 복막염에서는 초기 치료로 piperacillin/tazobactam 등 항균 범위가 더 넓은 항생제를 고려한다. (B1)

4) 치료 효과 판정

경험적 항생제 치료가 실패할 경우 사망률이 상승할 수 있으므로 항생제 치료 시작 48시간 후에는 진단적 복수천자를 시행하여 치료반응을 평가하는 것이 권고된다.²¹² 그러나 원인균이 분리되고 사용 중인 항생제에 감수성이 있으며, 환자가 임상적으로 호전되는 경우에는 반복 천자가 반드시 필요하지는 않다. 복수의 PMN 수치가 항생제 치료 시작 2일 후에도 치료 전 수치 대비 25% 이상의 감소를 보이지 않으면 치료 실패로 판정한다.¹⁹³ 이는 항생제에 내성을 가진 세균에 의한 감염을 시사하므로, 감수성 검사 결과에 따라 항생제를 변경하거나 항균 범위가 더 넓은 항생제를

사용하고, 이차성 세균성 복막염 가능성을 확인하기 위해 복부 영상검사를 시행한다.

또한 치료 실패가 의심되거나 항생제 조절이 필요한 경우에는 배양 및 항생제 감수성 결과를 바탕으로 개별 환자의 상태에 맞는 치료 전략을 결정하며, 이러한 상황에서는 내성균 가능성과 병용요법의 필요성을 신중히 평가해야 하므로, 감염내과 등 관련 분야 전문가와의 협의를 권고한다. 치료 실패 환자에서는 ESBL 생성 균주나 MRSA, *Enterococcus*, *Pseudomonas* 등을 표적으로 하여 항생제를 교체한다. carbapenem 분해효소 생성균이나 carbapenem 내성 장내 세균은 tigecycline 단독 또는 고용량 tigecycline과 지속 주입 carbapenem 병용으로 치료할 수 있으며, 중증 감염에서는 정맥 colistin의 추가가 필요할 수 있다.²²⁹ Carbapenem과 quinolone에 모두 내성을 보이는 *Pseudomonas* 중증 감염은 정맥 amikacin/tobramycin 또는 colistin을 carbapenem/ceftazidime과 병용해야 한다. VRE는 linezolid, daptomycin, 또는 tigecycline을 사용한다.²³⁰ 그러나 이러한 항생제들은 간경변증 환자에서 신독성이 높아, aminoglycoside나 vancomycin 사용 시 반드시 혈중 농도를 면밀히 모니터링하여 신부전 발생 위험을 최소화해야 한다.

권고사항

1. 경험적 항생제 치료 시작 후 48시간이 지난 시점부터 72시간 이내에 반복 복수천자를 통해 치료반응을 평가하며, 다형핵 호중구(PMN) 수의 유의한 감소(25% 이상)가 없거나 임상 증상이 악화되는 경우 치료반응이 불충분하므로 광범위 항생제를 사용하고 이차성 세균성 복막염 여부를 확인한다. (B1)

5) 기타 치료

(1) 알부민

자발성 세균성 복막염 환자의 30-40%에서 신기능장애가 발생하며,²³¹

신기능장애가 발생한 환자는 매우 높은 사망률을 보인다.²³² 특히 급성신손상 발생은 병원 내 사망률과 밀접한 연관성을 보여 자발성 세균성 복막염 환자에서는 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 간경변증 환자에서 감염이 동반된 경우 알부민은 단순한 혈관 내 용적 확장제 이상의 중요한 역할을 한다. 자발성 세균성 복막염 환자 126명을 대상으로 한 무작위 대조시험에서 cefotaxime 정주 치료와 진단 시 1.5 g/kg, 3일째 1.0 g/kg의 알부민 병용 치료를 한 군은 cefotaxime 정주 치료만 한 군에 비해 간신증후군의 발생(10% vs. 33%)과 사망률(10% vs 29%)이 유의하게 낮았다.⁹⁹ 알부민의 효과는 총빌리루빈 ≥ 4 mg/dL 또는 혈청 크레아티닌 ≥ 1 mg/dL인 환자에서 두드러졌으나 빌리루빈 < 4 mg/dL 및 크레아티닌 < 1 mg/dL인 환자에서는 간신증후군 발생률이 낮아(병용 치료군 0% vs. cefotaxime군 7%) 알부민 치료의 유용성이 확인되지 않았다.

본 진료 가이드라인 개정위원회에서는 자발성 복막염에서 알부민 치료의 효과에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였으며 9개 연구가 포함되었다(별첨 6). 메타분석에서 알부민의 위약 대비 전체 사망률의 위험비(risk ratio)는 0.49 (95% CI, 0.32-0.75), 급성신손상 발생 위험비는 0.28 (95% CI, 0.15-0.51)로 알부민군에서 유의하게 낮았다. 따라서 자발성 세균성 복막염 환자에서 알부민 투여 시 위약에 비해 전체 사망, 급성신손상 발생의 위험도가 낮아 항생제와 병용하여 정맥 투여하는 것이 권고된다.

권고사항

1. 자발성 세균성 복막염 환자에서는 급성신손상 발생 위험을 낮추기 위해 항생제와 함께 알부민 정맥 투여를 권고한다. (A1)

3. 예방

1) 일차예방(primary prophylaxis)

위장관 출혈이 발생한 간경변증 환자에서 자발성 세균성 복막염을 포함한 세균 감염은 입원 1-2주 이내에 35-66%에서 발생한다.²³³ 항생제 예방이 보편화된 현재 진료 환경에서도 급성 정맥류 출혈을 동반한 간경변증 환자에서 세균 감염은 입원 초기(중앙값 3일)에 약 20% 내외에서 발생하며,²³⁴ 이러한 환자에서 감염은 지혈 실패 및 재출혈의 가능성을 높이고, 사망률을 증가시킨다.^{235,236} 경구 norfloxacin 400 mg을 하루 2회씩 1주일간 투여하는 것이 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서 감염 예방에 효과적인 것으로 확인되었다.²³⁷ 그러나 퀴놀론 계열에 내성을 갖는 균주 비율이 증가하고,^{209,238} 심한 간기능 저하(복수, 심한 영양실조, 빌리루빈 3 mg/dL 초과, 간성뇌증 중 2가지 이상)를 동반한 위장관 출혈 환자에서는 경구 norfloxacin보다 ceftriaxone을 하루 1 g씩 7일간 치료하는 것이 감염 예방에 더 우수한 효과를 보여 현재 ceftriaxone 정주가 표준 예방으로 권장된다.²³⁹ 메타분석 결과에 따르면 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서 예방적 항생제 치료는 중증의 세균 감염과 재출혈, 사망률을 감소시켰다.^{240,241}

그러나 간경변증 환자에서 위장관 출혈에 대한 치료 전략의 발전(내시경적 지혈술, 혈관수축제, 제한적 수혈, TIPS 등)과 예방적 항생제 사용에 따른 내성균 출현의 문제를 고려할 때, 모든 환자에서 일률적으로 7일간 항생제를 사용하는 근거는 약화되고 있다. 특히 Child-Pugh A 등급 환자를 대상으로 한 무작위 대조시험에서는 예방적 항생제를 투여하지 않은 군도 감염과 사망 측면에서 투여군에 비해 비열등함이 제시되었다.²⁴² 또 다른 비열등성 연구에서는 2일 단기 투약이 5일 투약에 비해 효과가 떨어지지 않음을 보여주었다.²⁴³ 14개의 무작위 대조시험 연구를 포함한 최근 메타분석에서 항생제 투여가 감염 예방 효과는 유지하였으나, 사망률 감소

효과는 뚜렷하지 않았으며, 이러한 경향은 최신 연구일수록 더욱 두드러졌다.²⁴⁴

복수를 동반한 간경변증 환자 중 복수 내 낮은 단백질 농도를 가진 환자는 자발성 세균성 복막염의 발생 위험이 높다.²⁴⁵ 복수 내 단백 농도가 1.5 g/dL 이하이며 간부전 소견(Child-Pugh score 9 이상이며 총 빌리루빈 3 mg/dL 이상), 혹은 신부전 소견(sCr 1.2 mg/dL 이상, BUN 25 mg/dL 이상) 혹은 저나트륨혈증(Na 130 mmol/L 미만)을 동반한 환자에서 norfloxacin 400 mg/day의 1년간 예방적 투여는 자발성 세균성 복막염 및 간신증후군의 발생과 사망률을 낮추는 효과가 있었다.²⁴⁶ 따라서 복수 내 단백 농도가 1.5 g/dL 이하이며, 특히 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자에서는 norfloxacin 400 mg/day 예방적 투여가 도움이 될 수 있다. Norfloxacin 외에도 rifaximin과 trimethoprim-sulfamethoxazole 또한 자발성 세균성 복막염 예방에 일부 효과가 있는 것이 확인되었다.^{247,248} 자발성 세균성 복막염의 과거력이 없는 간경변증 환자에서 rifaximin을 일차예방으로 사용한 후향적 연구에서 rifaximin 사용은 자발성 세균성 복막염의 발생을 감소시켰으며(adjusted HR, 0.28; $P=0.007$),²⁴⁹ 전향적 환자 대조군 연구에서도 rifaximin 사용은 자발성 세균성 복막염의 발생을 유의하게 감소시켰다(4.5% vs. 46%, $P=0.027$).²⁵⁰ 국내에서 간성뇌증 치료를 위해 rifaximin을 사용한 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서도 rifaximin 사용이 자발성 세균성 복막염의 발생을 감소시킴을 보였다($P<0.001$).²⁵¹ 최근 발표된 다기관 무작위 대조시험에서 복수 내 단백 농도가 1.5 g/dL 이하인 환자에게 투약한 rifaximin은 위약 대비 12개월 생존율과 간경변증 관련 합병증 발생 위험을 낮추지는 못하였으나, 약제 순응도가 높았던 환자들만을 대상으로 진행한 추가 분석에서는 자발성 세균성 복막염을 포함한 합병증 발생 위험이 유의하게 낮았다.²⁴⁸

예방적 항생제뿐만 아니라 알부민 투여 또한 자발성 세균성 복막염을 포함한 새로운 감염의 발생 위험을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 본 가이드라인 개정위원회에서

시행한 체계적 문헌고찰과 메타분석에 따르면, 복수를 동반한 간경변증 환자(12개 연구)에서 알부민 투여 시 새로운 감염의 위험비(risk ratio)는 0.42 (95% CI, 0.25–0.70), 자발성 세균성 복막염은 0.36 (95% CI, 0.17–0.74)으로 위약에 비해 유의하게 낮았다(별첨 6). 따라서 복수를 동반한 고위험 간경변증 환자에서 예방적 항생제와 알부민 투여를 통해 자발성 세균성 복막염을 포함한 감염의 발생을 예방하고 환자 예후 개선에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 추후 적절한 투여 대상 및 구체적인 기준에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

2) 이차예방(secondary prophylaxis)

자발성 세균성 복막염이 발생하고 회복한 환자는 1년 내 재발률이 약 40–70% 정도로 높아 재발 위험을 감소시키기 위한 항생제 치료에 대해 많은 연구가 진행되어 왔다.^{252,253} 자발성 세균성 복막염에서 회복한 후 norfloxacin 400 mg/day을 투여하였을 때 재발률이 68%에서 20%로 감소하였으며, 특히 그람음성균에 의한 재발은 60%에서 3%로 감소하였다.²⁵⁴ 일차예방과 마찬가지로 rifaximin 또한 자발성 세균성 복막염 이차예방에 일부 효과를 보여주었다.^{255,256} 최근 시행된 단일기관 무작위 대조군시험에서 rifaximin군은 자발성 세균성 복막염의 일차예방 측면에서 norfloxacin군과 유의한 차이가 없었으나, 6개월간의 추적 관찰에서 자발성 세균성 복막염의 재발을 유의하게 낮추는 것이 확인되었다(7% vs. 39%, $P=0.004$).²⁵⁵

본 가이드라인 개정위원회에서는 약제별 자발성 세균성 복막염 일·이차예방 효과 비교를 위해 체계적 문헌고찰과 네트워크 메타분석을 시행하였으며 총 27개의 무작위 대조시험 연구가 포함되었다(별첨 8). 위약 대비 자발성 세균성 복막염의 위험비는 norfloxacin, rifaximin 투여 시 각각 0.55 (95% CI, 0.33–0.91), 0.32 (95% CI, 0.19–0.54)로, rifaximin이 더 우수한 예방 효과를 보였다. Rifaximin (risk

ratio, 0.49; 95% CI, 0.32-0.76)은 norfloxacin (risk ratio, 0.68; 95% CI, 0.50-0.93), ciprofloxacin (risk ratio, 0.65; 95% CI, 0.39-1.09) 및 trimethoprim-sulfamethoxazole (risk ratio, 0.50; 95% CI, 0.24-1.03)에 비하여 낮은 위약 대비 사망률을 보였다. 이러한 결과를 바탕으로 자발성 세균성 복막염 발생 가능성이 높거나 자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자에서는 예방 목적의 rifaximin 또는 norfloxacin 투여를 고려할 수 있겠다.

그러나 장기간 예방적 항생제 투약의 한계 또한 존재하므로 이를 모든 환자에서 일률적으로 고려하기는 어렵다. 한 전향적 연구에서 예방적 항생제 투약 중 발생한 자발성 세균성 복막염의 67%가 퀴놀론 내성균에 의한 것이었고, 약 40%는 다약제 내성균에 의한 감염으로 보고되었다.²⁵⁷ 미국의 대규모 코호트를 활용한 후향적 분석에서 일차예방을 받은 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 다약제 내성균 감염 위험이 2배 이상 높았고,²⁵⁸ 이차예방을 받은 환자군은 그렇지 않은 환자군에 비해 2년 내 자발성 세균성 복막염의 재발 위험이 63-68% 더 높았다.²⁵⁹ 자발성 세균성 복막염에 대한 예방적 항생제 투약의 근거가 된 무작위 대조시험들은 대체로 소규모, 이질적 집단에 기반하고 있어 효과 추정의 불확실성이 존재한다.²⁶⁰

3) 향후 연구가 필요한 분야

간기능이 잘 보존된 저위험 환자에서는 위장관 출혈 시 예방적 항생제 투약 기간을 단축하거나 투약을 생략할 수 있는 가능성이 제시되고 있어 환자 위험도에 따른 선별적 사용 전략과 최적 투여 기간을 확인하기 위한 추가 연구가 필요하다.

예방적 항생제 투약의 한계를 제시한 최신 근거들은 후향적 분석에 기반하고 있으나, 장기간 항생제 투약을 통한 자발성 세균성 복막염의 예방은 현재의 임상적 이득이 과거만큼 뚜렷하지 않을 수 있다.²⁶¹⁻²⁶³ 따라서 자발성 세균성 복막염의 일·이차예방을 위한 항생제 투약은 선별된 고위험 환자에 한정해 적용할 필요가

있으며 현재 임상 상황에서 이득을 재평가하기 위한 잘 설계된 추가 대규모 무작위 대조시험이 필요하다.

권고사항

1. 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서는 자발성 세균성 복막염을 포함한 감염 발생의 예방을 위해 ceftriaxone 1 g/day 정주가 권장된다. (A1)
2. 복수 내 단백 농도가 1.5 g/dL 이하이면서 심한 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자, 또는 자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자에서는 자발성 세균성 복막염의 예방을 위해 rifaximin 또는 norfloxacin 투여를 고려한다. (A2)

급성신손상 및 간신증후군



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 정의 및 진단 기준

급성신손상(acute kidney injury)은 비대상성 간경변증으로 입원한 환자의 13-20% 정도에서 발생하는 간경변증의 흔한 합병증 중 하나이다.^{264,265} 급성신손상의 발생은 이들 환자의 예후와 밀접한 연관성을 가지며,^{232,266,267} 간경변증 환자에서 급성신손상의 발생 및 악화는 사망의 독립적 예측 인자이다.^{267,268} 또한 급성신손상에서 회복되더라도 이후 신기능이 점진적으로 감소하며, 급성신손상이 발생하지 않았던 환자에 비해 불량한 예후를 보인다.²⁶⁹ 급성신손상에 대한 적절한 치료를 하지 않거나 치료에 반응하지 않는 경우 간신증후군(hepatorenal syndrome)으로 진행할 수 있다.²⁷⁰ 간신증후군의 경우 평균 생존 기간은 3개월 미만으로 예후가 매우 불량하다.^{271,272} 간신증후군에서 유일하게 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이며, 이식 전 신기능의 저하는 이식 후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.²⁷³ 대개 간신증후군이 동반되지 않은 환자의 간이식 3년 후 생존율이 80%에 이르는 반면, 간신증후군이 있었던 경우에는 60% 정도의 생존율만을 보이며 이식 후 혈액투석을 필요로 하는 경우도 더 자주 발생한다.²⁷⁴ 따라서 이식 전에 신기능을 호전시키는 것이 필요하다.

1) 진단 기준

(1) 급성신손상

급성신손상의 고전적인 정의는 sCr의 변화를 기준으로 하여, 기저치에 비해 50% 이상 증가하여 1.5 mg/dL를 초과하는 경우로 하였다.^{109,275} 그러나 간경변증 환자에서는 sCr을 이용하여 신기능을 평가하는 데 문제가 있다는 의견이 제기되었는데, 이는 간경변증 환자에서는 근육량의 감소로 인해 근육에서의 크레아틴(creatinine)으로부터 크레아티닌의 생산이 감소하고,^{276,277} 신세뇨관에서의 크레아티닌 분비가 증가하며,²⁷⁸ 혈청 빌리루빈 수치가 높은 경우에는 sCr 수치의 측정이 실제보다 낮게 되어,²⁷⁹ sCr 값을 근거로 신기능을 평가하는 경우 실제보다 신기능이 더 좋은 것처럼 보일 수 있기 때문이다.²⁸⁰ 또한, 수일 또는 수주 동안의 sCr의 변화를 고려하지 않고 1.5 mg/dL라는 하나의 기준치로 평가하면 신손상이 급성인지 만성인지를 구분할 수 없다는 점도 문제점으로 지적되었다.²⁸¹

이에 대해 급성신손상의 진단 기준은 몇 차례 변화가 있었는데, 2004년 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group에서 sCr 및 요량의 변화를 기준으로 급성신손상을 3단계로 분류한 RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, and End-stage renal disease) criteria,²⁸² 2007년 sCr의 48시간 이내의 미세한 변화를 반영한 Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria,²⁸³ 2012년 RIFLE 및 AKIN criteria를 결합하여 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)에서 제시한 급성신손상 진단 기준으로, 2012년 KDIGO에서는 sCr이 48시간 이내 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 7일 이내 50% 이상 증가하는 경우, 또는 최소 6시간 동안 요량이 0.5 mL/kg/h 미만인 경우를 급성신손상으로 정의하였다.²⁸⁴ 한편, 2015년 International Club of Ascites (ICA)에서는 급성신손상의 진단 기준에서 요량의 변화는 포함하지 않았었는데, 이는 RIFLE, AKIN

및 KDIGO criteria는 간경변증 환자들을 대상으로 만들어진 것이 아니었고, 간경변증 환자에서는 신기능의 악화가 없이도 요량이 감소할 수도 있으며, 신기능의 변화가 없이 이뇨제의 사용 또는 증량으로 요량이 변화할 수 있어, 요량을 이용한 진단 및 단계 설정에 문제가 있을 수 있기 때문이다.²⁸¹

그러나 최근 연구들에서 간경변증 환자에서의 요량 감소가 급성신손상의 민감한 초기 지표이며, 중증 환자에서의 예후와 관련성이 높다고 보고됨에 따라,^{285,286} 2024년 ADQI-ICA에서 새롭게 제시한 급성신손상 기준에서는 요량의 변화를 포함하였고, sCr이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나, 1주일 이내에 기저치에 비해 1.5배 증가(또는 증가되었을 것으로 추정)하는 경우, 또는 6시간 이상 요량이 0.5 mL/kg/h 미만인 경우 급성신손상으로 정의하였다(표 7).¹¹⁰

한편, 급성신손상을 진단하기 위한 sCr의 기저치는 가급적이면 지난 3개월 이내의 수치를 사용해야 하고, sCr 값이 두 개 이상인 경우, 중앙값(median) sCr을 사용하는 것이 편향(bias)을 줄이는 데 도움이 된다.¹¹⁰ 지난 3개월 동안의 sCr 값이 없는 경우, 최대 12개월 전까지의 가장 최근 sCr 값을 기준 sCr로 참고하여 급성 또는 만성 신장질환 여부를 판단하고, 이전 측정값이 없는 경우에는 입원 당시의 수치를 기저치로 사용해 볼 수 있다.²⁸¹

표 7. 간경변증 환자에서의 급성신손상 진단 기준¹¹⁰

Definition	sCr이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나, 1주일 이내에 기저치에 비해 1.5배 증가(또는 증가되었을 것으로 추정)하는 경우, 또는 6시간 이상 요량이 0.5 mL/kg/h 이하
Staging	
Stage 1	sCr이 기저치로부터 0.3 mg/dL 이상 상승 또는 1주 이내에 1.5-2배 상승
Stage 2	sCr이 1주 이내에 기저치의 2배 초과 3배 이하 상승
Stage 3	sCr이 1주 이내에 기저치의 3배 초과 상승 또는 sCr≥4.0 mg/dL로 상승 또는 신대체요법 개시

sCr, serum creatinine.

(2) 간신증후군

진행된 간경변증에서는 심한 전신 및 내장동맥 혈관 확장으로 인한 유효 혈류량 감소가 악화되고 이에 따른 교감신경계와 레닌-안지오텐신계 등의 항진이 점차 심해지면서 신동맥 혈류량이 감소하고 강력한 신장 혈관의 수축으로 인하여 유효 혈류량을 보충해도 회복되지 않는 간신증후군이 발생하게 된다. 간경변증 환자에서 발생하는 간신증후군은 기능적 신손상으로 분류되기는 하나, 사구체(glomerulus), 혈관 및 세뇨관(renal tubule)에 다양한 형태의 손상이 복합적으로 존재할 수 있고, 만성 손상이 관찰되기도 한다.²⁸⁷

급성신손상의 경우와 비슷하게 간신증후군의 진단 기준에도 몇 차례 변화가 있었다. 1996년에 ICA에서 처음으로 간신증후군의 진단에 관한 기준을 제시하였으며,¹⁰⁹ 2007년에 보다 진단 방법이 명확해지고 동반된 감염증 등을 포함시키는 개정안이 발표되었다.²⁷⁰ 2007년에 개정된 간신증후군 진단 기준의 특징은 다음과 같다. 1) 크레아티닌 제거율(creatinine clearance)은 시행 방법이 복잡하고 신기능을 측정하는 데 정확도가 떨어지기 때문에 배제하였다. 2) 세균 감염이 있는 상황에서 발생한 신부전을 포함하였다. 3) 혈장량의 보충은 생리식염수가 아니라 알부민의 정맥주사를 이용한다. 4) 이전 진단 기준에서 부가 기준은 검사의 민감도와 특이도가 낮아서 삭제되었다. 그러나 2007년 개정된 진단 기준에서도 2주 이내에 sCr이 두 배 이상 증가하여 2.5 mg/dL 이상이 되는 경우를 간신증후군의 진단 기준으로 하고 있어, 간신증후군에서 신기능의 회복을 기대할 수 있는 terlipressin 등 혈관수축제와 알부민 치료의 시작 시기가 너무 늦어질 수 있다는 의견이 제기되었는데, 간신증후군의 치료 시작 때의 sCr이 높을수록 치료반응이 낮았음을 시사한 연구는 이러한 의견을 뒷받침한다.^{288,289} 이에 따라 2015년 ICA에서 제시한 간신증후군의 진단 기준에서는 sCr의 기준치를 없애고 ICA의 급성신손상 진단 기준에 따른 급성신손상이 있는 간경변증 복수 환자에서 2일간의 이뇨제 중단 및 혈장 증량(체중 1 kg당 1 g의

알부민 투여, 최대 100 g)에도 반응하지 않는 경우를 간신증후군의 진단 기준으로 정의하였으며, sCr 절대값에 무관하게 혈관수축제 및 알부민 치료를 시작하도록 권고하고 있어 좀 더 빨리 혈관수축제 및 알부민 치료를 시작할 수 있도록 하였다.²⁸¹

그러나 이후 혈장 증량을 위해 알부민과 결정질(crystalloid) 수액 사용을 비교한 무작위 대조 연구들에서 30일 또는 90일 사망률의 차이를 확인하지 못하였고,^{290,291} 알부민 투여군에서 폐부종 발생 증가가 확인되었다.²⁹¹ 특히 정상 혈량 또는 고혈량 상태의 환자에게 알부민 과량 투여는 폐부종의 위험을 증가시킬 수 있어 주의가 요구되었다. 이에 대해 2024년 ADQI-ICA에서 새롭게 제시된 간신증후군 진단 기준에서는 혈장 증량을 위해 알부민의 정맥주사 외에도 생리식염수 등의 결정질(crystalloid) 수액을 이용할 수 있고, 간신증후군 진단을 위해 혈장 증량 기간을 2일로 하는 것은 간신증후군 환자에서 terlipressin 등의 혈관수축제 투여 시작을 지연시킬 수 있어 혈장 증량 기간을 1일로 단축할 것을 제시하였다.¹¹⁰ 또한 환자의 혈관 내 용적(intravascular volume) 상태를 우선 평가하고 저혈량 상태의 환자에게는 1일간 적절한 혈장 증량을 시행하고, 혈관 내 용적 상태가 불분명하거나 평가하기 어려운 경우에는 1일간 결정질 수액 250-500 mL 또는 20-25% 알부민 1-1.5 g/kg을 이용한 혈장 증량에도 반응하지 않는 경우를 간신증후군의 진단 기준으로 정의하였다.¹¹⁰

그러나 최근 급성신손상이 동반된 간경변증 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조 연구에서 2015년 ICA의 간신증후군 진단 기준에 따라 간신증후군 진단을 위해 혈장 증량 기간을 2일로 하여도 terlipressin 투여 시작을 유의하게 지연시키지 않았다고 보고하였다.²⁹² 따라서 간신증후군 진단을 위한 적절한 혈장 증량제와 혈장 증량 기간에 대해서 추후 보다 많은 연구가 필요하며, 결과가 확인되기 전까지 복수가 동반된 간경변증 환자에서 신기능 악화를 유발할 만한 다른 원인이 배제된 상태에서 급성신손상의 기준에 부합하면서 1-2일간의 알부민(1 g/kg body weight/day, 하루

최대 100 g까지) 또는 결정질 수액을 사용한 적절한 혈장량 보충에도 급성신손상의 호전이 없는 경우를 간신증후군으로 진단할 것을 권고한다(표 8). 이때 알부민 투여 시 환자의 체액 상태 변화를 면밀히 관찰하고 폐부종 등의 합병증 발생에 주의하여야 한다.

적절한 혈장량 보충을 위한 수액 치료(volume resuscitation)로서 패혈성 저혈압(sepsis-induced hypotension)이 동반된 간경변증 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 대조 연구에서 초기 3시간 동안 결정질 수액 30 mL/kg을 투여하여 반응성을 평가하였고,²⁹¹ 간경변증 환자만을 대상으로 진행한 연구는 아니지만 중환자실에 입원한 급성신손상이 동반된 환자들을 대상으로 한 전향적 연구에서 초기 24시간 동안 결정질 수액 1,000-3,500 mL를 투여하여 급성신손상의 예후를 비교하였다.²⁹³ 수액의 속도와 용량은 환자의 혈액학적 상태, 체액 상태 및 심장 기능을 종합적으로 평가하여 결정해야 하며, 투여 후 반응 평가 결과에 따라 용량을 조정할 필요가 있다.

한편, 환자의 체액 상태와 체액 증가에 따른 치료 반응성을 평가하기 위해서는 병력 청취, 신체 검사, 중심정맥압 및 폐동맥압 등의 정적 측정 결과, 심박출량(stroke volume) 및 맥압(pulse pressure) 변화 등의 동적 측정 결과, 현장초음파검사 결과 등을 포함한 포괄적인 접근이 필요한데,²⁹⁴ 간경변증 환자에서 복수로 인해 복강 내 압력이 증가된 경우 중심정맥압 측정값이 부정확할 수 있어 주의가 요구된다.

간경변증 환자에서 발생하는 신기능장애의 형태와 관련하여, 1996년 ICA에서 처음 간신증후군 진단 기준을 제시할 때, 간신증후군 발생까지 시간에 따라 2주 이내 급격한 변화를 보이는 경우를 1형 간신증후군, 2주 이상의 시간을 두고 천천히 진행되는 양상을 보이며 신기능장애의 정도가 중등증(moderate, sCr 1.5 to 2.5 mg/dL)이며, 주로 난치성 복수가 동반된 환자에서 관찰되는 신기능장애를 2형 간신증후군으로 분류하였다.¹⁰⁹ 이후, 2015년 ICA의 간신증후군 진단에서는 진단에 필요한 sCr 절대값(1.5 mg/dL)이 없어지고, 급성신손상이 반드시 선행되어야

하는 진단 지침의 변화에 따라 아형으로 분류하지 않고 모두 간신증후군으로 통일하였고,²⁸¹ 2024년 ADQI-ICA에서는 신기능장애의 시기와 기간에 따라 HRS-AKI, HRS-AKD (acute kidney disease) 또는 HRS-CKD (chronic kidney disease)라는 용어를 사용할 것을 제시하였다. 이때, 90일 미만의 HRS는 HRS-AKD, 90일 이상 지속되는 HRS는 HRS-CKD로 분류되며, 급성신손상 기준을 충족하는 HRS-AKD 환자는 HRS-AKI로 분류된다.¹¹⁰

한편, 간경변증 환자의 급성신손상의 30%는 구조적 손상으로 바이러스 간염에서 흔히 보이는 사구체병증(glomerulopathy) 또는 급성 세뇨관 괴사(acute tubular necrosis)에 의한다. 급성 세뇨관 괴사는 위장관 출혈, 이노제 과량 사용이나, 다량의 복수천자에 의한 상대적 저혈압, 또는 항생제나 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 컴퓨터단층촬영 조영제 등에 의해 발생할 수 있다.^{295,296} 요로 폐쇄(urinary tract obstruction) 등에 의한 콩팥후(post-renal) 급성신손상도 감별해야 하지만 간경변증 환자의 급성신손상의 원인으로는 1% 미만을 차지한다.²⁹⁷ 간신증후군 진단 과정에서 이와 같은 다른 급성신손상의 원인들에 대한 배제가 필요하다.

표 8. 간신증후군(HRS-AKI) 진단 기준

- 1) 복수가 동반된 간경변증
- 2) 급성신손상의 진단 기준에 부합함
 - sCr이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가 (또는 증가되었을 것으로 추정)하는 경우 또는 6시간 이상 요량이 0.5 mL/kg/h 이하인 경우
- 3) 1-2일간의 이노제 중단 및 알부민(1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지) 또는 결정질 수액을 사용한 적절한 혈장량 보충에도 sCr 또는 요량의 호전이 없을 때
- 4) 패혈성 쇼크, 급성 사구체 손상, 요로 폐쇄, 신장독소 유발 급성신손상 등 다른 급성신손상 원인이 없을 때

HRS-AKI, hepatorenal syndrome-acute kidney injury; sCr, serum creatinine.

2) 기전과 감별진단

(1) 기전

간경변증 환자에서 발생할 수 있는 급성신손상의 형태는 전신성(prerenal) 급성신손상, 급성 세뇨관 괴사 그리고 간신증후군으로 구분할 수 있다.

급성신손상 발생 원인은 주로 기능적 손상(functional injury) 또는 구조적 손상(structural injury)에 의한 것으로 급성신손상의 70%는 기능적 손상으로, 주로 위장관 출혈, 세균 감염, 이뇨제 과다 사용, 다량의 복수천자, 비흡수성 이당류(lactulose 등) 과량 사용으로 인한 설사, 또는 비선택적 베타차단제에 의한 저혈압 등에 의한 신혈류 감소에 의한다.²⁹⁵ 기능적 손상은 간경변증 합병증의 공통 기전인 유효 동맥혈류량(effective arterial blood volume) 감소에 의해 발생한다. 즉, 간경변증 및 문맥압항진증에 의한 장간동맥 및 전신 혈관 이완(splanchnic and systemic vasodilatation)으로 유효혈류량이 감소하여 이에 대응해 교감신경계와 레닌-안지오텐신-알도스테론계 등의 전신 혈관수축 경로가 활성화되는데 이러한 상황은 결과적으로 복수나 수분 저류, 저나트륨혈증을 유발한다.²⁹⁸ 이로 인해 신장으로의 혈류량이 감소하고 신동맥의 수축이 발생하여 신장기능 저하를 유발하는 것으로 알려져 있으며, 더 심해질 경우 간신증후군으로 발현된다.²⁹⁹⁻³⁰¹ 기능적 신손상 환자의 70%는 충분한 수분 보충으로 회복이 되는 전신성 고질소혈증(prerenal azotemia)이며, 나머지 30%는 간신증후군으로 알려져 있다.³⁰²

구조적 손상은 급성신손상의 30%를 차지하는 것으로 보고되며 바이러스 감염에서 흔히 보이는 사구체병증 또는 급성 세뇨관 괴사가 이에 속한다. 급성 세뇨관 괴사는 위장관 출혈, 이뇨제 과량 사용이나 다량의 복수천자에 의한 상대적 저혈압, 또는 항생제나 비스테로이드성 소염진통제, 컴퓨터단층촬영 조영제 등에 의해 발생할 수 있다.^{295,296}

으로 폐쇄 등에 의한 공팔후 급성신손상도 감별해야 하지만 간경변증 환자의 급성신손상의 원인으로는 1% 미만으로 흔치 않다.²⁹⁷

간신증후군은 간경변증 환자에서 가장 심각한 형태의 급성신손상으로 유효 동맥혈류량 감소 및 강력한 신장 혈관의 수축으로 인하여 유효 혈류량의 보충에도 불구하고 회복되지 않는 상태를 말한다. 발생 기전으로는 염증성 사이토카인, 혈관확장물질, 활성산소종 생성과³⁰³⁻³⁰⁵ 심박출량의 상대적 감소가 신장 저관류를 악화시켜 간신증후군 발생 위험도를 높일 수 있고^{300,306} 과도한 담즙산이 세뇨관 세포에 직접적인 독성을 유발할 수 있다.³⁰⁷

(2) 감별 및 바이오마커

간경변증 환자에서의 급성신손상의 형태, 즉 전신성 신손상인지, 급성 세뇨관 괴사인지, 간신증후군인지 감별진단은 병력, 신체검사, 나트륨 분획 배설률(fractional excretion of sodium, FENa) 또는 요소 분획 배설률(fractional excretion of urea, FEUrea), 요중 나트륨 농도 등을 포함하는 소변검사를 토대로 평가할 수 있다.³⁰⁸

나트륨 분획 배설률은 간경변증 환자에서 급성신손상이 없어도 1% 미만으로 감소할 수 있어 요중 나트륨과 나트륨 분획 배설률의 기준이 간신증후군의 진단 기준에서 제외되었으나 일부 연구에 따르면 나트륨 분획 배설률의 기준을 0.1-0.2% 미만으로 낮추고, 다른 요중 바이오마커와 함께 사용하면, 간신증후군의 진단 특이도가 향상되었다.^{309,310} 다음으로 요소는 나트륨과 달리 주로 근위세뇨관에서 재흡수가 되기 때문에 헨레고리나 원위세뇨관에서 작용하는 이뇨제의 영향을 받지 않는다.³⁰⁹ 실제 연구에서 요소 분획 배설률이 급성 세뇨관 괴사와 다른 원인을 감별하는데 ROC 곡선 면적 0.96, 절단값 33.4에서 민감도 85%, 특이도 100%로 높은 진단력을 보여주었다.^{311,312}

그러나 여전히 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군은 뚜렷한 진단 지표가 부족하고

종종 기능적 원인과 구조적 원인의 특징을 동시에 보이는 경우가 있어 감별이 어렵다.

이러한 급성신손상의 형태를 감별하고자 다양한 바이오마커가 개발되고 평가되었다.^{313,314} 그중 cystatin C는 핵이 있는 모든 세포에서 생성되어 주로 사구체 여과를 통해 제거되는 저분자 단백질로 간경변증 환자에서 혈청 크레아티닌 변화보다 약 48시간 먼저 상승하는 경우가 많아 급성신손상을 조기에 진단할 수 있으며, 혈중 cystatin C의 농도가 혈청 크레아티닌에 비해 나이와 당뇨병의 영향을 덜 받아 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)을 더 정확하게 추정한다는 보고가 있다.³¹⁵⁻³¹⁷ 국내 다기관 연구에서 cystatin C는 간경변증 환자의 3개월 사망률(ROC 곡선 면적, 0.83)을 예측하는 인자로, 크레아티닌(ROC 곡선 면적, 0.66)보다 유의하게 높은 예측력을 보여주었다.³¹⁸ 그러나 대부분의 연구에서 한 번의 측정값을 토대로 하였으며 연구마다 상승 기준치가 달라 아직 임상적으로 일관된 적용이 어렵다는 한계가 있다.

세뇨관 손상 바이오마커에는 세포 손상 시 방출되는 세뇨관 단백질(N-acetyl- β -D-glucosaminidase, α -glutathione S-transferase)과 손상 시 발현이 증가하는 세뇨관 단백질(kidney injury molecule 1 [KIM-1], neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL])이 있다. 염증 마커로 interleukin-18과 세뇨관 세포 손상으로 인해 재흡수가 감소하는 혈장 단백질(α 1-microglobulin, β 2-microglobulin, retinol binding protein) 등이 있다.^{319,320} 일반적으로 이러한 신세뇨관 손상 바이오마커가 상승할수록 급성 세뇨관 괴사를 시사한다. 이 중 소변으로 측정된 NGAL이 가장 많이 연구된 마커로서 급성 세뇨관 괴사를 진단하는 데에 ROC 곡선 면적 0.65-0.97로 높은 진단력을 보여주었다(표 9). 특히, 220-250 μ g/g 크레아티닌의 값은 전신성 신손상이나 간신증후군보다는 급성 세뇨관 괴사를 시사하는 것으로 알려져 있다. 게다가 최근 연구에서는 220 μ g/g 크레아티닌 미만인 경우 terlipressin 치료 반응률이 70%로 높고 220 μ g/g 크레아티닌 이상인

경우 33%로 낮아 간신증후군 치료 효과를 예측하는 지표로서의 역할을 보여주었으며 사망률 예측에도 도움이 될 수 있다는 결과를 제시하였다.^{321,322} 본 진료 가이드라인 개정위원회에서는 간경변증 환자에서 소변 NGAL의 진단과 예후 예측의 유용성에 대해 메타분석을 시행하였으며 22개 연구가 포함되었다(별첨 9). 메타분석에서 급성 세뇨관 괴사와 비-급성 세뇨관 괴사(예: 전신성 신손상, 간신증후군)을 구분하는데 매우 우수한 진단력을 보였으며, 통합 오즈비는 23.07 (95% CI, 9.67-55.08; $P < 0.0001$)이었다. 또한 소변 NGAL 수치가 높을수록 90일 사망 위험이 유의하게 증가했으며, 통합 위험비는 1.08 (95% CI, 1.01-1.16; $P < 0.0001$)이었다. 따라서 급성신손상을 동반한 간경변증 환자에서 소변 NGAL은 급성 세뇨관 괴사의 감별진단과 단기 사망 예측에 모두 유의한 임상적 가치가 있는 바이오마커로 판단된다.

다만, 연구마다 측정 절단값과 단위가 다르고, 급성신손상의 형태 간에 수치가 겹치는 경우가 있으며, 신장 생검으로 진단을 확정된 연구는 거의 없다는 점에서 제한이 있어 추가적인 연구 결과들이 필요하다.

3) 향후 연구가 필요한 분야

간경변증 환자에서 간신증후군 진단을 위한 적절한 혈장 증량제와 혈장 증량 기간에 대해서는 아직 전문가들 간의 의견 차이가 있으며, 대규모 전향적 연구를 통한 확립이 필요하다. 급성신손상 또는 간신증후군 환자에서 부작용을 최소화한 적절한 혈장 증량을 위해서는 환자의 체액량 상태를 적절하게 평가할 수 있는 표준화된 방법의 탐색이 필요하며, 급성신손상의 진단 및 감별을 위한 바이오마커의 임상적 활용을 위한 표준화된 방법과 명확한 진단 기준을 제시할 수 있는 전향적 연구가 필요하다.

권고사항

1. 간경변증 환자에서 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가(또는 증가되었을 것으로 추정)하는 경우 또는 6시간 이상 요량이 0.5 mL/kg/h 이하인 경우를 급성신손상으로 진단한다. (B1)
2. 복수가 동반된 간경변증 환자에서 신기능 악화를 유발할 만한 다른 원인이 배제된 상태에서 급성신손상의 기준에 부합하면서 1-2일간의 이뇨제 중단 및 알부민(1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지) 또는 결정질 용액을 사용한 적절한 혈장량 보충에도 급성신손상의 호전이 없는 경우를 간신증후군으로 진단한다. (B1)
3. 급성신손상을 조기 진단하고 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군을 감별하는 데에 혈청 cystatin C, 소변 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)과 같은 신손상 관련 바이오마커검사가 도움이 된다. (B1)

표 9. 급성 세뇨관 괴사 또는 간신중후군 진단을 위한 소변 NGAL의 유용성

Study	Country	Age (years)	Male (%)	MELD	Total	No. of ATN	Biomarker assay	AUROC	Optimalcuttoff (ng/mL)	Optimalcuttoff (ug/g creatinine)
Ariza et al. ³²³	Spain	58	78	23	55	12	Bead-based immunoassay	0.95	236	294
Gambino et al. ³²⁴	Italy	NR	NR	NR	162	27	CLIA (Abbott)	0.85	220	223
George et al. ³²⁵	India	49	86	29	86	14	ELISA (Elabscience)	0.97	215	179
Belcher et al. ³²⁰	USA	55	69	26	110	39	ELISA (BioPorto)	0.78	365	158
Huelin et al. ³²¹	Spain	62	72	22	320	39	TIA (BioPorto)	0.80	NR	220
Allegretti et al. ³²²	USA	58	69	23	161	49	TIA (BioPorto)	0.76	NR	244
Treepratsruesuk et al. ³²⁶	Thailand	57	62	15	35	9	CLIA (Abbott)	0.91	137	NR
Qasem et al. ³²⁷	Egypt	53	64	19	68	22	ELISA (BioVandor)	0.90	NR	286
Hamdy et al. ³²⁸	Egypt	54	59	20	70	14	ELISA (BioVandor)	0.82	NR	143
Fagundes et al. ³²⁹	Spain	60	63	18	84	33 (HRS) 11 (ATN)	ELISA (BioPorto)	NR	180	194 (HRS)

표 9. 급성 세뇨관 괴사 또는 간신중후군 진단을 위한 소변 NGAL의 유용성

Study	Country	Age (years)	Male (%)	MELD	Total	No. of ATN	Biomarker assay	AUROC	Optimalcutoff (ng/mL)	Optimalcutoff (ug/g creatinine)
Udgirkar et al. ³³⁰	India	47	71	20	94	33 (HRS) 10 (ATN)	CMIA (Abbott)	0.95	650 (HRS)	NR
Altran et al. ³³¹	Brazil	59	72	19	53	23	ELISA	0.65	336	NR
Ma et al. ³³²	Spain	62	80	23	202	30 (HRS) 41 (ATN)	TIA (BioPorto)	0.78	NR	307 (HRS)

NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; MELD, Model for End-stage Liver Disease; ATN, acute tubular necrosis; AUROC, area under receiver operating characteristic; NR, not reported; CMIA, Chemiluminescent ImmunoAssay; ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; TIA, Turbidimetric ImmunoAssay; HRS, hepatorenal syndrome; CMIA, Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay.

2. 치료

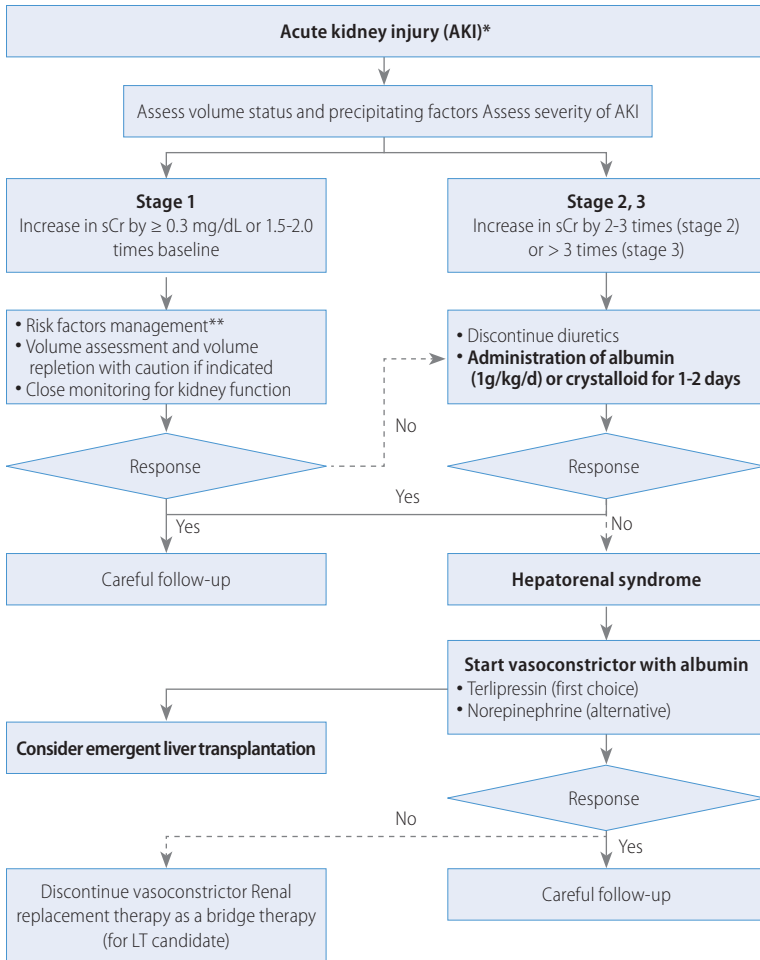
1) 급성신손상의 일반적 치료

간경변증에 동반되는 급성신손상의 치료적 접근은 신손상의 원인, 유발 요인의 유무, 다른 장기의 기능 저하 및 동반질환의 유무에 따라 다르며, 이를 확인하기 위한 과정이 선행되어야 한다(그림 2). 신 실질의 구조적 손상이 아닌 기능적 손상의 경우 원인 인자의 제거로 호전될 수 있으므로, 급성신손상을 일으킬 수 있는 가역적인 유발 인자를 치료 초기에 우선 교정하는 것이 필요하다. 구조적 손상을 감별하기 위해서는 소변검사를 통해 단백뇨와 혈뇨에 대한 확인이 필요하다. 신독성 약제(NSAIDs 등), 이뇨제, 혈관확장제, 방사선 조영제 등에 의한 신손상의 가능성을 확인하고 투여를 중단하거나 중단이 어려운 경우 용량을 조절하여야 한다.

급성신손상 1단계에서 유효 혈장량이 부족한 경우 알부민, 결정질 수액, 혈액 제제 등을 투여하여 적극적으로 유효 혈장량을 보충하여야 하며, 세균 감염이 의심되는 경우 즉시 항생제를 투여해야 한다(그림 2).^{6,35,191} 급성신손상 1단계는 sCr 값에 따라 1a단계(<1.5 mg/dL)와 1b단계(\geq 1.5 mg/dL)로 세분화할 수 있으며, 다수의 연구에서 1b단계는 1a단계에 비해 단기 사망률 증가, 급성신손상 진행 위험 증가, 신기능 회복 가능성 감소 등 불량한 예후와 연관되는 것으로 보고하였고,³³³⁻³³⁶ 최근 연구에서는 1a단계에서도 사망 위험이 유의하게 증가하는 것으로 보고하기도 하였다.³³⁷ 따라서 1a단계에서도 면밀한 신기능 추적과 위험 인자 관리가 중요하며, 1b단계는 고위험군으로 인지하여 보다 적극적인 초기 조치 및 모니터링을 시행할 필요가 있다.

이러한 일차적 치료에도 불구하고 신기능이 회복되지 않고 급성신손상 2, 3단계로 악화되는 경우, 또는 급성신손상 2, 3단계로 내원한 경우에는 이뇨제를 중단하고 20-25% 알부민(1 g/kg/day)을 1-2일간 투여하여야 한다. 패혈증 등 일반 중환자

상황에서 초기 소생에는 결정질 수액이 신기능 악화를 유의미하게 감소시켰다는 근거가 있어, 임상 상황(패혈증 동반 여부, 폐부종 위험, 알부민 접근성 및 금기)에 따라 결정질 수액 투여를 고려할 수 있다. 유효 혈장량이 부족한 경우 적절한 보충 후 대개 1-2일 내 신기능이 호전되므로,³³⁸ 1-2일간 유효 혈장량 보충에 치료반응이 없고 간신증후군에 해당한다면 알부민과 함께 terlipressin과 같은 혈관수축제를 병용 투여하여야 한다.^{6,35,110,191,339}



Definition of AKI*

- Increase in serum creatinine (sCr) by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours
- Increase in sCr to ≥ 1.5 times baseline within the prior 7 days
- Hour urine volume ≤ 0.5 mL/kgat least 6 hours

Risk factors management**

- Correct precipitating factors
- Review medication and withdraw or adjust dose
- Avoid further injury

그림 2. 급성신손상의 치료 알고리즘. LT, liver transplantation.

2) 약물 치료

(1) 알부민

알부민은 정상 혈장 단백질의 약 60%를 차지하며, 음전하를 띠고 있어 나트륨 이온과 결합함으로써 수분을 끌어당기는 교질삼투압(oncotic pressure)을 형성하는 주요 인자로 작용한다.³⁴⁰ 따라서 알부민 투여에 대한 반응은 급성신손상이 유효 혈장량 부족과 연관되어 있는지를 평가하는 데 있어 유용한 지표가 될 수 있다.^{191,332,341} 또한 알부민은 free cysteine moiety (Cys-34)를 보유하고 있어, 항산화 작용과 유해 라디칼 소거 특성(scavenging properties)을 나타내며, 전염증성 사이토카인, 세균 유래 산물(bacterial products), 활성산소 등과 결합하여 이를 중화하고 제거하는 기능을 가지고 있다.³⁴² 알부민 투여는 간경변증의 급성 비대상성 악화에 동반된 급성신손상 환자에서 신혈류를 개선시키며, 이는 이차적으로 향진된 교감신경계를 완화시키는 효과를 나타낸다.³⁴³ 간경변증 환자에서 발생한 급성신손상이 간신증후군에 합당한 경우, 간신증후군의 치료로서 terlipressin 등의 혈관수축제와 함께 20-25% 알부민(20-40 g/day) 투여가 권장된다. 알부민 단독 치료로는 간신증후군의 호전을 기대하기 어렵지만,^{339,344} 앞서 언급한 항염증 및 항산화 효과, 면역반응 조절, 내피세포 안정화, 신혈류 개선 등의 효과를 통해 혈관수축제의 치료 효과를 증강시킬 수 있다.

알부민 투여는 급성신손상 및 간신증후군의 중요한 치료 전략이나, 투여 과정에서 발생할 수 있는 부작용에 대한 세심한 관찰이 필요하다. 가장 흔한 부작용은 체액 및 순환 과부하로, 혈관 내 용적이 급격히 증가하면서 폐부종, 말초부종이 나타날 수 있으며, 특히 심부전이나 기저 폐질환이 있는 환자에서는 이러한 위험이 더욱 높아 주의하여야 한다. 드물게 발열, 발진, 오한 등 알레르기 반응이 나타날 수 있고, 심한 경우 아나필락시스와 같은 중증 과민반응으로 진행할 수 있어 투여 중 환자

상태를 면밀히 모니터링하는 것이 좋다. 따라서 알부민 투여 시에는 환자의 체액 상태(volume status)에 따라 투여량을 조절해야 하며, 폐부종 또는 체액 과다(fluid overload) 소견이 있는 경우에는 알부민 투여 중단을 고려한다.

(2) 혈관수축제(vasoconstrictors)

① Terlipressin

Vasopressin 유도체인 terlipressin은 혈관 평활근 세포에 존재하는 V1 vasopressin 수용체에 결합하여 혈관 수축을 유발한다.³⁴⁵ Terlipressin은 간경변증 환자에서 확장되어 있는 내장 혈관을 선택적으로 수축시킴으로써 그 혈류를 주요 장기로 재분배시키며, 이로 인해 보상성으로 향진되어 있던 교감신경계 활성을 완화시키고 신혈류 및 관류를 개선한다.³⁴⁶

전향적 무작위 대조 연구들에 따르면, terlipressin과 알부민의 병합요법은 신기능을 유의하게 개선하였으며, 간신증후군의 회복률을 약 24-27%로 보고하였다.^{344,347} 간신증후군 환자 300명을 대상으로 terlipressin과 알부민 병합요법과 알부민 단독요법을 비교한 CONFIRM study에서는 terlipressin 병용군에서 간신증후군의 회복률이 알부민 단독군 대비 유의하게 높아(32% vs. 17%; $P=0.006$), 병합요법의 임상적 유용성을 다시 한번 입증하였다.³³⁹ 그러나 terlipressin과 알부민 병합요법의 생존율 개선 효과에 있어서는 연구마다 상이한 결과를 보이고 있다. 여러 무작위 대조 연구를 분석한 일부 체계적 문헌고찰에서는 terlipressin과 알부민 병합요법의 유의한 생존율 개선이 확인되지 않았으나,^{348,349} 다른 메타분석에서는 단기 사망률 감소와 연관된 경향을 보여 생존율 개선 가능성이 제시되었다.^{350,351}

간신증후군의 치료에 있어서 terlipressin의 적절한 용량이나 사용 기간에 관한 연구는 부족하다. 일반적으로 terlipressin 투여는 1.0-2.0 mg을 6시간마다 정맥주사하며, 24시간 간격으로 평가하여 sCr이 25% 감소하지 않으면 최대 2 mg/회

까지 증량한다. 지속 주입(continuous infusion)의 권장 초기 용량은 2 mg/day (0.08 mg/hour)이며, 치료반응(혈청 Cr 감소, 소변량 증가 등)을 24시간 간격으로 평가하여 최대 12 mg/day (0.5 mg/hour)까지 증량할 수 있다(표 10).

Terlipressin의 이상반응은 30% 정도까지 보고되고 있으며, 복통 및 설사와 같은 위장관계 부작용 외에도, 말단 허혈, 저나트륨혈증, 부정맥과 같은 심각한 부작용도 드물게 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다.³⁵² 허혈성 부작용을 감소시키기 위한 전략으로 terlipressin 일시 투여(bolus dose)와 지속 주입(continuous infusion)을 비교한 연구에서 이상반응 발생률은 각각 62%와 35%로 지속 주입군에서 유의하게 낮았으며, terlipressin의 총 투여 용량 또한 지속 주입군에서 더 적은 것으로 나타났다. 반면, 치료반응률은 각각 65%와 76%로 두 군 간 유의한 차이는 없었다.³⁵³

치료반응은 급성신손상 단계의 변화를 기준으로 정의한다. 급성신손상 단계의 하강이 없는 경우를 무반응으로, 단계가 하강하였으나 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 0.3 mg/dL 이상 상승한 상태를 부분반응으로, 단계가 하강하고 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 0.3 mg/dL 이내로 회복한 경우를 완전반응으로 정의한다(표 11). Terlipressin 치료반응의 예측은 임상적으로 중요하다. 간신증후군 회복을 예측하는

표 10. 간신증후군 환자에서 치료반응 및 부작용에 따른 terlipressin 용량 조절 및 중단 기준

Terlipressin 용량 조절

초기 1 mg, 6시간 간격으로 시작하여 치료반응에 따라 최대 2 mg, 6시간 간격으로 증량
지속 주입(continuous infusion)의 경우 2 mg/day로 시작하여 치료반응에 따라 최대 12 mg/day
까지 증량

Terlipressin 중단 기준

혈청 크레아티닌 수치가 기저치에서 0.3 mg/dL 이내로 회복된 경우
전체 치료 기간이 총 14일에 도달한 경우
최대 용량으로 48-72시간 치료하였음에도 혈청 크레아티닌 수치의 호전이 없는 경우
중대한 이상반응(말초 허혈, 심근 허혈, 부정맥, 폐부종 등)의 발생
신대체요법 또는 간이식이 시행된 경우

인자는 치료 전 international normalized ratio (INR), model for end-stage liver disease (MELD) 점수, sCr이 낮은 경우였고, terlipressin 투여 후 평균동맥압 상승 또한 치료반응을 예측하는 중요한 인자였다.^{344,347,354} 혈청 크레아티닌 수치가 기저치에서 0.3 mg/dL 이내로 회복되거나(완전반응) 전체 치료 기간이 총 14일에 도달한 경우 terlipressin 투여를 종결한다. 또한 최대 용량으로 48-72시간 치료하였음에도 혈청 크레아티닌 수치의 호전이 없는 경우(무반응) terlipressin 투여 중단을 고려하며, 중대한 이상반응(말초 허혈, 심근 허혈, 부정맥, 폐부종 등)이 발생하거나 신대체요법 또는 간이식이 시행된 경우 terlipressin 투여를 중단한다(표 10).¹¹⁰ Terlipressin 투여를 중단한 후에는 약 5-20%의 환자에서 간신증후군의 재발이 보고되어, 임상 경과를 면밀히 관찰하는 것이 필요하다.³⁵¹

(3) 기타 약물 치료

전신 혈관수축제인 norepinephrine은 평균동맥압을 상승시켜 신장 관류압을 개선하는 효과를 나타낸다.³⁵⁵ 간신증후군에 대한 norepinephrine과 terlipressin의 무작위 대조 연구를 분석한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 따르면 간신증후군 회복률, 단기 생존율에 있어 두 약제 간 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나,^{356,357} 이상반응 발생률은 norepinephrine에서 유의하게 낮았다(RR, 0.36; 95% CI, 0.15-0.83).³⁵⁷ 또한 norepinephrine과 알부민의 병합요법은 midodrine, octreotide, 알부민 병합요법에 비해 더 우수한 치료 효과를 보이는 것으로 보고되어,³⁵¹ terlipressin이

표 11. 간신증후군 환자에서의 치료반응 정의

무반응	급성신손상 단계 하강 소견 없음
부분반응	급성신손상 단계가 하강하고 sCr은 기저치에 비해 0.3 mg/dL 이상 상승된 상태
완전반응	급성신손상 단계가 하강하고 sCr은 기저치에 비해 0.3 mg/dL 이내로 회복한 경우

sCr, serum creatinine.

승인되지 않은 지역에서 norepinephrine이 간신증후군 치료의 대안으로 권고되어 왔다. Norepinephrine의 경우 투여 중 심혈관계 모니터링이 필요한 경우가 많아 중환자실 환경에서의 사용이 권장된다. 따라서 terlipressin 사용이 가능한 우리나라와 같은 지역에서는 일차 치료제로 우선 고려되지는 않으며, terlipressin을 투여할 수 없는 경우 대안으로 권고할 수 있다. Norepinephrine은 시간당 0.5-3.0 mg의 속도로 지속 주입하며, 평균동맥압 약 10 mmHg 상승을 목표로 4시간 간격으로 용량을 조절한다.¹¹⁰

Midodrine은 alpha-adrenergic 효과를 통해 평균동맥압을 상승시키는 작용을 한다.³⁵⁸ 비특이적 내장혈관수축제인 octreotide 및 알부민과의 병합요법은 간신증후군 환자에서 신기능을 유의하게 호전시켰으며,^{359,360} 일부 연구에서는 비치료군에 비해 유의한 생존율 향상을 보였다.^{359,360} 그러나 무작위 대조군 연구에서 terlipressin과 알부민 병합요법에 비해 신기능 개선 효과가 낮은 것으로 보고되었으며,³⁶¹ 체계적 문헌고찰에서도 terlipressin 요법이 midodrine과 octreotide 병합요법에 비해 간신증후군 회복에 유의하게 우월한 효과를 보였다(OR, 10.0; 95% CI, 1.5-50.0).³⁵¹ 따라서 terlipressin이나 norepinephrine이 사용 가능한 지역에서는 midodrine과 octreotide 병합요법을 간신증후군의 일차 치료제로 고려하지 않으며, 두 약제를 모두 사용할 수 없는 환경에서는 midodrine, octreotide 및 알부민의 병용 투여를 대안으로 사용할 수 있다. Midodrine은 7.5-15 mg을 하루 세 번 경구 투여하며, 평균동맥압 15 mmHg 상승을 목표로 조절한다. Octreotide는 100-200 µg을 하루 세 번 피하 주사한다.³⁶²

3) 비약물적 치료

(1) 경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)

간신증후군 환자에서 TIPS는 문맥압 감소를 통해 신혈류를 개선함으로써

간신증후군 회복을 기대할 수 있으며, 선별된 환자군에서는 생존율 향상 효과가 보고되었다. 2018년 발표된 체계적 문헌고찰에 따르면, 간신증후군에서 TIPS 후 93%에서 신기능 호전이 확인되었고 단기 생존율이 향상되었으나, 49% 환자에서 간성뇌증이 발생하였다.³⁶³ 최근 종설과 코크란 검토에 따르면 무작위 시험 근거는 제한적이지만, 관찰 연구와 전향적 코호트 연구에서는 TIPS가 신기능 호전과 이식까지의 가교(bridge) 역할을 할 수 있음을 뒷받침하는 결과를 제시하였다.^{364,365} 이에 따라 불응성 복수와 동반된 간신증후군, 중증 심폐기능 저하나 진행성 간부전이 없는 경우 간신증후군의 치료로 TIPS를 선택적으로 고려할 수 있다.

본 진료 가이드라인 개정위원회에서는 간신증후군 환자에서 TIPS의 효과에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(별첨 9). 총 16개 연구, 206,058명의 환자가 포함되었으며, 이 중 TIPS군은 6,557명, 비TIPS군은 199,501명이었다. 분석 결과, TIPS군은 혈청 Cr 평균 1.07 mg/dL 감소, 일일 소변량 약 1,000 mL/day 증가 등 신기능 호전에 기여하였다. 또한 TIPS군에서 입원 중 사망률은 대조군에 비해 약 50% 감소하였으며(OR, 0.50; 95% CI, 0.33-0.77), 생존율의 경우 3개월 85%, 6개월 77%, 12개월 59%로 확인되었다. 이러한 결과를 종합할 때, 간신증후군 환자에서 TIPS는 신기능 회복 및 생존 향상에 유의한 이점을 보이는 치료 옵션으로 고려될 수 있다.

다만 TIPS는 간성뇌증의 발생 위험을 증가시키고, 전신 동맥 확장을 유도하여 전신 혈압을 저하시킬 수 있으며, 이로 인해 신장 관류압이 감소되어 오히려 신기능이 악화될 이론적인 가능성이 존재하고, TIPS의 효용을 보고한 대부분의 연구는 비교적 간기능이 보존된 잘 선별된 환자군을 대상으로 수행되었기 때문에 해석 및 적용에 주의를 요한다.^{366,367} 특히 전신 감염, 중증 간성뇌증, 중증 폐고혈압/심부전, 고빌리루빈혈증, MELD 점수가 높은 경우 등 고위험군에서는 TIPS 시술을 신중히 고려해야 하며 일반적으로 권장되지 않는다.

(2) 신대체요법(renal replacement therapy)

약물 치료에도 불구하고 간경변증 환자에서 요독 증상, 체액 과다, 불응성 고칼륨혈증 및 대사성 산증 등을 보이면 신대체요법(renal replacement therapy, RRT) 시행을 고려할 수 있다. 유효 혈장량 부족, 혈액학적 불안정, 출혈 위험 등으로 인해 간헐적 혈액투석(intermittent hemodialysis)의 시행이 어려운 경우, 지속적인 신대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 고려해 볼 수 있다. 급성신손상을 동반한 간이식 대기자 102명을 대상으로 CRRT를 포함한 신대체요법을 시행한 연구에 따르면, 약 30%의 환자가 간이식을 받거나 임상 경과가 호전된 것으로 보고되었다.³⁶⁸ 이러한 결과는 비대상성 간경변증 환자에서 신대체요법이 간이식 전의 가교 치료(bridge therapy)로서 일정 부분 유용할 수 있음을 시사한다. 다만, 신대체요법은 간신증후군 자체를 근본적으로 회복시키는 치료법은 아니며, 간이식을 전제로 하지 않는 경우 생존 향상 효과는 제한적이다.³⁶⁹

4) 간이식

간신증후군의 치료에 있어 유일하게 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이다.^{6,35,191} 그러나 이식 전 신기능의 저하는 이식 후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.^{274,370} 간이식 후 신기능의 회복은 약 50-75%에서 나타나는 것으로 알려져 있다.^{371,372} 간이식 전 신기능 저하의 지속 기간은 이식 후 신기능 회복을 예측하는 데 있어 중요한 인자로, 이식 전 14일 이상 신대체요법을 받은 경우에는 신기능 회복 가능성이 현저하게 낮아지는 것으로 보고되었으며, 특히 신대체요법 시행이 하루 연장될 때마다 신기능 비회복의 위험이 약 6%씩 증가하는 것으로 알려져 있다.³⁷² 이는 장기간의 허혈로 인한 신장의 구조적 변화와 관련 있는 것으로 추정되며, 최근에는 간이식 전 4주 이상 신대체요법을 시행받은 경우 간신동시이식(simultaneous liver-kidney transplantation)을 고려할 것을

권고하고 있다.³⁷³ 간이식 후 신기능이 회복된 환자의 예후는 양호하며, 6개월에서 1년 사이의 생존율이 90% 이상인 것으로 보고되고 있다.^{372,374} 이러한 생존율은 이식 전 간신증후군에 대한 약물 치료를 받았는지 여부와는 유의한 관련이 없었다. 이식 후 신기능이 회복되지 못한 경우에는 1년 생존율이 60%까지 감소하므로,³⁷² 간신증후군 환자가 약물 치료에 반응하지 않을 때는 가능한 조기에 간이식을 해야 한다. 간이식 후 신기능 회복에 있어 사체 간이식과 생체 간이식 간에는 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.

5) 예방

간경변증 환자에서 신기능 저하를 예방하기 위해서는 유효 혈장량의 감소를 방지하고 혈관확장을 억제하여야 한다. 유효 혈장량의 감소를 방지하기 위해서는 이뇨제를 신중하게 사용해야 하며, 비흡수성 이당류(예: lactulose)의 과도한 투여로 인한 설사를 방지하기 위해 용량 조절이 필요하다. 또한, 급성 세뇨관 괴사를 예방하기 위해 aminoglycoside계 항생제나 NSAIDs 사용을 피하는 것이 좋다.³⁷⁵ 비선택적 베타차단제(non-selective beta-blockers, NSBB)의 경우 높은 용량 또는 진행된 간부전·순환부전 상태에서는 심박출량과 신관류를 저하시켜 신기능 악화를 유발할 수 있으므로, 환자의 혈액학 상태, 신기능, 전해질 상태를 정기적으로 평가하면서 투여를 개별화해야 한다.

대량복수천자 후 알부민 투여는 신기능의 저하를 예방하는 데 도움이 된다.³⁷⁶ 또한 자발성 세균성 복막염이 동반된 간경변증 환자에서도 알부민 투여는 간신증후군의 발생 위험을 감소시키는 것으로 알려져 있다(별첨 6).^{99,377}

Rifaximin을 장기 투여받은 환자 88명을 대조군과 비교한 연구 및 rifaximin을 장기 투여받은 23명을 46명의 대조군과 비교한 연구에서, rifaximin은 복수를 동반한 간경변증 환자에서 급성신손상과 간신증후군의 발생을 감소시킬 수 있다고

보고되었다.^{250,378} 그러나 간성뇌증 치료에 대한 lactulose 단독요법과 lactulose 및 rifaximin 병합요법을 비교하는 이중맹검 무작위 대조 연구에서는 lactulose 및 rifaximin 병합군이 lactulose 단독 치료군에 비해 간성뇌증의 호전 및 사망률 감소에 효과적이었으나 간신증후군 발생에는 영향을 주지 못했다.³⁷⁹

6) 향후 연구가 필요한 분야

간경변증 환자의 급성신손상 및 간신증후군에 대한 이해와 치료 전략이 발전하였음에도 불구하고, 여전히 해결되지 않은 임상적 공백이 존재한다.

Terlipressin과 알부민 병합요법은 현재 표준 치료로 권장되고 있으나, 적정 용량, 치료 기간, 중단 기준에 대한 근거는 제한적이며, 생존율 개선 효과는 연구마다 상이하다. 또한 여러 치료반응 예측 인자가 제시되었으나, 이를 기반으로 한 통합 예측 모델은 확립되어 있지 않다.

TIPS는 기존 연구에서 신기능 개선 및 단기 생존율 향상에 기여할 가능성이 제시되었고, 본 가이드라인 개정위원회에서 시행한 체계적 문헌고찰에서도 유사한 결과가 도출되었다. 그러나 대부분 후향적 연구에 기반하고 있어 선택 편향의 가능성이 있으며, 표준화된 적응증 확립을 위한 추가 근거가 필요하다.

따라서 향후 연구는 약물 치료 알고리즘의 최적화, 치료 반응 예측 모델의 개발 및 검증, TIPS의 표준화된 적응증 확립에 초점을 맞추어야 한다.

권고사항

1. 간신증후군에서 terlipressin과 알부민을 병용 투여하며, 가능한 경우 조기 간이식을 위한 평가 및 준비를 시행한다. (A1)
2. 간신증후군에서 신기능 회복을 위해 TIPS 시술을 선택적으로 고려할 수 있다. (B2)

간경변증 복수의 기타 합병증



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 간경변증 흉수

문맥압항진증이 동반된 환자에서 심폐 또는 흉막질환 없이 흉막 공간에 누출성 흉수(transudative pleural effusion)가 누적되는 것을 의미하며, 간경변증 환자의 약 5-10%에서 발생한다.³⁸⁰

1) 발생 기전

간경변증 흉수는 흉강 내 음압으로 복강에서 복수가 횡격막의 작은 틈을 통해서 흉강으로 이동하여 발생한다.³⁸¹ 횡격막 결손의 크기는 1 cm 미만으로 대부분 우측 횡격막에 발생하며,³⁸² 간경변증에서의 영양부족이 횡격막 근육을 얇게 하여 결손이 생기는 것으로 알려져 있다.³⁸³

2) 증상

간경변증 흉수는 우측이 약 60-80%, 좌측이 약 12-17%, 그리고 양측에서 약 8-24%로, 주로 우측에서 발생하며, 약 9%에서는 복수가 발견되지 않은 상태에서 발생하기도 한다.^{384,385} 혈청-흉수 알부민 차(serum-pleural fluid albumin

gradient, SPAG) ≤ 1.1 g/dL 또는 복수 동반 없이 좌측에만 흉수가 있는 경우에는 감염증, 결핵, 암, 췌장염 또는 심폐질환 등 다른 원인을 고려해야 한다.³⁸⁶ 무증상의 환자에서 우연히 발견되는 경우도 있으나, 흉강은 제한된 공간이라서 복강보다 적은 용량인 500 mL 미만의 흉수에서도 증상이 발생할 수 있으며, 기침, 호흡곤란, 흉부 불편감, 저산소증 등의 증상이 발생하며 심한 경우에는 호흡부전이 발생할 수 있다.³⁸³ 흉수량, 흉수 누적 속도 그리고 다른 심폐질환 유무에 따라 증상은 달라질 수 있다.³⁸⁷

3) 진단

흉수의 유무는 초음파, 흉부 방사선촬영 등 영상검사를 통해 확인할 수 있으며, 흉수의 첫 진단 시에는 흉수천자를 시행한다. 흉수천자를 통해 흉수의 원인을 파악하고 감염 여부를 확인하며, 증상을 완화시킬 수 있다. 간경변증 흉수는 1) SPAG 1.1 g/dL 초과, 2) 흉수 총 단백질 2.5 g/dL 미만 또는 흉수/혈청 총 단백질 비 0.5 미만, 3) 흉수/혈청 LDH 비 0.6 미만, 4) PMN 250 cells/mm³ 미만인 경우에 진단을 내릴 수 있다.³⁸⁵

자발성 세균성 농흉(spontaneous bacterial empyema)은 간경변증 흉수의 심각한 감염증으로 신속한 항생제 치료가 필요하므로, 흉수 감염이 의심되는 경우에 진단적 흉수천자는 필수적이다. 자발성 세균성 농흉의 진단은 흉부 영상에서 폐렴이 없으면서, 흉수천자에서 세균배양과 함께 PMN 250/mm³ 초과이거나, 세균배양은 음성이라도 PMN 500/mm³ 초과일 경우에 진단할 수 있다.^{388,389} 자발성 세균성 농흉의 증상은 발열과 흉통에서부터 간성뇌증의 악화와 신기능의 저하까지 다양하며, 자발성 세균성 농흉에서 흔히 배양되는 균주는 자발성 세균성 복막염의 균주와 유사하다.^{390,391} 자발성 세균성 농흉은 간경변증 흉수 환자의 10~26%에서 발생하며, 자발성 세균성 농흉의 50%는 자발성 세균성 복막염과 관련이 있으나, 나머지는 자발성 세균성 복막염과 관계없이 발생한다.³⁹²

4) 치료

간경변증 흉수의 발생은 비대상성 간부전으로의 진행을 의미하며 간이식을 고려해야 한다.^{393,394} 일차적인 치료로는 일반적인 복수의 조절과 동일하게 염분 제한과 이뇨제를 투여하며, 호흡곤란이 심한 경우에는 치료적 흉수천자를 시행한다. 흉수천자 중에 증상이 없고 호기말 흉강압(end-expiratory pleural pressure)이 20 cmH₂O 미만이라면 많은 양의 흉수도 안전하게 제거할 수 있다고 보고되지만,³⁹⁵ 재팽창 폐부종(reexpansion pulmonary edema)의 위험을 낮추기 위해서 흉수는 보통 하루에 1-1.5 L 미만으로 배액하는 것이 권고된다. 하지만 간경변증 흉수에서 적절한 흉수 배액량이나 배액 속도 및 주기 등에 대한 자료가 부족한 실정이므로 환자의 증상과 상태에 맞추어 결정할 필요가 있다.^{396,397} 반복적인 흉수천자는 감염, 출혈, 그리고 단백질 손실을 증가시킬 수 있으므로 유의해야 한다.³⁹⁸ 조절되지 않는 간경변증 흉수의 경우에 이차적 치료로서 TIPS가 가장 흔히 시행되며 70-80%에서 효과를 보인다.³⁹⁹⁻⁴⁰⁴ 그러나 심한 간기능 저하, 조절되지 않는 간성뇌증, 우측 심부전, 폐고혈압, 완전(complete) 간문맥 혈전증, 교정되지 않는 응고장애, 조절되지 않는 전신 감염증, 간내 종괴로 인해 기술적으로 시행이 어려운 경우에는 일반적으로 금기이며,⁴⁰⁵ 60세 이상, Child-Pugh class C, TIPS 전 MELD score >15-25, sCr >2 mg/dL, 패혈증 등이 동반된 경우 TIPS 시행 후 불량한 예후를 보일 수 있으므로 TIPS 시행에 앞서 간이식에 대한 고려가 우선적으로 필요하다.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ 또한 TIPS 시행 후 흉수 호전이 없는 경우에는 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으므로 이러한 환자군에서는 간이식에 대한 적극적 고려가 필요하다.⁴⁰² 횡격막 결손 부위에 대해 수술적 봉합을 통해 복강에서 흉강으로 복수가 이동하는 것을 직접적으로 차단할 수 있으나, 수술적 봉합을 시행한 63명에 대한 연구에서 잔여 간기능이 불량한 비대상성 간경변(Child-Pugh class C) 환자에서 20개월 생존율은 53%로, Child-Pugh class A 또는 B 환자군의 생존율(80-85%)에 비해 현저히 낮은 결과를 보였다.⁴⁰⁹ 따라서

TIPS가 불가능하거나 실패한 경우, 잔여 간기능이 보존되어 있다면 선택적으로 수술적 봉합을 고려해 볼 수 있다.⁴¹⁰ 유치 흉막카테터(indwelling pleural catheter)는 28-47%에서 흉수의 호전을 기대할 수 있어 간이식, TIPS, 수술적 치료가 불가능한 경우 고려해 볼 수 있으나, 흉막 감염과 같은 시술 관련 합병증이나 지속적인 체액 배액으로 인한 부작용이 30.4-35.5%에서 발생할 수 있으므로 유의해야 한다.⁴¹¹⁻⁴¹⁴ 흉막유착술(pleurodesis)은 흉수 조절률이 65.4% 정도로 보고되고 있으나 TIPS보다 효과가 낮으며, 시술 후의 폐렴, 기흉, 누공, 농흉과 같은 합병증이 82%에서 발생할 수 있으며, 시술 관련 사망률도 45.5%까지 보고되어 있어 TIPS나 수술을 시행하기 어려운 경우에만 제한적으로 고려해 볼 수 있다.⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ 흉관(chest tube) 삽입은 간경변증 흉수에서 심한 체액과 단백질의 손실과 함께 농흉, 혈흉, 기흉 그리고 간신증후군을 포함한 심각한 합병증을 유발할 수 있으므로 간경변증 흉수에서 주의를 요하며,⁴¹⁸⁻⁴²⁰ 자발성 세균성 농흉의 경우에도 가슴관 삽입은 피하도록 한다.⁴²¹

간이식과 TIPS 시행이 어려운 환자에서 실제 임상에서 적용할 수 있는 치료 방법이 제한적이므로 경피적 돼지꼬리형 카테터(pigtail catheter) 삽입을 통해 흉수를 간헐적으로 배액하거나, 필요에 따라서 반복적으로 흉수천자를 시행함으로써 흉수 조절을 시도해볼 수 있으나, 환자의 개별적 상태에 따라 고려해야 하며, 향후 추가적인 연구 결과가 필요하다.⁴²²⁻⁴²⁵

5) 향후 연구가 필요한 분야

간경변증 흉수 환자는 대부분 잔여 간기능이 저하되어 있으며, 근본적인 치료는 간이식이지만 공여자 부족으로 인해 실제 적용에는 한계가 많다. TIPS 시술 또한 간기능이 불량한 환자에서는 예후 개선 효과가 미미한 것으로 알려져 있다. 최근 발표된 연구에서는 유치 흉막카테터가 간이식이나 TIPS가 불가능한 경우 대체 치료 옵션으로 고려될 수 있음을 제시하였으나, 국내에서는 아직 도입되지 않았고 관련

임상 연구도 부족한 상황이다. 현재 실제 임상에서는 돼지꼬리형(pigtail) 카테터 삽입 또는 반복적 흉수천자가 주로 시행되고 있으나, 이들 치료법의 효율성과 안전성을 평가하기 위한 전향적 및 대규모 연구가 필요하다.

권고사항

1. 간경변증 흉수의 일차적 치료는 염분 제한과 이뇨제 투여이다. (B1)
2. 조절되지 않는 간경변증 흉수의 치료를 위해 TIPS를 시행할 수 있으며, (B2) 궁극적으로 간이식을 고려해야 한다. (A1)

2. 간경변증과 복수가 동반된 환자에서의 복부 탈장

배꼽, 서혜부, 대퇴부 등을 통한 복부 탈장은 간경변증과 복수가 있는 환자에서 흔하고, 특히 배꼽 탈장은 20%까지 관찰된다.⁴²⁶ 복수로 인해 증가한 복압과 약해진 복부 근육 그리고 부족한 영양 공급 등이 탈장의 발생에 기여한다. 탈장은 복수를 조절하여 복강 내 압력을 낮추어 예방할 수 있으며 무엇보다도 복수의 조절이 복압을 낮추는 데 중요하다. 배꼽 탈장의 치료를 위해서 환자는 적절한 복대 착용이 도움이 될 수 있으며, 기침 등 배에 힘이 들어가는 상황에서는 복부 탈장을 방지하기 위해서 탈장 부위를 손으로 압박하는 방법이 권고된다.

대량복수천자나 복강-정맥 단락술, 혹은 TIPS 등으로 탈장낭 내 복수가 빠르게 감소할 때 대장이나 장간막이 탈장에 존재하면 탈장링에 갇혀 감돈(incarceration)이 발생할 수 있으며,^{427,428} 도수 정복이 되지 않을 경우 장이 괴사되거나 천공될 수 있으므로 응급 수술의 대상이 된다. 따라서 탈장 환자는 복통이 발생하였을 때, 감돈의 가능성을 인지하고 있어야 한다.

간이식이 예정된 환자는 이식과 함께 혹은 그 이후에 탈장 수술을 받아야 한다.⁴²⁹ 간이식 대상이 아닌 환자의 경우에는 수술의 위험과 이득을 따져서 신중히 결정해야 한다.⁴³⁰⁻⁴³² 도수 정복이 되지 않는 감돈된 탈장의 경우 간기능이 나쁜 환자에서도 응급 수술의 대상이 되며,⁴³³ 간기능이 상대적으로 좋은 경우에는 삶의 질 개선을 위해 감돈되지 않은 탈장에 대해서도 수술적인 치료를 고려할 수 있다.⁴³⁴ 복수를 동반한 778명의 간경변증 환자에서 배꼽 탈장 수술을 받은 결과를 분석한 연구에서, 수술 후 합병증이 발생할 확률이 MELD <10: 15%, MELD 10-19: 20%, MELD 20-29: 42%, MELD >30: 100%로 보고하였으며,⁴³⁵ 다른 연구들에서도 MELD(또는 MELD-Na) 10-15 이상인 경우나, Child-Pugh score 7 이상인 경우, 탈장 수술 후 사망률이 증가하는 것을 확인하였다.⁴³⁶⁻⁴³⁸

탈장 수술 전 복수가 있는 환자의 경우 수술 후 73%까지 탈장이 재발할 수 있고,^{439,440} 수술 후 30일 합병증 발생률이 복수가 없는 환자에 비해 19% vs. 4% ($P<0.001$)로 유의하게 높기 때문에, 수술 전 복수의 조절이 매우 중요하다.⁴³⁵ 또한 복수 조절이 불충분한 상태에서 감돈이 없는 탈장에 대한 응급 수술은 높은 사망률과 합병증 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 권고되지 않는다. 반면에 수술적 처치 없이 경과를 지켜보기만 하는 경우(wait and see), 탈장 감돈, 감염, 피부 괴사, 복수 누출을 동반한 배꼽탈장 파열, 내장 탈출(evisceration), 복막염 등이 발생할 수 있기 때문에, 충분한 복수 조절이 이루어진다면, 계획적으로 탈장 수술(elective surgery)을 시행하는 것이 권고된다.^{439,441-443}

따라서 탈장 수술 전 환자의 증상, 전신 및 영양 상태를 비롯하여 복수 조절 정도, 잔여 간기능 상태를 반영하여, 간이식을 고려하거나, TIPS 또는 탈장 수술을 시행하는 등의 다학제적 접근을 고려해야 한다.^{439,444} 모든 환자는 수술 후에는 탈장의 재발을 막기 위해서 하루 나트륨을 2,000 mg (염분 5 g)으로 제한하는 것이 추천되며, 나트륨이 다량 포함된 수액 치료를 최소화하여야 한다.

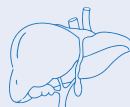
1) 향후 연구가 필요한 분야

복부 탈장은 주로 조절이 어려운 난치성 복수가 동반된 간경변증 환자에서 발생하며, 이들 환자는 잔여 간기능이 불량한 경우가 많아 수술적 치료의 위험이 높다. 이러한 환자군에서는 간이식을 제외하면 복부 탈장에 대한 근본적인 치료 방법이 매우 제한적이다. 따라서 향후 이 환자군을 대상으로 효율적이면서도 안전한 새로운 치료 전략의 개발이 필요하다.

권고사항

1. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 복수의 조절이 탈장의 발생 및 악화를 방지하는 데 중요하다. (B1)
2. 복수 조절이 잘 되고 잔여 간기능이 보존되는 경우 탈장 수술을 고려할 수 있다. (B1)

간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려사항



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 간경변증 및 문맥-정맥 단락 형성 시 약물 대사의 변화

약물은 간에서 지용성인 약물을 수용성인 물질로 변화시키는 대사를 통해 담즙이나 소변으로 배설되며, 이는 간 혈류량 변화와 간세포의 약물 대사 효소 활성화에 의해 결정된다. 간경변증 환자에서는 간의 내인성 청소율이 감소하고 간내 및 간의 문맥-정맥 단락으로 인하여 혈액학적 변화가 동반되며, 진행된 간경변증 환자에서 동반될 수 있는 저알부민혈증, 문맥압 항진 위병증, 복수, 부종, 신장 혈류량 감소 등에 의해 약제의 흡수, 분포, 생체이용률, 제거, cytochrome P450을 통한 약물 대사 등이 영향을 받으며 약력학 및 약동학적 변화가 발생한다.^{445,446} 게다가 약동학적 변화가 없는 경우에도 간경변증 환자에서 효과가 변화할 수 있는데, 예를 들어 furosemide의 경우 체내 농도의 변동이 없지만 복수를 동반한 간경변증 환자에서는 대조군에 비해 나트륨의 배설이 크게 감소되어 같은 혈중 농도에 대하여 충분한 이뇨 효과를 얻지 못할 수 있다.⁴⁴⁷

문맥-정맥 단락이 형성되어 있거나 문맥압항진증 개선을 위해 TIPS 등을 시행하는 경우 문맥 혈류가 간을 통과하지 않고 바로 전신순환으로 이어지므로,

초회통과 효과(first-pass effect)가 저해되어 약물의 생체이용률이 증가하게 된다.^{448,449} 따라서 이러한 환자들에게 간 대사 비율(hepatic extraction ratio)이 높은 경구 약제를 투여하는 경우 용량을 감량해야 한다. 또한, 인위적 단락이 형성된 간경변증에서 약제에 의한 QT 연장이 저명하며 이는 치명적인 부정맥을 유발할 수 있으므로 경구 quinolone 제제와 같이 QT 연장 가능성이 있는 약제를 사용할 때 주의해야 한다.^{448,450}

결론적으로, 간경변증 환자에서는 약물 또는 그 대사산물의 제거가 상대적으로 느려지며 반감기가 길어지고 약물 농도가 증가하는 등으로 인해 기대했던 약물 효과의 변화 및 부작용 발생 가능성이 상승한다. 하지만 사구체여과율과 같이 투여량 조절에 명확한 지표가 있는 신질환 환자와 달리, 간질환 환자에서는 하나의 지표만 의존하여 약물 투여량을 조절할 수 없다는 어려움이 있다. 따라서, 간경변증 환자의 간기능에 따른 약물 대사의 변화를 이해하여 필요한 약물을 개별적으로 적절하게 투여해야 한다.

2. 아세트아미노펜(acetaminophen, AAP)

AAP은 잠재적인 내인성 간독소(intrinsic hepatotoxin)이며, 간세포 내 대사를 방해하거나 세포막의 온전성(integrity)을 교란하는 간접적 또는 교란성 간독소이고, 드물게 특이반응(idiosyncrasy)에 의한 간독성을 유발하기도 한다.^{451,452} 하루 권장량인 4 g 미만을 사용할 경우 간독성은 드물지만,⁴⁵³ 치료 용량의 범위가 좁아서 허용치의 2배인 7-8 g 정도만으로도 간세포 괴사를 일으켜 간부전을 초래할 수 있으며, 간기능이 저하되어 있거나 만성 알코올 섭취와 같은 상황에서는 CYP2E1의 영향 및 글루타치온 결핍 등과 연관되어 그 이하의 용량에서도 간독성을 보여, 하루 4 g 이하를 투여하는 경우에도 심각한 간 손상 및 간부전을 일으켰다는 보고가

있다.^{454,455} 다만 AAP을 간경변증 환자에게 투여한 연구들에서는 대상성 간경변증 환자에 대해 14일 이내 단기적으로 하루 3-4 g 미만을 투여하는 경우에는 유의미한 간독성이 발생하지 않았고,⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸ 14일 이상 장기적으로 투여하더라도 하루 2 g 가량의 AAP 투여는 급성 비대상성 유발의 요인이 아니었다고 보고하였다.^{459,460} 이에 따라 간질환 환자에서 AAP의 투여량은 단기 투여 시 하루 4 g, 장기 투여 시 하루 3 g 이내, 간경변증 또는 만성 알코올 섭취가 동반된 경우 가급적 하루 2-3 g을 넘지 않도록 권장한다.⁴⁶¹

정리하면, 비대상성 간경변증을 포함한 간질환 환자에서 적절한 용량의 AAP은 사용할 수 있지만 간손상에 대한 감시가 필요하며, 간기능 저하가 심한 환자에서는 만성적 고용량 약제 사용은 권장되지 않는다.

3. 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

국내 간경변증 환자의 2012년도 기준 소염진통제 처방 현황을 분석한 연구에 따르면 NSAIDs는 AAP보다 더욱 빈번하게 처방되었다.⁴⁶² 그러나 간경변증 환자에서 NSAIDs는 cytochrome P450을 통한 약물 대사와 혈청 내 단백질 결합이 저하되어 혈중 농도가 증가할 수 있고,⁴⁶³ 직접적인 간독성뿐만 아니라 신기능 악화와 나트륨 배설 효과 감소에 따른 이뇨제 불응성 복수 및 부종을 유발하며,⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁶ 정맥류 및 궤양성 출혈의 위험을 2배가량 증가시키는 것으로 보고되어 투여 시 매우 주의해야 한다.⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹

선택적 NSAIDs인 celecoxib 역시 간경변증 환자에서의 안전성과 관련된 연구가 충분하지 않다. FDA 승인 당시 Child-Pugh B 환자에서 50% 감량, Child-Pugh C 환자에서는 사용하지 않도록 권장되었다. 복수를 동반한 9명의 간경변증

환자에서 celecoxib 200 mg을 5일간 투여한 한 임상시험 결과 유의미한 신기능 및 이뇨제반응 변화는 없었다고 보고했지만, 다른 파일럿 연구에서는 동일 용량 투여 시 9명 중 4명의 환자에서 20% 이상의 사구체여과율 감소를 보고하여 아직 안전성에 대한 근거가 부족하다.^{466,470} 간질환 환자에서 다른 NSAIDs와 celecoxib 사용을 비교한 메타분석 연구들에서는 위장관 보호에 유리하였으나 통증 조절 효과는 비슷했고 심혈관계 부작용이 유의하게 증가했다고 보고하여 사용에 주의가 필요함을 시사한다.^{471,472} 따라서 celecoxib 역시 비대상성 간경변증 환자에서 장기 투여 시 주의해야 한다.

4. 아편 유사체(opioids)

아편 유사체는 심한 통증 조절을 위해 사용할 수 있고 단독적으로 간독성을 유발하지 않지만 대부분 간에서 대사되므로 간기능이 저하된 환자에서 장폐색, 호흡억제, 강성뇌증과 같은 중대한 부작용 위험이 증가할 수 있다.⁴⁷³ Morphine과 oxycodone은 간경변증 및 간이식 대기자와 같은 간기능 저하 환자에서 반감기 및 생체이용률이 2-4배가량 증가하는 것으로 보고되었다.^{474,475} Fentanyl과 hydromorphone은 대상성 간경변증 환자에서 단회 투여 시 혈중 농도나 반감기의 변화가 뚜렷하지 않다고 보고되었지만 간기능 저하가 심한 환자에 대한 자료가 부족하며,^{453,476-478} 특히 지속성 제제나 경피제제는 약물의 흡수 및 효과 발현 정도를 예측하기 어렵다. 따라서 심한 통증 조절을 위해 강한 아편 유사제를 사용하는 경우 가급적 적은 양으로 투여를 시작하여, 치료반응 및 부작용 여부를 관찰하며 용량을 조절해야 한다.

비교적 약한 아편 유사체인 tramadol은 μ -opioid 수용체와 결합하며 세로토닌/노르에피네프린 재흡수를 억제하여 통증을 조절하며 호흡억제 효과가 작아 비교적

안전하게 사용할 수 있지만 간기능이 저하된 환자에서 반감기가 2배 이상 증가하므로 비대상성 간경변증 환자에서는 50 mg 이하를 12시간 간격으로 시작하는 것을 권장하며,⁴⁷⁹ 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항경련제 등과 병용 시 세로토닌증후군 및 독성 발생에 주의해야 한다.^{480,481}

5. 비선택적 베타차단제(non-selective beta-blocker, NSBB)

Carvedilol, propranolol, nadolol과 같은 NSBB는 심박출량 감소와 내장혈관 수축을 통한 문맥 혈류량 감소 등의 복합적 작용을 통해 문맥압항진증을 개선할 수 있어 정맥류 출혈의 예방을 위해 사용할 것이 권장되며,⁴⁸² 문맥압항진증이 동반된 대상성 간경변증에서 복수 및 식도정맥류 출혈과 같은 비대상성 합병증 발생을 예방하는 데 도움을 준다는 최근 연구들이 제시되고 있다.⁴⁸³⁻⁴⁸⁶ 다만 경구용 NSBB는 간에서 대사되는 약물이므로 생체이용률 증가에 따른 저혈압 또는 서맥 등의 우려가 있고, 복수를 동반한 비대상성 간경변증 환자에서 심장의 보상기능 약화, 저혈압 및 이로 인한 신기능 악화 등을 유발할 수 있어 수축기 혈압(>90 mmHg) 및 맥박(propranolol, 55-60회/분) 등의 감시 기준이 제시되어 있다.^{487,488}

복수가 동반된 간경변증 환자에서 propranolol을 80 mg/day 이내로, carvedilol을 6.25-12.5 mg/day 이내로 사용한 환자군에서는 예후에 악영향을 미치지 않고 생존이 개선되었지만,^{120,121,123-127,489-491} propranolol 160 mg/day, 또는 carvedilol 25 mg/day 이상 고용량 투여군에서는 오히려 생존을 악화시킨 것으로 보고되었다.^{121,125-127,489,490} 특히 난치성 복수를 동반한 간경변증 환자에서 propranolol을 사용한 두 전향적 연구에서는 중앙 생존 기간이 5개월로 대조군의 20개월보다 유의하게 짧았고 복수천자와 연관된 순환장애의 위험이 상승했다고 보고하였는데, 각각 propranolol 사용군의 47%와 70%에서 160 mg/day의

고용량을 사용하였다는 점을 고려해야 한다.^{487,492,493} 따라서 복수가 동반된 간경변증 환자에서 NSBB를 투여할 때에는 저용량으로 시작하여 저혈압, 순환장애, 신기능 악화 및 기타 부작용 등을 주기적으로 관찰하며 용량을 조절해야 한다.

6. 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 억제제

고혈압 약제인 RAAS 억제제는 기전상 간 혈류를 개선하여 간질환 환자에서 간문맥압을 개선시키고 간섬유화를 예방할 것으로 기대되었다.^{494,495} 하지만 과거 captopril을 이용한 무작위 배정 연구에서 복수가 동반된 환자에서 레닌의 활성도를 억제하지 못하고 오히려 이노제의 작용을 저해하며 저혈압과 신기능 악화를 유발하였기 때문에, 복수를 동반한 환자군에서는 오히려 RAAS 억제제를 사용하지 않도록 권장되어 왔다.^{496,497}

고혈압이 동반된 간경변증 환자 22,736명에 대한 메타분석 연구는 RAAS 억제제 사용군에서 유의하게 간 관련 합병증, 간세포암 발생 및 사망률의 위험이 줄었다고 보고하였고,⁴⁹⁸ 19개의 임상시험에 대한 메타분석 연구 역시 RAAS 억제제가 대조군에 비해 간문맥압을 유의하게 저하시켰다고 보고하였다.⁴⁹⁵ 하지만 일부 연구에서는 Child-Pugh B 또는 C에 해당하는 환자들에서 혈압 저하 또는 신기능 악화로 인해 약제를 중단했다고 보고하였고,⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹ 11개의 무작위 배정 전향적 임상 연구만을 대상으로 한 다른 메타분석 연구에서는 RAAS 억제제 사용군에서 간문맥압이 개선되지 않았고 오히려 유증상 저혈압의 위험이 증가할 수 있다고 보고하였다.⁵⁰² 다만 한 후향적 연구에서는 입원한 비대상성 간경변증 환자들을 분석하여, 안정적인 용량으로 RAAS를 사용하던 환자들(7%) 그렇지 않은 환자들에 비해 오히려 입원 28일째에 안정적인 신기능을 보였다고 보고하였다.⁵⁰³

정리하면, RAAS 억제제는 간경변증 환자의 예후 개선에 잠재적인 이득이 있으며 안정적인 용량으로 사용 중인 환자에서 중단할 필요는 없지만, 비대상성 간경변증 환자에서 RAAS 억제제를 새롭게 투여하는 경우 저혈압 및 신기능 악화 여부를 확인해야 한다.

7. 스타틴(statin)

고지혈증 치료제인 스타틴 사용에 의해 심각한 간 관련 합병증이 발생할 가능성은 드문 것으로 알려져 있다.^{504,505} 또한 전향적 연구들을 통해 대상성 간질환 환자에서 스타틴 복용군과 대조군 간 약제로 인한 간효소 수치 상승의 차이가 유의미하지 않았다고 보고된 바 있다.^{506,507} 스타틴에 의한 근육 손상은 대상성 간경변증 환자에 대한 메타분석에서 유의하게 증가하지 않았다.⁵⁰⁸ 비대상성 간경변증에 대한 자료는 부족한데, 1,191명의 간이식 대기자에 대한 후향적 분석 보고에서는 스타틴을 중단해야 할 정도의 합병증이 발생하지 않았지만,⁵⁰⁹ 정맥류 출혈 환자 158명에 대하여 simvastatin을 투여한 무작위 배정 비교 연구에서는 각각 20 mg과 40 mg을 사용한 2명(3%)에서 황문근용해증이 발생하였다고 보고하여, 부작용 여부를 확인하며 투여해야 한다.⁵¹⁰

여러 인구 기반 보고와 메타분석을 통해 대상성 간질환에서 스타틴 사용은 비대상성 변화, 간 관련 합병증 발생, 간세포암 발생과 재발 및 사망률을 줄일 수 있다고 알려져 있다.⁵¹¹⁻⁵¹⁹ 이는 혈중 콜레스테롤을 낮추는 효과 이외에도 염증반응 및 섬유화를 억제하는 다양한 동반 기전에 의한 것으로 제시되고 있다.⁵¹³ 그러나 78명의 대상성 및 비대상성 환자를 무작위 배정하여 6개월간 atorvastatin을 투여한 STATLiver 연구에서는 약제 투여의 부작용은 없었지만 예후 개선 효과도 유의하지 않았고,⁵²⁰ 237명의 비대상성 간경변증 환자를 무작위 배정하여 simvastatin과

rifaximin 병합 투여한 LIVERHOPE 연구에서도 간 관련 합병증의 발생과 환자의 생존에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.⁵²¹

따라서 간질환 환자에서 스타틴은 비교적 안전한 약물로서 고지혈증 및 심혈관질환의 치료 목적으로 사용하는 것을 제한할 필요는 없지만, 스타틴을 간경변증 환자의 예후 개선 목적으로만 투여하는 근거는 아직 부족하다.

8. 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)

간경변증 환자에서 PPI 사용이 장내 세균 과증식, 전위(bacterial translocation), 미생물총의 불균형(dysbiosis) 등을 유발하여 간 관련 합병증을 증가시킬 수 있다는 우려가 제기되어 왔고,⁵²²⁻⁵²⁵ 실제로 2023년도까지 보고된 26개 연구에 대한 메타분석 결과 PPI 사용이 간경변증 환자에서 장기 사망률(HR, 1.321; 95% CI, 1.103-1.581), 비대상성 변화(HR, 1.646; 95% CI, 1.477-1.835), 간성뇌증(HR, 1.968; 95% CI, 1.372-2.822), 자발성 세균성 복막염(HR, 1.751; 95% CI, 1.649-1.859), 기타 감염성 질환(HR, 1.370; 95% CI, 1.148-1.634)의 위험 증가와 유의한 관련성이 보고되었다.⁵²⁶ 그러나 한편으로는 PPI 사용과 간성뇌증 또는 자발성 세균성 복막염 발생 간의 명확한 인과관계가 없었으며 환자의 기저 상태나 PPI의 용량, 사용 기간 등이 교란 변수로 작용하여 PPI의 위험성이 과장되었을 것이라는 주장도 제기되었다.⁵²⁷⁻⁵²⁹ 예로 미국 재향군인 76,251명을 분석한 연구에서는 PPI 사용이 장기생존 감소, 감염, 대상성 상실의 위험을 증가시켰지만, 위장관 출혈로 입원한 하위집단에서는 오히려 PPI가 생존에 도움을 주었다고(HR, 0.88; 95% CI, 0.84-0.91) 보고하였다.⁵³⁰ 따라서 간경변증 환자에서 PPI는 반드시 명확한 필요성과 적응증 하에 사용되어야 한다. 특히 간경변증 환자에서 esomeprazole의 반감기는 1-1.5배, omeprazole과 rabeprazole의 반감기는 2-4배, lansoprazole과

pantoprazole의 반감기는 각각 3-5배, 7-9배 증가하기 때문에,⁵³¹ 이를 고려하여 약물 종류와 용량을 결정하고 증상 호전 및 부작용 발생 여부를 추적해야 한다.

현재 널리 사용되고 있는 칼륨-경쟁적 길항제(potassium-competitive acid blockers, P-CAB)의 일종인 tegoprazan과 fexuprazan은 PPI에 비해 상대적으로 간독성이 적다고 보고되었지만 간경변증 환자에서의 안전성에 대한 연구는 아직 부족하다.^{532,533}

9. 경구혈당강하제

간경변증에서는 포도당신생(gluconeogenesis)과 간 내 글리코겐 축적능이 저하되어 혈당 유지가 잘 되지 않고 공복혈당이 감소하며, 문맥-정맥 단락 등으로 인해 인슐린 청소율도 저하되어 저혈당의 위험이 있다.⁵³⁴ 또한 비장 비대 또는 실혈로 인한 적혈구 수명 감소로 인해 당화혈색소(HbA1c) 검사가 위음성을 보일 수 있어 해석에 주의해야 한다.⁵³⁴

당뇨병의 1차 경구 약제인 biguanide (metformin) 제제는 간경변증 환자에서 비사용자에 비해 간성뇌증을 유의하게 줄였다는 연구 결과가 있지만(23.2% vs. 41.5%, $P=0.002$), 1,000 mg 이상 고용량 사용 환자에서 비대상성 합병증(15%) 및 사망(13%)에 기여했다는 대만의 국가 단위 보고가 있어 가급적 저용량으로 사용할 것을 권장한다.^{535,536} 설펜요소제(sulfonylurea)와 메글리티나이드(meglitinide)와 같이 인슐린 분비를 자극하는 약제들은 간에서 대사되므로 간경변증 환자에서 혈중 농도가 증가하여 저혈당의 위험이 있어 비대상성 간경변증에서는 피하는 것을 권장한다.^{537,538} 티아졸리디네디온(thiazolidinediones)은 사용이 중단된 troglitazone을 제외하면 직접적인 간독성 약제로 분류되지는 않지만 간경변증 환자에서는 수분 저류를 조장하여 복수를 유발할 수 있고, 특히 rosiglitazone의 경우

심혈관질환의 위험성이 증가할 수 있다는 후향적 분석들이 보고된 바 있다.^{539,540}

알파-글루코시다제 억제제(α -glucosidase inhibitor)는 전신 흡수 및 간대사와 관련이 적어 비교적 대상성 간경변증 환자에서 안전하게 사용할 수 있으며, 식후 고혈당을 방지하여 혈당 안정화에 기여하고, 장내 세균총의 정상화에 기여하며 하제 역할도 하므로 암모니아 조절에 도움을 줄 수 있다.^{541,542} 디펩티딜펩티다제-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 억제제는 당뇨 환자의 근감소를 억제하는 효과가 있으며, 간독성이 있는 vildagliptin보다는 간기능의 영향을 받지 않는 linagliptin이 선호된다.⁵⁴³ 다만 이들 약제들은 비대상성 간경변증 환자에서의 근거가 아직 부족하다. 나트륨-포도당 공동 수송체 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2) 억제제는 신장에서 나트륨과 당 재흡수를 억제하므로 이뇨 효과가 있으며 복수 감소 및 기타 간 관련 합병증 감소 효과가 보고되었지만, 간대사 약물로 Child-Pugh class C 환자에서 혈중 농도가 높게 유지될 수 있어 혈액학적 불안정, 신손상, 요로감염 등의 부작용 발생 여부에 주의해야 한다.^{130,544-547}

10. 향후 연구가 필요한 분야

약물 투여에 대한 연구가 부족하여 대부분 대상성 간경변증 또는 기타 간질환 환자를 대상으로 한 약물 연구 및 약동학 자료를 바탕으로 비대상성 간경변증 환자에서 약제의 적정 용량 및 위험성을 간접적으로 추정할 수밖에 없다. 게다가 실제 임상 환경에서는 위험성을 알면서도 필요한 약물을 투여해야 하는 경우가 많으므로, 중증도가 다양한 비대상성 간경변증 환자에서는 개별 환자의 상황을 고려하여 약물의 용량을 조절하며 부작용 여부를 관찰해야 하는 한계가 있다. 향후 수행될 전향적 비교 연구와 후향적 연구, 그리고 이를 취합한 체계적 고찰이 필요하다.

권고사항

1. 간경변증 환자에서 약물 사용 시 효과의 적정성과 부작용의 유무를 확인해야 한다. (A1)
2. 비대상성 간경변증 환자에서 아세트아미노펜 투여가 필요한 경우 하루 2-3 g 이내로 용량을 조절한다. (B1)
3. 비대상성 간경변증 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여가 필요한 경우 복수, 부종, 신장기능 악화, 위장관 출혈 등의 합병증에 주의한다. (B1)
4. 비대상성 간경변증 환자에서 심한 통증 조절 목적으로 아편 유사체를 사용할 경우 적은 용량으로 시작하며 부작용 여부를 확인한다. (B1)
5. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 베타차단제 또는 RAAS 억제제를 사용할 경우 순환장애 및 신장기능 악화 등 부작용 여부를 확인해야 한다. (A1)
6. 비대상성 간경변증 환자에서 스타틴은 심혈관계 질환의 치료 목적으로 사용할 수 있다. (B1)
7. 양성자 펌프 억제제는 간경변증 환자에서 명확한 적응증에 따라 사용해야 한다. (A1)
8. 비대상성 간경변증 환자에서 경구혈당강하제 사용 시 저혈당 등 약제 고유의 부작용 발생에 주의한다. (B1)

참고문헌



The Korean Association for the Study of the Liver

1. 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.
2. Shaikh MA, Khan J, Almani S, Dur-e-Yakta, Shaikh D. Frequency of causes of ascites in patients admitted at medical unit of a tertiary medical care facility. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22:88-92.
3. Goldberg BB, Goodman GA, Clearfield HR. Evaluation of ascites by ultrasound. *Radiology* 1970;96:15-22.
4. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
5. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.
6. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-1048.
7. Beran A, Mohamed MFH, Vargas A, Aboursheid T, Aziz M, Hernaez R, et al. Early diagnostic paracentesis improves outcomes of hospitalized patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2024;119:2259-2266.
8. Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA. Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int* 2005;25:984-986.
9. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:366-368.
10. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-2261.
11. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites

- in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525-529.
12. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient. *N Y State J Med* 1962;62:2223-2229.
 13. Thomson A, Cain P, Kerlin P, Strong R. Serious hemorrhage complicating diagnostic abdominal paracentesis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:306-308.
 14. Arnold C, Haag K, Blum HE, Rössle M. Acute hemoperitoneum after large-volume paracentesis. *Gastroenterology* 1997;113:978-982.
 15. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3307-3315.
 16. Nazeer SR, Dewbre H, Miller AH. Ultrasound-assisted paracentesis performed by emergency physicians vs the traditional technique: a prospective, randomized study. *Am J Emerg Med* 2005;23:363-367.
 17. Cho J, Jensen TP, Reiersen K, Mathews BK, Bhagra A, Franco-Sadud R, et al. Recommendations on the use of ultrasound guidance for adult abdominal paracentesis: a position statement of the society of hospital medicine. *J Hosp Med* 2019;14:E7-E15.
 18. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
 19. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *No. J Thromb Haemost* 2006;4:721-723.
 20. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046.
 21. Raco J, Bufalini J, Dreer J, Shah V, King L, Wang L, et al. Safety of abdominal paracentesis in hospitalised patients receiving uninterrupted therapeutic or prophylactic anti-coagulants. *Intern Med J* 2025;55:77-83.
 22. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TG, et al. Society of Interventional Radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions-part ii: recommendations: endorsed by the canadian association for interventional radiology and the cardiovascular and interventional radiological society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:1168-1184.e1.
 23. Kuperman E, Hobbs RA. Major bleeding after paracentesis associated with apixaban use: two case reports. *Hosp Pharm* 2023;58:34-37.
 24. Hernaez R, Hamilton JP. Unexplained ascites. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2016;7:53-56.
 25. Runyon BA. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:410-412.
 26. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 22nd ed. New York: McGraw Hill, 2025.
 27. 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.

28. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
29. Runyon BA, Umland ET, Merlin T. Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid. Improved detection of spontaneous bacterial peritonitis. *Arch Intern Med* 1987;147:73-75.
30. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8:1104-1109.
31. Ahadi M, Tehranian S, Memar B, Vossoughinia H, Salari M, Eskandari E, et al. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignancy-related ascites: systematic review and meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77:418-424.
32. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
33. Zhuang TZ, Akhnoukh SB, Morris GD, Krakow DA. urinary ascites: an imitator of portal hypertension-related ascites. *Cureus* 2022;14:e29581.
34. Matsuura H, Soda D, Kishida M. Gastrointestinal: urinary ascites: the great mimic. *J Gastroenterol Hepatol* 2023;38:2051.
35. Singh V, De A, Mehtani R, Angeli P, Maiwall R, Satapathy S, et al. Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. *Hepatol Int* 2023;17:792-826.
36. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774-780.
37. Hwangbo Y, Jung JH, Shim J, Kim BH, Jung SH, Lee CK, et al. Etiologic and laboratory analyses of ascites in patients who underwent diagnostic paracentesis. *Korean J Hepatol* 2007;13:185-195.
38. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
39. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
40. Moon W, Choi MS, Moon YM, Paik SW, Lee JH, Koh KC, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with decompensated liver cirrhosis with lamivudine resistance compared to patients with compensated liver disease. *Korean J Hepatol* 2005;11:125-134.
41. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
42. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
43. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougioumtzan A, Papatheodoridis G, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with

- cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:468-474.
44. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
 45. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, et al. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci* 2014;29:1253-1259.
 46. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2009;29:1396-1402.
 47. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17:445-450.
 48. DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1172-1180.
 49. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271-278.
 50. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the model for end-stage liver disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:113-121.
 51. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39:3533-3562.
 52. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430-441.
 53. Chen CJ, Wang LC, Kuo HT, Fang YC, Lee HF. Significant effects of late evening snack on liver functions in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1143-1152.
 54. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48:557-566.
 55. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
 56. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:629-650.
 57. Yatsuhashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. *Hepatol Res* 2011;41:1027-

- 1035.
58. Kawamura E, Habu D, Morikawa H, Enomoto M, Kawabe J, Tamori A, et al. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl* 2009;15:790-797.
 59. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, Iwane S, Kuwashiro T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018;53:427-437.
 60. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2018;83:9-19.
 61. Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, Kawaguchi D, Murakami T, Yabushita Y, et al. A randomized clinical trial of preoperative administration of branched-chain amino acids to prevent postoperative ascites in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3727-3735.
 62. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: a Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6580.
 63. Takaguchi K, Moriwaki H, Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, et al. Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2013;43:459-466.
 64. Aldiabat M, Aljabiri Y, Aleyadeh W, Madi MY, Syn WK, Qureshi K. Branched-chain amino acid supplementation and clinical outcomes in liver cirrhosis: a propensity score-matched multicenter retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2026;71:232-247.
 65. Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, Kitsikidou E, Germanidis G. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2022;41:1171-1190.
 66. van Dijk AM, Bruins Slot AS, Portincasa P, Siegerink SN, Chargin N, Verstraete CJR, et al. Systematic review with meta-analysis: branched-chain amino acid supplementation in liver disease. *Eur J Clin Invest* 2023;53:e13909.
 67. Kalal C, Benjamin J, Shashtry V, Kumar G, Sharma MK, Joshi YK, et al. Effect of long-term aggressive nutrition therapy on survival in patients with alcohol-related cirrhosis: a randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2022;41:52-62.
 68. Meena BL, Taneja S, Tandon P, Sahni N, Soundararajan R, Gorski U, et al. Home-based intensive nutrition therapy improves frailty and sarcopenia in patients with decompensated cirrhosis: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2023;38:210-218.
 69. Chapman B, Wong D, Sinclair M, Hey P, Terbah R, Gow P, et al. Reversing malnutri-

- tion and low muscle strength with targeted enteral feeding in patients awaiting liver transplant: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2024;80:1134-1146.
70. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol* 2016;15:7-16.
 71. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:2072-2078.
 72. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013;29:1418-1421.
 73. Ahuja H, Sharma BC, Sachdeva S, Mahajan B, Sharma A, Bara S, et al. A double blind randomized controlled trial to assess efficacy of nutritional therapy for prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2023;38:433-440.
 74. Yu B, Wang J. The efficacy of parenteral nutrition (PN) and enteral nutrition (EN) supports in cirrhosis: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e28618.
 75. Romeo M, Dallio M, Cipullo M, Coppola A, Mazzarella C, Mammone S, et al. Nutritional and psychological support as a multidisciplinary coordinated approach in the management of chronic liver disease: a scoping review. *Nutr Rev* 2025;83:1327-1343.
 76. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:11-20.
 77. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6(Suppl 6):vi1-vi12.
 78. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-168, vii.
 79. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
 80. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72-79.
 81. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Carloni V, Foschi M, Romanelli RG, et al. Torasemide in the treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7 Suppl 1:81-85.
 82. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10-11.
 83. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98-104.
 84. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.

85. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
86. Dougher CE, Rifkin DE, Anderson CA, Smits G, Persky MS, Block GA, et al. Spot urine sodium measurements do not accurately estimate dietary sodium intake in chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2016;104:298-305.
87. Park JE, Lee CH, Kim BS, Shin IH. Diagnostic usefulness of the random urine Na/K ratio in cirrhotic patients with ascites: a pilot study. *Korean J Hepatol* 2010;16:66-74.
88. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int* 2015;35:1508-1515.
89. Ghabril M, Jackson M, Gotur R, Weber R, Orman E, Vuppalanchi R, et al. Most individuals with advanced cirrhosis have sleep disturbances, which are associated with poor quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1271-1278.e6.
90. Sawada Y, Shiraki M, Iwasa M, Hiraoka A, Nakanishi H, Karino Y, et al. The effects of diuretic use and the presence of ascites on muscle cramps in patients with cirrhosis: a nationwide study. *J Gastroenterol* 2020;55:868-876.
91. Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264-273.
92. Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, Zakaria S, Shehab El-Din I, Elkhawany W, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1280-1284.
93. Abd-Elsalam S, Ebrahim S, Soliman S, Alkhalawany W, Elfert A, Hawash N, et al. Orphenadrine in treatment of muscle cramps in cirrhotic patients: a randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1042-1045.
94. Abd-Elsalam S, Arafa M, Elkadeem M, Elfert A, Soliman S, Elkhawany W, et al. Randomized-controlled trial of methocarbamol as a novel treatment for muscle cramps in cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:499-502.
95. Ahn S, Hong YH, Lee DH, Joo SK, Jung YJ, Sohn SY, et al. Efficacy and safety of pregabalin for muscle cramps in liver cirrhosis: a double-blind randomized controlled trial. *J Korean Med Sci* 2022;37:e56.
96. Lee JS. Albumin for end-stage liver disease. *Korean J Intern Med* 2012;27:13-19.
97. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-645.
98. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Awal S, Yadav J, et al. Safety and efficacy of human serum albumin treatment in patients with cirrhotic ascites undergoing paracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2021;26:100547.
99. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.

100. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627-634.
101. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016;48:4-15.
102. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417-2429.
103. Solà E, Solà C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250-1259.
104. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
105. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughì C, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-719.
106. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-586.
107. Titó L, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
108. Tan HK, James PD, Wong F. Albumin may prevent the morbidity of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis and refractory ascites: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2016;61:3084-3092.
109. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-176.
110. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol* 2024;81:163-183.
111. Wong F. Management of refractory ascites. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:16-32.
112. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019;71:811-822.
113. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, Lee SK, Park JY, Chon CY, et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with sponta-

- neous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1215-1222.
114. Shim E, Ryu HJ, Hwang J, Kim SY, Chung EJ. Dietary sodium intake in young Korean adults and its relationship with eating frequency and taste preference. *Nutr Res Pract* 2013;7:192-198.
 115. Singh V, Singh A, Singh B, Vijayvergiya R, Sharma N, Ghai A, et al. Midodrine and clonidine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:560-567.
 116. Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012;56:348-354.
 117. Yang YY, Lin HC, Lee WP, Chu CJ, Lin MW, Lee FY, et al. Association of the G-protein and $\alpha 2$ -adrenergic receptor gene and plasma norepinephrine level with clonidine improvement of the effects of diuretics in patients with cirrhosis with refractory ascites: a randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:1545-1553.
 118. Kurt M. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2011;53:1411-1412.
 119. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez Del Villar C, Yotti R, Martínez J, Carrión L, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatol* 2020;73:1404-1414.
 120. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology* 2016;63:1968-1976.
 121. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:78-85.
 122. Téllez L, Albillos A. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: the complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver Int* 2022;42:749-761.
 123. Aday AW, Mayo MJ, Elliott A, Rockey DC. The beneficial effect of beta-blockers in patients with cirrhosis, portal hypertension and ascites. *Am J Med Sci* 2016;351:169-176.
 124. Onali S, Kalafateli M, Majumdar A, Westbrook R, O'Beirne J, Leandro G, et al. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2017;37:1334-1344.
 125. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016;64:574-582.
 126. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64:1111-1119.
 127. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on

- survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int* 2016;36:1304-1312.
128. Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut* 2016;65:1393-1394.
 129. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrris A, Pergialiotis V. Tolvaptan response improves overall survival in patients with refractory ascites: a meta-analysis. *Dig Dis* 2020;38:320-328.
 130. Bakosh MF, Ghazy RM, Ellakany WI, Kamal A. Empagliflozin as a novel therapy for cirrhotic refractory ascites: a randomized controlled study. *Egyptian Liver J* 2024;14:76.
 131. Hu K, Goel A, Tarlow B, Cheng X, Kim S, Kim WR, et al. Empagliflozin in diuretic-refractory ascites (DRAin-Em): results of a single-center feasibility study *J Gen Intern Med* 2025;40:1680-1682.
 132. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019;39:98-105.
 133. Pompili E, Zaccherini G, Piano S, Toniutto P, Lombardo A, Gioia S, et al. Real-world experience with long-term albumin in patients with cirrhosis and ascites. *JHEP Rep* 2024;6:101221.
 134. Bakhtiar M, Forde KA, Nadolski GJ, Soulen MC, Weinberg EM. Radiologically placed peritoneovenous shunt is an acceptable treatment alternative for refractory ascites due to end-stage liver disease. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32:1606-1614.
 135. Bucsecs T, Hoffman S, Grünberger J, Schoder M, Matzek W, Stadlmann A, et al. ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:1036-1044.
 136. Bañares R, Albillos A, Nakum M, Gea S, Varghese A, Green W. An Economic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic covered stent shunt for variceal bleeding and refractory ascites in a Spanish setting. *Adv Ther* 2023;40:3006-3020.
 137. Mattock R, Tripathi D, O'Neill F, Craig J, Tanner J, Patch D, et al. Economic evaluation of covered stents for transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in patients with variceal bleeding and refractory ascites secondary to cirrhosis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000641.
 138. Berry K, Lerrigo R, Liou IW, Ioannou GN. Association between transjugular intrahepatic portosystemic shunt and survival in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:118-123.
 139. Hosokawa I, Adam R, Allard MA, Pittau G, Vibert E, Cherqui D, et al. Outcomes of surgical shunts and transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts for complicated portal hypertension. *Br J Surg* 2017;104:443-451.
 140. Xia Y, Tie J, Wang G, Wu H, Zhuge Y, Yuan X, et al. Benefits of TIPS for patients with large ascites preceding recurrent or refractory ascites: a multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2025;40:1574-1585.
 141. Bettinger D, Janoschke M, Jenkner C, Kaufmann M, van Gessel J, Otter HH, et al. Ear-

- ly implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with liver cirrhosis and ascites (eTIPS): a multicentre, randomised controlled trial. *Trials* 2025;26:385.
142. Seo JH, Kim SU, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, et al. Predictors of refractory ascites development in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis hospitalized to control ascitic decompensation. *Yonsei Med J* 2013;54:145-153.
 143. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
 144. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110-122.
 145. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174-1180.
 146. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829-835.
 147. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump[®] system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940-949.
 148. Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol* 2013;58:922-927.
 149. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:981-991.
 150. Simas D, Gonçalves A, Gomes P, Caetano I, Russo P, Atalaia-Martins C, et al. Long-term abdominal drains as a therapeutic option in refractory ascites - a systematic review. *GE Port J Gastroenterol* 2025;32:227-241.
 151. Tergast TL, Griemsmann M, Stockhoff L, Heidrich B, Schirmer H, Lenzen H, et al. Home-based, tunneled peritoneal drainage system as an alternative treatment option for patients with refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:529-539.
 152. Türk Y, Devocioğlu İ, Yıldızhan İ, Arslan BC, Arıbaş BK. Tunneled uncuffed pigtail drainage catheter placement in patients with refractory ascites or pleural effusion: a single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45:1735-1741.
 153. Stratmann K, Fitting D, Zeuzem S, Bojunga J, Trebicka J, Friedrich-Rust M, et al. Establishing an indwelling peritoneal catheter as a standard procedure for hospitalized patients with ascites: Retrospective data on feasibility, effectiveness and safety. *United European Gastroenterol J* 2019;7:673-681.
 154. Kathpalia P, Bhatia A, Robertazzi S, Ahn J, Cohen SM, Sontag S, et al. Indwelling peritoneal catheters in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Intern Med J*

- 2015;45:1026-1031.
155. Zaak D, Paquet KJ, Kuhn R. Prospective study comparing human albumin vs. reinfusion of ultrafiltrate-ascitic fluid after total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites. *Z Gastroenterol* 2001;39:5-10.
 156. Graziotto A, Rossaro L, Inturri P, Salvagnini M. Reinfusion of concentrated ascitic fluid versus total paracentesis. A randomized prospective trial. *Dig Dis Sci* 1997;42:1708-1714.
 157. Hanai T, Kawaratani H, Nagano J, Suii H, Sakamaki A, Arase Y, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy versus large-volume paracentesis for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites: a multicenter prospective observational study. *Hepatol Res* 2023;53:238-246.
 158. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPs Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
 159. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Lien JM, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:220-226.
 160. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2009;24:106-112.
 161. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
 162. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, et al. Effect of hyponatraemia on outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1071-1077.
 163. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135-1143.
 164. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: an update. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1775-1785.
 165. Ryu JY, Baek SH, Kim S. Evidence-based hyponatremia management in liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:924-944.
 166. Rondon-Berrios H, Velez JCQ. Hyponatremia in CIRRHOsis. *Clin Liver Dis* 2022;26:149-164.
 167. Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, Wade JB, Thacker LR, Gavis E, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:75-82.
 168. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336-343.
 169. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
 170. Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2016;375:2104-

- 2105.
171. Kim MY, Baik SK. Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:143-148.
 172. Arkenau HT, Stichtenoth DO, Frölich JC, Manns MP, Böker KH. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Z Gastroenterol* 2002;40:907-913.
 173. Hébert RL, Jacobson HR, Breyer MD. PGE2 inhibits AVP-induced water flow in cortical collecting ducts by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1990;259(2 Pt 2):F318-F325.
 174. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-417.
 175. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:3197-3205.
 176. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 Suppl 1):S1-S42.
 177. Patel S, Nguyen DS, Rastogi A, Nguyen MK, Nguyen MK. Treatment of cirrhosis-associated hyponatremia with midodrine and octreotide. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:17.
 178. Sigal SH, Amin A, Chiodo JA 3rd, Sanyal A. Management strategies and outcomes for hyponatremia in cirrhosis in the hyponatremia registry. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:1579508.
 179. Sinha VK, Ko B. Hyponatremia in cirrhosis--pathogenesis, treatment, and prognostic significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:361-367.
 180. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci* 2010;339:561-567.
 181. Berry K, Rubin JB, Lai JC. Osmotic demyelination syndrome in hospitalized patients with cirrhosis: analysis of the national inpatient sample (NIS). *J Clin Gastroenterol* 2022;56:280-283.
 182. MacMillan TE, Shin S, Topf J, Kwan JL, Weinerman A, Tang T, et al. Osmotic demyelination syndrome in patients hospitalized with hyponatremia. *NEJM Evid* 2023;2:EV-DOa2200215.
 183. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol* 2014;21:1443-1450.
 184. Leise M, Cárdenas A. Hyponatremia in cirrhosis: implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2018;24:1612-1621.
 185. Bajaj JS, Tandon P, O' Leary JG, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1339.
 186. Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571-578.

187. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-712.
188. Chai L, Li Z, Wang T, Wang R, Pinyopornpanish K, Cheng G, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;17:1041-1051.
189. Suzuki Y, Naganuma A, Hoshino T, Hatanaka T, Ueno T, Namikawa M, et al. Tolvaptan reduces the required amount of albumin infusion in patients with decompensated cirrhosis with uncontrolled ascites : a multicenter retrospective propensity score-matched cohort study. *Acta Gastroenterol Belg* 2021;84:57-63.
190. Tang J, Wang Y, Han T, Mao Q, Cheng J, Ding H, et al. Tolvaptan therapy of Chinese cirrhotic patients with ascites after insufficient diuretic routine medication responses: a phase III clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2020;20:391.
191. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
192. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.
193. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-153.
194. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1436-1442.
195. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA* 2008;299:1166-1178.
196. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
197. Kim SU, Kim DY, Lee CK, Park JY, Kim SH, Kim HM, et al. Ascitic fluid infection in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: culture-negative neutrocytic ascites versus spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:122-128.
198. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):710-715.
199. Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C, et al. Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1991;14:112-115.
200. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010;52:39-44.
201. Würstle S, Hapfelmeier A, Karapetyan S, Studen F, Isaakidou A, Schneider T, et al. Differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from secondary peritonitis in patients

- with liver cirrhosis: retrospective multicentre study. *Diagnostics* (Basel) 2023;13:994.
202. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001;34:215-221.
 203. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:2305-2315.
 204. Yim HJ, Kim TH, Suh SJ, Yim SY, Jung YK, Seo YS, et al. Response-guided therapy with cefotaxime, ceftriaxone, or ciprofloxacin for spontaneous bacterial peritonitis: a randomized trial: a validation study of 2021 AASLD practice guidance for SBP. *Am J Gastroenterol* 2023;118:654-663.
 205. Runyon BA, Akriviadis EA, Sattler FR, Cohen J. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1782-1786.
 206. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
 207. Iogna Prat L, Wilson P, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Roccarina D, et al. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD013120.
 208. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
 209. Kim J, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Cho SY, Gwak GY, et al. Risk factor of community-onset spontaneous bacterial peritonitis caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2014;34:695-699.
 210. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737-1742.
 211. Fong TL, Akriviadis EA, Runyon BA, Reynolds TB. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989;9:423-426.
 212. Goel A, Biewald M, Hupriker S, Schiano T, Im GY. A real-world evaluation of repeat paracentesis-guided management of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:278-284.
 213. Huang CC, Chen YS, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, et al. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among Enterobacteriaceae isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40 Suppl:S4-S10.
 214. Yoon YK, Kim J, Moon C, Lee MS, Hur J, Lee H, et al. Antimicrobial susceptibility of

- microorganisms isolated from patients with intraabdominal infection in Korea: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2019;34:e309.
215. Kim SW, Yoon JS, Park J, Jung YJ, Lee JS, Song J, et al. Empirical treatment with carbapenem vs third-generation cephalosporin for treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:976-986.e5.
 216. Kim J, Kang CI, Gwak GY, Chung DR, Peck KR, Song JH. Clinical impact of health-care-associated acquisition in cirrhotic patients with community-onset spontaneous bacterial peritonitis. *Korean J Intern Med* 2020;35:215-221.
 217. Na SH, Kim EJ, Nam EY, Song KH, Choe PG, Park WB, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:199-203.
 218. Kim JH, Jeon YD, Jung IY, Ahn MY, Ahn HW, Ahn JY, et al. Predictive factors of spontaneous bacterial peritonitis caused by gram-positive bacteria in patients with cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3489.
 219. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical features and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis caused by streptococcus pneumoniae: a matched case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3796.
 220. Bae S, Kim T, Kim MC, Chong YP, Kim SH, Sung H, et al. Clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Enterobacter* species versus *Escherichia coli*: a matched case-control study. *BMC Infect Dis* 2016;16:252.
 221. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1230-1236.
 222. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* 2006;21:666-671.
 223. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
 224. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol* 2019;70:398-411.
 225. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology* 2019;156:1368-1380.e10.
 226. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825-832.
 227. Lutz P, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur*

- J Clin Invest 2017;47:44-52.
228. Yoon YK, Moon C, Kim J, Heo ST, Lee MS, Lee S, et al. Korean guidelines for use of antibiotics for intra-abdominal infections in adults. *Infect Chemother* 2022;54:812-853.
 229. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2019;69(Suppl 7):S565-S575.
 230. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Resistance in vancomycin-resistant Enterococci. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:751-771.
 231. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
 232. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:260-265.
 233. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
 234. Martínez J, Hernández-Gea V, Rodríguez-de-Santiago E, Téllez L, Procopet B, Giráldez Á, et al. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 2021;75:342-350.
 235. Gan ZH, Tsai CC, Tseng KC, Tsai CC, Hsieh YH, Hung TH. The effect of bacterial infections in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2014;13:364-369.
 236. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752-2757.
 237. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
 238. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-1561.
 239. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
 240. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509-518.
 241. Gao Y, Qian B, Zhang X, Liu H, Han T. Prophylactic antibiotics on patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *PLoS One*

- 2022;17:e0279496.
242. Gupta A, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Gunjan D, Saraya A. Antibiotic prophylaxis to prevent infection in patients with Child-Pugh A cirrhosis with upper gastrointestinal bleed: an open label randomised controlled trial. *Hepatol Int* 2025;19:1162-1171.
 243. Lo GH, Yeh JH, Tseng CH, Chen TH, Tai CM, Wang WL, et al. A noninferiority trial comparing 2 days vs 5 days of terlipressin and ceftriaxone in terms of 5-day rebleeding for patients with acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2024;119:1821-1830.
 244. Prosty C, Noutsios D, Dubé LR, Baden R, Davar K, Freling S, et al. Prophylactic antibiotics for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a systematic review and bayesian meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2025;185:1194-1203.
 245. Piano S, Bunchorntavakul C, Marciano S, Rajender Reddy K. Infections in cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:745-757.
 246. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
 247. Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014;15:260-267.
 248. Thévenot T, Elkrief L, Bureau C, Bardou-Jacquet E, Rosa I, Nguyen-Khac E, et al. Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2025;83:1320-1327.
 249. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:709-715.
 250. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:450-455.
 251. Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:845-855.
 252. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
 253. Abdel-Razik A, Abdelsalam M, Gad DF, Abdelwahab A, Tawfik M, Elzehery R, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: novel predictors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:718-726.
 254. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-724.

255. Praharaj DL, Premkumar M, Roy A, Verma N, Taneja S, Duseja A, et al. Rifaximin vs. norfloxacin for spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis: a randomized controlled trial. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:336-342.
256. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1450-1454.
257. Mücke MM, Mayer A, Kessel J, Mücke VT, Bon D, Schwarzkopf K, et al. Quinolone and multidrug resistance predicts failure of antibiotic prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 2020;70:1916-1924.
258. Badal BD, Silvey S, Dragilev L, O'Leary JG, Morgan TR, Cheung R, et al. Primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis is linked to antibiotic resistance in the Veterans Health Administration. *Hepatology* 2023;77:2030-2040.
259. Silvey S, Patel N, Tsai SY, Nadeem M, Sterling RK, Markley JD, et al. Higher rate of spontaneous bacterial peritonitis recurrence with secondary spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis compared with no prophylaxis in 2 national cirrhosis cohorts. *Am J Gastroenterol* 2025;120:1066-1075.
260. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD013125.
261. Mücke MM, Mücke VT, Graf C, Schwarzkopf KM, Ferstl PG, Fernandez J, et al. Efficacy of norfloxacin prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00223.
262. Crocombe D, O'Brien A. Antimicrobial prophylaxis in decompensated cirrhosis: friend or foe? *Hepatol Commun* 2023;7:e0228.
263. Markley JD, Bajaj JS. Rethinking antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: first, do no harm. *Clin Infect Dis* 2025;80:710-714.
264. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
265. Choi YJ, Kim JH, Koo JK, Lee CI, Lee JY, Yang JH, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:185-191.
266. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):671-676.
267. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753-762.
268. Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1657-1665.
269. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*

- 2013;62:131-137.
270. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
 271. Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: a prospective cohort study. *Int J Nephrol* 2015;2015:108139.
 272. Lizaola-Mayo B, Vargass HE. Hepatorenal syndrome-acute kidney injury in liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(10S):S20-S26.
 273. Tan HK, Marquez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant type 2 hepatorenal syndrome is associated with persistently impaired renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2015;99:1441-1446.
 274. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-365.
 275. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:415-422.
 276. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999;51:341-347.
 277. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
 278. Caregato L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
 279. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23(Pt 1):1-25.
 280. Kim DJ, Kang HS, Choi HS, Cho HJ, Kim ES, Keum B, et al. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Korean J Hepatol* 2011;17:130-138.
 281. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-537.
 282. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
 283. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
 284. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis:

- reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-856.
285. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1592-1600.
 286. Jin K, Murugan R, Sileanu FE, Foldes E, Priyanka P, Clermont G, et al. Intensive monitoring of urine output is associated with increased detection of acute kidney injury and improved outcomes. *Chest* 2017;152:972-979.
 287. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallée M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725-732.
 288. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315-321.
 289. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014;60:955-961.
 290. Philips CA, Maiwall R, Sharma MK, Jindal A, Choudhury AK, Kumar G, et al. Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2021;15:983-994.
 291. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, Hidam AK, Tevethia H, Kumar G, et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol* 2022;77:670-682.
 292. Schleicher EM, Karbanek H, Weinmann-Menke J, Galle PR, Stallmach A, Gairing SJ, et al. Effect of albumin treatment duration on response rates and outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *J Hepatol* 2025;83:682-691.
 293. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701-1710.
 294. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2023;79:240-246.
 295. Warner NS, Cuthbert JA, Bhore R, Rockey DC. Acute kidney injury and chronic kidney disease in hospitalized patients with cirrhosis. *J Investig Med* 2011;59:1244-1251.
 296. Schrier RW, Shchekochikhin D, Ginès P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2625-2628.
 297. Low G, Alexander GJ, Lomas DJ. Renal impairment in cirrhosis unrelated to hepatorenal syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:253-257.
 298. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water

- retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
299. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
 300. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
 301. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S69-S89.
 302. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:382-391.
 303. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74:670-685.
 304. Trebicka J, Amorós A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol* 2019;10:476.
 305. Zhang IW, Curto A, López-Vicario C, Casulleras M, Duran-Güell M, Flores-Costa R, et al. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2022;76:93-106.
 306. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105-110.
 307. Ghallab A, González D, Strängberg E, Hofmann U, Mylly M, Hassan R, et al. Inhibition of the renal apical sodium dependent bile acid transporter prevents cholemic nephropathy in mice with obstructive cholestasis. *J Hepatol* 2024;80:268-281.
 308. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.
 309. Alsaad AA, Wadei HM. Fractional excretion of sodium in hepatorenal syndrome: clinical and pathological correlation. *World J Hepatol* 2016;8:1497-1501.
 310. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-632.
 311. Patidar KR, Kang L, Bajaj JS, Carl D, Sanyal AJ. Fractional excretion of urea: a simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2018;68:224-233.
 312. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:2223-2229.
 313. Juanola A, Ma AT, de Wit K, Gananandan K, Roux O, Zaccherini G, et al. Novel prognostic biomarkers in decompensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023;73:156-165.

314. Lee HA, Seo YS. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:31-46.
315. Singapura P, Ma TW, Sarmast N, Gonzalez SA, Durand F, Maiwall R, et al. Estimating glomerular filtration rate in cirrhosis using creatinine-based and cystatin C-based equations: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2021;27:1538-1552.
316. Markwardt D, Holdt L, Steib C, Benesic A, Bendtsen F, Bernardi M, et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2017;66:1232-1241.
317. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, Kumar G, Bhadoria AS, Sarin SK. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: a prospective cohort study. *Liver Int* 2018;38:654-664.
318. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim SG, Park JY, Yim HJ, et al. Serum cystatin C level: an excellent predictor of mortality in patients with cirrhotic ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:910-917.
319. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809-824.
320. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Thiessen-Philbrook H, Peixoto AJ, Perazella MA, et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1857-1867.
321. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2019;70:319-333.
322. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00359.
323. Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145.
324. Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023;77:1630-1638.
325. George R, Sonika U, Mahajan B, Sharma A, Dalal A, Sachdeva S, et al. Diagnostic utility of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal resistive index in patients of decompensated cirrhosis with acute kidney injury. *Dig Liver Dis* 2023;55:1230-1235.
326. Treeprasertsuk S, Wongkarnjana A, Jaruvongvanich V, Sallapant S, Tiranathanagul K, Komolmit P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions. *BMC Gastroenterol* 2015;15:140.
327. Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014;2014:376795.

328. Hamdy HS, El-Ray A, Salaheldin M, Lasheen M, Aboul-Ezz M, Abdel-Moaty AS, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cirrhotic patients with acute kidney injury. *Ann Hepatol* 2018;17:624-630.
329. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267-273.
330. Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open* 2020;4:970-977.
331. Altran WS, de Sousa LF, Dos Santos Cortinhas R, Ponce D. The role of urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Sci Rep* 2025;15:11575.
332. Ma AT, Solé C, Juanola A, Escudé L, Napoleone L, Avitabile E, et al. Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in cirrhosis. *J Hepatol* 2024;81:441-450.
333. Patidar KR, Cullaro G, Naved MA, Kabir S, Grama A, Orman ES, et al. Prognostic significance of acute kidney injury stage 1B in hospitalized patients with cirrhosis: a US nationwide study. *Liver Transpl* 2024;30:244-253.
334. Khatua CR, Sahu SK, Barik RK, Pradhan S, Panigrahi S, Mishra D, et al. Validation of International Club of Ascites subclassification of stage 1 acute kidney injury in chronic liver disease. *JGH Open* 2019;3:290-294.
335. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438-445.e5.
336. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474-481.
337. Wan YM, Wu HM, Li YH, Huang SQ, Yin HJ, Xu Y. The mortality risk of acute kidney injury stage 1A and 1B in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2025;15:103154.
338. Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:467-473.
339. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384:818-828.
340. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:43-51.
341. Angeli P, Labenz C, Piano S, Juanola A, Krag A, Caraceni P, et al. Albumin infusion in hepatorenal syndrome-acute kidney injury: new evidence challenges recent consensus. *J Hepatol* 2025;83:800-802.
342. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin:

- pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-1846.
343. Garcia-Martinez R, Noiret L, Sen S, Mookerjee R, Jalan R. Albumin infusion improves renal blood flow autoregulation in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute kidney injury. *Liver Int* 2015;35:335-343.
 344. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016;150:1579-1589.e2.
 345. Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V₁ and V₂. *J Exp Pharmacol* 2017;10:1-7.
 346. Kulkarni AV, Arab JP, Premkumar M, Benítez C, Tirumalige Ravikumar S, Kumar P, et al. Terlipressin has stood the test of time: clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liver Int* 2020;40:2888-2905.
 347. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1390-1402.
 348. Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Tng EL, Csenar M, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD013103.
 349. Thomson MJ, Taylor A, Sharma P, Lok AS, Tapper EB. Limited progress in hepatorenal syndrome (HRS) reversal and survival 2002-2018: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2020;65:1539-1548.
 350. Pitre T, Kiflen M, Helmecki W, Dionne JC, Rewa O, Bagshaw SM, et al. The comparative effectiveness of vasoactive treatments for hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Med* 2022;50:1419-1429.
 351. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94-102.
 352. Shang Y, Wang C, Lu H, Chai L, Xu W, Bernardi M, et al. Incidence and type of adverse events in patients with cirrhosis receiving terlipressin: a systematic review and meta-analysis. *Hepatal Commun* 2024;8:e0526.
 353. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-992.
 354. Cullaro G, Allegretti AS, Patidar KR, Jamil K, Velez JCQ. The relationship between mean arterial pressure and terlipressin in hepatorenal syndrome-acute kidney injury reversal: a post hoc analysis. *Hepatology* 2026;83:94-104.

355. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care* 2001;5:294-298.
356. Olson JC, Subramanian RM. Comparative efficacy of terlipressin and norepinephrine for treatment of hepatorenal syndrome-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2024;19:e0296690.
357. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e107466.
358. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. ProAmatine (midodrine hydrochloride). FDA website, <<https://www.fda.gov/drugsatfda.>> Accessed 3 Jun 20
359. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742-748.
360. Skagen C, Einstein M, Lucey MR, Said A. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:680-685.
361. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567-574.
362. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-735.
363. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018;50:323-330.
364. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157-163.
365. Gonzalez-Garay AG, Serralde-Zúñiga AE, Velasco Hidalgo L, Flores García NC, Aguirre-Salgado MI. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for adults with hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1:CD011039.
366. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
367. Trebicka J. Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: when does the window of opportunity open and close? *J Hepatol* 2017;66:442-450.
368. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;68:362-370.
369. Diaz PM, Saly DL, Horick N, Petrosyan R, Gitto Z, Indriolo T, et al. Prognosis of

- transplant-ineligible patients with cirrhosis and acute kidney injury who initiate renal replacement therapy. *Dig Dis Sci* 2024;69:3710-3720.
370. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.
 371. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:478-482.
 372. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:300-307.
 373. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012;16:R23.
 374. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17:1328-1332.
 375. Elia C, Graupera I, Barreto R, Solà E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: a case-control study. *J Hepatol* 2015;63:593-600.
 376. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-1153.
 377. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
 378. Dong T, Aronsohn A, Gautham Reddy K, Te HS. Rifaximin decreases the incidence and severity of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3621-3626.
 379. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-1463.
 380. Cardenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:271-279.
 381. Roussos A, Philippou N, Mantzaris GJ, Gourgouliannis KI. Hepatic hydrothorax: pathophysiology diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1388-1393.
 382. Huang PM, Chang YL, Yang CY, Lee YC. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thoroscopic finding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:141-145.
 383. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627-1637.
 384. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and out-

- comes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:135-142.
385. Gurung P, Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, Nietert PJ, Sahn SA. Pleural fluid analysis and radiographic, sonographic, and echocardiographic characteristics of hepatic hydrothorax. *Chest* 2011;140:448-453.
 386. Vidyani A, Sibarani CI, Widodo B, Purbayu H, Thamrin H, Miftahussurur M, et al. Diagnosis and management of hepatic hydrothorax. *Korean J Gastroenterol* 2024;83:45-53.
 387. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *Ann Hepatol* 2018;17:33-46.
 388. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719-723.
 389. Abbasi A, Bhutto AR, Alam MT, Aurangaib M, Masroor M. Frequency of hepatic hydrothorax and its association with Child Pugh class in liver cirrhosis patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016;26:566-569.
 390. Makhlof HA, Morsy KH, Makhlof NA, Eldin EN, Khairy M. Spontaneous bacterial empyema in patients with liver cirrhosis in Upper Egypt: prevalence and causative organisms. *Hepatol Int* 2013;7:274-279.
 391. Chen CH, Shih CM, Chou JW, Liu YH, Hang LW, Hsia TC, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver Int* 2011;31:417-424.
 392. Lai YK, Eiger G, Fischer RA. Point: does spontaneous bacterial empyema occur? Yes. *Chest* 2015;147:1207-1208.
 393. O'Leary JG, Rajender Reddy K, Tandon P, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. Increased risk of ACLF and inpatient mortality in hospitalized patients with cirrhosis and hepatic hydrothorax. *Dig Dis Sci* 2021;66:3612-3618.
 394. Osman KT, Naritsin A, Amuchi B, Qamar AA. Liver transplantation for refractory hepatic hydrothorax is associated with a greater survival benefit compared to other complications of cirrhosis. *Liver Transpl* 2024;30:142-150.
 395. Hassaballa AS, Mostafa A, Hikal T, Elnori A, Elsayed HH. Pleural manometry during thoracentesis in patients with malignant pleural effusion: a randomized controlled trial. *Can J Respir Ther* 2023;59:33-44.
 396. Ault MJ, Rosen BT, Scher J, Feinglass J, Barsuk JH. Thoracentesis outcomes: a 12-year experience. *Thorax* 2015;70:127-132.
 397. Gilbert CR, Shojaee S, Maldonado F, Yarmus LB, Bedawi E, Feller-Kopman D, et al. Pleural interventions in the management of hepatic hydrothorax. *Chest* 2022;161:276-283.
 398. Xiol X, Castellote J, Cortes-Beut R, Delgado M, Guardiola J, Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am J Med* 2001;111:67-69.
 399. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366-1369.
 400. Jeffries MA, Kazanjian S, Wilson M, Punch J, Fontana RJ. Transjugular intrahepatic

- portosystemic shunts and liver transplantation in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Liver Transpl Surg* 1998;4:416-423.
401. Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: a systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7:1797-1806.
 402. Spencer EB, Cohen DT, Darcy MD. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:385-390.
 403. Young S, Bermudez J, Zhang L, Rostambeigi N, Golzarian J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement: a comparison of outcomes between patients with hepatic hydrothorax and patients with refractory ascites. *Diagn Interv Imaging* 2019;100:303-308.
 404. Lee HL, Lee SW. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension: advantages and pitfalls. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:121-134.
 405. Hung ML, Lee EW. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension: review and update of the literature. *Clin Liver Dis* 2019;23:737-754.
 406. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rössle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529-534.
 407. Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, Subramanian R, Parekh S, Spivey JR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:635-641.
 408. Jindal A, Mukund A, Kumar G, Sarin SK. Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in difficult-to-manage hydrothorax in cirrhosis. *Liver Int* 2019;39:2164-2173.
 409. Huang PM, Kuo SW, Chen JS, Lee JM. Thoracoscopic mesh repair of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1921-1927.
 410. Jung Y, Song SY, Na KJ, Chon SH, Jun CH, Choi SK. Minimally invasive surgical strategy for refractory hepatic hydrothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:881-887.
 411. Shojae S, Rahman N, Haas K, Kern R, Leise M, Alnijoumi M, et al. Indwelling tunneled pleural catheters for refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Chest* 2019;155:546-553.
 412. Avula A, Acharya S, Anwar S, Narula N, Chalhoub M, Maroun R, et al. Indwelling pleural catheter (IPC) for the management of hepatic hydrothorax: the known and the unknown. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2022;29:179-185.
 413. Kniese C, Diab K, Ghabril M, Bosslet G. Indwelling pleural catheters in hepatic hydrothorax: a single-center series of outcomes and complications. *Chest* 2019;155:307-314.
 414. Chen A, Massoni J, Jung D, Crippin J. Indwelling tunneled pleural catheters for the management of hepatic hydrothorax. A pilot study. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:862-

- 866.
415. Hou F, Qi X, Guo X. Effectiveness and safety of pleurodesis for hepatic hydrothorax: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3321-3334.
 416. Lee WJ, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, et al. Chemical pleurodesis for the management of refractory hepatic hydrothorax in patients with decompensated liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011;17:292-298.
 417. Milanez de Campos JR, Filho LO, de Campos Werebe E, Sette H Jr, Fernandez A, Filomeno LT, et al. Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. *Chest* 2000;118:13-17.
 418. Orman ES, Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol Int* 2009;3:582-586.
 419. Liu LU, Haddadin HA, Bodian CA, Sigal SH, Korman JD, Bodenheimer HC Jr, et al. Outcome analysis of cirrhotic patients undergoing chest tube placement. *Chest* 2004;126:142-148.
 420. Banini BA, Alwatari Y, Stovall M, Ogden N, Gershman E, Shah RD, et al. Multidisciplinary management of hepatic hydrothorax in 2020: an evidence-based review and guidance. *Hepatology* 2020;72:1851-1863.
 421. Singh A, Bajwa A, Shujaat A. Evidence-based review of the management of hepatic hydrothorax. *Respiration* 2013;86:155-173.
 422. Shojae S, Khalid M, Kallingal G, Kang L, Rahman N. Repeat thoracentesis in hepatic hydrothorax and non-hepatic hydrothorax effusions: a case-control study. *Respiration* 2018;96:330-337.
 423. Han SK, Kang SH, Kim MY, Na SK, Kim T, Lee M, et al. Outcome of intermittent thoracentesis versus pigtail catheter drainage for hepatic hydrothorax. *J Clin Med* 2022;11:7221.
 424. Sharaf-Eldin M, Bediwy AS, Kobtan A, Abd-Elsalam S, El-Kalla F, Mansour L, et al. Pigtail catheter: a less invasive option for pleural drainage in Egyptian patients with recurrent hepatic hydrothorax. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:4013052.
 425. Yoon JH, Kim HJ, Jun CH, Cho SB, Jung Y, Choi SK. Various treatment modalities in hepatic hydrothorax: what is safe and effective? *Yonsei Med J* 2019;60:944-951.
 426. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:219-226.
 427. Triantos CK, Kehagias I, Nikolopoulou V, Burroughs AK. Incarcerated umbilical hernia after large volume paracentesis for refractory ascites. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:245.
 428. Chu KM, McCaughan GW. Iatrogenic incarceration of umbilical hernia in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2058-2059.
 429. de Goede B, van Kempen BJ, Polak WG, de Knegt RJ, Schouten JN, Lange JF, et al. Umbilical hernia management during liver transplantation. *Hernia* 2013;17:515-519.
 430. Hew S, Yu W, Robson S, Starkey G, Testro A, Fink M, et al. Safety and effectiveness of umbilical hernia repair in patients with cirrhosis. *Hernia* 2018;22:759-765.

431. Oh HK, Kim H, Ryoo S, Choe EK, Park KJ. Inguinal hernia repair in patients with cirrhosis is not associated with increased risk of complications and recurrence. *World J Surg* 2011;35:1229-1233; discussion 1234.
432. Eker HH, van Ramshorst GH, de Goede B, Tilanus HW, Metselaar HJ, de Man RA, et al. A prospective study on elective umbilical hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites. *Surgery* 2011;150:542-546.
433. Odom SR, Gupta A, Talmor D, Novack V, Sagy I, Evenson AR. Emergency hernia repair in cirrhotic patients with ascites. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:404-409.
434. Hur YH, Kim JC, Kim DY, Kim SK, Park CY. Inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis accompanied by ascites. *J Korean Surg Soc* 2011;80:420-425.
435. Ecker BL, Bartlett EK, Hoffman RL, Karakousis GC, Roses RE, Morris JB, et al. Hernia repair in the presence of ascites. *J Surg Res* 2014;190:471-477.
436. Cho HC, Jung HY, Sinn DH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Mortality after surgery in patients with liver cirrhosis: comparison of Child-Turcotte-Pugh, MELD and MELDNa score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:51-59.
437. Cho SW, Bhayani N, Newell P, Cassera MA, Hammill CW, Wolf RF, et al. Umbilical hernia repair in patients with signs of portal hypertension: surgical outcome and predictors of mortality. *Arch Surg* 2012;147:864-869.
438. Pinheiro RS, Andraus W, Waisberg DR, Nacif LS, Ducatti L, Rocha-Santos V, et al. Abdominal hernias in cirrhotic patients: surgery or conservative treatment? Results of a prospective cohort study in a high volume center: cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2019;49:9-13.
439. Bronswijk M, Jaekers J, Vanella G, Struyve M, Miserez M, van der Merwe S. Umbilical hernia repair in patients with cirrhosis: who, when and how to treat. *Hernia* 2022;26:1447-1457.
440. Runyon BA, Juler GL. Natural history of repaired umbilical hernias in patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 1985;80:38-39.
441. Johnson KM, Newman KL, Berry K, Itani K, Wu P, Kamath PS, et al. Risk factors for adverse outcomes in emergency versus nonemergency open umbilical hernia repair and opportunities for elective repair in a national cohort of patients with cirrhosis. *Surgery* 2022;172:184-192.
442. Gray SH, Vick CC, Graham LA, Finan KR, Neumayer LA, Hawn MT. Umbilical herniorrhaphy in cirrhosis: improved outcomes with elective repair. *J Gastrointest Surg* 2008;12:675-681.
443. Choi SB, Hong KD, Lee JS, Han HJ, Kim WB, Song TJ, et al. Management of umbilical hernia complicated with liver cirrhosis: an advocate of early and elective herniorrhaphy. *Dig Liver Dis* 2011;43:991-995.
444. Telem DA, Schiano T, Divino CM. Complicated hernia presentation in patients with advanced cirrhosis and refractory ascites: management and outcome. *Surgery* 2010;148:538-543.
445. Verbeek RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dys-

- function. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-1161.
446. Elbekai RH, Korashy HM, El-Kadi AO. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab* 2004;5:157-167.
447. Villeneuve JP, Verbeeck RK, Wilkinson GR, Branch RA. Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:14-20.
448. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1132-1156.
449. Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2001;34:1103-1108.
450. Vuppalanchi R, Juluri R, Ghabril M, Kim S, Thong N, Gorski JC, et al. Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:638-642.
451. Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:493-503.
452. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med* 1968;12:135-161.
453. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-458.
454. Manyike PT, Kharasch ED, Kalthorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:275-282.
455. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767-773.
456. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:95-101.
457. Andreasen PB, Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand Suppl* 1979;205:99-105.
458. McGill MR, James LP, McCullough SS, Moran JH, Mathews SE, Peterson EC, et al. Short-term safety of repeated acetaminophen use in patients with compensated cirrhosis. *Hepatol Commun* 2022;6:361-373.
459. Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:994-999; quiz 913-914.
460. Fenkel JM, Coron RN, Daskalakis C, Vega M, Rossi S, Herrine SK, et al. Over-the-counter analgesics in cirrhotic patients: a case-control study examining the risk of hospitalization for liver-associated events. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1101-1109.
461. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-1346.

462. Hong YM, Yoon KT, Heo J, Woo HY, Lim W, An DS, et al. The prescription pattern of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with liver cirrhosis. *J Korean Med Sci* 2016;31:1604-1610.
463. Williams RL, Upton RA, Cello JP, Jones RM, Blitstein M, Kelly J, et al. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:291-296.
464. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012;72:1645-1669.
465. Ackerman Z, Cominelli F, Reynolds TB. Effect of misoprostol on ibuprofen-induced renal dysfunction in patients with decompensated cirrhosis: results of a double-blind placebo-controlled parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2033-2039.
466. Clària J, Kent JD, López-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Ginès P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579-587.
467. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Noursbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut* 1999;44:270-273.
468. Luo JC, Leu HB, Hou MC, Huang CC, Lin HC, Lee FY, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:542-550.
469. Lee YC, Chang CH, Lin JW, Chen HC, Lin MS, Lai MS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver Int* 2012;32:859-866.
470. Guevara M, Abecasis R, Terg R. Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascites. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:385-386.
471. Hur C, Chan AT, Tramontano AC, Gazelle GS. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *Ann Pharmacother* 2006;40:1052-1063.
472. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:1-278, iii.
473. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2019;33:24-36.
474. Hasselström J, Eriksson S, Persson A, Rane A, Svensson JO, Säwe J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:289-297.
475. Tallgren M, Olkkola KT, Seppälä T, Höckerstedt K, Lindgren L. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol*

- Ther 1997;61:655-661.
476. Haberer JB, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:1267-1270.
 477. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-624.
 478. Durnin C, Hind ID, Ghani SP, Yates DB, Molz KH. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid IR) in subjects with moderate hepatic impairment. *Proc West Pharmacol Soc* 2001;44:83-84.
 479. Kotb HI, Fouad IA, Fares KM, Mostafa MG, Abd El-Rahman AM. Pharmacokinetics of oral tramadol in patients with liver cancer. *J Opioid Manag* 2008;4:99-104.
 480. Nelson EM, Philbrick AM. Avoiding serotonin syndrome: the nature of the interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2012;46:1712-1716.
 481. Spies PE, Pot JLWH, Willems RPJ, Bos JM, Kramers C. Interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors: are doctors aware of potential risks in their prescription practice? *Eur J Hosp Pharm* 2017;24:124-127.
 482. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
 483. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol* 2022;77:1014-1025.
 484. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393:1597-1608.
 485. Turco L, Taru MG, Vitale G, Stefanescu H, Mirici Cappa F, Berardi S, et al. Beta-blockers lower first decompensation in patients with cirrhosis and enduring portal hypertension after etiological treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23:987-996.e8.
 486. Liu C, You H, Zeng QL, Wong YJ, Wang B, Grgurevic I, et al. Carvedilol to prevent hepatic decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension stratified by new non-invasive model (CHESS2306). *Clin Mol Hepatol* 2025;31:105-118.
 487. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep* 2020;2:100063.
 488. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:643-653.
 489. Sinha R, Lockman KA, Mallawaarachchi N, Robertson M, Plevris JN, Hayes PC. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2017;67:40-46.
 490. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:696-706.

491. Tittanegro T, China L, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. Use of non-selective B-blockers is safe in hospitalised decompensated cirrhosis patients and exerts a potential anti-inflammatory effect: data from the ATTIRE trial. *EClinicalMedicine* 2023;55:101716.
492. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-1022.
493. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794-799.
494. Wu Y, Ge X, Wang SN, Zhang CQ. Olmesartan improves hepatic sinusoidal remodeling in mice with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Biomed Res Int* 2022;2022:4710993.
495. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010;53:273-282.
496. Daskalopoulos G, Pinzani M, Murray N, Hirschberg R, Zipser RD. Effects of captopril on renal function in patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 1987;4:330-336.
497. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggiore Q, Pesciullesi E, Cappelli G, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588-594.
498. Chen Y, Zhai D, Shen J, Hu W. Impact of Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on liver-related events and mortality in patients with cirrhosis: a meta-analysis of real-world evidence. *J Gastroenterol Hepatol* 2025;40:2139-2147.
499. González-Abraldes J, Albillos A, Bañares R, Del Arbol LR, Moitinho E, Rodríguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;121:382-388.
500. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001;121:389-395.
501. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:334-339.
502. Yao H, Zhang C. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ir J Med Sci* 2018;187:925-934.
503. Tergast TL, Griemsmann M, Wedemeyer H, Cornberg M, Maasoumy B. Effects of renin-angiotensin inhibitors on renal function and the clinical course in patients with decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2023;13:17486.
504. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:374-380.
505. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for

- acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018-1023.
506. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.
 507. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46:1453-1463.
 508. Gu Y, Yang X, Liang H, Li D. Comprehensive evaluation of effects and safety of statin on the progression of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019;19:231.
 509. Singh KN, Perez LKM, Singh A, Carey W. 965 safety of statins in decompensated cirrhosis in patients listed for liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S561-S562.
 510. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160-1170.e3.
 511. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1521-1530.e8.
 512. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, Fox R, John B, Aytaman A, et al. Effects of hypercholesterolemia and statin exposure on survival in a large national cohort of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1693-1706.e12.
 513. Mahmud N, Chapin S, Goldberg DS, Reddy KR, Taddei TH, Kaplan DE. Statin exposure is associated with reduced development of acute-on-chronic liver failure in a Veterans Affairs cohort. *J Hepatol* 2022;76:1100-1108.
 514. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-332.
 515. Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Singh S, Pusceddu S, Milione M, Giacomelli L, et al. Statin use decreases the incidence of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12:874.
 516. Yun B, Ahn SH, Yoon JH, Kim BK. Statin use and risk of progression to liver cirrhosis in chronic hepatitis B independent of conventional risk factors: a nationwide study. *Hepatol Commun* 2022;6:2455-2464.
 517. Cho Y, Kim MS, Nam CM, Kang ES. Statin use is associated with decreased hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients. *Sci Rep* 2019;9:1467.

518. Sharpton SR, Loomba R. Emerging role of statin therapy in the prevention and management of cirrhosis, portal hypertension, and HCC. *Hepatology* 2023;78:1896-1906.
519. Tsai PC, Huang CF, Yeh ML, Hsieh MH, Kuo HT, Hung CH, et al. Metformin and statins reduce hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis C patients with failed antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:468-486.
520. Kronborg TM, Schierwagen R, Trošt K, Gao Q, Moritz T, Bendtsen F, et al. Atorvastatin for patients with cirrhosis. A randomized, placebo-controlled trial. *Hepatol Commun* 2023;7:e0332.
521. Pose E, Jiménez C, Zaccherini G, Campion D, Piano S, Uschner FE, et al. Simvastatin and rifaximin in decompensated cirrhosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333:864-874.
522. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016;64:1265-1272.
523. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:422-427.
524. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:866-874.
525. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017;152:134-141.
526. Wong ZY, Koh JH, Muthiah M, Koh B, Ong EYH, Ong CEY, et al. Proton pump inhibitors increases longitudinal risk of mortality, decompensation, and infection in cirrhosis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2024;69:289-297.
527. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015;62:1056-1060.
528. China L, Tittanegro T, Crocombe D, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, et al. Investigating potential confounding by indication when considering the association between proton pump inhibitor use, infection, hepatic encephalopathy and mortality in hospitalised decompensated cirrhosis: a post-hoc analysis of the ATTIRE trial. *EclinicalMedicine* 2023;58:101924.
529. Gairing SJ, Mangini C, Zarbonello L, Jonasson E, Dobbermann H, Sultanik P, et al. Proton pump inhibitor use and risk of hepatic encephalopathy: a multicentre study. *JHEP Rep* 2024;6:101104.
530. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, Kaplan DE. The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related outcomes in patients with cirrhosis: a Veterans Affairs cohort study. *Gastroenterology* 2022;163:257-269.e6.
531. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Harkes-Idzinga SF, Hunfeld NGM,

- et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1806-1820.
532. Kim MG, Im YJ, Lee JH, Kim EY, Yeom SW, Kim JS. Comparison of hepatotoxicity of tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, with proton pump inhibitors using real-world data: a nationwide cohort study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1076356.
533. Kim GH, Choi MG, Kim JI, Lee ST, Chun HJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of fexuprazan in patients with acute or chronic gastritis. *Gut Liver* 2023;17:884-893.
534. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Sumie S, Sata M. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011;3:99-107.
535. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero Mdel M, Maraver M, del Campo JA, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2012;7:e49279.
536. Yen FS, Huang YH, Hou MC, Hwu CM, Lo YR, Shin SJ, et al. Metformin use and cirrhotic decompensation in patients with type 2 diabetes and liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:311-322.
537. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, Chu H, Kuo SC, Lee YJ, et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2015;163:663-672.
538. Hatorp V, Walther KH, Christensen MS, Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 2000;40:142-152.
539. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-263.
540. Yen FS, Wei JC, Chiu LT, Hsu CC, Hou MC, Hwu CM. Thiazolidinediones were associated with higher risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and cirrhosis. *Liver Int* 2021;41:110-122.
541. Chung W, Promrat K, Wands J. Clinical implications, diagnosis, and management of diabetes in patients with chronic liver diseases. *World J Hepatol* 2020;12:533-557.
542. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:184-191.
543. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e2957.
544. Abu-Hammour MN, Abdel-Razeq R, Vignarajah A, Khedraki R, Sims OT, Vigneswaramoorthy N, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and serious liver events in patients with cirrhosis. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2518470.
545. Huynh DJ, Renelus BD, Jamorabo DS. Reduced mortality and morbidity associated

- with metformin and SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cirrhosis. *BMC gastroenterol* 2023;23:450.
546. Montalvo-Gordon I, Chi-Cervera LA, García-Tsao G. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ameliorate ascites and peripheral edema in patients with cirrhosis and diabetes. *Hepatology* 2020;72:1880-1882.
547. Choi J, Fulop D, Nguyen VH, Przybyszewski E, Song J, Carroll A, et al. Comparative risk of fibrosis progression with sodium-glucose cotransporter-2 vs. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and type 2 diabetes mellitus with low-to-intermediate fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2026;32:305-317.

별첨



The Korean Association for the Study of the Liver

별첨 1.

2026 대한간학회 간경변증 복수 연관 합병증 가이드라인 권고사항 정리

간경변증 복수

1. Grade 2 이상의 복수가 처음 진단되거나, 복수가 심해져서 입원한 경우, 복수의 감염이 의심되는 경우, 그리고 간경변증 합병증(위식도정맥류출혈, 간성뇌증, 급성신손상 등)이 있는 경우에는 원인 감별을 위해 진단적 복수천자를 시행한다. (A1)
2. 복수검사를 처음 시행하는 경우에는 혈구수와 분획, 알부민, 총 단백질검사가 포함되어야 하며, 복수의 감별진단을 위해 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient)를 구한다. (A1)
3. 복수 감염이 의심되는 경우에는 가능한 한 조기에 진단적 복수천자를 시행하며, 채취한 복수를 혈액배양용기에 넣어 세균배양검사를 시행한다. (A1)

간경변증 복수의 치료

1. 간경변증에 동반된 복수의 조절을 위해서 원인질환에 대한 치료가 중요하다. (A1)
2. 간경변증 복수 환자에서는 30-35 kcal/kg/day의 에너지와 1.2-1.5 g/kg/day의 단백질 공급이 권장된다. (B1) 취침 전 간식과 분지쇄아미노산 제제는 간경변증 환자에서 복수 등 관련 합병증 조절에 도움이 된다. (B1)
3. 간경변증 복수 환자에서 저염식(염분 5 g/day, 나트륨 2,000 mg 또는 88 mmol/day)을 권장하며, 심한 저나트륨혈증(<125 mmol/L)이 없다면 수분 섭취를 제한하지 않는다. (B1)
4. 간경변증 복수 환자에게 일차로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제인 spironolactone이며, 이뇨 효과를 높이기 위해 루프이뇨제인 furosemide를 병합하여 사용할 수 있다. (A1) 이뇨제 치료 중에는 급성신손상, 전해질 불균형 등의 이뇨제 관련 합병증 발생에 대한 모니터링이 필요하다. (A1)
5. 긴장성 복수 환자에서 일차 치료는 대량복수천자를 시행하는 것이다. (A1) 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 투여를 권장한다. (A1)

난치성 복수

1. 난치성 복수 환자에서 저염식 유지와 함께 대량복수천자 및 알부민 투여를 통해 복수 조절을 시도하며, 간이식을 적극적으로 고려한다. (A1)
2. 난치성 복수 환자에서 복수 조절을 위해 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행할 수 있다. (A2)

저나트륨혈증

1. 혈청 나트륨 농도가 120-125 mmol/L 미만으로 감소된 희석성 저나트륨혈증인 경우 하루 1-1.5 L로 수분 섭취 제한을 고려할 수 있다. (B1)
2. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 혈청 나트륨 농도가 130 mmol/L 미만으로 감소하는 경우, 예후가 좋지 않고 여러 합병증을 동반하므로 이에 대한 관리와 평가가 필요하다. (A1)
3. 알부민 투여는 간경변증 환자에서 저나트륨혈증의 교정을 돕기 위해 고려할 수 있다. (B1)

자발성 세균성 복막염

정의 및 진단 기준

1. 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복수천자를 시행하고, 복수 내 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN) 수가 $250/\text{mm}^3$ 이상이면 자발성 세균성 복막염으로 진단한다. (A1)
2. 자발성 세균성 복막염이 의심되어 복수천자 시 적절한 항생제 선택을 위해 항생제 투여 전 복수 배양검사를 시행한다. (B1)

치료

1. 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염은 경험적 항생제로 3세대 cephalosporin (ceftriaxone, cefotaxime)을 5일에서 7일간 정맥 투여한다. (A1)
2. 다제내성균 비율이 높은 지역에서는 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제로 piperacillin/tazobactam 등 항균 범위가 더 넓은 항생제를

사용할 수 있다. (B1)

3. 병원 감염, 의료 관련 감염, 중증 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력, 면역 저하자 등 다제내성균에 의한 감염 위험도가 높은 자발성 세균성 복막염에서는 초기 치료로 piperacillin/tazobactam 등 항균 범위가 더 넓은 항생제를 고려한다. (B1)
4. 경험적 항생제 치료 시작 후 48시간이 지난 시점부터 72시간 이내에 반복 복수천자를 통해 치료반응을 평가하며, 다형핵 호중구(PMN) 수의 유의한 감소(25% 이상)가 없거나 임상 증상이 악화되는 경우 치료반응이 불충분하므로 광범위 항생제를 사용하고 이차성 세균성 복막염 여부를 확인한다. (B1)
5. 자발성 세균성 복막염 환자에서는 급성신손상 발생 위험을 낮추기 위해 항생제와 함께 알부민 정맥 투여를 권고한다. (A1)

예방

1. 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서는 자발성 세균성 복막염을 포함한 감염 발생의 예방을 위해 ceftriaxone 1 g/day 정주가 권장된다. (A1)
2. 복수 내 단백 농도가 1.5 g/dL 이하이면서 심한 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자, 또는 자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자에서는 자발성 세균성 복막염의 예방을 위해 rifaximin 또는 norfloxacin 투여를 고려한다. (A2)

급성신손상 및 간신증후군

정의, 진단 기준, 기전, 감별진단

1. 간경변증 환자에서 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가(또는 증가되었을

것으로 추정)하는 경우 또는 6시간 이상 요량이 0.5 mL/kg/h 이하인 경우를 급성신손상으로 진단한다. (B1)

2. 복수가 동반된 간경변증 환자에서 신기능 악화를 유발할 만한 다른 원인이 배제된 상태에서 급성신손상의 기준에 부합하면서 1-2일간의 이뇨제 중단 및 알부민 (1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지) 또는 결정질 용액을 사용한 적절한 혈장량 보충에도 급성신손상의 호전이 없는 경우를 간신증후군으로 진단한다. (B1)
3. 급성신손상을 조기 진단하고 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군을 감별하는 데에 혈청 Cystain C, 소변 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)과 같은 신손상 관련 바이오마커검사가 도움이 된다. (B1)

급성신손상 및 간신증후군의 치료

1. 간신증후군에서 terlipressin과 알부민을 병용 투여하며, 가능한 경우 조기 간이식을 위한 평가 및 준비를 시행한다. (A1)
2. 간신증후군에서 신기능 회복을 위해 TIPS 기술을 선택적으로 고려할 수 있다. (B2)

간경변증 복수의 기타 합병증

간경변증 흉수

1. 간경변증 흉수의 일차적 치료는 염분 제한과 이뇨제 투여이다. (B1)
2. 조절되지 않는 간경변증 흉수의 치료를 위해 TIPS를 시행할 수 있으며, (B2) 궁극적으로 간이식을 고려해야 한다. (A1)

간경변증과 복수가 동반된 환자에서의 복부 탈장

1. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 복수의 조절이 탈장의 발생 및 악화를 방지하는데 중요하다. (B1)
2. 복수 조절이 잘 되고 잔여 간기능이 보존되는 경우 탈장 수술을 고려할 수 있다. (B1)

간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려사항

1. 간경변증 환자에서 약물 사용 시 효과의 적정성과 부작용의 유무를 확인해야 한다. (A1)
2. 비대상성 간경변증 환자에서 아세트아미노펜 투여가 필요한 경우 하루 2-3 g 이내로 용량을 조절한다. (B1)
3. 비대상성 간경변증 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여가 필요한 경우 복수, 부종, 신장기능 악화, 위장관 출혈 등의 합병증에 주의한다. (B1)
4. 비대상성 간경변증 환자에서 심한 통증 조절 목적으로 아편 유사체를 사용할 경우 적은 용량으로 시작하며 부작용 여부를 확인한다. (B1)
5. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 베타차단제 또는 RAAS 억제제를 사용할 경우 순환장애 및 신장기능 악화 등 부작용 여부를 확인해야 한다. (A1)
6. 비대상성 간경변증 환자에서 스타틴은 심혈관계 질환의 치료 목적으로 사용할 수 있다. (B1)
7. 양성자 펌프 억제제는 간경변증 환자에서 명확한 적응증에 따라 사용해야 한다. (A1)
8. 비대상성 간경변증 환자에서 경구혈당강하제 사용 시 저혈당 등 약제 고유의 부작용 발생에 주의한다. (B1)

별첨 2.

2026 대한간학회 간경변증 복수 연관 합병증 가이드라인 개정 경과

2025-03-25	1차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
2025-04-14	2차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
2025-05-21	3차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
2025-06-12	4차 개정위원회 (온라인)
2025-07-14	5차 개정위원회 (온라인)
2025-08-20	6차 개정위원회 (온라인)
2025-09-23	7차 개정위원회 (온라인)
2025-10-27	8차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
2025-10-28	9차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
2025-11-18	대한간학회 자문위원회 (대한간학회 사무실) 자문위원 김영석 (순천향의대) 고은실 (가톨릭의대, 대한신장학회) 백순구 (연세원주의대) 김은미 (삼성서울병원, 한국임상영양학회) 손주현 (울지의대) 김지은 (한양의대, 대한감염학회) 장재영 (순천향의대) 박준용 (연세의대, 대한간이식학회) 최원혁 (건국의대) 현동호 (성균관의대, 대한인터벤션영상의학회)
2025-12-16	대한간학회 공청회 개최
2026-05-20	대한간학회 이사회 인준
2026-06-11	The Liver Week 2026에서 발표

별첨 3.

대한간학회 간경변증 복수 연관 합병증 가이드라인 개정위원 구성 및 이해상충

개정위원회

	이름	소속기관	역할
위원장	김문영	연세원주의대	
	정영걸	고려의대	
간사	송도선	가톨릭의대	
위원	김문영	연세원주의대	서론
	유정주	순천향의대	간경변증 복수
	송정은	대구가톨릭의대	간경변증 복수의 치료 및 식이요법
	정성원	울산의대	난치성 복수
	김기애	경희의대	난치성 복수
	한슬기	연세원주의대	저나트륨혈증
	이한아	중앙의대	자발성 세균성 복막염(정의 및 진단 기준, 치료)
	허문행	서울의대	자발성 세균성 복막염(예방)
	신승각	가천의대	급성신손상 및 간신증후군(진단)
	강성희	고려의대	급성신손상 및 간신증후군(기전, 감별진단, 바이오마커)
	하연정	차의대	급성신손상 및 간신증후군(치료)
	장영	순천향의대	급성신손상 및 간신증후군(치료)
	윤재현	전남의대	간경변증 복수의 기타 합병증
	이재승	연세의대	간경변증 환자에서 약물 사용 시 고려사항
	김상균	순천향의대	내부 자문
	최미영	한국보건 의료연구원	체계적 문헌고찰 자문

자문위원회

내부자문위원		외부자문위원	
김영석	순천향의대	고은실	가톨릭의대, 대한신장학회
백순구	연세원주의대	김은미	삼성서울병원, 한국임상영양학회
손주현	을지의대	김지은	한양의대, 대한감염학회
장재영	순천향의대	박준용	연세의대, 대한간이식학회
최원혁	건국대의대	현동호	성균관의대, 대한인터벤션영상의학회

최근 3년 이내의 이해관계상충 정보는 아래와 같음.

개정위원회

이름	내용
김문영	밝힐 내용 없음
정영걸	밝힐 내용 없음
강성희	밝힐 내용 없음
김기애	밝힐 내용 없음
김상균	밝힐 내용 없음
송도선	밝힐 내용 없음
송정은	밝힐 내용 없음
신승각	밝힐 내용 없음
유정주	밝힐 내용 없음
윤재현	밝힐 내용 없음
이재승	밝힐 내용 없음
이한아	밝힐 내용 없음
장영	밝힐 내용 없음
정성원	밝힐 내용 없음
최미영	밝힐 내용 없음
하연정	밝힐 내용 없음
한슬기	밝힐 내용 없음
하문행	밝힐 내용 없음

자문위원회

이름	내용
고은실	밝힐 내용 없음
김영석	밝힐 내용 없음
김은미	밝힐 내용 없음
김지은	밝힐 내용 없음
박준용	밝힐 내용 없음
백순구	밝힐 내용 없음
손주현	밝힐 내용 없음
장재영	밝힐 내용 없음
최원혁	밝힐 내용 없음
현동호	밝힐 내용 없음

별첨 4.

핵심질문 1 간경변증 환자에서 간헐적 복수천자(intermittent paracentesis)를 시행할 경우, 시술 관련 합병증의 발생률은 어느 정도인가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	간경변증으로 복수가 있는 성인 환자
중재(Intervention)	간헐적 복수천자(intermittent paracentesis)를 시행받은 경우
결과(Outcome)	시술 후 합병증 발생률(전체 합병증 및 세부 합병증 빈도)
연구 설계(Study design)	전향적 연구, 후향적 연구, 단면조사 연구 등
대상 사용자(Target)	복수 환자를 진료하는 모든 의료기관 의료진

1. 권고문

간경변증으로 복수가 있는 성인 환자에서 적응증이 있는 경우, 간헐적 복수천자 시술은 전반적으로 안전하며 치명적인 합병증은 드물다. 다만 저나트륨혈증, 저혈압/저혈량, 순환기능장애 등의 전신 합병증이 비교적 흔하게 발생할 수 있으므로, 혈청 알부민 보충과 시술 후 모니터링을 반드시 포함해야 한다. (Moderate, Strong recommendation)

2. 배경(background)

간경변증 환자에서 복수는 가장 흔한 비대상화(decompensation) 소견이며, 복수가 나타났다는 것은 질환 예후가 급격히 악화되었음을 의미한다. 실제로 복수가 발생하면 간경변증 환자의 5년 생존율은 약 80%에서 30% 수준으로 감소하는

것으로 알려져 있으며, 이는 복수 발생 자체가 질병 경과에서 중요한 전환점임을 시사한다.

복수를 동반한 간경변증 환자에서 간헐적 복수천자(intermittent paracentesis)는 임상적으로 매우 중요한 시술이다. 복수천자는 진단적 목적과 치료적 목적을 동시에 가지며, 진단적으로는 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)을 확인하기 위한 표준적 검사법이다. 치료적으로는 긴장성 복수 또는 이노제반응이 소실된 불응성 복수 환자에서 복부 팽만과 호흡곤란을 신속히 완화하기 위해 반복적으로 시행된다. 이러한 이유로 복수천자는 입원 병동·응급실·외래 등 다양한 진료 환경에서 매우 흔히 수행되는 시술로 자리 잡고 있다.

복수천자는 비교적 안전하고 단순한 시술로 여겨져 왔으나, 실제로는 시술 직후 발생하는 국소 기계적 합병증과 시술 후 체액 및 혈액학 변화를 동반하는 전신 합병증 모두가 문제가 될 수 있다. 국소적(기계적) 합병증에는 천자 부위 출혈, 혈종, 복수 누출, 위장관 천공 등이 포함되며, 전반적으로 낮은 빈도로 보고되지만(예: 장천공 약 0.2%), 발생 시 추가 시술이나 침습적 처치가 필요한 중대한 사건이 될 수 있다.

반면 전신적 합병증은 더 빈번하게 발생하며, 주로 단시간에 다량의 복수를 제거할 때 발생하는 혈액학적 불안정과 체액· 전해질 불균형에 기인한다. 대표적인 합병증으로는 저혈압 또는 저혈량 상태, 저나트륨혈증, 급성신손상(acute kidney injury), 간신증후군(hepatorenal syndrome), 간성뇌증 그리고 복수천자 유발 순환기능장애(paracentesis-induced circulatory dysfunction, PICD)가 있다. PICD는 약 20%에 가까운 빈도로 보고되며(약 19.5%), 저나트륨혈증은 약 10%, 저혈압/저혈량성 쇼크는 2-3%, 급성신손상은 약 7% 정도로 보고되어 임상적으로 간과할 수 없는 수준이다.

따라서 복수천자를 단순히 “위험이 거의 없는 시술”로 간주하는 것은 적절하지 않다. 빈도는 낮지만 중대한 국소 합병증과 비교적 흔하며 전신 상태와 예후에

영향을 미치는 합병증이 모두 존재하기 때문이다. 그러나 지금까지 보고된 합병증의 발생률은 연구 설계, 정의, 대상의 차이 등으로 인해 매우 이질적이며, 단일기관 소규모 연구부터 국가 단위 연구에 이르기까지 일관성이 부족하다.

이에 본 보고서는 간경변증 복수 환자에서 시행된 간혈적 복수천자의 합병증 발생률을 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 평가하고, 임상 현장에서 시술 적응증 결정·환자 설명·시술 후 모니터링 전략 수립에 활용 가능한 근거를 제시하고자 한다.

3. 근거 합성 결과

1) 간혈적 복수천자 후 합병증 발생률(전체 및 유형별)

총 82개 연구, 12,509건의 시술 데이터를 기반으로 분석한 결과, “전체 합병증(1개 이상의 합병증이 보고된 경우)”의 통합 발생률은 12.63% (95% CI, 9.93-15.58)로 나타났으며, 연구 간 이질성은 $I^2=93\%$ 로 확인되었다. 합병증을 하위 분류하여 분석한 결과는 다음과 같다.

(1) 시술 관련(국소) 합병증

- 복수 누출(ascitic fluid leakage): 2.56% (95% CI, 1.51-3.82)
- 시술 직후 복통(abdominal pain): 0.42% (95% CI, 0.03-1.11)
- 위장관 천공(gastrointestinal perforation): 0.17% (95% CI, 0.08-0.34)

(2) 출혈 관련 합병증

- 천자부 출혈(puncture-site bleeding): 0.34% (95% CI, 0.17-0.55)
- 혈종(hematoma): 0.26% (95% CI, 0.01-0.70)
- 혈복강(hemoperitoneum): 0.68% (95% CI, 0.29-1.20)

	No. of studies	Total number of paracentesis	Number of complication	Complication rate (%)	95% CI (%)	<i>I</i> ²	<i>P</i> for heterogeneity
Total	82	12,509	974	12.63	9.93-15.58	93	<0.01
Procedure-related complication							
Leakage	41	18,779	368	2.56	1.51-3.82	93	<0.01
Abdominal pain	12	8,287	76	0.42	0.03-1.11	79	<0.01
Gastrointestinal perforation	15	1,038,204	371	0.17	0.08-0.34	68	<0.01
Bleeding-related complication							
Puncture site bleeding	55	1,135,457	1247	0.34	0.17-0.55	98	0
Hematoma	24	16,544	67	0.26	0.010-0.70	81	<0.01
Hemoperitoneum	4	1,031,974	9,096	0.68	0.29-1.20	100	<0.01
Infection-related complication							
Peritonitis	36	10,697	189	2.55	1.44-3.90	85	<0.01
Other infections except peritonitis	65	17,093	202	2.45	1.53-3.51	88	<0.01
Electrolyte and fluid-related complications							
Hyponatremia	66	2,596	332	10.47	8.10-13.06	72	<0.01
Hyperkalemia	15	478	11	1.22	0.20-2.79	0	0.53
Hypotension or hypovolemia	29	14,591	242	2.36	1.15-3.88	93	<0.01
Paracentesis induced circulatory dysfunction	48	1,718	428	19.53	14.33-25.24	86	<0.01

	No. of studies	Total number of paracentesis	Number of complication	Complication rate (%)	95% CI (%)	<i>I</i> ²	<i>P</i> for heterogeneity
Others (atrial fibrillation, dizziness, headache, pruritus, umbilical hernia incarceration)	6	1,141	9	1.24	0-4.41	74	<0.01
Late complication							
Acute kidney injury	93	11,259	1,038	7.15	5.46-9.01	88	<0.01
Hepatorenal syndrome	8	4,737	35	3.16	0.00-9.49	87	<0.01
Hepatic encephalopathy	67	8,644	325	5.97	4.16-8.02	85	<0.01
Gastrointestinal bleeding, including variceal bleeding	45	1,833	73	2.72	1.57-4.10	44	<0.01
Mortality	63	1123591	82,122	1.52	0.73-2.51	100	0

CI, confidence interval.

(3) 감염 관련 합병증

- 복막염(peritonitis): 2.55% (95% CI, 1.44–3.90)
- 기타 감염* (other infections except peritonitis): 2.45% (95% CI, 1.53–3.51)

*복막염으로 분류되지 않은 감염 항목

(4) 체액·전해질 및 혈액학 관련 합병증

- 저나트륨혈증(hyponatremia): 10.47% (95% CI, 8.10–13.06)
- 저혈압/저혈량(hypotension or hypovolemia): 2.36% (95% CI, 1.15–3.88)
- 복수천자 유발 순환기능장애(paracentesis-induced circulatory dysfunction, PICD): 19.53% (95% CI, 14.33–25.24)

(5) 후기(late) 합병증

- 급성신손상(acute kidney injury): 7.15% (95% CI, 5.46–9.01)
- 간신증후군(hepatorenal syndrome): 3.16% (95% CI, 0.00–9.49)
- 간성뇌증(hepatic encephalopathy): 5.97% (95% CI, 4.16–8.02)
- 위장관 출혈(gastrointestinal bleeding, including variceal bleeding): 2.72% (95% CI, 1.57–4.10)
- 사망률(mortality): 1.52% (95% CI, 0.73–2.51)

2) 초음파 유도 복수천자와 비초음파 유도 복수천자의 합병증 비교(서브그룹 분석)

복수천자 시술 방법을 초음파 유도 복수천자와 비초음파 유도 복수천자로 구분하여 합병증 발생률을 비교하였다. 초음파 유도 복수천자는 초음파로 복수의 위치와 주변 장기·혈관을 확인한 후 그 지점을 따라 바늘을 삽입하는 방식이며, 비초음파 유도

Type of complication	Ultrasound guided paracentesis (n=43)				Blind paracentesis (n=27)			
	No. of studies	Total number of paracentesis	Number of complication	Complication rate (%)	No. of studies	Total number of paracentesis	Number of complication	Complication rate (%)
Any type of complication	21	4,147	208	10.38 (5.21-16.84)	20	1,909	176	12.64 (8.25-17.72)
Procedure-related complication								
Leakage	17	8,302	114	1.53 (0.40-3.16)	16	9,057	143	1.49 (0.47-2.90)
Abdominal pain	7	2,558	10	0.31(0-1.44)	4	4,949	58	0.25(0-1.26)
Gastrointestinal perforation	6	5,458	2	0.16 (0.05-0.43)	2	272	2	0.29 (0-1.71)
Bleeding-related complication								
Puncture site bleeding	27	48,762	219	0.21 (0.01-0.56)	10	46,755	545	0.26 (0-0.81)
Hematoma	4	4,812	3	0.20 (0.01-3.41)	10	1,368	16	0.55 (0.05-1.40)
Hemoperitoneum	NA	NA	NA	NA	2	489	4	0.77 (0.12-1.83)
Infection-related complication								
Peritonitis	10	4,487	81	1.40 (0.12-3.54)	7	645	7	0.36 (0-2.11)
Other infections except peritonitis	16	8,816	45	0.40 (0-1.15)	13	1,487	38	2.41 (0.89-4.45)

No.: number; NA: not available; LBP: low blood pressure; US: ultrasound; CI: confidence interval.

복수천자는 해부학적 랜드마크와 축진을 기반으로 초음파 없이 시행하는 방식이다.

각 시술법에서 보고된 전체 합병증률은 초음파 유도 복수천자에서 21개 연구, 4,147건 중 208건으로 10.38% (95% CI, 5.21-16.84), 비초음파 유도 복수천자에서 20개 연구, 1,909건 중 176건으로 12.64% (95% CI, 8.25-17.72)로 나타났다.

국소 시술 합병증을 항목별로 살펴보면, 복수 누출은 초음파 유도 복수천자에서 17개 연구, 8,302건 중 114건(1.53%; 95% CI, 0.40-3.16), 비초음파 유도 복수천자에서 16개 연구, 9,057건 중 143건(1.49%; 95% CI, 0.47-2.90)으로 보고되었다. 시술 직후 복통은 초음파 유도 복수천자에서 10건(0.31%; 95% CI, 0-1.44)과 비초음파 유도 복수천자에서 58건(0.25%; 95% CI, 0-1.26)으로 나타났으며, 위장관 천공은 초음파 유도 복수천자에서 2건(0.16%; 95% CI, 0.05-0.43), 비초음파 유도 복수천자에서 2건(0.29%; 95% CI, 0-1.71)으로 정리되었다.

출혈 관련 합병증에서는 천자 부위 출혈이 초음파 유도 복수천자에서 219건 (0.21%; 95% CI, 0.01-0.56), 비초음파 유도 복수천자에서 545건(0.26%; 95% CI 0-0.81)으로 보고되었다. 혈종은 각각 3건(0.20%; 95% CI, 0.01-3.41)과 16건(0.55%; 95% CI, 0.05-1.40)이었으며, 혈복강은 초음파 유도 복수천자에서는 보고되지 않았고, 비초음파 유도 복수천자에서는 4건(0.77%; 95% CI, 0.12-1.83)으로 나타났다.

감염 관련 항목 중 복막염은 초음파 유도 복수천자에서 81건(1.40%; 95% CI, 0.12-3.54), 비초음파 유도 복수천자에서 7건(0.36%; 95% CI, 0-2.11)으로 보고되었다. 복막염 이외의 감염성 합병증은 초음파 유도 복수천자에서 45건(0.40%; 95% CI, 0-1.15), 비초음파 유도 복수천자에서 38건(2.41%; 95% CI, 0.89-4.45)으로 제시되었다.

3) 동일 연구에서 초음파 유도 복수천자와 비유도 복수천자를 직접 비교한 연구들의 상대위험도(RR)

Type of complication	No. of studies	Blind group		Risk ratio	95% CI	I^2	P for heterogeneity
		Ultrasound guided group Complication number/total procedure	Blind group Complication number/total procedure				
Any type of complication	2	17/824	36/618	0.31	0.18-0.55	0	0.81
Leakage	2	1/824	0/618	1.32	0.05-31.66	NA	NA
Abdominal pain	2	1/824	1/618	0.79	0.05-12.67	NA	NA
Puncture site bleeding	3	92/32,473	480/38,828	0.47	0.12-1.87	59	0.09
Hematoma	1	0/723	5/574	0.07	0-1.30	NA	NA
Any type of infection	1	3/723	14/574	0.17	0.05-0.59	NA	NA

CI, confidence interval; No.: number; CI: confidence interval; I^2 : I-squared; NA: not available; P: P-value.

초음파 유도 복수천자와 비초음파 유도 복수천자(해부학적 랜드마크를 기준으로 초음파 없이 시행하는 시술)를 동일 집단 내에서 직접 비교한 연구들만을 대상으로, 합병증 항목별 상대위험도(risk ratio, RR)를 분석하였다.

전체 합병증은 2개 연구에서 평가되었으며, 초음파 유도 복수천자에서는 824건 중 17건, 비초음파 유도 복수천자에서는 618건 중 36건이 보고되었다. 이에 따른 상대위험도는 RR 0.31 (95% CI, 0.18-0.55)로 제시되었다.

복수 누출(leakage)은 2개 연구에서 비교되었고, 초음파 유도 복수천자 824건 중 1건, 비초음파 유도 복수천자 618건 중 0건이 보고되었으며, RR은 1.32 (95% CI, 0.05-31.66)로 나타났다. 시술 후 복통(abdominal pain) 역시 2개 연구에서 평가되었고, 초음파 유도 복수천자 824건 중 1건, 비초음파 유도 복수천자 618건 중 1건이 보고되었으며 RR은 0.79 (95% CI, 0.05-12.67)였다.

시술 부위 출혈(puncture-site bleeding)은 3개 연구에서 보고되었다. 초음파 유도 복수천자에서는 32,473건 중 92건, 비초음파 유도 복수천자에서는 38,828건 중 480건이 보고되었으며, 상대위험도는 RR 0.47 (95% CI, 0.12-1.87)로 제시되었고, 연구 간 이질성은 $I^2=59$ 로 나타났다.

혈종(hematoma)은 1개 연구에서 비교되었으며, 초음파 유도 복수천자 723건 중 0건, 비초음파 유도 복수천자 574건 중 5건이 보고되었고, RR은 0.07 (95% CI, 0-1.30)이었다. 감염(any infection)의 경우도 1개 연구에서만 비교되었으며, 초음파 유도 복수천자 723건 중 3건, 비초음파 유도 복수천자 574건 중 14건이 보고되어 RR 0.17 (95% CI, 0.05-0.59)로 분석되었다.

4) 복수천자 후 순환기능장애(paracentesis-induced circulatory dysfunction, PICD) 발생률과 혈장확장제 사용 여부

	No. of studies	Total number of paracentesis	Number of complication	Complication rate (%)	95% CI (%)	I^2	P for heterogeneity	Drain amount
All	48	1,718	428	19.53	14.33–25.24	86	<0.01	(n=40) Drain 7.40 L (95% CI, 6.84–7.93)
With albumin (+)	31	1,015	213	18.09	12.12–24.83	83	<0.01	(n=27) Drain 7.53 L (95% CI, 6.81–8.25)
With other agent (dextran, hydroxyethyl starch, polygeline, miododrine, noradrenaline, terlipressin etc)	11	412	99	13.45	4.67–25.18	87	<0.01	(n=10) Drain 8.12 L (95% CI, 6.52–9.72)
Without albumin or other agent	3	105	44	38.82	10.75–71.47	91	<0.01	NA
Not clearly specified for albumin use or other agent	3	186	72	38.73	21.58–57.39	85	<0.01	

CI, confidence interval; No.: number; RR: risk ratio; CI: confidence interval; P: P-value; I^2 : I-squared; NA: not available.

복수천자 후 발생하는 순환기능장애(paracentesis-induced circulatory dysfunction, PICD)의 발생률을 혈장확장제 투여 여부에 따라 비교하였다. 전체 PICD 발생률은 19.53% (95% CI, 14.33–25.24)로 분석되었다. 알부민을 투여한 경우 PICD 발생률은 18.1%로 보고되었고, 알부민 이외의 혈장확장제(예: dextran, hydroxyethyl starch 등)를 사용한 경우에는 13.5%로 제시되었다. 반면 혈장확장제를 투여하지 않은 경우 PICD 발생률은 38.8%로 가장 높게 나타났다. 각 군에서 보고된 평균 복수 제거량은 약 7–8 L 수준으로 비교적 유사하였다.

4. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

간헐적 복수천자(intermittent paracentesis)는 간경변증으로 복수가 찬 환자에서 진단적 및 치료적 목적으로 널리 시행되는 시술이다. 복수천자는 복수액을 채취하여 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)을 확인하는 표준검사법이며, 긴장성 복수 또는 난치성 복수 환자에서 복부 팽만, 호흡곤란, 동통 등의 증상을 신속히 완화하는 치료적 효과를 가진다. 이러한 이유로 복수천자는 입원 병동, 응급실, 중환자실 등 다양한 진료 환경에서 반복적으로 수행되는 일상적 처치로 자리잡고 있다.

본 메타분석에서 복수천자 시행 후 “1개 이상의 합병증이 발생”한 비율은 12.63% (95% CI, 9.93–15.58)로 분석되었다. 치명적일 수 있는 국소 시술 합병증, 예를 들어 위장관 천공(0.17%; 95% CI, 0.08–0.34)과 혈복강(0.68%; 95% CI, 0.29–1.20)은 전반적으로 매우 낮은 발생률을 보였다. 즉, 복수천자는 증상 조절과 진단적 이득을 즉각적으로 제공하면서도, 장기 천공이나 대량 출혈 등 중대한 기계적 손상의 위험은 낮은 시술로 평가된다.

2) 위해

복수천자는 국소 시술 부위의 기계적 합병증뿐 아니라 전신 생리학적 변화를 동반할 수 있으며, 이들 전신 합병증의 발생 빈도는 상대적으로 높은 것으로 보고된다. 대표적으로 PICD는 19.53% (95% CI, 14.33-25.24)에서 관찰되었고, 저나트륨혈증은 10.47% (95% CI, 8.10-13.06), 저혈압·저혈량 상태는 2.36% (95% CI, 1.15-3.88)로 보고되었다. 또한 시술 직후보다는 비교적 시간이 지난 이후 발생하는 합병증으로는 급성신손상(AKI) 7.15% (95% CI, 5.46-9.01), 간성뇌증 5.97% (95% CI, 4.16-8.02), 소화기 출혈(정맥류 출혈 포함) 2.72% (95% CI, 1.57-4.10), 사망률 1.52% (95% CI, 0.73-2.51)가 보고되었다. 이러한 전신 합병증은 특히 대량 복수를 단시간에 제거하는 과정에서 발생하는 혈액학적 불안정과 신장 관류 감소와 연관된 것으로 알려져 있다.

이에 따라 복수천자 후에는 활력징후, 전해질(특히 나트륨), 신기능 등을 면밀히 모니터링하고, 필요 시 알부민과 같은 혈장확장제를 투여하는 관리 전략이 임상 연구에서 일관되게 제시되고 있다. 실제로 혈장확장제를 투여하지 않은 경우 PICD 발생률은 38.8%였으나, 알부민 투여군에서는 18.1%, 알부민 이외의 혈장확장제 투여군에서는 13.5%로 더 낮은 발생률이 보고되었다. 즉, 복수천자는 시술 자체의 기계적 위해(출혈, 장천공 등)보다 순환기능 변화, 신기능 악화 등 전신 합병증의 부담을 고려해야 하는 시술이라는 점을 전제로 해야 한다.

3) 이득과 위해의 저울질

복수천자는 복수로 인한 호흡곤란, 복부 팽만, 통증, 불편감 등을 단시간에 완화하기 위한 시술이며, 동시에 복수 감염 여부를 확인할 수 있는 진단적 이점을 가진다. 시술 자체로 인한 중대한 국소 합병증은 매우 낮은 빈도로 보고되는데, 위장관 천공은 0.17%, 혈복강은 0.68% 수준이다. 반면, 복수 제거 후 체액 및

혈역학적 변화와 관련된 전신 합병증은 비교적 높은 발생률을 보이며, 대표적으로 순환기능장애(PICD) 19.53%, 저나트륨혈증 10.47%가 보고되었다. 특히 혈장확장제 투여 여부에 따라 PICD 발생률이 달리 보고된 점(무보충군 38.8%, 알부민 투여군 18.1%)은 복수천자와 관련된 전신 합병증의 위험이 사후 관리 전략(예: 용적 보충, 모니터링)을 통해 일정 부분 조절 가능함을 시사한다.

따라서 복수천자의 이득과 위해를 비교할 때, 시술 자체는 즉각적인 증상 완화와 진단적 가치를 제공하며, 전신 합병증 위험은 적절한 사후 관리(알부민 투여, 신기능 전해질 모니터링 등)를 통해 감소시킬 수 있는 조절 가능한 요소로 이해할 수 있다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

이 권고는 간경변증으로 복수가 있는 성인 환자를 대상으로 하며, 특히 긴장성 복수 또는 난치성 복수와 같이 증상이 뚜렷하고 일상생활이 제한되는 경우에 적용된다. 이러한 환자들은 복부 팽만, 호흡곤란, 복통 등 즉각적인 신체적 불편을 겪는 경우가 많아, 증상 완화를 위한 시술적 처치를 선호하는 경향이 있다. 반면, 반복적인 복수천자는 입원 또는 시술실 방문이 필요하며, 이후 알부민 투여, 활력징후 및 혈액검사 모니터링 등 추가적인 관리가 뒤따를 수 있다. 또한 PICD, 저나트륨혈증, 신기능 악화 등의 전신 합병증이 일정 비율로 보고되고 있으므로(각각 19.53%, 10.47%, 7.15%), 환자는 즉각적인 증상 완화뿐 아니라 시술 후 관리가 필요하다는 점에 대해 사전에 충분한 설명을 받을 필요가 있다.

따라서 본 권고는 복수로 인해 삶의 질이 급격히 저하된 간경변증 환자에서, 시술의 단기적 이득을 우선적으로 고려하되, 이후 전신 합병증 관리(예: 알부민 보충 여부, 신기능 및 전해질 모니터링 등)를 포함한 사후 계획이 마련되어 있는 임상 상황에 적합하다.

5) 잠재적 자원의 영향

간헐적 복수천자는 병동, 응급실, 중환자실 등 다양한 진료 환경에서 반복적으로 시행할 수 있고, 기본적인 기구(천자 바늘·카테터·배액 세트)만으로도 수행 가능해 접근성이 높은 시술이다. 그러나 본 메타분석 결과를 고려하면, 안전한 시행을 위해서는 추가적인 자원이 필요함이 확인된다.

첫째, 초음파 유도 복수천자는 비초음파 유도 시술에 비해 전체 합병증(10.38% vs. 12.64%), 시술 부위 출혈(0.21% vs. 0.26%), 혈종(0.20% vs. 0.55%) 등이 낮게 보고되었다. 이는 안전한 시술을 위해 초음파 장비 접근성, 시술자의 초음파 숙련도, 지원 인력 등이 확보되어야 함을 의미하며, 기관 간 자원 격차를 유발할 수 있는 지점이다. 둘째, 복수천자 후 PICD (19.53%), 저나트륨혈증(10.47%), 급성신손상(7.15%) 등 전신 합병증이 일정 비율로 보고되었으며, 이에 따라 시술 이후 활력징후·전해질 신기능을 모니터링해야 한다. 이 과정은 추가 채혈, 수액·혈장확장제 투여, 재평가 등을 포함하며, 간호 인력·병상 점유·검사 비용 등의 자원 소모를 동반한다. 셋째, 혈장확장제 투여는 PICD 예방에 실질적 효과가 있는 것으로 보고되었다(무투여군 38.8% vs. 알부민 18.1% vs. 기타 혈장확장제 13.5%). 따라서 복수천자 시행 시 혈장확장제 투여는 사실상 표준 치료 전략으로 고려될 수 있으며, 특히 반복 천자가 필요한 환자에서는 약제 비용 및 투여 인력의 누적 부담이 의료기관의 자원 부담으로 이어질 수 있다.

5. 부록

1) 검색식

PubMed

((("Ascites"[MeSH Terms] OR "Ascitic Fluid"[MeSH Terms] OR ("ascit*" [Title/Abstract] OR "ascitic fluid*" [Title/Abstract] OR "ascites fluid*" [Title/Abstract] OR "peritoneal effusion*" [Title/Abstract] OR "peritoneal fluid*" [Title/Abstract] OR "intraperitoneal fluid*" [Title/Abstract] OR "abdominal effusion*" [Title/Abstract] OR "peritoneal cavity fluid*" [Title/Abstract] OR "peritoneal transudate*" [Title/Abstract] OR "peritoneal exudate*" [Title/Abstract])) AND ("Paracentesis"[MeSH Terms] OR ("paracentes*" [Title/Abstract] OR "tapping*" [Title/Abstract] OR "Puncture and drainage" [Title/Abstract] OR "Drainage and puncture" [Title/Abstract] OR "Puncture and Aspiration" [Title/Abstract] OR "Aspiration and Puncture" [Title/Abstract] OR "abdominal paracentes*" [Title/Abstract] OR "peritoneal tap*" [Title/Abstract] OR "abdominocentes*" [Title/Abstract] OR "Needle aspiration" [Title/Abstract] OR "Peritoneal aspiration" [Title/Abstract] OR "Peritoneal cavity drainage" [Title/Abstract] OR "abdominal tapping*" [Title/Abstract] OR "peritoneal tapping*" [Title/Abstract])))) OR ("Ascitic fluid removal" [Title/Abstract] OR "Ascitic fluid drainage" [Title/Abstract] OR "ascitic tapping*" [Title/Abstract])) AND ("Acute Kidney Injury"[MeSH Terms] OR "Bacteremia"[MeSH Terms] OR "Blood Coagulation Disorders"[MeSH Terms] OR "Death"[MeSH Terms] OR "Hematoma"[MeSH Terms] OR "Hemorrhage"[MeSH Terms] OR "Hypotension"[MeSH Terms] OR "Infections"[MeSH Terms] OR "Mortality"[MeSH Terms] OR "Peritonitis"[MeSH Terms] OR "Sepsis"[MeSH Terms] OR ("acute kidney failure*" [Title/Abstract] OR "acute kidney injur*" [Title/Abstract] OR "acute kidney insufficienc*" [Title/Abstract] OR "acute renal failure*" [Title/Abstract] OR "acute renal injur*" [Title/Abstract] OR "acute renal insufficienc*" [Title/Abstract] OR "adverse effect*" [Title/Abstract] OR "adverse event*" [Title/Abstract] OR "bacteremia*" [Title/Abstract] OR "bladder injur*" [Title/Abstract] OR "bleeding*" [Title/Abstract] OR "blood clotting*" [Title/Abstract] OR "blood coagulation*" [Title/Abstract] OR "bowel injur*" [Title/Abstract] OR "coagulopath*" [Title/Abstract] OR "complication*" [Title/Abstract] OR "Death" [Title/Abstract] OR "fatalit*" [Title/Abstract] OR "fluid leak*" [Title/Abstract] OR "haematoma*" [Title/Abstract] OR "haemorrhage*" [Title/Abstract] OR "hematoma*" [Title/Abstract] OR "hemorrhage*" [Title/Abstract] OR "hypotension*" [Title/Abstract] OR "iatrogenic disease*" [Title/Abstract] OR "iatrogenic injur*" [Title/Abstract] OR "infection*" [Title/Abstract] OR "leakage*" [Title/Abstract] OR "low blood pressure*" [Title/Abstract] OR "mortalit*" [Title/Abstract] OR "needle tract seeding*" [Title/Abstract] OR "pain*" [Title/Abstract] OR "perforation*" [Title/Abstract] OR "Peritonitis" [Title/Abstract] OR "persistent leak*" [Title/Abstract] OR "post paracentesis leak*" [Title/Abstract] OR "Sepsis" [Title/Abstract] OR "septicemia*" [Title/Abstract] OR "site pain*" [Title/Abstract] OR "tumor seeding*" [Title/Abstract]))

EMBASE

((('ascites'/exp OR 'ascites fluid'/exp OR 'peritoneal fluid'/exp OR 'peritoneum exudate'/exp) OR ('ascit*':ab,ti OR 'ascitic fluid*':ab,ti OR 'ascites fluid*':ab,ti OR 'peritoneal effusion*':ab,ti OR 'peritoneal fluid*':ab,ti OR 'intraperitoneal fluid*':ab,ti OR 'abdominal effusion*':ab,ti OR 'peritoneal cavity fluid*':ab,ti OR 'peritoneal transudate*':ab,ti OR 'peritoneum exudate*':ab,ti OR 'peritoneal exudate*':ab,ti)) AND (('abdominal paracentesis'/exp OR 'aspiration, puncture and suction'/exp OR 'drainage/aspiration system'/exp OR 'fine needle aspiration biopsy'/exp OR 'paracentesis'/exp) OR ('abdominal paracentes*':ab,ti OR 'abdominal tapping*':ab,ti OR 'abdominocentes*':ab,ti OR 'aspiration and puncture':ab,ti OR 'drainage and puncture':ab,ti OR 'needle aspiration':ab,ti OR 'paracentes*':ab,ti

OR 'peritoneal aspiration':ab,ti OR 'peritoneal cavity drainage':ab,ti OR 'peritoneal fluid aspiration':ab,ti OR 'peritoneal tap*':ab,ti OR 'peritoneal tapping*':ab,ti OR 'puncture and aspiration':ab,ti OR 'puncture and drainage':ab,ti OR 'tapping*':ab,ti))) OR ('ascitic fluid removal':ab,ti OR 'ascitic fluid drainage':ab,ti OR 'ascitic tapping*':ab,ti)) AND (('acute kidney failure'/exp OR 'adverse event'/exp OR 'bacteremia'/exp OR 'bacterial peritonitis'/exp OR 'bladder injury'/exp OR 'bleeding'/exp OR 'blood clotting disorder'/exp OR 'complication'/exp OR 'death'/exp OR 'fatality'/exp OR 'hematoma'/exp OR 'hypotension'/exp OR 'iatrogenic disease'/exp OR 'infection'/exp OR 'mortality'/exp OR 'mortality rate'/exp OR 'pain'/exp OR 'perforation'/exp OR 'peritonitis'/exp OR 'sepsis'/exp OR 'septicemia'/exp OR 'tumor seeding'/exp) OR ('acute kidney failure*':ab,ti OR 'acute renal injur*':ab,ti OR 'acute kidney injur*':ab,ti OR 'acute kidney insufficienc*':ab,ti OR 'acute renal failure*':ab,ti OR 'acute renal insufficienc*':ab,ti OR 'adverse effect*':ab,ti OR 'adverse event*':ab,ti OR 'bacteremia*':ab,ti OR 'bladder injur*':ab,ti OR 'bleeding*':ab,ti OR 'blood clotting*':ab,ti OR 'blood coagulation*':ab,ti OR 'bowel injur*':ab,ti OR 'coagulopath*':ab,ti OR 'complication*':ab,ti OR 'death*':ab,ti OR 'fatality*':ab,ti OR 'fluid leak*':ab,ti OR 'haematoma*':ab,ti OR 'haemorrhage*':ab,ti OR 'hematoma*':ab,ti OR 'hemorrhage*':ab,ti OR 'hypotension*':ab,ti OR 'iatrogenic disease*':ab,ti OR 'infection*':ab,ti OR 'leakage*':ab,ti OR 'low blood pressure*':ab,ti OR 'mortality*':ab,ti OR 'needle tract seeding*':ab,ti OR 'pain*':ab,ti OR 'paracentesis site leak*':ab,ti OR 'perforation*':ab,ti OR 'peritonitis*':ab,ti OR 'persistent leak*':ab,ti OR 'post-paracentesis leak*':ab,ti OR 'sepsis*':ab,ti OR 'septicemia*':ab,ti OR 'site pain*':ab,ti OR 'tumor seeding*':ab,ti))

Cochrane

((((MeSH descriptor: [Ascites] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ascitic Fluid] explode all trees) OR ((ascit*):ti,ab,kw OR (ascitic NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (ascites NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT effusion*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (intraperitoneal NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (abdominal NEXT effusion*):ti,ab,kw OR ("peritoneal cavity" NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT transudate*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT exudate*):ti,ab,kw)) AND ((MeSH descriptor: [Paracentesis] explode all trees) OR ((paracentes*):ti,ab,kw OR (tapping*):ti,ab,kw OR ("puncture and drainage"):ti,ab,kw OR ("drainage and puncture"):ti,ab,kw OR ("puncture and aspiration"):ti,ab,kw OR ("aspiration and puncture"):ti,ab,kw OR (abdominal NEXT paracentes*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT tap*):ti,ab,kw OR (abdominocentes*):ti,ab,kw OR ("needle aspiration"):ti,ab,kw OR ("peritoneal aspiration"):ti,ab,kw OR ("peritoneal fluid aspiration"):ti,ab,kw OR ("peritoneal cavity drainage"):ti,ab,kw OR (abdominal NEXT tapping*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT tapping*):ti,ab,kw))) OR (('ascitic fluid removal'):ti,ab,kw OR ('ascitic fluid drainage'):ti,ab,kw OR (ascitic NEXT tapping*):ti,ab,kw)) AND ((MeSH descriptor: [Acute Kidney Injury] explode all trees OR MeSH descriptor: [Bacteremia] explode all trees OR MeSH descriptor: [Blood Coagulation Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Death] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hematoma] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hypotension] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infections] explode all trees OR MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR MeSH descriptor: [Peritonitis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees) OR (('acute kidney" NEXT failure*'):ti,ab,kw OR ("acute kidney" NEXT injur*'):ti,ab,kw OR ("acute kidney" NEXT insufficienc*'):ti,ab,kw OR ("acute renal" NEXT failure*'):ti,ab,kw OR ("acute renal" NEXT insufficienc*'):ti,ab,kw OR (adverse NEXT effect*'):ti,ab,kw OR (adverse NEXT event*'):ti,ab,kw OR (bacteremia*'):ti,ab,kw OR (bladder NEXT injur*'):ti,ab,kw OR (bleeding*'):ti,ab,kw OR (blood NEXT clotting*'):ti,ab,kw OR (blood NEXT coagulation*'):ti,ab,kw OR (bowel NEXT injur*'):ti,ab,kw OR (coagulopath*'):ti,ab,kw OR (complication*'):ti,ab,kw OR (death):ti,ab,kw OR (fatality*'):ti,ab,kw OR (fluid NEXT leak*'):ti,ab,kw OR (haematoma*'):ti,ab,kw OR (haemorrhage*'):ti,ab,kw OR (hematoma*'):ti,ab,kw OR (hemorrhage*'):ti,ab,kw OR (hypotension*'):ti,ab,kw OR (iatrogenic NEXT disease*'):ti,ab,kw OR (iatrogenic NEXT injur*'):ti,ab,kw OR (infection*'):ti,ab,kw OR

(leakage*):ti,ab,kw OR ("low blood" NEXT pressure*):ti,ab,kw OR (mortalit*):ti,ab,kw OR ("needle tract" NEXT seeding*):ti,ab,kw OR (pain*):ti,ab,kw OR ("paracentesis site" NEXT leak*):ti,ab,kw OR (perforation*):ti,ab,kw OR (peritonitis):ti,ab,kw OR (persistent NEXT leak*):ti,ab,kw OR ("post paracentesis" NEXT leak*):ti,ab,kw OR (sepsis):ti,ab,kw OR (septicemia*):ti,ab,kw OR (site NEXT pain*):ti,ab,kw OR (tumor NEXT seeding*):ti,ab,kw))

Web of Science

((TI=("Ascitic") OR TI=("Ascitic Fluid") OR TI=("Ascites Fluid") OR TI=("Peritoneal Effusion") OR TI=("Peritoneal Fluid") OR TI=("Intraperitoneal Fluid") OR TI=("Abdominal Effusion") OR TI=("Peritoneal Cavity Fluid") OR TI=("Peritoneal Transudate") OR TI=("Peritoneal Exudate") OR AB=("Ascitic") OR AB=("Ascitic Fluid") OR AB=("Ascites Fluid") OR AB=("Peritoneal Effusion") OR AB=("Peritoneal Fluid") OR AB=("Intraperitoneal Fluid") OR AB=("Abdominal Effusion") OR AB=("Peritoneal Cavity Fluid") OR AB=("Peritoneal Transudate") OR AB=("Peritoneal Exudate")) AND (TI=("Paracentesis") OR TI=("Tapping") OR TI=("Puncture and drainage") OR TI=("Drainage and puncture") OR TI=("Puncture and Aspiration") OR TI=("Aspiration and Puncture") OR TI=("Abdominal Paracentesis") OR TI=("Peritoneal tap") OR TI=("Abdominocentesis") OR TI=("Needle aspiration") OR TI=("Peritoneal aspiration") OR TI=("Peritoneal fluid aspiration") OR TI=("Peritoneal cavity drainage") OR TI=("Abdominal tapping") OR TI=("Peritoneal tapping") OR AB=("Paracentesis") OR AB=("Tapping") OR AB=("Puncture and drainage") OR AB=("Drainage and puncture") OR AB=("Puncture and Aspiration") OR AB=("Aspiration and Puncture") OR AB=("Abdominal Paracentesis") OR AB=("Peritoneal tap") OR AB=("Abdominocentesis") OR AB=("Needle aspiration") OR AB=("Peritoneal aspiration") OR AB=("Peritoneal fluid aspiration") OR AB=("Peritoneal cavity drainage") OR AB=("Abdominal tapping") OR AB=("Peritoneal tapping")) OR (TI=("Ascitic fluid removal") OR TI=("Ascitic fluid drainage") OR TI=("Ascitic tapping") OR AB=("Ascitic fluid removal") OR AB=("Ascitic fluid drainage") OR AB=("Ascitic tapping")) AND (TI=("Acute kidney failure") OR TI=("Acute kidney injur") OR TI=("Acute kidney insufficienc") OR TI=("Acute renal failure") OR TI=("Acute renal injur") OR TI=("Acute renal insufficienc") OR TI=("Adverse effect") OR TI=("Adverse event") OR TI=("Bacteremia") OR TI=("Bladder injur") OR TI=("Bleeding") OR TI=("Blood clotting") OR TI=("Blood coagulation") OR TI=("Bowel injur") OR TI=("Coagulopath") OR TI=("Complication") OR TI=("Death") OR TI=("Fatalit") OR TI=("Fluid leak") OR TI=("Haematoma") OR TI=("Haemorrhage") OR TI=("Hematoma") OR TI=("Hemorrhage") OR TI=("Hypotension") OR TI=("Iatrogenic disease") OR TI=("Iatrogenic injur") OR TI=("Infection") OR TI=("Leakage") OR TI=("Low blood pressure") OR TI=("Mortalit") OR TI=("Needle tract seeding") OR TI=("Pain") OR TI=("Paracentesis site leak") OR TI=("Perforation") OR TI=("Peritonitis") OR TI=("Persistent leak") OR TI=("Post-paracentesis leak") OR TI=("Sepsis") OR TI=("Septicemia") OR TI=("Site pain") OR TI=("Tumor seeding") OR AB=("Acute kidney failure") OR AB=("Acute kidney injur") OR AB=("Acute kidney insufficienc") OR AB=("Acute renal failure") OR AB=("Acute renal injur") OR AB=("Acute renal insufficienc") OR AB=("Adverse effect") OR AB=("Adverse event") OR AB=("Bacteremia") OR AB=("Bladder injur") OR AB=("Bleeding") OR AB=("Blood clotting") OR AB=("Blood coagulation") OR AB=("Bowel injur") OR AB=("Coagulopath") OR AB=("Complication") OR AB=("Death") OR AB=("Fatalit") OR AB=("Fluid leak") OR AB=("Haematoma") OR AB=("Haemorrhage") OR AB=("Hematoma") OR AB=("Hemorrhage") OR AB=("Hypotension") OR AB=("Iatrogenic disease") OR AB=("Iatrogenic injur") OR AB=("Infection") OR AB=("Leakage") OR AB=("Low blood pressure") OR AB=("Mortalit") OR AB=("Needle tract seeding") OR AB=("Pain") OR AB=("Paracentesis site leak") OR AB=("Perforation") OR AB=("Peritonitis") OR AB=("Persistent leak") OR AB=("Post-paracentesis leak") OR AB=("Sepsis") OR AB=("Septicemia") OR AB=("Site pain") OR AB=("Tumor seeding"))

KoreaMed

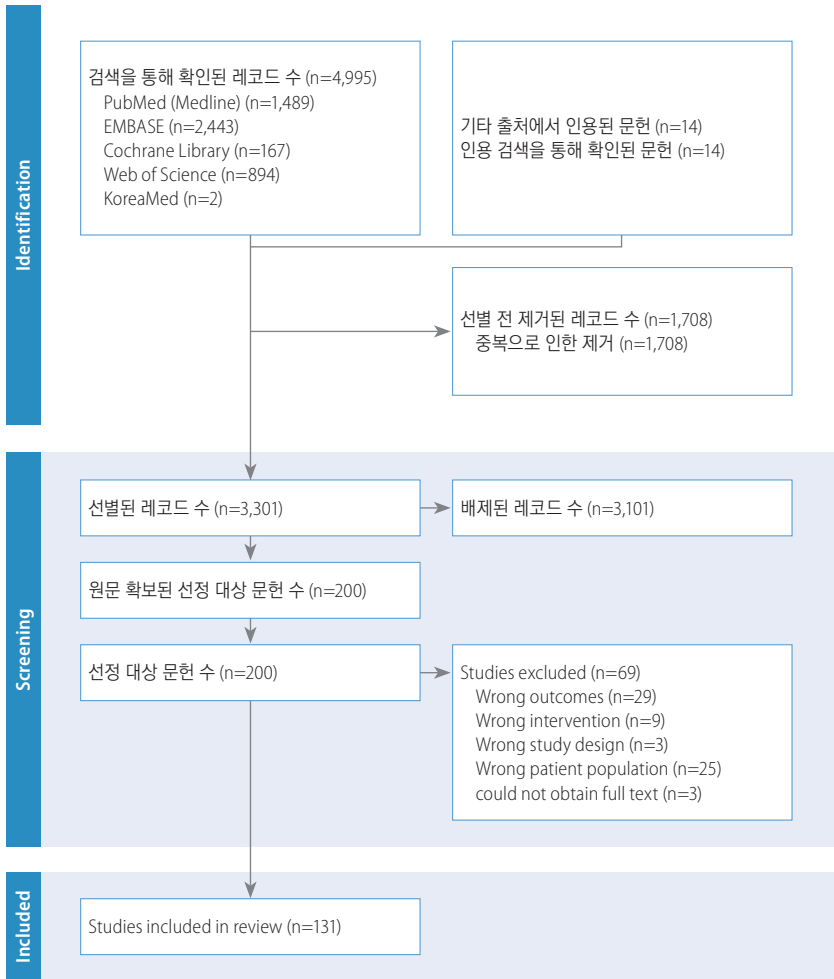
((("Ascites"[MH] OR "Ascitic Fluid"[MH]) OR ("ascites"[TIAB] OR "ascitic"[TIAB] OR "ascite"[TIAB] OR "ascitic fluid"[TIAB] OR "ascites fluid"[TIAB] OR "peritoneal effusion"[TIAB] OR "peritoneal fluid"[TIAB] OR "intraperitoneal fluid"[TIAB] OR "abdominal effusion"[TIAB] OR "peritoneal cavity fluid"[TIAB]

OR "peritoneal transudate"[TIAB] OR "peritoneal exudate"[TIAB])) AND ((("Paracentesis"[MH] OR ("paracentesis"[TIAB] OR "paracenteses"[TIAB] OR "tapping"[TIAB] OR "puncture and drainage"[TIAB] OR "drainage and puncture"[TIAB] OR "puncture and aspiration"[TIAB] OR "aspiration and puncture"[TIAB] OR "abdominal paracentesis"[TIAB] OR "abdominal paracenteses"[TIAB] OR "peritoneal tap"[TIAB] OR "peritoneal tapping"[TIAB] OR "abdominocentesis"[TIAB] OR "abdominocenteses"[TIAB] OR "needle aspiration"[TIAB] OR "peritoneal aspiration"[TIAB] OR "peritoneal fluid aspiration"[TIAB] OR "peritoneal cavity drainage"[TIAB] OR "abdominal tapping"[TIAB] OR "peritoneal tapping"[TIAB]))) OR ("ascitic fluid removal"[TIAB] OR "ascitic fluid drainage"[TIAB] OR "ascitic tapping"[TIAB])) AND ((("Acute Kidney Injury"[MH] OR "Bacteremia"[MH] OR "Blood Coagulation Disorders"[MH] OR "Death"[MH] OR "Hematoma"[MH] OR "Hemorrhage"[MH] OR "Hypotension"[MH] OR "Infections"[MH] OR "Mortality"[MH] OR "Peritonitis"[MH] OR "Sepsis"[MH]) OR ("acute kidney failure"[TIAB] OR "acute kidney injury"[TIAB] OR "acute kidney insufficiency"[TIAB] OR "acute renal failure"[TIAB] OR "acute renal injury"[TIAB] OR "acute renal insufficiency"[TIAB] OR "adverse effect"[TIAB] OR "adverse event"[TIAB] OR "bacteremia"[TIAB] OR "bladder injury"[TIAB] OR "bleeding"[TIAB] OR "blood clotting"[TIAB] OR "blood coagulation"[TIAB] OR "bowel injury"[TIAB] OR "coagulopathy"[TIAB] OR "complication"[TIAB] OR "death"[TIAB] OR "fatality"[TIAB] OR "fluid leak"[TIAB] OR "fluid leakage"[TIAB] OR "haematoma"[TIAB] OR "haemorrhage"[TIAB] OR "hematoma"[TIAB] OR "hemorrhage"[TIAB] OR "hypotension"[TIAB] OR "iatrogenic disease"[TIAB] OR "iatrogenic injury"[TIAB] OR "infection"[TIAB] OR "leakage"[TIAB] OR "low blood pressure"[TIAB] OR "mortality"[TIAB] OR "needle tract seeding"[TIAB] OR "pain"[TIAB] OR "painful"[TIAB] OR "paracentesis site leak"[TIAB] OR "paracentesis site leakage"[TIAB] OR "perforation"[TIAB] OR "peritonitis"[TIAB] OR "persistent leak"[TIAB] OR "persistent leakage"[TIAB] OR "post paracentesis leak"[TIAB] OR "post paracentesis leakage"[TIAB] OR "sepsis"[TIAB] OR "septicemia"[TIAB] OR "site pain"[TIAB] OR "tumor seeding"[TIAB]))

2) 검색 결과(검색날짜: 2025년 7월 25일)

	데이터베이스	결과	중복
1	PubMed (MEDLINE)	1,489	1,708
2	EMBASE	2,443	
3	Cochrane Library	167	
4	Web of Science	894	
5	KoreaMed	2	
6	수기 검색	14	
총 문헌 수 (중복문헌 포함)		5,009	
총 문헌 수 (중복문헌 제외)		3,301	

3) 문헌 선정 흐름도



4) 선택 문헌 특성표

참고문헌	연도	국가	복수천자 시행 건수	연구 디자인
Kimer et al. ¹	2020	Denmark	13	무작위 대조연구
Kulkarni et al. ²	2025	India	165	무작위 대조연구
Meliagros et al. ³	2025	USA	1,746	전향적 코호트연구
Petzold et al. ⁴	2025	Germany	177	후향적 코호트연구
Wu et al. ⁵	2026	Taiwan	116	후향적 코호트연구
Altman et al. ⁶	1998	France	60	무작위 대조연구
Zaak et al. ⁷	2001	Germany	35	무작위 대조연구
Giri et al. ⁸	2023	India	256	전향적 코호트연구
Son et al. ⁹	2022	Korea	137	후향적 코호트연구
Zhao et al. ¹⁰	2000	China	68	무작위 대조연구
García-Compean et al. ¹¹	2002	France	69	무작위 대조연구
Acharya et al. ¹²	1992	India	40	무작위 대조연구
Lai et al. ¹³	1991	Hong Kong	12	무작위 대조연구
Droste et al. ¹⁴	2003	UK	282	후향적 코호트연구
Moreau et al. ¹⁵	2006	France	68	무작위 대조연구
Patil et al. ¹⁶	2019	India	177	전향적 코호트연구
Kravetz et al. ¹⁷	1997	Argentina	18	무작위 대조연구
Wubben et al. ¹⁸	2024	USA	131	후향적 코호트연구
Raco et al. ¹⁹	2025	USA	226	후향적 코호트연구
Terg et al. ²⁰	1992	Argentina	20	전향적 코호트연구
Gaduputi et al. ²¹	2017	USA	546	후향적 코호트연구
Salerno et al. ²²	1987	Italy	41	무작위 대조연구
Macken et al. ²³	2020	UK	36	무작위 대조연구
Herrle et al. ²⁴	2023	USA	557	전향적 코호트연구
Gerber et al. ²⁵	2022	USA	82	후향적 코호트연구
Ginès et al. ²⁶	1995	Spain and Italy	81	무작위 대조연구
Lebrec et al. ²⁷	1996	France and Canada	25	무작위 대조연구
Nasr et al. ²⁸	2010	Egypt	45	전향적 코호트연구
Titó et al. ²⁹	1990	Spain	38	전향적 코호트연구
Landers et al. ³⁰	2014	New Zealand	32	후향적 코호트연구

참고문헌	연도	국가	복수천자 시행 건수	연구 디자인
Runyon et al. ³¹	1989	USA	19	무작위 대조연구
McVay et al. ³²	1991	USA	395	후향적 코호트연구
Duggal et al. ³³	2006	USA	181	후향적 코호트연구
Degoricija et al. ³⁴	2003	Croatia	50	무작위 대조연구
Hamdy et al. ³⁵	2014	Egypt	50	무작위 대조연구
Konerman et al. ³⁶	2014	USA	34	무작위 대조연구
Smart et al. ³⁷	1990	UK	40	무작위 대조연구
Pinto et al. ³⁸	1988	USA	12	전향적 코호트연구
Spangler et al. ³⁹	2021	USA	55	후향적 코호트연구
Sudulagunta et al. ⁴⁰	2015	India	1,218	후향적 코호트연구
García-Compeán et al. ⁴¹	1993	Mexico	35	무작위 대조연구
Ginés et al. ⁴²	1987	Spain	117	무작위 대조연구
Sideris et al. ⁴³	2017	USA	119	후향적 코호트연구
Gentile et al. ⁴⁴	1989	Italy	19	전향적 코호트연구
Shriver et al. ⁴⁵	2017	USA	44	무작위 대조연구
Solà et al. ⁴⁶	1994	Spain	80	무작위 대조연구
Singh et al. ⁴⁷	2006	India	40	무작위 대조연구
Devarbhavi et al. ⁴⁸	2015	India	60	후향적 코호트연구
Agah et al. ⁴⁹	2014	Iran	30	전향적 코호트연구
Fassio et al. ⁵⁰	1992	Argentina	41	무작위 대조연구
Yosry et al. ⁵¹	2019	Egypt	75	무작위 대조연구
Gilani et al. ⁵²	2009	USA	84	후향적 코호트연구
Elsabaawy et al. ⁵³	2015	Egypt	6	무작위 대조연구
Webster et al. ⁵⁴	1996	USA	179	후향적 코호트연구
Kao et al. ⁵⁵	1985	USA	18	전향적 코호트연구
Kaur et al. ⁵⁶	2024	UK	30	후향적 코호트연구
Keil-Ríos et al. ⁵⁷	2016	Mexico	89	후향적 코호트연구
Grabau et al. ⁵⁸	2004	USA	628	후향적 코호트연구
Pache et al. ⁵⁹	2005	Canada	7,729	후향적 코호트연구
Fyson et al. ⁶⁰	2018	New Zealand	54	후향적 코호트연구
Hussain et al. ⁶¹	2015	Pakistan	214	후향적 코호트연구

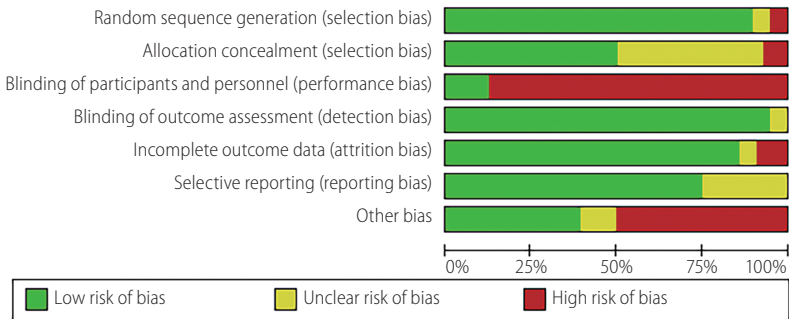
참고문헌	연도	국가	복수천자 시행 건수	연구 디자인
Mallory et al. ⁶²	1978	USA	156	후향적 코호트연구
Salerno et al. ⁶³	2004	Italy	66	무작위 대조연구
Vila et al. ⁶⁴	1998	UK	46	전향적 코호트연구
Wong et al. ⁶⁵	2021	Singapore	131	후향적 코호트연구
Salerno et al. ⁶⁶	1991	Italy	44	무작위 대조연구
Ginès et al. ⁶⁷	1991	Spain	89	무작위 대조연구
Alessandria et al. ⁶⁸	2011	Italy	70	무작위 대조연구
De Gottardi et al. ⁶⁹	2009	Spain	171	전향적 코호트연구
Bureau et al. ⁷⁰	2017	Europe	60	무작위 대조연구
Wu et al. ⁷¹	2022	USA	100	후향적 코호트연구
Ginès et al. ⁷²	1996	Spain and Italy	289	무작위 대조연구
Ota et al. ⁷³	2021	USA	30	후향적 코호트연구
Arora et al. ⁷⁴	2020	India	80	무작위 대조연구
Sola-Vera et al. ⁷⁵	2003	Spain	72	무작위 대조연구
Choi et al. ⁷⁶	2005	Korea	42	무작위 대조연구
Dowlatshahi et al. ⁷⁷	2024	USA	397	후향적 코호트연구
Wang et al. ⁷⁸	2018	USA	10	후향적 코호트연구
Ranjan et al. ⁷⁹	2024	India	140	무작위 대조연구
Kelil et al. ⁸⁰	2016	USA	191	후향적 코호트연구
Wilcox et al. ⁸¹	1992	USA	52	후향적 코호트연구
Ginès et al. ⁸²	1988	Spain	105	무작위 대조연구
Bucsics et al. ⁸³	2015	Austria	239	후향적 코호트연구
Shaheen et al. ⁸⁴	1996	USA	40	무작위 대조연구
Planas et al. ⁸⁵	1990	Spain	88	무작위 대조연구
Lata et al. ⁸⁶	2007	Czech	49	무작위 대조연구
Tanaka et al. ⁸⁷	2024	USA	235	후향적 코호트연구
Cappell et al. ⁸⁸	1994	USA	84	후향적 코호트연구
Johnson et al. ⁸⁹	2015	USA	935	후향적 코호트연구
Cheng et al. ⁹⁰	2018	USA	183	후향적 코호트연구
Vila et al. ⁹¹	1999	USA	45	후향적 코호트연구
Tan et al. ⁹²	2016	Canada	57	전향적 코호트연구

참고문헌	연도	국가	복수천자 시행 건수	연구 디자인
Lewis et al. ⁹³	2024	USA	56	전향적 코호트연구
Wiese et al. ⁹⁴	2011	Denmark	51	후향적 코호트연구
Gaba et al. ⁹⁵	2015	USA	150	후향적 코호트연구
Aldiabat et al. ⁹⁶	2022	USA	1,031,485	후향적 코호트연구
Shin et al. ⁹⁷	2021	Korea	137	후향적 코호트연구
Aramcharoen et al. ⁹⁸	2025	Thailand	39	후향적 코호트연구
Suksamai et al. ⁹⁹	2025	Thailand	90	무작위 대조연구
Van Dorin et al. ¹⁰⁰	2025	USA	91	후향적 코호트연구
Chokchajaroensri et al. ¹⁰¹	2011	Thailand	200	무작위 대조연구
Brown et al. ¹⁰²	2023	USA	479	후향적 코호트연구
Hanai et al. ¹⁰³	2023	Japan	25	전향적 코호트연구
Jha et al. ¹⁰⁴	2023	India	50	전향적 코호트연구
Songlin et al. ¹⁰⁵	2019	Thailand	30	전향적 코호트연구
Bari et al. ¹⁰⁶	2012	USA	25	무작위 대조연구
Abdullah et al. ¹⁰⁷	2012	Egypt	34	무작위 대조연구
Sersté et al. ¹⁰⁸	2011	France	10	전향적 코호트연구
Narahara et al. ¹⁰⁹	2011	Japan	60	무작위 대조연구
Abdel-Khalek et al. ¹¹⁰	2010	Egypt	135	무작위 대조연구
Appenrodt et al. ¹¹¹	2008	Germany	24	무작위 대조연구
Lata et al. ¹¹²	1999	Czech	26	무작위 대조연구
Angueira et al. ¹¹³	1994	USA	9	전향적 코호트연구
Sujith Reddy et al. ¹¹⁴	2023	India	50	무작위 대조연구
Singh et al. ¹¹⁵	2008	India	40	무작위 대조연구
Singh et al. ¹¹⁶	2006	India	40	무작위 대조연구
Alessandria et al. ¹¹⁷	2005	Italy	25	무작위 대조연구
Lenaerts et al. ¹¹⁸	2005	Belgium	20	무작위 대조연구
Quintero et al. ¹¹⁹	1985	Spain	72	무작위 대조연구
Alsebaey et al. ¹²⁰	2020	India	110	무작위 대조연구
Cervini et al. ¹²¹	2010	USA	13,534	후향적 코호트연구
Conduit et al. ¹²²	2013	UK	28	후향적 코호트연구
Czul et al. ¹²³	2011	USA	388	후향적 코호트연구

참고문헌	연도	국가	복수천자 시행 건수	연구 디자인
Jakobson et al. ¹²⁴	2013	Israel	113	후향적 코호트연구
Kurup et al. ¹²⁵	2015	USA	205	후향적 코호트연구
Lin et al. ¹²⁶	2005	Taiwan	163	전향적 코호트연구
Lin et al. ¹²⁷	2015	China	218	후향적 코호트연구
Mercaldi and Lanes ¹²⁸	2013	USA	69,859	후향적 코호트연구
Patel et al. ¹²⁹	2012	USA	1,297	후향적 코호트연구
Reardon et al. ¹³⁰	2013	USA	304	후향적 코호트연구
Rowley et al. ¹³¹	2019	USA	3,116	후향적 코호트연구

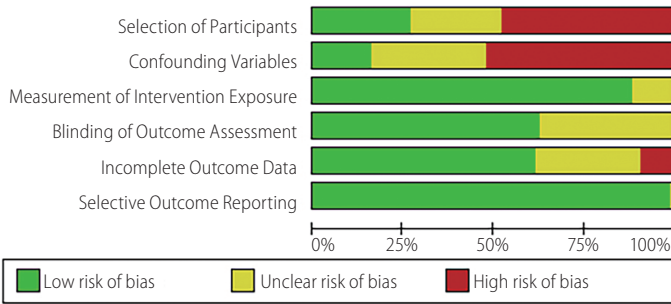
5) Risk of bias

(1) 무작위 대조 연구



	Perforation (perforation) (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abdel-Khalik 2010	●	●	●	●	●	●	●
Abdullah 2012	●	●	●	●	●	●	●
Acharya 1992	●	●	●	●	●	●	●
Alessandria 2005	●	●	●	●	●	●	●
Alessandria 2011	●	●	●	●	●	●	●
Alsebaey 2020	●	●	●	●	●	●	●
Altman 1996	●	●	●	●	●	●	●
Appenrodt 2008	●	●	●	●	●	●	●
Atora 2020	●	●	●	●	●	●	●
Bari 2012	●	●	●	●	●	●	●
Bureau 2017	●	●	●	●	●	●	●
Cho 2004	●	●	●	●	●	●	●
chaarems 2011	●	●	●	●	●	●	●
Diegoricija 2003	●	●	●	●	●	●	●
Elisabazwy 2015	●	●	●	●	●	●	●
Fassio 1992	●	●	●	●	●	●	●
García-Compeán 1983	●	●	●	●	●	●	●
García-Compeán 2002	●	●	●	●	●	●	●
Giné 1987	●	●	●	●	●	●	●
Gines 1988	●	●	●	●	●	●	●
Gines 1991	●	●	●	●	●	●	●
Giné 1995	●	●	●	●	●	●	●
Gines 1996	●	●	●	●	●	●	●
Hamdy 2014	●	●	●	●	●	●	●
Kimer 2020	●	●	●	●	●	●	●
Konerman 2014	●	●	●	●	●	●	●
Kravetz 1997	●	●	●	●	●	●	●
Kulkarni 2025	●	●	●	●	●	●	●
Lai 1991	●	●	●	●	●	●	●
Lara 1999	●	●	●	●	●	●	●
Lata 2007	●	●	●	●	●	●	●
Lebrec 1996	●	●	●	●	●	●	●
Lenaerts 2005	●	●	●	●	●	●	●
Macken 2020	●	●	●	●	●	●	●
Moreau 2006	●	●	●	●	●	●	●
Narahara 2011	●	●	●	●	●	●	●
Planas 1990	●	●	●	●	●	●	●
Quintero 1985	●	●	●	●	●	●	●
Ranjan 2024	●	●	●	●	●	●	●
Reddy 2023	●	●	●	●	●	●	●
Rumyon 1989	●	●	●	●	●	●	●
Salerno 198	●	●	●	●	●	●	●
Salerno 1991	●	●	●	●	●	●	●
Salerno 2004	●	●	●	●	●	●	●
Shaheen 1996	●	●	●	●	●	●	●
Shiver 2017	●	●	●	●	●	●	●
Singh 2000	●	●	●	●	●	●	●
Singh 2006_1	●	●	●	●	●	●	●
Singh 2008	●	●	●	●	●	●	●
Smart 1900	●	●	●	●	●	●	●
Solà 1994	●	●	●	●	●	●	●
Sola-Vera 2003	●	●	●	●	●	●	●
Suksama 2025	●	●	●	●	●	●	●
Yosy 2018	●	●	●	●	●	●	●
Zaak 2001	●	●	●	●	●	●	●
Zhao 2000	●	●	●	●	●	●	●

(2) 비무작위 대조 연구



	Selection of Participants	Concealing Allocation	Measurement of the Intervention Exposure	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selection Outcome Reporting
Agar 2014	Y	R	Y	Y	Y	Y
Aldabab 2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Angueta 1994	R	Y	Y	Y	Y	Y
Atamchiarov 2025	R	Y	Y	Y	Y	Y
Brown 2023	R	Y	Y	Y	Y	Y
Bucsis 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cappell 1994	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cervin 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cheng 2017	R	Y	Y	Y	Y	Y
Conduit 2014	R	Y	Y	Y	Y	Y
Cruz 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Devarbhavi 2015	R	Y	Y	Y	Y	Y
Dorn 2024	R	Y	Y	Y	Y	Y
Dowlatabadi 2024	R	Y	Y	Y	Y	Y
Elmore 2023	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Duggal 2006	R	Y	Y	Y	Y	Y
Fyock 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gaba 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gadgilraj 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Genelle 1989	R	Y	Y	Y	Y	Y
Gerber 2022	R	Y	Y	Y	Y	Y
Gilan 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Giri 2023	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gottardi 2009	R	Y	Y	Y	Y	Y
Grabau 2004	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Hana 2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Henric 2024	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Hussain 2015	R	Y	Y	Y	Y	Y
Jakobson 2013	R	Y	Y	Y	Y	Y
Jha 2023	R	Y	Y	Y	Y	Y
Johnson 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kao 1985	R	Y	Y	Y	Y	Y
Kaur 2024	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kel-Rossi 2016	R	Y	Y	Y	Y	Y
Khal 2016	R	Y	Y	Y	Y	Y
Kung'u 2015	R	Y	Y	Y	Y	Y
Landes 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lewis 2024	R	Y	Y	Y	Y	Y
Lin 2005	R	Y	Y	Y	Y	Y
Lin 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mallory 1978	R	Y	Y	Y	Y	Y
McVay 1991	R	Y	Y	Y	Y	Y
Melagros 2025	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mercaldi 2013	R	Y	Y	Y	Y	Y
Nazi 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ota 2020	R	Y	Y	Y	Y	Y
Pacher 2005	R	Y	Y	Y	Y	Y
Patel 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Patil 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Petzold 2025	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Pinto 1988	R	Y	Y	Y	Y	Y
Raco 2025	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Reardon 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Rowley 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Seneh 2011	R	Y	Y	Y	Y	Y
Shin 2021	R	Y	Y	Y	Y	Y
Sidani 2017	R	Y	Y	Y	Y	Y
Son 2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Songlin 2019	R	Y	Y	Y	Y	Y
Spangner 2021	R	Y	Y	Y	Y	Y
Sudabagunta 2015	R	Y	Y	Y	Y	Y
Tan 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Tanaka 2024	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Teng 1992	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Tso 1990	R	Y	Y	Y	Y	Y
Vita 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Vita 1999	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wang 2018	R	Y	Y	Y	Y	Y
Webster 1996	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wiese 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wilcox 1992	R	Y	Y	Y	Y	Y
Wong 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wu 2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wu 2025	R	Y	Y	Y	Y	Y
Wubben 2024	Y	Y	Y	Y	Y	Y

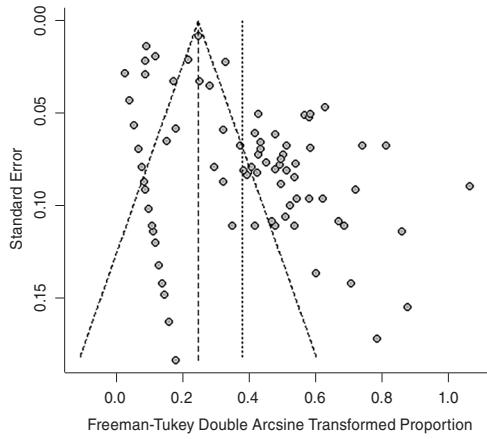


그림 1. 출판편향(funnel plot) 분석 결과.

6) GRADE 근거 수준표

Question: What is the incidence of procedure-related complications when performing intermittent paracentesis in patients with cirrhosis?

No. of studies	Certainty assessment					Number	Effect		Certainty	Importance	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision		Other considerations	Complication			All procedures
Any type of complication											
82	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	974	12,509	12.63% (9.93-15.98)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Leakage											
41	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	368	18,779	2.66% (1.51-3.82)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Abdominal pain											
12	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	76	8,287	0.42% (0.03-1.11)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Gastrointestinal perforation											
15	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	371	1,038,204	0.17% (0.08-0.34)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Puncture site bleeding											
55	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	1,247	1,135,457	0.34% (0.17-0.55)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Hematoma											
24	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	67	16,544	0.26% (0.01-0.70)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Hemoperitoneum											
4	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	9,096	1,031,974	0.68% (0.29-1.20)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

No. of studies	Certainty assessment						Number	Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Complication	All procedures		
Peritonitis											
36	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	189	10,697	2.55% (1.44-3.90)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Other infections except peritonitis											
65	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	202	17,093	2.45% (1.53-3.51)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Hypnatremia											
66	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	332	2,596	10.47% (8.10-13.06)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Hyperkalemia											
15	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	11	478	1.22% (0.20-2.79)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Hypotension or hypovolemia											
29	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	242	14,591	2.36% (1.15-3.88)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Paracetamol-induced circulatory dysfunction											
48	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	428	1,718	19.53% (14.33-25.24)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Other complications (atrial fibrillation, dizziness, headache, pruritus, umbilical hernia incarceration)											
6	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	9	1,141	1.24% (0-4.41)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

No. of studies	Certainty assessment					Number	Effect		Certainty	Importance	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision		Other considerations	Complication			All procedures
Acute kidney injury											
93	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	1,038	11,259	7.15% (5.46-9.01)	⊕⊕⊕⊕ Low	IMPORTANT
Hepatorenal syndrome											
8	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	35	4,737	3.16% (0-9.49)	⊕⊕⊕⊕ Low	IMPORTANT
Hepatic encephalopathy											
67	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	325	8,644	5.97% (4.16-8.02)	⊕⊕⊕⊕ Low	IMPORTANT
Gastrointestinal bleeding, including variceal bleeding											
45	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	73	1,833	2.72% (1.57-4.10)	⊕⊕⊕⊕ Low	CRITICAL
Mortality											
63	Observational studies mainly, partly randomized controlled trial	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	82,122	1,123,591	1.52% (0.73-2.51)	⊕⊕⊕⊕ Low	CRITICAL

참고문헌

1. Kimer N, Riedel AN, Hobolth L, Mortensen C, Madsen LG, Andersen ML, et al. Tunneled peritoneal catheter for refractory ascites in cirrhosis: a randomized case-series. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:565.
2. Kulkarni AV, Maiwall R, Arora V, Jindal A, Thomas S, Ali R, et al. Addition of midodrine to albumin reduces the incidence of complications of large-volume paracentesis: an RCT comparing midodrine, terlipressin, and albumin. *Hepatol Int* 2025;19:1231-1241.
3. Meliagros P, Chopski B, Ambrosio M, Liu S, Albhaisi S, Petrova L, et al. Paracentesis outcomes from a medicine procedure service at a tertiary care transplant center. *J Hosp Med* 2025;20:943-952.
4. Petzold G, Graw G, Delistefani F, Knoop RF, Sasse A, Ellenrieder V, et al. Safety and effectiveness of transient ascites drainage in hospitalized patients with large ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2025;37:1390-1395.
5. Wu PS, Lee KC, Li CY, Hsieh YC, Huo TI, Lin HC, et al. Paracentesis exceeding three liters increases risks of acute kidney injury even in cirrhotic patients with albumin infused refractory ascites. *J Formos Med Assoc* 2026;125:268-274.
6. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:5-10.
7. Zaak D, Paquet KJ, Kuhn R. Prospective study comparing human albumin vs. reinfusion of ultrafiltrate-ascitic fluid after total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites. *Z Gastroenterol* 2001;39:5-10.
8. Giri S, Harindranath S, Patwardhan N, Kale A, Shukla A. Post-paracentesis ascitic fluid leak in patients with cirrhosis of liver and its management: a prospective study. *J Clin Exp Hepatol* 2023;13:15-21.
9. Son IW, Kim S, Hong SB, Lee NK, Jeong MR, Han SY, et al. Puncture needle with a hard plastic sheath and plastic wings minimizes repuncture attempts in ultrasound-guided paracentesis: a retrospective case-control study. *J Yeungnam Med Sci* 2022;39:18-23.
10. Zhao J, Yuan C, Wang D, Li X. Mannitolum infusion on cirrhotic patients with tense ascites treated by paracentesis. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:27-30.
11. García-Compean D, Blanc P, Larrey D, Daures JP, Hirtz J, Mendoza E, et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2002;1:29-35.
12. Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, Nijhawan S, Tandon BN. Large volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31-5.
13. Lai KN, Li P, Law E, Swaminathan R, Nicholls MG. Large-volume paracentesis versus

- dalytic ultrafiltration in the treatment of cirrhotic ascites. *Q J Med* 1991;78:33-41.
14. Droste JC, Riggott C, Maxfield T, Zoltowski A. Bedside ultrasonography prior to abdominal paracentesis is associated with low complication and high success rate: experience in a National Health Service District General Hospital in the United Kingdom from 2013 to 2019. *Ultrasound* 2023;31:34-46.
 15. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26:46-54.
 16. Patil V, Jain M, Venkataraman J. Paracentesis-induced acute kidney injury in decompensated cirrhosis - prevalence and predictors. *Clin Exp Hepatol* 2019;5:55-59.
 17. Kravetz D, Romero G, Argonz J, Guevara M, Suarez A, Abecasis R, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size, and variceal wall tension in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997;25:59-62.
 18. Wubben BM, Dandashi J, Rizvi O, Adhikari S. Emergency physician performed ultrasound-guided abdominal paracentesis: a retrospective analysis. *POCUS J* 2024;9:75-79.
 19. Raco J, Bufalini J, Dreer J, Shah V, King L, Wang L, et al. Safety of abdominal paracentesis in hospitalised patients receiving uninterrupted therapeutic or prophylactic anticoagulants. *Intern Med J* 2025;55:77-83.
 20. Terg R, Berreta J, Abecasis R, Romero G, Boerr L. Dextran administration avoids hemodynamic changes following paracentesis in cirrhotic patients. A safe and inexpensive option. *Dig Dis Sci* 1992;37:79-83.
 21. Gaduputi V, Tariq H, Chandrala C, Sakam S, Abbas N, Chilimuri S. Computerized tomography-guided paracentesis: an effective alternative to bedside paracentesis? *J Clin Med Res* 2017;9:92-97.
 22. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, 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.
 23. Macken L, Bremner S, Gage H, Touray M, Williams P, Crook D, et al. Randomised clinical trial: palliative long-term abdominal drains vs large-volume paracentesis in refractory ascites due to cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:107-122.
 24. Herrle EL, Thim M, Buttarazzi MS, Ptaschinski J, Molina V, Channell N, et al. Quality improvement project demonstrating a sustained increase in the assessment and sampling of ascites for hospitalised patients with cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2024;15:110-116.
 25. Gerber LD, Sgro G, Cyr JE, Conlin S. An academic hospitalist-run outpatient paracentesis clinic. *Fed Pract* 2022;39:114-119.
 26. Ginès A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Ginès P, et al. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 1995;22:124-131.

27. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
28. Nasr G, Hassan A, Ahmed S, Serwah A. Predictors of large volume paracentesis induced circulatory dysfunction in patients with massive hepatic ascites. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:136-144.
29. Titó L, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
30. Landers A, Ryan B. The use of bedside ultrasound and community-based paracentesis in a palliative care service. *J Prim Health Care* 2014;6:148-151.
31. Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989;97:158-162.
32. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;31:164-171.
33. Duggal P, Farah KF, Anghel G, Marcus RJ, Lupetin AR, Babich MM, et al. Safety of paracentesis in inpatients. *Clin Nephrol* 2006;66:171-176.
34. Degoricija V, Zjajic-Rotkvic V, Marout J, Sefer S, Troskot B. Clinical and neurohumoral response to posture, physical exercise, and ascites treatment in Child-Pugh C liver cirrhosis: randomized prospective trial. *Croat Med J* 2003;44:178-186.
35. Hamdy H, ElBaz AA, Hassan A, Hassanin O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:184-188.
36. Konerman MA, Price J, Torres D, Li Z. Randomized, controlled pilot study comparing large-volume paracentesis using wall suction and traditional glass vacuum bottle methods. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;7:184-192.
37. Smart HL, Triger DR. A randomised prospective trial comparing daily paracentesis and intravenous albumin with recirculation in diuretic refractory ascites. *J Hepatol* 1990;10:191-197.
38. Pinto PC, Amerian J, Reynolds TB. Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: its effect on intravascular volume. *Hepatology* 1988;8:207-210.
39. Spangler H, Stephens JR, Sturkie E, Dancel R. Implementation of an academic hospital medicine procedure service: 5-year experience. *Hosp Pract (1995)* 2021;49:209-215.
40. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Bangalore Raja SK, Khorram H, Sepehrar M, Noroozpour Z. Clinical profile and complications of paracentesis in refractory ascites patients with cirrhosis. *Gastroenterology Res* 2015;8:228-233.
41. García-Compeán D, Zacarías Villarreal J, Bahena Cuevas H, García Cantú DA, Estrella M, Garza Tamez E, et al. Total therapeutic paracentesis (TTP) with and

- without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. *Liver* 1993;13:233-238.
42. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
 43. Sideris A, Patel P, Charles HW, Park J, Feldman D, Deipolyi AR. Imaging and clinical predictors of spontaneous bacterial peritonitis diagnosed by ultrasound-guided paracentesis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017;30:262-264.
 44. Gentile S, Angelico M, Bologna E, Capocaccia L. Clinical, biochemical, and hormonal changes after a single, large-volume paracentesis in cirrhosis with ascites. *Am J Gastroenterol* 1989;84:279-284.
 45. Shriver A, Rudnick S, Intagliata N, Wang A, Caldwell SH, Northup P. A randomized controlled trial of procedural techniques for large volume paracentesis. *Ann Hepatol* 2017;16:279-284.
 46. Solà R, Vila MC, Andreu M, Oliver MI, Coll S, Gana J, 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.
 47. Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):303-307.
 48. Devarbhavi H, Murali AR. Safety of ascitic paracentesis in patients with Budd-Chiari syndrome on oral anticoagulation and elevated international normalized ratio. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:310-313.
 49. Agah S, Tavakoli S, Nikbakht H, Najafi M, Al-Agha A. Central venous pressure catheter for large-volume paracentesis in refractory ascites. *Indian J Gastroenterol* 2014;33:310-315.
 50. Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with Dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310-316.
 51. Yosry A, Soliman ZA, Eletebry R, Hamza I, Ismail A, Elkady MA. Oral midodrine is comparable to albumin infusion in cirrhotic patients with refractory ascites undergoing large-volume paracentesis: results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:345-351.
 52. Gilani N, Patel N, Gerkin RD, Ramirez FC, Tharalson EE, Patel K. The safety and feasibility of large volume paracentesis performed by an experienced nurse practitioner. *Ann Hepatol* 2009;8:359-363.
 53. Elsabaawy MM, Abdelhamid SR, Alsebaey A, Abdelsamee E, Obada MA, Salman TA, et al. The impact of paracentesis flow rate in patients with liver cirrhosis on the development of paracentesis induced circulatory dysfunction. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:365-371.
 54. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large

- volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:366-368.
55. Kao HW, Rakov NE, Savage E, Reynolds TB. The effect of large volume paracentesis on plasma volume--a cause of hypovolemia? *Hepatology* 1985;5:403-407.
 56. Kaur S, Motta RV, Chapman B, Wharton V, Collier JD, Saffioti F. Palliative long-term abdominal drains vs large volume paracenteses for the management of refractory ascites in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2024;16:428-438.
 57. Keil-Ríos D, Terrazas-Solís H, González-Garay A, Sánchez-Ávila JF, García-Juárez I. Pocket ultrasound device as a complement to physical examination for ascites evaluation and guided paracentesis. *Intern Emerg Med* 2016;11:461-466.
 58. Grabau CM, Crago SE, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
 59. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525-529.
 60. Fyson J, Chapman L, Tatton M, Raos Z. Abdominal paracentesis: use of a standardised procedure checklist and equipment kit improves procedural quality and reduces complications. *Intern Med J* 2018;48:572-579.
 61. Hussain W, Khalid AB, Usmani T, Ghufuran A, Shah H. Low dose albumin for the prevention of renal impairment following large volume paracentesis in cirrhosis. *Pak J Med Sci* 2015;31:592-596.
 62. Mallory A, Schaefer JW. Complications of diagnostic paracentesis in patients with liver disease. *JAMA* 1978;239:628-630.
 63. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
 64. Vila MC, Solà R, Molina L, Andreu M, Coll S, Gana J, et al. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol* 1998;28:639-645.
 65. Wong YJ, Lum HM, Tan PT, Teo EK, Tan J, Kumar R, et al. Clinical implications of prompt ascitic drain removal in cirrhosis with refractory ascites. *Singapore Med J* 2021;62:659-664.
 66. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991;13:707-713.
 67. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829-835.
 68. Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Risso A, Andrealli A, Spandre M, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43:881-886.
 69. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, et al. Risk of

- complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:906-909.
70. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump[®] system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940-949.
 71. Wu X, Rabei R, Keller EJ, King B, Kothary N, Kohi M, et al. Tunneled peritoneal catheter vs repeated paracenteses for recurrent ascites: a cost-effectiveness analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45:972-982.
 72. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
 73. Ota KS, Schultz N, Segaline NA. Palliative paracentesis in the home setting: a case series. *Am J Hosp Palliat Care* 2021;38:1042-1045.
 74. Arora V, Vijayaraghavan R, Maiwall R, Sahney A, Thomas SS, Ali R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2020;72:1043-1055.
 75. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-1153.
 76. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, Lee SK, Park JY, Chon CY, et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1215-1222.
 77. Dowlatshahi S, Koh J, Vyas A, Mack WJ, Turner BJ. Disparities in care for low-income patients with cirrhosis: implementing an innovative outpatient clinic for refractory ascites in a safety net hospital. *J Gen Intern Med* 2024;39:1245-1251.
 78. Wang J, Khan S, Wyer P, Vanderwilp J, Reynolds J, Bethancourt B, et al. The role of ultrasound-guided therapeutic paracentesis in an outpatient transitional care program: a case series. *Am J Hosp Palliat Care* 2018;35:1256-1260.
 79. Ranjan A, Jindal A, Maiwall R, Vashishtha C, Vijayaraghavan R, Arora V, et al. Midodrine plus propranolol versus propranolol alone in preventing first bleed in patients with cirrhosis and severe ascites: a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2024;18:1261-1270.
 80. Kelil T, Shyn PB, Wu LE, Levesque VM, Kacher D, Khorasani R, et al. Wall suction-assisted image-guided therapeutic paracentesis: a safe and less expensive alternative to evacuated bottles. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:1333-1337.
 81. Wilcox CM, Woods BL, Mixon HT. Prospective evaluation of a peritoneal dialysis catheter system for large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1443-1446.
 82. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative

- study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
83. Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1657-1665.
 84. Shaheen NJ, Grimm IS. Comparison of the Caldwell needle/cannula with Angiocath needle in large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1731-1733.
 85. Planas R, Ginès P, Arroyo V, Llach J, Panés J, Vargas V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990;99:1736-1744.
 86. Lata J, Marecek Z, Fejfar T, Zdenek P, Brůha R, Safka V, et al. The efficacy of terlipressin in comparison with albumin in the prevention of circulatory changes after the paracentesis of tense ascites--a randomized multicentric study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1930-1933.
 87. Tanaka T, Vander Weg M, Jones MP, Wehby G. Assessment of the 2021 AASLD practice guidance for albumin infusion in elective therapeutic paracentesis: a regression discontinuity design. *Am J Gastroenterol* 2024;119:2045-2051.
 88. Cappell MS, Shetty V. A multicenter, case-controlled study of the clinical presentation and etiology of ascites and of the safety and clinical efficacy of diagnostic abdominal paracentesis in HIV seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2172-2177.
 89. Johnson KB, Mueller JL, Simon TG, Zheng H, King LY, Makar RS, et al. Reduced albumin dosing during large-volume paracentesis is not associated with adverse clinical outcomes. *Dig Dis Sci* 2015;60:2190-2195.
 90. Cheng YW, Sandrasegaran K, Cheng K, et al. A dedicated paracentesis clinic decreases healthcare utilization for serial paracenteses in decompensated cirrhosis. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:2190-2197.
 91. Vila MC, Coll S, Solà R, Andreu M, Gana J, Marquez J. Total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites and dilutional hyponatremia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2219-2223.
 92. Tan HK, James PD, Wong F. Albumin may prevent the morbidity of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis and refractory ascites: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2016;61:3084-3092.
 93. Lewis PB. Prospective comparison between a peristaltic pump and vacuum containers for paracentesis: time, resources and safety. *Clin Imaging* 2024;105:110033.
 94. Wiese SS, Mortensen C, Bendtsen F. Few complications after paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Dan Med Bull* 2011;58:A4212.
 95. Gaba RC, Parvinian A, Casadaban LC, Couture PM, Zivin SP, Lakhoo J, et al. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol* 2015;70:e51-e57.
 96. Aldiabat M, Aljabiri Y, Al-Khateeb MH, Yusuf MH, Kilani Y, Horoub A, et al. Effect of hospital teaching status on mortality and procedural complications of percutaneous

- paracentesis in the united states: a four-year analysis of the national inpatient sample. *Cureus* 2022;14:e26282.
97. Shin YJ, Heo CM, Kim KM, Shim SG, Sinn DH. Prevalence, risk factors, and short-term outcomes of postparacentesis acute kidney injury using revised criteria of the international club of ascites. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e27431.
 98. Aramcharoen C, Praguylertluck W, Intarasak N, Yaowmaneerat T, Kaewdech A, Chamroonkul N, et al. Serum sodium level is predictive for kidney injury or hyponatremia after modest-volume paracentesis (<5 L) in Asian patients with cirrhosis: a single-centered retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2025;104:e41420.
 99. Suksamai A, Khaoprasert S, Chairprasert A, Chirapongsathorn S. Urine TIMP2. IGFBP7 reflects kidney injury after moderate volume paracentesis in patients with ascites: a randomized control study. *JGH Open* 2025;9:e70168.
 100. Van Dorin S, Schwartz A, Tudas R, Sanchez K, Amarneh M, Kuperman E. Bleeding complications following paracentesis in patients taking apixaban. *Cureus* 2025;17:e80299.
 101. Chokchaijaroensri D, Arrunyagasamesuke A, Pongprasobchai S. Efficacy of disposable needles versus angiocath needles for therapeutic abdominal paracentesis. *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 1:S154-S158.
 102. Brown C, Aksan N, Chang P, Jagannathan P, Ochi MG, Pignone M, et al. Delayed diagnostic paracentesis is associated with increased preventable healthcare utilization in disadvantaged patient populations with advanced liver disease and elevated INR. *Dig Dis Sci* 2023;68:2954-2962.
 103. Hanai T, Kawaratani H, Nagano J, Suii H, Sakamaki A, Arase Y, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy versus large-volume paracentesis for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites: a multicenter prospective observational study. *Hepatol Res* 2023;53:238-246.
 104. Jha UC, Manjhi SK, Kumar P. Comparative study of the effect of large volume paracentesis on cerebral and renal function in patients with cirrhosis of the liver with tense ascites after either albumin or polygeline infusion. *Int J Acad Med Pharm* 2023;5:1499-1509.
 105. Songlin T, Sethasine S. Change of plasma renin-aldosterone and paracentesis-induced circulatory dysfunction after non large-volume paracentesis in different MELD cirrhotic patients. *J Med Assoc Thai* 2019;102:92-99.
 106. Bari K, Miñano C, Shea M, Inayat IB, Hashem HJ, Gilles H, et al. The combination of octreotide and midodrine is not superior to albumin in preventing recurrence of ascites after large-volume paracentesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1169-1175.
 107. Abdullah MH, Saleh SM, Morad WS. Terlipressin versus norepinephrine to counteract intraoperative paracentesis induced refractory hypotension in cirrhotic patients. *Egypt J Anaesth* 2012;28:29-35.
 108. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory

- ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794-799.
109. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46:78-85.
 110. Abdel-Khalek EE, Arif SE. Randomized trial comparing human albumin and hydroxyethyl starch 6% as plasma expanders for treatment of patients with liver cirrhosis and tense ascites following large volume paracentesis. *Arab J Gastroenterol* 2010;11:24-29.
 111. Appenrodt B, Wolf A, Grünhage F, Trebicka J, Schepke M, Rabe C, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver International* 2008;28:1019-1025.
 112. Lata J, Kuklínek P, Husová L, Novotný I, Prášek J. Paracentesis vs. intraperitoneal reinfusion of concentrated ascites — effect on opsonic activity of ascites. *Eur J Intern Med* 1999;10:209-213.
 113. Angueira CE, Kadakia SC. Effects of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. *Hepatology* 1994;20(4 Pt 1):825-828.
 114. Sujith Reddy JSN, Jagtap N, Kalpala R, Kulkarni A, Gupta R, Nagaraja Rao P, et al. Midodrine versus albumin to prevent paracentesis induced circulatory dysfunction in acute on chronic liver failure patients in the outpatient clinic—a randomized controlled trial. *J Clin Exp Hepatol* 2023;13:576-585.
 115. Singh V, Dheerendra PC, Singh B, Nain CK, Chawla D, Sharma N, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399-1405.
 116. Singh V, Kumar B, Nain CK, Singh B, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med* 2006;260:62-68.
 117. Alessandria C, Marzano A, Todros L, Morgando A, Mengozzi G, Debernardi-Venon W, et al. Low vs standard albumin dosages in the prevention of paracentesis induced circulatory dysfunction: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2005;42:75.
 118. Lenaerts A, Codden T, Henry JP, Legros F, Ligny G. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spirolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1137-1142.
 119. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Bory F, Planas R, et al. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985;1:611-612.
 120. Aelsebaey A, Rewisha E, Waked I. High efficacy of low-dose albumin infusion in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *Egypt Liver J* 2020;10:9.
 121. Cervini P, Hesley GK, Thompson RL, Sampathkumar P, Knudsen JM. Incidence of infectious complications after an ultrasound-guided intervention. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:846-850.

122. Conduit B, Wesley E, Christie J, Thalheimer U. PTU-002 Large volume paracentesis (LVP) can be safely performed by junior doctors without ultrasound guidance. *Gut* 2013;62:A42.
123. Czul F, Prager M, Lenchus J. Intra-procedural risk of bleeding associated with ultrasound guided paracentesis in patients with abnormal coagulation studies: 1907. *Hepatology* 2011;54:1259A.
124. Jakobson DJ, Shemesh I. Merging ultrasound in the intensive care routine. *Isr Med Assoc J* 2013;15:688-692.
125. Kurup AN, Lekah A, Reardon ST, Schmit GD, McDonald JS, Carter RE, et al. Bleeding rate for ultrasound-guided paracentesis in thrombocytopenic patients. *J Ultrasound Med* 2015;34:1833-1838.
126. Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37:946-951.
127. Lin S, Wang M, Zhu Y, Dong J, Weng Z, Shao L, et al. Hemorrhagic complications following abdominal paracentesis in acute on chronic liver failure: a propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2225.
128. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:532-538.
129. Patel PA, Ernst FR, Gunnarsson CL. Evaluation of hospital complications and costs associated with using ultrasound guidance during abdominal paracentesis procedures. *J Med Econ* 2012;15:1-7.
130. Reardon S, Atwell TD, Lekah A. Major bleeding complication rate of ultrasound-guided paracentesis in thrombocytopenic patients. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:S56.
131. Rowley MW, Agarwal S, Seetharam AB, Hirsch KS. Real-time ultrasound-guided paracentesis by radiologists: near zero risk of hemorrhage without correction of coagulopathy. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:259-264.

별첨 5.

핵심질문 2 복수를 가진 환자에서 혈청-복수 알부민 차이(serum-ascites albumin gradient, SAAG)는 복수의 원인 및 합병증을 진단하거나 예측하는 데 유용한가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	복수 환자(ascites patients)
중재(Intervention)	혈청-복수 알부민 차이(serum-ascites albumin gradient, SAAG)
결과(Outcome)	복수의 원인 진단(문맥 고혈압, 악성 복수) 및 합병증 예측(정맥류 출혈)
연구 설계(Study design)	전향적 연구, 후향적 연구, 단면조사 연구 등
대상 사용자(Target)	복수 환자를 진료하는 모든 의료기관 의료진

1. 권고문

SAAG는 복수의 원인 감별을 위한 1차 검사로서, 문맥압항진증에 의한 복수를 진단하는 데 매우 우수하며 악성 복수를 배제하는 데에도 높은 특이도를 보인다. 따라서 복수 환자의 초기 평가 과정에서 반드시 포함되어야 하는 지표로 권고된다. 다만, 정맥류 출혈과 같은 합병증을 예측하는 데에는 유용성이 제한적이므로, 해당 목적에서는 다른 임상 지표와 병행하여 해석해야 한다. (권고 등급: A, 근거 수준: Moderate)

2. 배경(background)

혈청-복수 알부민 차이(serum-ascites albumin gradient, SAAG)는 복수 환자에서 문맥압항진성 복수와 비문맥압항진성 복수를 감별하기 위한 간편하고

비용 효과적인 진단 지표로 널리 사용되어 왔다. SAAG가 1.1 g/dL 이상일 경우 문맥압항진에 의한 복수를 시사한다는 점에서, 기존의 복수 단백 농도 기반 분류법(classical transudate-exudate 구분법)을 대체하여 전 세계적으로 임상 진단에 활용되고 있다.

그러나 SAAG의 진단적 유용성은 적용질환과 임상 맥락에 따라 차이를 보여 왔으며, 특히 악성 복수, 결핵성 복수, 정맥류 출혈 동반 환자에서의 정확도와 예측력은 연구마다 일관되지 않았다. 그럼에도 불구하고, SAAG의 진단 정확도를 체계적으로 통합 분석한 메타분석은 지금까지 보고된 바 없었다. 기존 연구들은 대부분 단일기관 또는 제한된 질환군에 국한되어 있었고, SAAG의 민감도·특이도·AUC를 종합적으로 제시하거나 다양한 임상 결과 지표(예: 악성 복수, 정맥류 출혈 동반 여부 등)를 비교·정량 평가한 문헌고찰 역시 부족하였다.

이에 본 연구에서는 1983년부터 2025년까지 발표된 전 세계 문헌을 포괄적으로 검색하여, 복수 환자에서 SAAG의 진단 정확도를 다양한 임상 결과 지표에 대해 정량화하였다. 특히 문맥압항진성 복수 진단 성능에 대한 최초의 메타분석 결과를 제시함으로써, SAAG의 임상적 위치와 한계를 객관적으로 재평가하고 향후 진료 지침에서의 적용 근거를 제시하고자 하였다.

3. 근거 합성 결과

Outcome	Number of studies	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-	AUROC
Overall	47	0.889 (0.847-0.920)	0.818 (0.752-0.870)	0.896 (0.858-0.925)	0.806 (0.745-0.855)	46.046 (26.121-81.171)	4.514 (3.435-5.931)	0.155 (0.117-0.207)	0.881 (0.828-0.921)
Prediction of portal hyperten-sion	32	0.917 (0.879-0.944)	0.805 (0.714-0.872)	0.909 (0.870-0.936)	0.806 (0.735-0.862)	52.509 (25.881-105.533)	4.553 (3.225-6.427)	0.113 (0.076-0.167)	0.936 (0.901-0.957)
Prediction of variceal bleed-ing	7	0.813 (0.661-0.907)	0.722 (0.493-0.874)	0.889 (0.706-0.964)	0.680 (0.346-0.895)	19.869 (6.376-61.915)	2.702 (1.595-4.576)	0.271 (0.155-0.473)	0.553 (0.290-0.799)
Prediction of malignancy	7	0.684 (0.470-0.842)	0.951 (0.860-0.984)	0.850 (0.708-0.929)	0.881 (0.725-0.964)	55.546 (8.724-353.654)	13.018 (3.688-45.946)	0.377 (0.225-0.631)	0.858 (0.688-0.946)

SE: sensitivity; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; DOR: diagnostic odds ratio; AUROC: area under the receiver operating characteristic curve.

Study	No. of samples	Composite outcome (portal hypertension, malignancy, variceal bleeding etc.)						
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-
Alam and Sharma ¹ (2025)	60	0.96 (0.87-0.99)	0.70 (0.40-0.89)	0.94 (0.84-0.98)	0.78 (0.45-0.94)	56.00 (7.91-396.40)	3.20 (1.24-8.26)	0.06 (0.01-0.24)
Reddy et al. ² (2024)	102	0.82 (0.72-0.88)	0.67 (0.47-0.82)	0.89 (0.80-0.94)	0.53 (0.36-0.70)	9.14 (3.27-25.53)	2.46 (1.38-4.38)	0.27 (0.15-0.47)
Repelly et al. ³ (2024)	66	0.80 (0.68-0.88)	1.00 (0.61-1.00)	1.00 (0.93-1.00)	0.33 (0.16-0.56)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	0.20 (0.12-0.33)
Puste et al. ⁴ (2024)	100	0.94 (0.87-0.98)	0.93 (0.77-0.98)	0.97 (0.90-0.99)	0.87 (0.70-0.95)	221.00 (38.15-1,280.12)	13.22 (3.47-50.33)	0.06 (0.02-0.16)
Nachi et al. ⁵ (2024)	28	1.00 (0.74-1.00)	0.35 (0.17-0.59)	0.50 (0.31-0.69)	1.00 (0.61-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.55 (1.09-2.20)	N/A
Ilyas et al. ⁶ (2024)	100	0.97 (0.91-0.99)	0.54 (0.35-0.71)	0.86 (0.77-0.92)	0.88 (0.64-0.97)	42.00 (8.46-208.59)	2.11 (1.39-3.20)	0.05 (0.01-0.21)
Soren et al. ⁷ (2023)	93	0.30 (0.19-0.44)	0.76 (0.62-0.86)	0.56 (0.37-0.73)	0.51 (0.40-0.63)	1.35 (0.54-3.39)	1.25 (0.63-2.45)	0.92 (0.72-1.18)
Jera et al. ⁸ (2023)	62	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	N/A
Subhani et al. ⁹ (2022)	116	0.86 (0.76-0.92)	0.39 (0.25-0.56)	0.78 (0.68-0.85)	0.52 (0.33-0.70)	3.85 (1.52-9.73)	1.41 (1.06-1.88)	0.37 (0.19-0.72)
Singh and Mumtaz ¹⁰ (2022)	60	0.96 (0.87-0.99)	0.70 (0.40-0.89)	0.94 (0.84-0.98)	0.78 (0.45-0.94)	56.00 (7.91-396.40)	3.20 (1.24-8.26)	0.06 (0.01-0.24)
Ahmed et al. ¹¹ (2022)	100	0.95 (0.87-0.98)	0.92 (0.74-0.98)	0.97 (0.91-0.99)	0.85 (0.66-0.94)	198.00 (33.95-1,154.65)	11.37 (3.01-42.90)	0.06 (0.02-0.15)
Thong and Anh ¹² (2021)	80	0.78 (0.68-0.86)	0.83 (0.44-0.97)	0.98 (0.91-1.00)	0.24 (0.11-0.45)	18.12 (1.97-166.43)	4.70 (0.78-28.26)	0.26 (0.15-0.46)
Khan et al. ¹³ (2021)	115	0.86 (0.77-0.91)	0.75 (0.55-0.88)	0.93 (0.85-0.97)	0.68 (0.41-0.74)	18.00 (6.02-53.79)	3.43 (1.71-6.89)	0.19 (0.11-0.33)

Study	No. of samples	Composite outcome (portal hypertension, malignancy, variceal bleeding etc.)							
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-	
Aravindan and Ameen ¹⁴ (2021)	100	0.94 (0.86-0.98)	0.97 (0.84-0.99)	0.98 (0.92-1.00)	0.89 (0.74-0.95)	496.00 (53.18-4,626.24)	30.12 (4.37-207.51)	0.06 (0.02-0.16)	
Muley et al. ¹⁵ (2020)	80	0.95 (0.86-0.98)	0.68 (0.47-0.84)	0.89 (0.78-0.94)	0.83 (0.61-0.94)	39.29 (9.05-170.54)	2.98 (1.61-5.51)	0.08 (0.02-0.24)	
Cervantes Pérez et al. ¹⁶ (2020)	87	0.67 (0.55-0.76)	0.13 (0.04-0.38)	0.79 (0.67-0.87)	0.08 (0.02-0.24)	0.31 (0.06-1.47)	0.77 (0.59-0.99)	2.50 (0.66-9.46)	
Hou et al. ¹⁷ (2019)	546	0.55 (0.46-0.63)	0.82 (0.78-0.86)	0.49 (0.41-0.57)	0.86 (0.82-0.89)	5.73 (3.72-8.81)	3.12 (2.41-4.05)	0.55 (0.45-0.66)	
Du et al. ¹⁸ (2018)	629	0.80 (0.75-0.84)	0.97 (0.95-0.98)	0.96 (0.93-0.98)	0.84 (0.80-0.88)	126.75 (63.56-252.76)	26.66 (14.44-49.23)	0.21 (0.17-0.26)	
Angeleri et al. ¹⁹ (2016)	152	0.41 (0.31-0.52)	0.88 (0.79-0.94)	0.81 (0.67-0.90)	0.55 (0.46-0.64)	5.29 (2.25-12.47)	3.53 (1.75-7.12)	0.67 (0.55-0.81)	
Kumar et al. ²⁰ (2013)	100	1.00 (0.96-1.00)	0.23 (0.08-0.50)	0.90 (0.82-0.94)	1.00 (0.44-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.30 (0.97-1.75)	N/A	
Jiang et al. ²¹ (2013)	213	0.99 (0.96-1.00)	0.95 (0.88-0.98)	0.97 (0.93-0.99)	0.99 (0.93-1.00)	2,521.75 (276.82-22,972.56)	20.10 (7.73-52.26)	0.01 (0.00-0.06)	
Younas et al. ²² (2012)	93	0.97 (0.91-0.99)	0.90 (0.70-0.97)	0.97 (0.91-0.99)	0.90 (0.70-0.97)	319.50 (42.08-2,425.65)	9.73 (2.61-36.24)	0.03 (0.01-0.12)	
Lim and Das ²³ (2012)	50	0.92 (0.78-0.97)	0.93 (0.69-0.99)	0.97 (0.85-0.99)	0.81 (0.57-0.93)	143.00 (13.60-1,503.12)	12.83 (1.94-85.06)	0.09 (0.03-0.27)	
Koné et al. ²⁴ (2012)	98	0.87 (0.75-0.93)	0.40 (0.27-0.55)	0.63 (0.52-0.73)	0.72 (0.52-0.86)	4.38 (1.62-11.84)	1.45 (1.11-1.88)	0.33 (0.15-0.72)	
Shaikh et al. ²⁵ (2010)	150	1.00 (0.97-1.00)	1.00 (0.85-1.00)	1.00 (0.97-1.00)	1.00 (0.85-1.00)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	N/A	

Study	No. of samples	Composite outcome (portal hypertension, malignancy, variceal bleeding etc.)						
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-
Pisesongsa et al. ²⁶ (2010)	35	0.64 (0.46-0.79)	0.86 (0.49-0.97)	0.95 (0.75-0.99)	0.38 (0.18-0.61)	10.80 (1.13-102.86)	4.50 (0.72-28.21)	0.42 (0.23-0.75)
Khan et al. ²⁷ (2009)	180	0.92 (0.86-0.95)	0.67 (0.48-0.81)	0.94 (0.89-0.97)	0.58 (0.41-0.74)	21.54 (8.07-57.47)	2.75 (1.61-4.69)	0.13 (0.07-0.23)
Jaffri et al. ²⁸ (2009)	50	1.00 (0.88-1.00)	0.87 (0.68-0.95)	0.90 (0.74-0.97)	1.00 (0.84-1.00)	Inf (Inf-Inf)	7.67 (2.67-22.02)	N/A
Bala et al. ²⁹ (2008)	62	0.87 (0.75-0.94)	0.60 (0.36-0.80)	0.87 (0.75-0.94)	0.60 (0.36-0.80)	10.25 (2.68-39.23)	2.18 (1.16-4.09)	0.21 (0.09-0.50)
Khan ³⁰ (2007)	104	0.88 (0.70-0.96)	0.96 (0.89-0.99)	0.88 (0.70-0.96)	0.96 (0.89-0.99)	185.78 (35.00-986.09)	23.17 (7.57-70.97)	0.12 (0.04-0.36)
Malabu et al. ³¹ (2006)	81	0.97 (0.87-1.00)	0.95 (0.84-0.99)	0.95 (0.84-0.99)	0.97 (0.87-1.00)	760.50 (66.21-8,735.63)	19.99 (5.17-77.30)	0.03 (0.00-0.18)
Rana et al. ³² (2005)	50	0.88 (0.70-0.96)	0.84 (0.65-0.94)	0.85 (0.66-0.94)	0.88 (0.69-0.96)	38.50 (7.68-192.99)	5.50 (2.21-13.66)	0.14 (0.05-0.42)
Torres et al. ³³ (1998)	31	1.00 (0.82-1.00)	0.43 (0.21-0.67)	0.68 (0.48-0.83)	1.00 (0.61-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.75 (1.11-2.75)	N/A
Mene et al. ³⁴ (2003)	56	1.00 (0.90-1.00)	0.33 (0.17-0.55)	0.71 (0.58-0.82)	1.00 (0.65-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.50 (1.11-2.03)	N/A
Seth et al. ³⁵ (2002)	50	0.94 (0.81-0.98)	0.60 (0.36-0.80)	0.85 (0.70-0.93)	0.82 (0.52-0.95)	24.75 (4.25-144.13)	2.36 (1.26-4.40)	0.10 (0.02-0.39)
Dittrich et al. ³⁶ (2001)	37	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.65-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.65-1.00)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	N/A
Lee et al. ³⁷ (1999)	80	0.41 (0.25-0.59)	0.96 (0.87-0.99)	0.85 (0.58-0.96)	0.76 (0.65-0.85)	17.53 (3.51-87.52)	10.80 (2.57-45.28)	0.62 (0.45-0.85)
Kim et al. ³⁸ (1998)	31	0.92 (0.74-0.98)	0.71 (0.36-0.92)	0.92 (0.74-0.98)	0.71 (0.36-0.92)	27.50 (3.09-245.07)	3.21 (0.99-10.42)	0.12 (0.03-0.48)

Study	No. of samples	Composite outcome (portal hypertension, malignancy, variceal bleeding etc.)						
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-
Bansal et al. ³⁹ (1998)	60	1.00 (0.88-1.00)	0.70 (0.53-0.83)	0.73 (0.57-0.85)	1.00 (0.86-1.00)	Inf (Inf-Inf)	3.30 (1.97-5.54)	N/A
Al-Kravy ⁴⁰ (1997)	77	0.91 (0.80-0.96)	0.91 (0.72-0.97)	0.96 (0.87-0.99)	0.80 (0.61-0.91)	100.00 (17.91-588.39)	10.00 (2.66-37.59)	0.10 (0.04-0.23)
Shakil et al. ⁴¹ (1996)	64	0.68 (0.51-0.81)	0.50 (0.33-0.67)	0.61 (0.45-0.74)	0.58 (0.39-0.74)	2.09 (0.76-5.76)	1.35 (0.88-2.07)	0.65 (0.35-1.18)
Akriviadis et al. ⁴² (1996)	51	1.00 (0.89-1.00)	0.95 (0.75-0.99)	0.97 (0.85-0.99)	1.00 (0.82-1.00)	Inf (Inf-Inf)	19.00 (2.82-128.02)	N/A
Gupta et al. ⁴³ (1995)	70	0.94 (0.80-0.98)	0.92 (0.79-0.97)	0.91 (0.77-0.97)	0.94 (0.82-0.98)	175.67 (27.50-1,121.97)	11.59 (3.90-34.40)	0.07 (0.02-0.25)
Chen et al. ⁴⁴ (1994)	123	0.62 (0.44-0.77)	0.99 (0.94-1.00)	0.95 (0.75-0.99)	0.89 (0.82-0.94)	152.18 (18.48-1,253.29)	58.34 (8.13-418.46)	0.38 (0.24-0.61)
Vilamit et al. ⁴⁵ (1990)	69	0.98 (0.88-1.00)	0.96 (0.82-0.99)	0.98 (0.88-1.00)	0.96 (0.82-0.99)	1,066.00 (63.85-1,7796.27)	26.36 (3.85-180.49)	0.02 (0.00-0.17)
Albillos et al. ⁴⁶ (1990)	285	0.62 (0.45-0.76)	0.98 (0.95-0.99)	0.81 (0.62-0.91)	0.95 (0.92-0.97)	79.48 (25.84-244.45)	31.01 (12.52-76.81)	0.39 (0.25-0.60)
Paré et al. ⁴⁷ (1983)	44	0.93 (0.70-0.99)	0.97 (0.83-0.99)	0.93 (0.70-0.99)	0.97 (0.83-0.99)	392.00 (22.79-6,743.93)	27.07 (3.93-186.60)	0.07 (0.01-0.46)
Overall	5070	0.889 (0.847-0.920)	0.818 (0.752-0.870)	0.896 (0.868-0.925)	0.806 (0.745-0.855)	46.046 (26.121-81.171)	4.514 (3.435-5.931)	0.155 (0.117-0.207)

No.: number; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval; NA: not available.

총 47편의 연구를 포함한 메타분석에서 SAAG는 전반적으로 우수한 진단 성능을 보였다. 전체 결과 지표(all outcomes)를 통합한 민감도는 0.889 (95% CI, 0.847–0.920), 특이도는 0.818 (95% CI, 0.752–0.870)로 나타났다. 또한 양성예측도는 0.896, 음성예측도는 0.806, 진단오즈비는 46.046이었으며, 수신자조작특성 곡선 아래 면적(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)은 0.881로 분석되어 높은 진단 정확도를 보였다(그림 1, 그림 5). 개별 연구의 진단 정확도에 대한 결과는 아래 표와 같다.

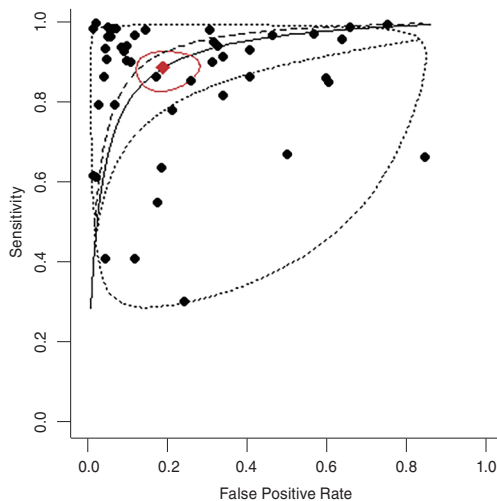


그림 1. Summary receiver operating characteristic curve of SAAG for overall clinical outcomes. SAAG, serum–ascites albumin gradient.

특히 문맥압항진성 복수의 진단을 평가한 32편의 연구를 대상으로 한 분석에서, SAAG의 민감도는 0.917, 특이도는 0.805였으며, 진단오즈비는 52.509, AUC는 0.936으로 나타났다(그림 2). 이는 SAAG가 문맥압항진에 의한 복수를 감별하는 데 매우 우수한 진단 성능을 보임을 의미한다. 개별 연구의 진단정확도에 대한 결과는 아래 표와 같다.

Study	No. of samples	Portal HTN							
		SE	SP	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-	
Alam and Sharma ¹ (2025)	60	0.96 (0.87-0.99)	0.70 (0.40-0.89)	0.94 (0.84-0.98)	0.78 (0.45-0.94)	56.00 (7.91-396.40)	3.20 (1.24-8.26)	0.06 (0.01-0.24)	
Reddy et al. ² (2024)	102	0.82 (0.72-0.88)	0.67 (0.47-0.82)	0.89 (0.80-0.94)	0.53 (0.36-0.70)	9.14 (3.27-25.53)	2.46 (1.38-4.38)	0.27 (0.15-0.47)	
Puste et al. ⁴ (2024)	100	0.94 (0.87-0.98)	0.93 (0.77-0.98)	0.97 (0.90-0.99)	0.87 (0.70-0.95)	221.00 (38.15-1,280.12)	13.22 (3.47-50.33)	0.06 (0.02-0.16)	
Puste et al. ⁴ (2024)	28	1.00 (0.74-1.00)	0.35 (0.17-0.59)	0.50 (0.31-0.69)	1.00 (0.61-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.55 (1.09-2.20)	N/A	
Ilyas et al. ⁶ (2024)	100	0.97 (0.91-0.99)	0.54 (0.35-0.71)	0.86 (0.77-0.92)	0.88 (0.64-0.97)	42.00 (8.46-208.59)	2.11 (1.39-3.20)	0.05 (0.01-0.21)	
Subhani et al. ⁹ (2022)	116	0.86 (0.76-0.92)	0.39 (0.25-0.56)	0.78 (0.68-0.85)	0.52 (0.33-0.70)	3.85 (1.52-9.73)	1.41 (1.06-1.88)	0.37 (0.19-0.72)	
Singh and Mumtaz ¹⁰ (2022)	60	0.96 (0.87-0.99)	0.70 (0.40-0.89)	0.94 (0.84-0.98)	0.78 (0.45-0.94)	56.00 (7.91-396.40)	3.20 (1.24-8.26)	0.06 (0.01-0.24)	
Ahmed et al. ¹¹ (2022)	100	0.95 (0.87-0.98)	0.92 (0.74-0.98)	0.97 (0.91-0.99)	0.85 (0.66-0.94)	198.00 (33.95-1,154.65)	11.37 (3.01-42.90)	0.06 (0.02-0.15)	
Khan et al. ¹³ (2021)	115	0.86 (0.77-0.91)	0.75 (0.55-0.88)	0.93 (0.85-0.97)	0.58 (0.41-0.74)	18.00 (6.02-53.79)	3.43 (1.71-6.89)	0.19 (0.11-0.33)	
Aravindan and Ameen ¹⁴ (2021)	100	0.94 (0.86-0.98)	0.97 (0.84-0.99)	0.98 (0.92-1.00)	0.89 (0.74-0.95)	496.00 (53.18-4,626.24)	30.12 (4.37-207.51)	0.06 (0.02-0.16)	
Muley et al. ¹⁵ (2020)	80	0.95 (0.86-0.98)	0.68 (0.47-0.84)	0.89 (0.78-0.94)	0.83 (0.61-0.94)	39.29 (9.05-170.54)	2.98 (1.61-5.51)	0.08 (0.02-0.24)	
Cervantes Pérez et al. ¹⁶ (2020)	87	0.67 (0.55-0.76)	0.13 (0.04-0.38)	0.79 (0.67-0.87)	0.08 (0.02-0.24)	0.31 (0.06-1.47)	0.77 (0.59-0.99)	2.50 (0.66-9.46)	

Study	No. of samples	Portal HTN									
		SE	SP	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-			
Du et al. ¹⁸ (2018)	629	0.80 (0.75-0.84)	0.97 (0.95-0.98)	0.96 (0.93-0.98)	0.84 (0.80-0.88)	126.75 (63.56-252.76)	26.66 (14.44-49.23)	0.21 (0.17-0.26)			
Angeleri et al. ¹⁹ (2016)	152	0.41 (0.31-0.52)	0.88 (0.79-0.94)	0.81 (0.67-0.90)	0.55 (0.46-0.64)	5.29 (2.25-12.47)	3.53 (1.75-7.12)	0.67 (0.55-0.81)			
Jiang et al. ²¹ (2013)	213	0.99 (0.96-1.00)	0.95 (0.88-0.98)	0.97 (0.93-0.99)	0.99 (0.93-1.00)	2521.75 (276.82-22972.56)	20.10 (7.73-52.26)	0.01 (0.00-0.06)			
Younas et al. ²² (2012)	93	0.97 (0.91-0.99)	0.90 (0.70-0.97)	0.97 (0.91-0.99)	0.90 (0.70-0.97)	319.50 (42.08-2425.65)	9.73 (2.61-36.24)	0.03 (0.01-0.12)			
Lim and Das ²³ (2012)	50	0.92 (0.78-0.97)	0.93 (0.69-0.99)	0.97 (0.85-0.99)	0.81 (0.57-0.93)	143.00 (13.60-1503.12)	12.83 (1.94-85.06)	0.09 (0.03-0.27)			
Koné et al. ²⁴ (2012)	98	0.87 (0.75-0.93)	0.40 (0.27-0.55)	0.63 (0.52-0.73)	0.72 (0.52-0.86)	4.38 (1.62-11.84)	1.45 (1.11-1.88)	0.33 (0.15-0.72)			
Shaikh et al. ²⁵ (2010)	150	1.00 (0.97-1.00)	1.00 (0.85-1.00)	1.00 (0.97-1.00)	1.00 (0.85-1.00)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	N/A			
Khan et al. ²⁷ (2009)	180	0.92 (0.86-0.95)	0.67 (0.48-0.81)	0.94 (0.89-0.97)	0.58 (0.41-0.74)	21.54 (8.07-57.47)	2.75 (1.61-4.69)	0.13 (0.07-0.23)			
Bala et al. ²⁹ (2008)	62	0.87 (0.75-0.94)	0.60 (0.36-0.80)	0.87 (0.75-0.94)	0.60 (0.36-0.80)	10.25 (2.68-39.23)	2.18 (1.16-4.09)	0.21 (0.09-0.50)			
Khan ³⁰ (2007)	104	0.88 (0.70-0.96)	0.96 (0.89-0.99)	0.88 (0.70-0.96)	0.96 (0.89-0.99)	185.78 (35.00-986.09)	23.17 (7.57-70.97)	0.12 (0.04-0.36)			
Malabu et al. ³¹ (2006)	81	0.97 (0.87-1.00)	0.95 (0.84-0.99)	0.95 (0.84-0.99)	0.97 (0.87-1.00)	760.50 (66.21-8,735.63)	19.99 (5.17-77.30)	0.03 (0.00-0.18)			

Study	No. of samples	Portal HTN						
		SE	SP	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-
Seth et al. ³⁵ (2002)	50	0.94 (0.81-0.98)	0.60 (0.36-0.80)	0.85 (0.70-0.93)	0.82 (0.52-0.95)	24.75 (4.25-144.13)	2.36 (1.26-4.40)	0.10 (0.02-0.39)
Dittrich et al. ³⁶ (2001)	37	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.65-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.65-1.00)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	N/A
Kim et al. ³⁸ (1998)	31	0.92 (0.74-0.98)	0.71 (0.36-0.92)	0.92 (0.74-0.98)	0.71 (0.36-0.92)	27.50 (3.09-245.07)	3.21 (0.99-10.42)	0.12 (0.03-0.48)
Bansal et al. ³⁹ (1998)	60	1.00 (0.88-1.00)	0.70 (0.53-0.83)	0.73 (0.57-0.85)	1.00 (0.86-1.00)	Inf (Inf-Inf)	3.30 (1.97-5.54)	N/A
Al-Knawy ⁴⁰ (1997)	77	0.91 (0.80-0.96)	0.91 (0.72-0.97)	0.96 (0.87-0.99)	0.80 (0.61-0.91)	100.00 (17.91-558.39)	10.00 (2.66-37.59)	0.10 (0.04-0.23)
Shakil et al. ⁴¹ (1996)	64	0.68 (0.51-0.81)	0.50 (0.33-0.67)	0.61 (0.45-0.74)	0.58 (0.39-0.74)	2.09 (0.76-5.76)	1.35 (0.88-2.07)	0.65 (0.35-1.18)
Akrivadis et al. ⁴² (1996)	51	1.00 (0.89-1.00)	0.95 (0.75-0.99)	0.97 (0.85-0.99)	1.00 (0.82-1.00)	Inf (Inf-Inf)	19.00 (2.82-128.02)	N/A
Gupta et al. ⁴³ (1995)	70	0.94 (0.80-0.98)	0.92 (0.79-0.97)	0.91 (0.77-0.97)	0.94 (0.82-0.98)	175.67 (27.50-1,121.97)	11.59 (3.90-34.40)	0.07 (0.02-0.25)
Villamil et al. ⁴⁵ (1990)	69	0.98 (0.88-1.00)	0.96 (0.82-0.99)	0.98 (0.88-1.00)	0.96 (0.82-0.99)	1,066.00 (63.85-17,796.27)	26.36 (3.85-180.49)	0.02 (0.00-0.17)
Overall	3369	0.917 (0.879-0.944)	0.805 (0.714-0.872)	0.909 (0.870-0.936)	0.806 (0.735-0.862)	52.509 (25.881-106.533)	4.553 (3.225-6.427)	0.113 (0.076-0.167)

No.: number; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval; NA: not available.

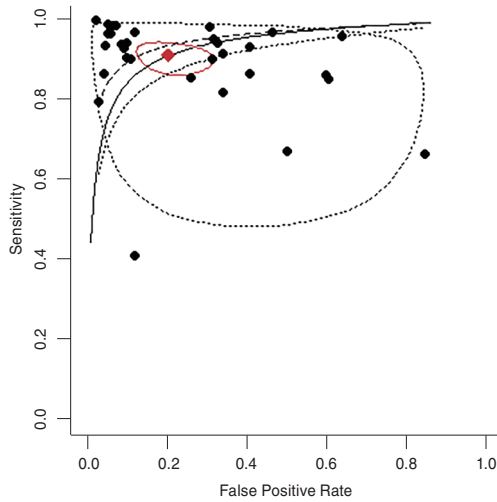


그림 2. Summary receiver operating characteristic curve of SAAG in the diagnosis of portal hypertensive ascites. SAAG, serum-ascites albumin gradient.

정맥류 출혈(variceal bleeding) 예측을 평가한 7편의 연구에서는 SAAG의 민감도 0.813, 특이도 0.722, 진단오즈비 19.869, AUC 0.553으로 중등도의 진단 성능을 보였다(그림 3). 개별 연구의 진단 정확도는 아래 표에 제시하였다.

Study	No. of samples	Variceal bleeding						
		SE	SP	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-
Rapelly et al. ³ (2024)	66	0.80 (0.68-0.88)	1.00 (0.61-1.00)	1.00 (0.93-1.00)	0.33 (0.16-0.56)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	0.20 (0.12-0.33)
Thong and Ann ¹² (2021)	80	0.78 (0.68-0.86)	0.63 (0.44-0.97)	0.98 (0.91-1.00)	0.24 (0.11-0.45)	18.12 (1.97-166.43)	4.70 (0.78-28.26)	0.26 (0.15-0.46)
Hou et al. ¹⁷ (2019)	546	0.55 (0.46-0.63)	0.82 (0.78-0.86)	0.49 (0.41-0.57)	0.86 (0.82-0.89)	5.73 (3.72-8.81)	3.12 (2.41-4.05)	0.55 (0.45-0.66)
Kumar et al. ²⁰ (2013)	100	1.00 (0.96-1.00)	0.23 (0.08-0.50)	0.90 (0.82-0.94)	1.00 (0.44-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.30 (0.97-1.75)	N/A
Pisespongsa et al. ²⁶ (2010)	35	0.64 (0.46-0.79)	0.86 (0.49-0.97)	0.95 (0.75-0.99)	0.38 (0.18-0.61)	10.80 (1.13-102.85)	4.50 (0.72-28.21)	0.42 (0.23-0.75)
Jaffri et al. ²⁸ (2009)	50	1.00 (0.88-1.00)	0.87 (0.68-0.95)	0.90 (0.74-0.97)	1.00 (0.84-1.00)	Inf (Inf-Inf)	7.67 (2.67-22.02)	N/A
Torres et al. ³⁵ (1998)	31	1.00 (0.82-1.00)	0.43 (0.21-0.67)	0.68 (0.48-0.83)	1.00 (0.61-1.00)	Inf (Inf-Inf)	1.75 (1.11-2.75)	N/A
Overall	908	0.813 (0.661-0.907)	0.722 (0.493-0.874)	0.889 (0.706-0.964)	0.680 (0.346-0.896)	19.869 (6.376-61.915)	2.702 (1.595-4.576)	0.271 (0.155-0.473)

No.: number; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval; NA: not available.

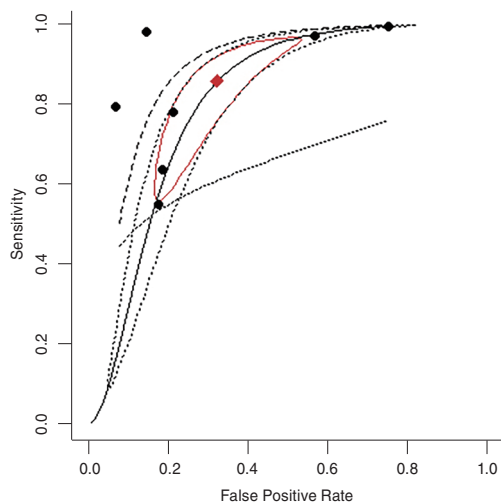


그림 3. Summary receiver operating characteristic curve of SAAG in the prediction of variceal bleeding. SAAG, serum-ascites albumin gradient.

악성 복수(malignant ascites)의 감별을 평가한 7편의 연구에서는 SAAG의 민감도 0.684, 특이도 0.951, 진단오즈비 55.546, AUC 0.858로 분석되었다(그림 4). 민감도는 다소 낮았으나, 특이도와 진단오즈비가 높아 SAAG가 악성 복수를 감별하는 데 유용함을 시사한다. 개별 연구의 진단 정확도는 아래 표에 제시하였다.

Study	No. of samples	Malignancy						
		SE	SP	PPV	NPV	DOR	LR+	LR-
Soren et al. ⁷ (2023)	93	0.30 (0.19-0.44)	0.76 (0.62-0.86)	0.56 (0.37-0.73)	0.51 (0.40-0.63)	1.35 (0.54-3.39)	1.25 (0.63-2.45)	0.92 (0.72-1.18)
Jena et al. ⁸ (2023)	62	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	1.00 (0.89-1.00)	Inf (Inf-Inf)	Inf (Inf-Inf)	N/A
Rana et al. ³² (2005)	50	0.88 (0.70-0.96)	0.84 (0.65-0.94)	0.85 (0.66-0.94)	0.88 (0.69-0.96)	38.50 (7.68-192.99)	5.50 (2.21-13.66)	0.14 (0.05-0.42)
Lee et al. ³⁷ (1999)	80	0.41 (0.25-0.59)	0.96 (0.87-0.99)	0.85 (0.58-0.96)	0.76 (0.65-0.85)	17.53 (3.51-87.52)	10.80 (2.57-45.28)	0.62 (0.45-0.85)
Chen et al. ⁴⁴ (1994)	123	0.62 (0.44-0.77)	0.99 (0.94-1.00)	0.95 (0.75-0.99)	0.89 (0.82-0.94)	152.18 (18.48-1,253.29)	58.34 (8.13-418.46)	0.38 (0.24-0.61)
Albillos et al. ⁴⁶ (1990)	285	0.62 (0.45-0.76)	0.98 (0.95-0.99)	0.81 (0.62-0.91)	0.95 (0.92-0.97)	79.48 (25.84-244.45)	31.01 (12.52-76.81)	0.39 (0.25-0.60)
Paré et al. ⁴⁷ (1983)	44	0.93 (0.70-0.99)	0.97 (0.83-0.99)	0.93 (0.70-0.99)	0.97 (0.83-0.99)	392.00 (22.79-6,743.93)	27.07 (3.93-186.60)	0.07 (0.01-0.46)
Overall	737	0.684 (0.470-0.842)	0.951 (0.860-0.984)	0.850 (0.708-0.929)	0.881 (0.725-0.954)	55.546 (8.724-353.654)	13.018 (3.688-45.946)	0.377 (0.225-0.631)

No.: number; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval; NA: not available.

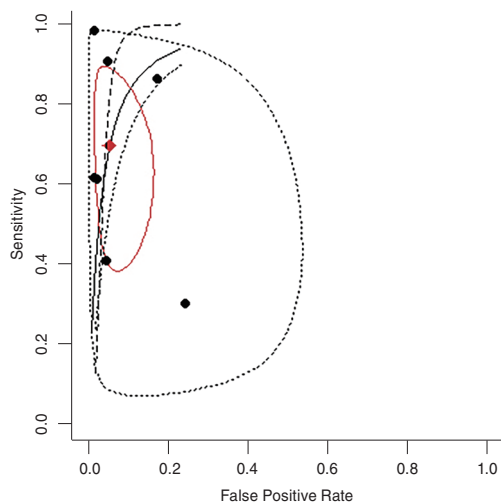


그림 4. Summary receiver operating characteristic curve of SAAG in the prediction of malignant ascites. SAAG, serum-ascites albumin gradient.

4. 권고 고려 사항

1) 이득(편익)

SAAG는 문맥압항진성 복수를 감별하는 데 있어 AUC 0.936이라는 매우 높은 진단 정확도를 보여, 간 질환과 연관된 복수 환자의 초기 진단 및 치료 방향을 신속하게 결정하는 데 핵심적인 역할을 한다. 또한 악성 복수 진단에서의 높은 특이도(0.951)는 SAAG가 악성 복수 감별에 보조적으로 유용할 수 있음을 시사하며, 그 결과 종양 표지자 검사나 복강경과 같은 불필요한 고비용·고위험 검사를 줄이는데 기여할 수 있다. 더불어 SAAG는 복수천자 후 혈청과 복수 알부민 농도만 측정하면 되어 추가적인 침습적 절차가 필요 없고, 검사 비용이 저렴하며 대부분의 의료기관에서 쉽게 시행할 수 있다는 점에서 간편성과 경제성 측면에서도 중요한 장점을 지닌다.

2) 위해

SAAG는 정맥류 출혈을 예측하는 데 유용하지 않다는 결과(AUC 약 0.55)는 SAAG 단독으로 정맥류 내시경검사 시행 여부나 출혈 위험과 관련된 임상 결정을 내리는 것은 적절하지 않음을 시사한다. 또한 문맥압항진증 진단에서의 특이도(0.805)가 완전하지 않기 때문에, SAAG가 높더라도 심부전성 복수나 혼합성 복수와 같은 다른 원인을 배제할 수 없다. 따라서 SAAG 결과는 반드시 임상 소견, 영상검사, 기타 혈액검사 등을 함께 고려하여 해석해야 한다.

3) 이득과 위해의 저울질

SAAG는 복수 환자의 초기 평가 과정에서 기본적으로 포함되어야 하는 검사로, 비교적 간단하고 비용 부담이 적다는 점에서 높은 실용성을 지닌다. SAAG는 문맥압항진성 복수를 높은 민감도로 확인할 수 있을 뿐 아니라, 악성 복수를 높은 특이도로 배제할 수 있어 임상적 판단에 유의미한 정보를 제공한다. 다만 SAAG는 정맥류 출혈 예측 등 특정 임상 상황에서는 진단적 한계를 보이므로, 단독으로 임상 결정을 내리는 지표로 사용되기보다는 임상 소견, 영상검사, 추가 혈액검사와 함께 해석되어야 한다. 이러한 제한점은 검사 자체보다는 '해석의 범위'에 대한 문제로 이해하는 것이 적절하다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

복수 환자와 보호자는 일반적으로 침습성이 낮은 검사를 선호하며, SAAG는 복수천자 과정에서 동시에 시행할 수 있는 검사이므로 추가적인 신체적 부담을 일으키지 않는다. 또한 결과를 신속히 확인할 수 있어 환자의 불안을 줄이고, 치료 결정과 임상 대응을 앞당겨 환자 순응도와 전반적인 만족도를 높이는 데 기여한다.

5) 잠재적 자원의 영향

SAAG는 기존 병원 검사 인프라를 그대로 활용할 수 있어 추가 장비나 전문 인력이 필요하지 않으며, 자원 투입이 거의 없다는 점에서 효율적이다. 또한 복수 원인을 조기에 규명함으로써 불필요한 CT, MRI, 복강경 등의 고가 검사를 줄이고, 원인 규명 지연으로 인한 입원 기간을 단축하여 의료 자원의 활용도를 높일 수 있다. SAAG ≥ 1.1 g/dL이라는 절단값이 국제적으로 확립되어 있어 임상 현장에서 즉시 적용 가능하다는 점도 중요한 장점이다. 다만 SAAG가 낮은 복수(비문맥압항진성 복수)에서는 결핵성 복막염이나 악성 복수를 감별하기 위해 복수 백혈구 수, 세포학적 검사 등을 병행해야 한다.

5. 부록

1) 검색식

PubMed

("ascites"[MeSH Terms] OR "ascitic fluid"[MeSH Terms] OR ("ascit*" [Title/Abstract] OR "ascitic fluid*" [Title/Abstract] OR "ascites fluid*" [Title/Abstract] OR "peritoneal effusion*" [Title/Abstract] OR "peritoneal fluid*" [Title/Abstract] OR "intraperitoneal fluid*" [Title/Abstract] OR "abdominal effusion*" [Title/Abstract] OR "peritoneal cavity fluid*" [Title/Abstract] OR "peritoneal transudate*" [Title/Abstract] OR "peritoneal exudate*" [Title/Abstract])) AND ("SAAG"[Title/Abstract] OR "Serum-Ascites Albumin Gradient"[Title/Abstract] OR "Serum to Ascites Albumin Gradient"[Title/Abstract] OR "Albumin Gradient"[Title/Abstract] OR "Ascitic Fluid Albumin Gradient"[Title/Abstract] OR "Serum Albumin-Ascites Gradient"[Title/Abstract]) AND ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "predictive value of tests"[MeSH Terms] OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms] OR "roc curve"[MeSH Terms] OR ("diagnos*" [Title/Abstract] OR "sensitiv*" [Title/Abstract] OR "specifi*" [Title/Abstract] OR "predictive value*" [Title/Abstract] OR "negative predictive value*" [Title/Abstract] OR "positive predictive value*" [Title/Abstract] OR "diagnostic effic*" [Title/Abstract] OR "roc curve*" [Title/Abstract] OR "roc analys*" [Title/Abstract] OR "receiver operating characteristic*" [Title/Abstract] OR "diagnostic test*" [Title/Abstract] OR "diagnostic

value*[Title/Abstract] OR "diagnostic approach"[Title/Abstract] OR "differential diagnos*[Title/Abstract] OR "etiologic diagnos*[Title/Abstract] OR "diagnostic workup*[Title/Abstract] OR "clinical utilit*[Title/Abstract] OR "assessment*[Title/Abstract] OR "detection*[Title/Abstract] OR "evaluation*[Title/Abstract]))

EMBASE

((('ascites'/exp OR 'ascites fluid'/exp OR 'peritoneal fluid'/exp OR 'peritoneum exudate'/exp) OR ('ascit*':ab,ti OR 'ascitic fluid*':ab,ti OR 'ascites fluid*':ab,ti OR 'peritoneal effusion*':ab,ti OR 'peritoneal fluid*':ab,ti OR 'intraperitoneal fluid*':ab,ti OR 'abdominal effusion*':ab,ti OR 'peritoneal cavity fluid*':ab,ti OR 'peritoneal transudate*':ab,ti OR 'peritoneum exudate*':ab,ti OR 'peritoneal exudate*':ab,ti)) AND ('saag':ab,ti OR 'serum ascites albumin gradient':ab,ti OR 'serum to ascites albumin gradient':ab,ti OR 'albumin gradient':ab,ti OR 'ascitic fluid albumin gradient':ab,ti OR 'serum albumin-ascites gradient':ab,ti) AND (('diagnosis'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'differential diagnosis'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic test'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'diagnostic approach route'/exp OR 'evaluation study'/exp) OR ('diagnos*':ab,ti OR 'sensitiv*':ab,ti OR 'specifi*':ab,ti OR 'predictive value*':ab,ti OR 'negative predictive value*':ab,ti OR 'positive predictive value*':ab,ti OR 'diagnostic effic*':ab,ti OR 'roc curve*':ab,ti OR 'roc analys*':ab,ti OR 'receiver operating characteristic':ab,ti OR 'diagnostic test*':ab,ti OR 'diagnostic value*':ab,ti OR 'diagnostic approach*':ab,ti OR 'differential diagnos*':ab,ti OR 'etiologic diagnos*':ab,ti OR 'diagnostic workup*':ab,ti OR 'clinical utilit*':ab,ti OR 'assessment*':ab,ti OR 'detection*':ab,ti OR 'evaluation*':ab,ti))

Cochrane

((MeSH descriptor: [Ascites] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ascitic Fluid] explode all trees) OR ((ascit*):ti,ab,kw OR (ascitic NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (ascites NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT effusion*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (intraperitoneal NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (abdominal NEXT effusion*):ti,ab,kw OR ("peritoneal cavity" NEXT fluid*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT transudate*):ti,ab,kw OR (peritoneal NEXT exudate*):ti,ab,kw)) AND ((SAAG):ti,ab,kw OR ("Serum-Ascites Albumin Gradient"):ti,ab,kw OR ("Serum to Ascites Albumin Gradient"):ti,ab,kw OR ("Albumin Gradient"):ti,ab,kw OR ("Ascitic Fluid Albumin Gradient"):ti,ab,kw OR ("Serum Albumin-Ascites Gradient"):ti,ab,kw) AND ((MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees OR MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [Diagnosis, Differential] explode all trees OR MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees) OR ((diagnos*):ti,ab,kw OR (sensitiv*):ti,ab,kw OR (specifi*):ti,ab,kw OR (predictive NEXT value*):ti,ab,kw OR ("negative predictive" NEXT value*):ti,ab,kw OR ("positive predictive"

NEXT value*):ti,ab,kw OR (diagnostic NEXT effic*):ti,ab,kw OR (roc NEXT curve*):ti,ab,kw OR (roc NEXT analys*):ti,ab,kw OR (“receiver operating” NEXT characteristic*):ti,ab,kw OR (diagnostic NEXT test*):ti,ab,kw OR (diagnostic NEXT value*):ti,ab,kw OR (diagnostic NEXT approach*):ti,ab,kw OR (differential NEXT diagnos*):ti,ab,kw OR (etiologic NEXT diagnos*):ti,ab,kw OR (diagnostic NEXT workup*):ti,ab,kw OR (clinical NEXT utilit*):ti,ab,kw OR (assessment*):ti,ab,kw OR (detection*):ti,ab,kw OR (evaluation*):ti,ab,kw))

Web of Science

(TI=(“Ascit**”) OR TI=(“Ascitic Fluid**”) OR TI=(“Ascites Fluid**”) OR TI=(“Peritoneal Effusion**”) OR TI=(“Peritoneal Fluid**”) OR TI=(“Intraperitoneal Fluid**”) OR TI=(“Abdominal Effusion**”) OR TI=(“Peritoneal Cavity Fluid**”) OR TI=(“Peritoneal Transudate**”) OR TI=(“Peritoneal Exudate**”) OR AB=(“Ascit**”) OR AB=(“Ascitic Fluid**”) OR AB=(“Ascites Fluid**”) OR AB=(“Peritoneal Effusion**”) OR AB=(“Peritoneal Fluid**”) OR AB=(“Intraperitoneal Fluid**”) OR AB=(“Abdominal Effusion**”) OR AB=(“Peritoneal Cavity Fluid**”) OR AB=(“Peritoneal Transudate**”) OR AB=(“Peritoneal Exudate**”)) AND (TI=(“SAAG”) OR TI=(“Serum-Ascites Albumin Gradient”) OR TI=(“Serum to Ascites Albumin Gradient”) OR TI=(“Albumin Gradient”) OR TI=(“Ascitic Fluid Albumin Gradient”) OR TI=(“Serum Albumin-Ascites Gradient”) OR AB=(“SAAG”) OR AB=(“Serum-Ascites Albumin Gradient”) OR AB=(“Serum to Ascites Albumin Gradient”) OR AB=(“Albumin Gradient”) OR AB=(“Ascitic Fluid Albumin Gradient”) OR AB=(“Serum Albumin-Ascites Gradient”)) AND (TI=(“Diagnos**”) OR TI=(“Sensitiv**”) OR TI=(“Specifi**”) OR TI=(“Predictive Value**”) OR TI=(“Negative Predictive Value**”) OR TI=(“Positive Predictive Value**”) OR TI=(“Diagnostic Effic**”) OR TI=(“ROC Curve**”) OR TI=(“ROC Analys**”) OR TI=(“Receiver Operating Characteristic**”) OR TI=(“Diagnostic Test**”) OR TI=(“Diagnostic Value**”) OR TI=(“Diagnostic Approach**”) OR TI=(“Differential Diagnos**”) OR TI=(“Etiologic Diagnos**”) OR TI=(“Diagnostic Workup**”) OR TI=(“Clinical Utilit**”) OR TI=(“Assessment**”) OR TI=(“Detection**”) OR TI=(“Evaluation**”) OR AB=(“Diagnos**”) OR AB=(“Sensitiv**”) OR AB=(“Specifi**”) OR AB=(“Predictive Value**”) OR AB=(“Negative Predictive Value**”) OR AB=(“Positive Predictive Value**”) OR AB=(“Diagnostic Effic**”) OR AB=(“ROC Curve**”) OR AB=(“ROC Analys**”) OR AB=(“Receiver Operating Characteristic**”) OR AB=(“Diagnostic Test**”) OR AB=(“Diagnostic Value**”) OR AB=(“Diagnostic Approach**”) OR AB=(“Differential Diagnos**”) OR AB=(“Etiologic Diagnos**”) OR AB=(“Diagnostic Workup**”) OR AB=(“Clinical Utilit**”) OR AB=(“Assessment**”) OR AB=(“Detection**”) OR AB=(“Evaluation**”))

KoreaMed

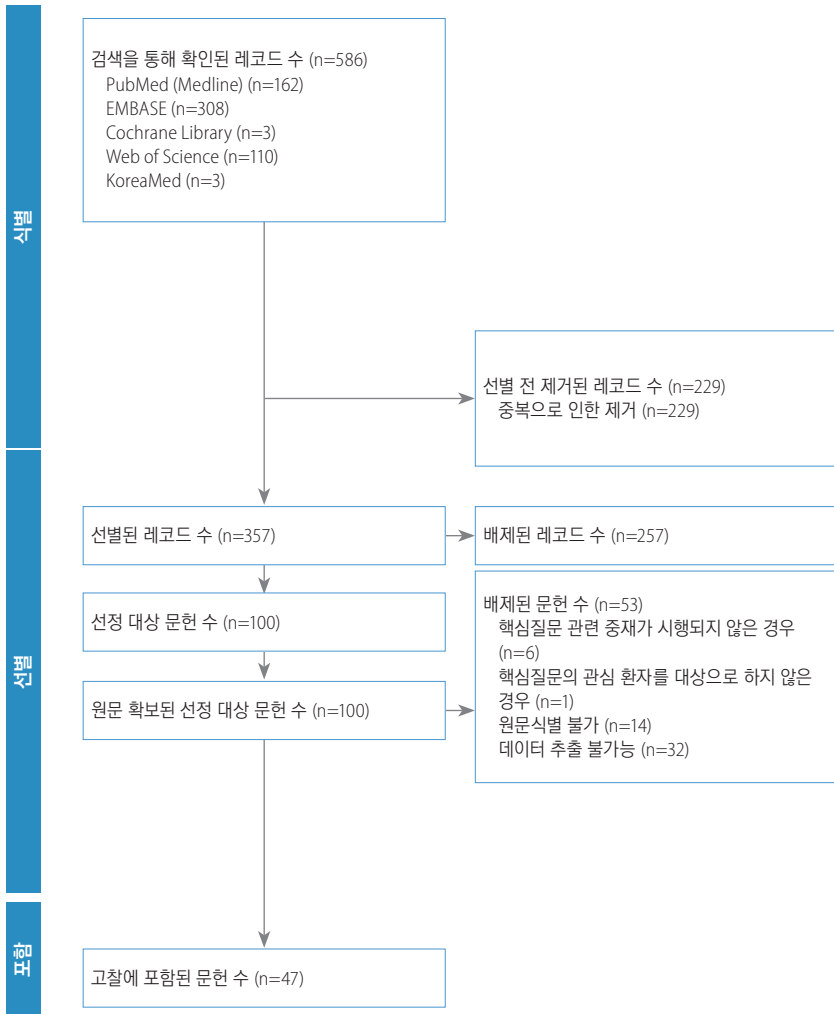
((“ascites”[MH] OR “ascitic fluid”[MH]) OR (“ascite”[TIAB] OR “ascites”[TIAB] OR “ascitic”[TIAB] OR “ascitic fluid”[TIAB] OR “ascites fluid”[TIAB] OR “peritoneal effusion”[TIAB] OR “peritoneal fluid”[TIAB] OR “intraperitoneal fluid”[TIAB] OR “abdominal effusion”[TIAB] OR “peritoneal cavity fluid”[TIAB] OR “peritoneal transudate”[TIAB]

OR “peritoneal exudate”[TIAB])) AND (“SAAG”[TIAB] OR “Serum-Ascites Albumin Gradient”[TIAB] OR “Serum to Ascites Albumin Gradient”[TIAB] OR “Albumin Gradient”[TIAB] OR “Ascitic Fluid Albumin Gradient”[TIAB] OR “Serum Albumin-Ascites Gradient”[TIAB]) AND ((“diagnosis”[MH] OR “sensitivity and specificity”[MH] OR “predictive value of tests”[MH] OR “diagnosis, differential”[MH] OR “roc curve”[MH]) OR (“diagnosis”[TIAB] OR “diagnoses”[TIAB] OR “diagnostic”[TIAB] OR “diagnose”[TIAB] OR “sensitivity”[TIAB] OR “sensitive”[TIAB] OR “specificity”[TIAB] OR “specification”[TIAB] OR “specific”[TIAB] OR “predictive value”[TIAB] OR “negative predictive value”[TIAB] OR “positive predictive value”[TIAB] OR “diagnostic efficacy”[TIAB] OR “diagnostic efficiency”[TIAB] OR “roc curve”[TIAB] OR “roc analysis”[TIAB] OR “roc analyses”[TIAB] OR “receiver operating characteristic”[TIAB] OR “diagnostic test”[TIAB] OR “diagnostic value”[TIAB] OR “diagnostic approach”[TIAB] OR “diagnostic approaching”[TIAB] OR “differential diagnosis”[TIAB] OR “differential diagnoses”[TIAB] OR “differential diagnostic”[TIAB] OR “differential diagnose”[TIAB] OR “etiologic diagnosis”[TIAB] OR “etiologic diagnoses”[TIAB] OR “etiologic diagnostic”[TIAB] OR “etiologic diagnose”[TIAB] OR “diagnostic workup”[TIAB] OR “clinical utility”[TIAB] OR “assessment”[TIAB] OR “detection”[TIAB] OR “evaluation”[TIAB]))

2) 검색 결과(검색날짜: 2025년 7월 4일)

	데이터베이스	결과	중복
1	PubMed (MEDLINE)	162	229
2	EMBASE	308	
3	Cochrane Library	3	
4	Web of Science	110	
5	KoreaMed	3	
	총 문헌수 (중복문헌 포함)	586	
	총 문헌수 (중복문헌 제외)	357	

3) 문헌 선정 흐름도

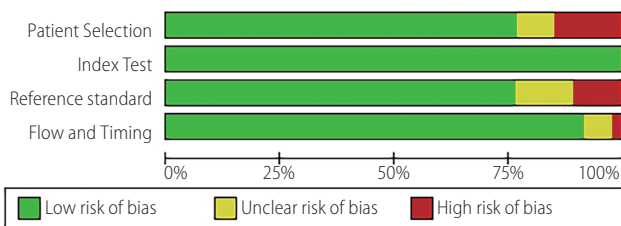


4) 선정 문헌 특성표

참고문헌	국가	연구디자인	환자수
Alam and Sharma ¹ (2025)	인도	단면조사	60
Reddy et al. ² (2024)	인도	후향적 코호트 연구	102
Rapelly et al. ³ (2024)	인도	단면조사	66
Puste et al. ⁴ (2024)	인도	후향적 코호트 연구	100
Nachi et al. ⁵ (2024)	알제리	후향적 코호트 연구	28
Iliyas et al. ⁶ (2024)	인도	단면조사	100
Soren et al. ⁷ (2023)	인도	단면조사	93
Jena et al. ⁸ (2023)	인도	전향적 코호트 연구	62
Subhani et al. ⁹ (2022)	영국	후향적 코호트 연구	116
Singh and Mumtaz ¹⁰ (2022)	인도	단면조사	60
Ahmed et al. ¹¹ (2022)	인도	후향적 코호트 연구	100
Thong and Anh ¹² (2021)	베트남	단면조사	80
Khan et al. ¹³ (2021)	파키스탄	단면조사	115
Aravindan and Ameen ¹⁴ (2021)	인도	전향적 코호트 연구	100
Muley et al. ¹⁵ (2020)	이탈리아	전향적 코호트 연구	80
Cervantes Pérez et al. ¹⁶ (2020)	멕시코	단면조사	87
Hou et al. ¹⁷ (2019)	중국	후향적 코호트 연구	546
Du et al. ¹⁸ (2018)	중국	전향적 코호트 연구	629
Angeleri et al. ¹⁹ (2016)	아르헨티나	후향적 코호트 연구	152
Kumar et al. ²⁰ (2013)	파키스탄	단면조사	100
Jiang et al. ²¹ (2013)	중국	후향적 코호트 연구	213
Younas et al. ²² (2012)	파키스탄	단면조사	93
Lim and Das ²³ (2012)	영국	후향적 코호트 연구	50
Koné et al. ²⁴ (2012)	코트디부아르	단면조사	98
Shaikh et al. ²⁵ (2010)	파키스탄	후향적 코호트 연구	150
Pisespongsa et al. ²⁶ (2010)	태국	전향적 코호트 연구	35
Khan et al. ²⁷ (2009)	핀란드	후향적 코호트 연구	180
Jaffri et al. ²⁸ (2009)	파키스탄	전향적 코호트 연구	50
Bala et al. ²⁹ (2008)	인도	전향적 코호트 연구	62

참고문헌	국가	연구디자인	환자수
Khan ³⁰ (2007)	카타르	전향적 코호트 연구	104
Malabu et al. ³¹ (2006)	나이지리아	전향적 코호트 연구	81
Rana et al. ³² (2005)	인도	전향적 코호트 연구	50
Torres et al. ³³ (1998)	페루	전향적 코호트 연구	31
Mene et al. ³⁴ (2003)	인도	후향적 코호트 연구	56
Seth et al. ³⁵ (2002)	인도	전향적 코호트 연구	50
Dittrich et al. ³⁶ (2001)	브라질	전향적 코호트 연구	37
Lee et al. ³⁷ (1999)	한국	전향적 코호트 연구	80
Kim et al. ³⁸ (1998)	한국	후향적 코호트 연구	31
Bansal et al. ³⁹ (1998)	인도	전향적 코호트 연구	60
Al-Knawy ⁴⁰ (1997)	사우디아라비아	후향적 코호트 연구	77
Shakil et al. ⁴¹ (1996)	미국	후향적 코호트 연구	64
Akriviadis et al. ⁴² (1996)	그리스	전향적 코호트 연구	51
Gupta et al. ⁴³ (1995)	인도	전향적 코호트 연구	70
Chen et al. ⁴⁴ (1994)	대만	후향적 코호트 연구	123
Villamil et al. ⁴⁵ (1990)	아르헨티나	전향적 코호트 연구	69
Albillos et al. ⁴⁶ (1990)	스페인	전향적 코호트 연구	285
Paré et al. ⁴⁷ (1983)	캐나다	전향적 코호트 연구	44

5) Risk of bias



	Patent Selection	Index Test	References standard	Flow and Timing
Ahmed, 2022	+	+	-	+
Akriviadis, 1996	+	+	+	+
Alam, 2025	?	+	-	+
Albillos, 1990	+	+	+	+
Al-Knawy, 1997	+	+	+	?
Angeleri, 2016	-	+	+	-
ravindan, 2021	+	+	?	+
Bala, 2008	+	+	+	+
Bansal, 1998	+	+	+	+
Chen, 1994	-	+	+	+
Dittrich, 2001	+	+	+	+
Du, 2018	+	+	+	+
Gupta, 1995	+	+	+	+
Hou, 2019	-	+	+	?
Ilyias, 2024	+	+	?	+
Jaffri, 2009	+	+	+	+
Jena, 2023	+	+	+	+
Jiang, 2013	+	+	+	+
Jung, 1998	+	+	+	+
Khan, 2007	+	+	+	+
Khan, 2009	+	+	+	+
Khan, 2021	+	+	-	+
Koné, 2012	+	+	+	+
Kumar, 2013	+	+	+	+
Lee, 1999	-	+	+	+
Lim, 2012?	?	+	+	+
Malabu, 2006	-	+	+	+
Mene, 2003	+	+	-	+
Muley, 2020	+	+	+	+
Nachi, 2024?	?	+	?	+
Paré, 1983	+	+	+	+
Pérez 2020	+	+	?	+
Pisespongsa, 2010	+	+	+	+
Puste, 2024	+	+	?	+
Rana, 2005	-	+	+	+
Rapelly, 2024	+	+	+	+
Reddy, 2024	+	+	?	+
Seth, 2002	+	+	+	+
Shaikh, 2010	+	+	+	+
Shakil, 1996	-	+	+	+
Singh, 2022	?	+	-	+
Soren, 2023	+	+	+	+
Subhani, 2022	+	+	+	?
Thong, 2021	+	+	+	+
Torres, 1998	+	+	+	+
Villamil, 1990	+	+	+	+
Younas, 2012	+	+	+	+

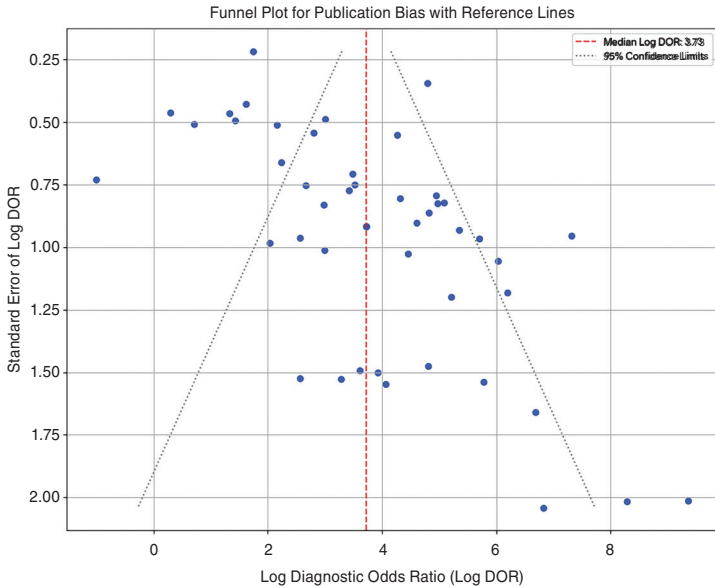


그림 5. 출판편향(funnel plot) 분석 결과.

6) GRADE 근거 수준표

Question: In patients with ascites, is the serum-ascites albumin gradient (SAAG) useful for diagnosing the cause of ascites and predicting ascites-related complications?

No. of studies	Certainty assessment					No. of patients Enrolled patients	Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision		Other considerations	Relative (95% CI)		
47	Observational studies (prospective and retrospective cohorts)	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	5070	Sensitivity: 0.889 (0.847-0.920) Specificity: 0.818 (0.752-0.870) AUROC: 0.881 (0.828-0.921)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

참고문헌

1. Alam MS, Sharma BK. A clinical cross-sectional study of ascites with special reference to serum – ascites albumin gradient. *Int J Curr Pharm Res* 2025;17:1072-1075.
2. Reddy BS, Srinivasa D, Kumar BS. Diagnostic accuracy of serum ascites albumin gradient (SAAG) with ascitic fluid total protein (AFTP) in determining the etiopathogenesis of ascites. *Int J Pharm Clin Res* 2024;16:901-905.
3. Rapelly SS, Singh S, Verma N, Bhattacharya S, Rungta S. Non-invasive predictors to grade esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Family Med Prim Care* 2024;13:1232-1237.
4. Puste S, Swetha P, Alivelu T, Mona D. A clinical study to prove that serum ascites albumin gradient has superior discriminating power over ascitic fluid total protein in classifying portal and non portal causes of ascites. *Int J Med Public Health* 2024;14:607-611.
5. Nachi M, Kihel I, Meguenni Y, Tahiri Z, Korti N, Faïd I. Evaluation of the performance of biochemical ratios and albumin's gradient in the etiological exploration of ascitic fluid. *Chimica Acta* 2024;8:v8i12024.
6. Iliyas CM, Saini PK, Kumar V, Kamble MM, Swami AA. An analytical study of serum - ascites albumin gradient (SAAG) and ascitic fluid total protein (AFTP) in case of portal hypertension and non-portal hypertension ascites patients. *J Cardiovasc Dis Res* 2024;15:3069-3078.
7. Soren T, Das T, Behera BP, Sahu D, Singh SC. Comparison of ascitic fluid cholesterol and fibronectin with conventional ascitic protein values in differentiating malignant ascites from non malignant ascites: a cross-sectional study. *J Clin Diagn Res* 2023;17:OC26-OC31.
8. Jena A, Parida S, Samal S, Samantaray SP. Clinical and etiological profile of malignant ascites with special reference to SAAG criteria and biological markers. *Asian J Pharm Clin Res* 2023;16:181-183.
9. Subhani M, Sheth A, Palaniyappan N, Sugathan P, Wilkes EA, Aithal GP. Diagnostic accuracy of serum ascites albumin gradient (SAAG) in a contemporary unselected medical cohort. *J Int Med Res* 2022;50:3000605221140310.
10. Singh AN, Mumtaz AA. Clinical study of ascites with special reference to serum - ascites albumin gradient. *Eur J Mol Clin Med* 2022;9:584-589.
11. Ahmed MJ, Shende P, Vikhe VB. Study of clinical profile of ascites and its relation with serum ascites albumin gradient. *Pravara Med Rev* 2022;14:21-30.
12. Thong VD, Anh HTV. Prediction of esophageal varices based on serum-ascites albumin gradient in cirrhotic patients. *Gastroenterol Insights* 2021;12:270-277.
13. Khan S, Ullah I, Haq MU, Badshah U, Nazir M. Comparison of diagnostic accuracy of portal serum ascitic albumin gradient (SAAG) with ascitic fluid total protein (AFTP) differentiating portal hypertension from non-portal in patients with ascites. *Pak J Med Health Sci* 2021;15:1924-1926.

14. Aravindan R, Ameen KHN. Comparison of the diagnostic accuracy of serum ascites albumin gradients (SAAG) with the traditional marker-ascitic fluid total protein. *J Res Med Dent Sci* 2021;9:271-275.
15. Muley M, Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Santonico M, Pennazza G, Sanguedolce S, et al. Voltammetric analysis for distinguishing portal hypertension-related from malignancy-related ascites: a proof of concept study. *PLoS One* 2020;15:e0233350.
16. Cervantes Pérez E, Cervantes Guevara G, Cervantes Pérez G, Cervantes Cardona GA, Fuentes Orozco C, Pintor Belmontes KJ, et al. Diagnostic utility of the serum-ascites albumin gradient in Mexican patients with ascites related to portal hypertension. *JGH Open* 2020;4:838-842.
17. Hou Y, Yang Z, Yang Y, Gao F, Liu X, Zhang Q, et al. Serum-ascites albumin gradient: an independent predictor of esophageal variceal bleeding in cirrhosis patients with ascites. *Int J Clin Exp Med* 2019;12:8645-8653.
18. Du L, Zhu S, Lu Z, Xu T, Bai T, Xu D, et al. Ascitic cholesterol is superior to serum-ascites albumin gradient in the detection of non-portal hypertensive ascites and the diagnosis of mixed ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:91-98.
19. Angeleri A, Rocher A, Caracciolo B, Pandolfo M, Palaoro L, Perazzi B. New biochemical parameters in the differential diagnosis of ascitic fluids. *Gastroenterology Res* 2016;9:17-21.
20. Kumar S, Memon IA, Kaleem M, Alamani SA. Prediction of esophageal varices in cirrhotic patients with serum - ascites albumin gradient. *J Liaquat Uni Med Health Sci* 2013;12:167-171.
21. Jiang CF, Shi B, Shi J, Yuan ZL, Xie WF. New proposal for the serum ascites albumin gradient cut-off value in Chinese ascitic patients. *Diagn Pathol* 2013;8:143.
22. Younas M, Sattar A, Hashim R, Ijaz A, Dilawar M, Manzoor SM, et al. Role of serum-ascites albumin gradient in differential diagnosis of ascites. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012;24:97-99.
23. Lim DNF, Das D. Value of serum-ascitic albumin gradient (SAAG) in differential diagnosis of ascitic fluid aetiologies: a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:219.
24. Koné F, Edjème-Aké A, Tré-Yavo M, Attounbré MLH, Ndri-Yoman AT, Monnet D. Usefulness of serum-ascites albumin gradient and fluid cholesterol determination in the differential diagnosis of ascites in Ivorian hospitals. *Biochimica Clinica* 2012;36:15-19.
25. Shaikh MA, Khan J, Almani S, Dur-e-Yakta, Shaikh D. Frequency of causes of ascites in patients admitted at medical unit of a tertiary medical care facility. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22:88-92.
26. Pisespongsa P, Sukhiranawat S, Leerapun A, Chitapanarux T, Thongsawat S, Praisontarangkul OA. Serum-ascites albumin concentration gradient (SAAG) greater than 20 g/L can be used as non-invasive indication for starting primary prophylaxis of Esophageal Variceal Hemorrhage (EVH). *Hepatol Int* 2010;4:256-257.

27. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, Mäkelä T, Peräaho M, Pehkonen E, et al. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:970-974.
28. Jaffri MSA, Shaikh AA, Jaffri MH, Khushk A, Shah MA, Munir SM. Diagnostic sensitivity and specificity of serum ascites albumin gradient (SAAG) in patients with ascites. *J Liaquat Uni Med Health Sci* 2009;8:196-200.
29. Bala L, Sharma A, Yellapa RK, Roy R, Choudhuri G, Khetrpal CL. (1)H NMR spectroscopy of ascitic fluid: discrimination between malignant and benign ascites and comparison of the results with conventional methods. *NMR Biomed* 2008;21:606-614.
30. Khan FY. Ascites in the state of Qatar: aetiology and diagnostic value of ascitic fluid analysis. *Singapore Med J* 2007;48:434-439.
31. Malabu UH, Olubuyide IO, Shaibu ME, Olawuyi F. Ascites in Ibadan, Nigeria-usefulness of albumin gradient in its etiologic diagnosis. *Biomed Res* 2006;17:105-109.
32. Rana SV, Babu SG, Kocchar R. Usefulness of ascitic fluid cholesterol as a marker for malignant ascites. *Med Sci Monit* 2005;11:CR136-CR142.
33. Torres E, Barros P, Calmet F. Correlation between serum-ascites albumin concentration gradient and endoscopic parameters of portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2172-2178.
34. Mene A, Sharma D, Raina VK. Correlation between serum-ascites albumin concentration gradient with gastrointestinal bleeding in patients of portal hypertension. *Trop Doct* 2003;33:39-41.
35. Seth AK, Rangarao R, Pakhetra R, Baskaran V, Rana P, Rajamani S. Accuracy of serum - ascites albumin gradient in the aetiological diagnosis of ascites. *Med J Armed Forces India* 2002;58:124-126.
36. Dittrich S, Yordi LM, de Mattos AA. The value of serum-ascites albumin gradient for the determination of portal hypertension in the diagnosis of ascites. *Hepatogastroenterology* 2001;48:166-168.
37. Lee EY, Kim BD, Choi JH, Lee SY, Ryu HM, Lee KH, et al. Ascitic Fluid Analysis for the Differentiation of Malignancy-Related and Nonmalignant Ascites. *J Yeungnam Med Sci* 1999;16:76-84.
38. Kim DY, Jung HK, Yi SY, Moon LH. Clinical Value of Serum-Ascites Albumin Gradient and Ascitic Fluid Ferritin Concentration in Differential Diagnosis of Ascites. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:212-219.
39. Bansal S, Kaur K, Bansal AK. Diagnosing ascitic etiology on a biochemical basis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1673-1677.
40. Al-Knawy BA. Etiology of ascites and the diagnostic value of serum-ascites albumin gradient in non-alcohol liver disease. *Ann Saudi Med* 1997;17:26-28.
41. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med* 1996;100:179-185.
42. Akriviadis EA, Kapnias D, Hadjigavriel M, Mitsiou A, Goulis J. Serum/ascites albumin

- gradient: its value as a rational approach to the differential diagnosis of ascites. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:814-817.
43. Gupta R, Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Kumar S, Gupta SC. Diagnosing ascites: value of ascitic fluid total protein, albumin, cholesterol, their ratios, serum-ascites albumin and cholesterol gradient. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:295-299.
 44. Chen SJ, Wang SS, Lu CW, Chao Y, Lee FY, Lee SD, et al. Clinical value of tumour markers and serum-ascites albumin gradient in the diagnosis of malignancy-related ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:396-400.
 45. Villamil FG, Sorroche PB, Aziz HF, Lopez PM, Oyhamburu JM. Ascitic fluid alpha 1-antitrypsin. *Dig Dis Sci* 1990;35:1105-1109.
 46. Albillos A, Cuervas-Mons V, Millán I, Cantón T, Montes J, Barrios C, et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:134-140.
 47. Paré P, Talbot J, Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology* 1983;85:240-244.

별첨 6.

핵심질문 3 간경변증 환자에서 표준 치료와 병행한 정주 알부민(intravenous albumin) 투여는 표준 치료 단독요법에 비해 전체 사망률을 낮추고 신부전 발생을 유의하게 감소시키는가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	간경변증 환자
중재(Intervention)	정주 알부민
비교 대상(Comparison)	표준 치료
결과(Outcome)	전체 사망률, 신부전
연구 설계(Study design)	무작위 대조시험(RCT), 전향 및 후향 코호트 연구를 포함한 체계적 문헌고찰과 메타분석
대상 사용자(Target)	간경변증 환자를 진료하는 1-3차 기관 의료진

1. 권고문

- 1) 긴장성 복수 환자에서 일차 치료는 대량복수천자를 시행하는 것이다. (A1)
대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 투여를 권장한다. (A1)
- 2) 알부민 투여는 간경변증 환자에서 저나트륨혈증의 교정을 돕기 위해 고려할 수 있다. (B1)
- 3) 자발성 세균성 복막염 환자에서는 급성신손상 발생 위험을 낮추기 위해 항생제와 함께 알부민 정맥 투여를 권고한다. (A1)

2. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

최근 연구들은 알부민이 단순한 혈관 내 교질삼투압 보충을 넘어 항산화 및 항염증 작용, 내피세포 기능 안정화, 순환역학 개선 등의 다양한 생리적 효과를 발휘한다는 것을 제시하고 있다. 이러한 기전적 이점을 통해 알부민은 간경변증 환자에서 합병증 발생을 감소시키고 임상 예후를 향상시키는 것으로 보고되었으며, 이에 따라 최근 가이드라인들은 복수 조절, 감염, 신기능 악화 등 다양한 임상 상황에서 알부민의 치료적 역할을 재평가하고 최신 근거를 반영하고 있다.¹

알부민은 정상 혈장 단백질의 약 60%를 차지하며, 음전하를 띠고 있어 나트륨 이온과 결합함으로써 수분을 끌어당기는 교질삼투압(osmotic pressure)을 형성하는 주요 인자로 작용한다.² 이외에도 알부민은 free cysteine moiety (Cys-34) 잔기를 기반으로 활성산소와 염증 매개체를 제거하고 면역 및 내피 안정화를 촉진하며, 급성 비대상성 악화 상황에서 신혈류 개선과 교감신경계 항진 억제를 통해 신기능 보존에 기여할 수 있다.³ 이러한 생리적 근거는 알부민이 다양한 임상 현장에서 다층적 치료 작용을 가질 수 있음을 시사한다.

이러한 알부민의 치료 효과는 실제 임상 연구 결과에서도 확인되고 있다. 간경변증에서 복수는 가장 흔한 비대상성 합병증이며, 난치성 복수 환자에서는 대량복수천자가 치료의 핵심이 된다. 그러나 대량복수천자 후 발생할 수 있는 paracentesis-induced circulatory dysfunction (PICD)은 급성신손상, 간신증후군, 저나트륨혈증, 간성뇌증, 사망으로 이어질 수 있으며 이를 예방하기 위해 알부민 투여가 권고되고 있다.^{4,5} 기존 메타분석에서도 대량 복수천자 시 알부민 정주가 PICD와 사망률을 일관되게 감소시키는 것으로 나타났고, 실제 임상에서는 제거된 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 투여가 가장 보편적으로 적용되고 있다.⁶

장기적인 알부민 투여 효과를 조사한 연구들도 보고되고 있으나 ANSWER 연구에서는 주 40 g의 알부민 장기 투여가 복수 조절, 합병증 감소, 생존율 개선으로 이어졌던 반면, MACHT 연구에서는 투여 용량과 기간이 상대적으로 적었던 만큼 생존 이득을 확인하지 못했다.^{7,8} 다른 연구에서도 장기 알부민 투여가 입원 감소, 간신증후군 및 간성뇌증 위험 감소에 기여할 수 있음이 제시되었으나 연구 간 이질성이 존재하여 실제 장기 투여의 임상적 가치와 최적 투여 전략에 대해서는 아직 근거가 부족하다. 저나트륨혈증 교정에 대한 알부민의 효과에 대해 연구가 이루어졌으며, 다기관 연구 및 ANSWER 연구에서 알부민 투여군은 저나트륨혈증 교정뿐 아니라 생존율, 삶의 질, 입원 감소 등의 이득을 보였고, 이는 단순한 순환혈류 복원 이상의 수분 항상성 조절 기전이 알부민을 통해 작동할 가능성을 뒷받침한다.⁹ 자발성 세균성 복막염 환자를 대상으로 한 무작위 대조 연구들은 항생제와 병용한 알부민 투여가 간신증후군 및 사망률을 유의하게 감소시킴을 보여주었으며, 이는 bilirubin >4 mg/dL 또는 sCr >1 mg/dL의 고위험군에서 특히 뚜렷하였다.¹⁰ 반면 저위험군에서는 임상적 이득이 제한적이었으나 이후 연구들에서는 상반된 결과를 보여주어 전체 자발성 세균성 복막염 환자에서 알부민의 치료 효과에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

이와 같이 알부민은 대량복수천자, 자발성 세균성 복막염, 저나트륨혈증, 간신증후군 등 비대상성 간경변증의 다양한 임상 상황에서 유의한 임상적 이득을 제공할 수 있다는 근거가 축적되고 있다. 그러나 연속적 연구 추적 과정에서 치료 효과의 크기, 용량·기간 의존성, 환자 상태에 따른 반응 차이 등이 보고되면서 실제 임상 적용에서 여전히 불명확한 영역이 존재한다. 또한 최신 가이드라인과 연구 결과 사이에도 일관성이 부족하며, 장기 투여 전략, 위험도 기반 치료, 혈장 증량 방식 등에 대한 근거가 부족하다. 따라서 본 가이드라인 개정위원회에서는 기존 연구의 한계를 보완하고 근거의 불확실성을 해소하기 위해 최신 문헌을 대상으로 체계적 문헌고찰과

메타분석을 수행하였다.

2) 근거 합성 결과

(1) 간경변증 환자에서 알부민의 위약 대비 치료 효과

본 진료 가이드라인 개정위원회는 간경변증 환자에서 알부민의 치료 효과를 평가하기 위해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였으며, 총 61개 연구 7,692명의 환자가 포함되었다(표 1). 메타분석 결과, 알부민 투여군은 위약 대비 전체 사망률의 위험비(risk ratio)가 0.79 (95% CI, 0.69-0.90)로 유의하게 낮았으며, 무작위 대조 연구만을 포함한 분석에서도 0.86 (95% CI, 0.75-0.92)으로 일관된 유의한 감소를 보였다(그림 1). 하위그룹 분석에서 57세 이상 환자에서는 알부민 투여군의 위약 대비 전체 사망률 위험비 0.72 (95% CI, 0.55-0.94)로 유의하게 낮았으나, 57세 미만에서는 0.90 (95% CI, 0.79-1.02)으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 알코올 연관 간질환에서는 0.79 (95% CI, 0.61-1.04)로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 기타 원인의 간질환에서는 0.78 (95% CI, 0.65-0.95)로 유의하게 낮은 결과를 보였다. Model for End-stage Liver Disease (MELD) 점수의 중앙값이 20점 이상인 연구에서는 알부민 투여군의 위약 대비 전체 사망률 위험비 0.92 (95% CI, 0.79-1.06)로 유의한 차이가 없었으나, 20점 미만인 연구에서는 0.67 (95% CI, 0.52-0.86)로 유의하게 낮은 결과를 보였다.

(2) 복수를 동반한 간경변증 환자에서 알부민의 위약 대비 치료 효과

복수가 있는 간경변증 환자에서 알부민 치료의 효과를 평가하였으며, 총 12개 연구 1,409명이 포함되었다. 전체 사망률은 알부민 투여군과 위약군 간 유의한 차이를 보이지 않았으나(전체 사망률 위험비, 0.76; 95% CI, 0.54-1.05), 급성신손상

표 1. Summary of studies included in the systematic review and meta-analysis

Study	Topic	Publication year	Country	Study type	Number of patients	Inclusion criteria	Dose	Arm (N)
Arora et al. ¹¹	LVP	2020	India	RCT	80	ACLF patients undergoing 8 g/L of ascitic fluid <math>< 5\text{ L}</math> paracentesis	8 g/L of ascitic fluid removed	Albumin (40) vs. no Albumin (40)
Abootalebi et al. ¹²	LVP	2017	Iran	RCT	108	Cirrhosis with tense ascites	5 g/L albumin 5 g/L HES 6% 2.5 g/L albumin + HES 6%	Albumin (36) vs. HES (36) vs. albumin + HES (36)
Alessandria et al. ¹³	LVP	2011	Italy	RCT	70	Cirrhosis with tense ascites submitted to paracentesis >5 L	4 g/L 8 g/L	4 g/L albumin (35) vs. 8 g/L albumin (35)
Altman et al. ¹⁴	LVP	1998	France	RCT	60	Cirrhosis with tense ascites	8 g/L	Albumin (33) vs. HES (27)
Appenrodt et al. ¹⁵	LVP	2008	Germany	RCT	24	Cirrhosis and refractory ascites	8 g/L 12.5 mg 3 times/day	Albumin (13) vs. midodrine (11)
Bairi et al. ¹⁶	LVP	2012	US	RCT	25	Cirrhosis with refractory ascites	8 g/L 10 mg PO midodrine (3 times/day) + monthly 20 mg IM octreotide	Albumin (11) vs. octreotide + midodrine (8)
Choi et al. ¹⁷	LVP	2005	South Korea	RCT	42	Cirrhosis with tense ascites and SBP	6-8 g/L, at least 20 g	LVP + diuretics + albumin (21) vs. diuretics + albumin (21)
García-Compean et al. ¹⁸	LVP	2002	France	RCT	96	Cirrhosis with tense ascites	20 g 10 g dextran 40	Albumin (48) vs. dextran 40 (48)
Ginès et al. ¹⁹	LVP	1996	Europe	RCT	289	Cirrhosis with tense ascites	8 g/L	Albumin (97) vs. dextran 70 (93) vs. polygeline (99)
Hamdy et al. ²⁰	LVP	2014	Egypt	RCT	50	Cirrhosis with refractory ascites	8 g/L 12.5 mg 3 times/day	Albumin (25) vs. midodrine (25)

표 1. (계속)

Study	Topic	Publication year	Country	Study type	Number of patients	Inclusion criteria	Dose	Arm (N)
Hussain et al. ²¹	LVP	2015	Pakistan	Retrospective	139	Cirrhosis with tense ascites	25 g 50 g	Albumin 25 g (108) vs. albumin 50 g (31)
Kulkarni et al. ²²	LVP	2025	India	RCT	166	Cirrhosis and refractory ascites	8 g/L 8 g/L + 3 mg terlipressin 8 g/L + 7.5 mg midodrine 3 days	Albumin (55) vs. albumin + terlipressin (55) vs. albumin + midodrine (55)
Wu et al. ²³	LVP	2025	Taipei	Retrospective	116	Cirrhosis with refractory ascites	6-8 g/L	Albumin (Para >3 L) (20) vs. albumin (Para <3 L) (96)
Yosry et al. ²⁴	LVP	2019	Egypt	RCT	75	Cirrhosis and refractory ascites	8 g/L 12.5 mg 3 times/day	Albumin (25) vs. midodrine 2 days (25) vs. midodrine 30 days (25)
Singh et al. ²⁵	LVP	2006	India	RCT	40	Cirrhosis and tense ascites	8 g/L 3 mg terlipressin	Albumin (20) vs. terlipressin (20)
Sola-Vera et al. ²⁶	LVP	2003	Spain	RCT	72	Cirrhosis with tense ascites	8 g/L 170 mL/L	Albumin (37) vs. 3% saline (35)
Sujith Reddy et al. ²⁷	LVP	2023	India	RCT	50	ACLF with tense ascites	20 g 7.5 mg 3 times/day	Albumin (25) vs. midodrine 3 days (25)
Singh et al. ²⁸	LVP	2006	India	RCT	40	Cirrhosis and tense ascites	8 g/L ascitic fluid removed Initial 0.5 mg/h infusion	Albumin (20) vs. norepinephrine (20)
Ginès et al. ²⁹	LVP	1988	Spain	RCT	105	Cirrhosis with tense ascites	40 g	Albumin (52) vs. no albumin (53)
Abdel-Khalek et al. ³⁰	LVP	2010	Egypt	RCT	135	Cirrhosis with tense ascites	8 g/L	Albumin (68) vs. HES 6% (67)
Fassio et al. ³¹	LVP	1992	Argentina	RCT	41	Cirrhosis with tense ascites	6 g/L	Albumin (21) vs. dextran 70 (20)

표 1. (계속)

Study	Topic	Publication year	Country	Study type	Number of patients	Inclusion criteria	Dose	Arm (N)
Chang et al. ³²	LVP	1998	Korea	RCT	12	Cirrhosis with tense ascites	8 g/L	Albumin (6) vs. HES (6)
Moreau et al. ³³	LVP	2002	France	RCT	20	Cirrhosis with tense ascites	8 g/L 3 mg terlipressin	Albumin (10) vs. terlipressin (10)
Salerno et al. ³⁴	LVP	1991	Italy	RCT	54	Cirrhosis and refractory ascites	6 g/L 150 mL/L	Albumin (27) vs. hemaccel (27)
Salerno et al. ³⁵	LVP	1987	Italy	RCT	41	Cirrhosis with tense ascites	20-60 g	Albumin + LVP (20) vs. diuretics only (21)
Borah et al. ³⁶	Ascites	2025	India	Case control	133	Cirrhosis with refractory ascites	Midodrine (12.5 mg thrice daily) + weekly albumin 20-40 g/day	Midodrine + albumin (85) vs. SMT (28)
Caraceni et al. ⁷	Ascites	2018	Italy	RCT	431	Ascites	40 g twice weekly for the initial 2 weeks, and 40 g weekly thereafter	Albumin (213) vs. SMT (218)
Di Pascoli et al. ³⁷	Ascites	2019	Italy	Prospective	70	Cirrhosis with refractory ascites	20 g twice per week	Albumin (45) vs. SMT (25)
Gentilini et al. ³⁸	Ascites	1999	Italy	RCT	126	Cirrhosis with refractory ascites	25 g/week	Albumin (63) vs. SMT (63)
Ginès et al. ³⁹	Ascites	2002	Spain	RCT	70	Ascites	8 g/L of ascites removed (SMT)	Albumin (36) vs. TIPS (35)
Hannah et al. ⁴⁰	Ascites	2023	Australia	Retrospective	24	Ascites	40 g/week, every 2 weeks	Albumin (24)
Moreau et al. ⁴¹	Ascites	2006	France	Prospective	68	Ascites		Albumin (30) vs. IV crystalloid (38)
Nakamura et al. ⁴²	Ascites	2014	Turkey	Prospective	38	Ascites	12.5-25.0 g for 7 days	Albumin (38)

표 1. (계속)

Study	Topic	Publication year	Country	Study type	Number of patients	Inclusion criteria	Dose	Arm (N)
Pomplii et al. ⁴³	Ascites	2024	Italy	Prospective (<i>post hoc</i>)	431	Ascites	40 g twice weekly for 2 weeks and then 40 g weekly	Albumin (35) vs. SMT (50)
Pomplii et al. ⁴⁴	Ascites	2024	Italy	Retrospective	312	Ascites	40 g/week	Albumin (312)
Romanelli et al. ⁴⁵	Ascites	2006	Italy	RCT	100	Ascites	25 g/week in the first year and 25 g every 2 weeks	Albumin (54) vs. SMT (46)
Salerno et al. ⁴⁶	Ascites	2004	Italy	RCT	66	Cirrhosis with refractory ascites	SMT	Albumin (33) vs. TIPS (33)
Solà et al. ⁸	Ascites	2018	Spain	Prospective	196	Cirrhosis with refractory ascites	Midodrine (15–30 mg/day) and albumin (40 g/15 days)	Midodrine + albumin (99) vs. SMT (97)
Afinogenova et al. ⁴⁷	SBP	2015	USA	Retrospective	257	Cirrhosis with ascites	108.58 ± 35.33 g	Albumin (88)
Chen et al. ⁴⁸	SBP	2009	Taiwan	Prospective	54	Cirrhosis, SBP	20% albumin 50 mL	Albumin (15) vs. no albumin (15)
Ebied et al. ⁴⁹	SBP	2022	USA	Retrospective	88	Cirrhosis, SBP	25% albumin, 1.5 g/kg day1, 1 g/kg day3	Albumin (pre-order) (31) vs. albumin (post-order) (27)
Eloumi et al. ⁵⁰	SBP	2019	Tunisia	Retrospective	49	Cirrhosis, SBP	30 g at day1, day3	Albumin (49)
Sort et al. ¹⁰	SBP	1999	Spain	RCT	126	Cirrhosis, SBP	1.5 g/kg at day1 1 g/kg at day3	Albumin (63) vs. no albumin (63)
Huang et al. ⁵¹	SBP	2025	USA	Retrospective	154	Cirrhosis, SBP, body weight > 70 kg	137.27 g (day1), 97.54 g (day3) 86.43 g (day1), 71.51 g (day3)	Albumin (≥ 100 g) (70) vs. albumin (< 100 g) (84)

표 1. (계속)

Study	Topic	Publication year	Country	Study type	Number of patients	Inclusion criteria	Dose	Arm (N)
Kar et al. ⁵²	SBP	2023	India	RCT	63	Cirrhosis, high-risk SBP	1.5 g/kg at day1, 1 g/kg at day3 0.75 g/kg at day1, 0.5 g/kg at day3	Standard dose albumin (31) vs. reduced dose albumin (32)
Salman et al. ⁵³	SBP	2016	Egypt	RCT	200	Cirrhosis, high-risk SBP	1.5 g/kg at day1 1 g/kg at day3, 10 g twice a day (low dose) at day3	Albumin (50) vs. low dose albumin plus terlipressin (50) vs. terlipressin alone (50) vs. midodrine alone (50)
Xue et al. ⁵⁴	SBP	2002	China	RCT	112	Cirrhosis, SBP	0.5-1.0 g/kg	Albumin (56) vs. no albumin (56)
Brinkman et al. ⁵⁵	Infection	2025	USA	Retrospective	132	Cirrhosis, septic shock (sepsis 3.0 criteria)	0.54 g/kg	Albumin (64) vs. no albumin (48)
Devisetty et al. ⁵⁶	Infection	2024	India	RCT	174	Cirrhosis, systemic infection	20 g 1.5 g/kg day1, 1.0 g/kg day3	Albumin 20 g for 5 days (116) vs. albumin 1.5 g/kg day1, 1.0 g/kg day3 (88)
Fernández et al. ⁵⁷	Infection	2020	Europe (27 centers)	RCT	118	Cirrhosis, non-SBP infections, and additional risk factors for poor outcome	1.5 g/kg at day1, 1 g/kg at day3	Albumin (61) vs. no albumin (57)
Guevara et al. ⁵⁸	Infection	2012	Spain	RCT	110	Cirrhosis, infection other than SBP	1.5 g/kg at day1, 1 g/kg at day3	Albumin (56) vs. no albumin (54)
Maiwall et al. ⁵⁹	Infection	2022	India	RCT	100	Cirrhosis, sepsis induced hypotension	0.5-1.0 g/kg	Albumin (50) vs. plasmayte-148 solution (50)
Philips et al. ⁶⁰	Infection	2021	India	RCT	308	Cirrhosis, sepsis induced hypotension	20 g	Albumin (154) vs. no albumin (154)

표 1. (계속)

Study	Topic	Publication year	Country	Study type	Number of patients	Inclusion criteria	Dose	Arm (N)
Thévenot et al. ⁶¹	Infection	2015	France	RCT	193	Decompensated LC, sepsis	1.5 g/kg at day 1, 1 g/kg at day 3	Albumin (97) vs. no albumin (96)
Bai et al. ⁶²	HE	2019	China	Retrospective	182	Liver cirrhosis (diagnosed clinically)	40 g (range, 10-250 g)	Albumin (91) vs. control (91)
Simón-Talero et al. ⁶³	HE	2013	Spain	RCT	56	Cirrhotic patients with an acute episode of HEP (grade I-IV)	1.5 g/kg/d at day 1 and 1.0 g/kg/d at day 3	Albumin (26) vs. saline (30)
Sharma et al. ⁶⁴	HE	2017	India	RCT	120	Liver cirrhosis and overt HE	1.5 g/kg/day	Albumin + lactulose (60) vs. lactulose (60)
Ventura-Cots et al. ⁶⁵	HE	2021	Spain	RCT	82	Liver cirrhosis and overt HE	1.5 g/kg at baseline and 1 g/kg on day 3	Albumin (40) vs. placebo (42)
Fagan et al. ⁶⁶	HE	2023	USA	RCT	48	Outpatients with cirrhosis and prior HE, minimal HE and hypoalbuminemia already on treatment for HE	1.5 g/kg once a week for 5 weeks	Albumin (24) vs. saline (24)
China et al. ⁶⁷	Decompensated cirrhosis	2021	UK	RCT	777	Decompensated cirrhosis who had a serum albumin level <30 g/L	Median 200 g up to 14 days or until discharge, whichever came first	Albumin (380) vs. SMT (397)
Khanna et al. ⁶⁸	Decompensated cirrhosis	2024	India	Prospective	174	CTP B/C cirrhosis with albumin <3.0 g/dL	20 g/week for 3 months or till serum albumin is 4.0 g/dL, whichever is earlier	Albumin (68) vs. SMT (86)

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CTP, Child-Turcotte-Pugh; HE, hepatic encephalopathy; HES, hydroxyethyl starch; IM, intramuscular; IV, intravenous; LC, liver cirrhosis; LVP, large-volume paracentesis; PO, per os (by mouth); RCT, randomized controlled trial; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SMT, standard medical therapy; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

발생의 상대위험도는 0.44 (95% CI, 0.27-0.72)로 알부민 투여 시 유의하게 낮았다(그림 2A). 복수 조절률은 알부민군에서 더 높았으며(RR, 1.48; 95% CI, 0.68-3.23), 새로운 감염 발생의 상대위험도는 0.42 (95% CI, 0.25-0.70), 자발성 세균성 복막염 발생의 상대위험도는 0.36 (95% CI, 0.17-0.74)으로 모두 알부민 투여 시 유의하게 낮았다(그림 2B-D).

(3) 대량복수천자를 받는 간경변증 환자에서 알부민의 위약 대비 치료 효과

대량복수천자를 시행한 간경변증 환자에서 알부민 치료의 효과를 평가하였으며, 총 26개 연구 1,432명이 포함되었다. 전체 사망률은 알부민 투여군과 위약군 간 유의한 차이를 보이지 않았으나(전체 사망률 위험비, 0.85; 95% CI, 0.65-1.11), PICD 발생의 상대위험도는 0.45 (95% CI, 0.34-0.59)로 알부민 투여 시 유의하게 낮았다(그림 3A). 급성신손상 발생의 상대위험도는 0.68 (95% CI, 0.41-1.14)로 유의한 차이가 없었으나, 복수 1 L당 6 g 이상의 알부민을 투여한 경우 상대위험도는 0.55 (95% CI, 0.36-0.85)로 유의하게 낮았다(그림 3B). 저나트륨혈증 발생의 상대위험도는 0.50 (95% CI, 0.34-0.75)으로 알부민 투여 시 유의하게 낮았으며, 하위 분석에서 복수 1 L당 6 g 이상의 알부민을 투여한 경우에만 위험 감소가 확인되었고(RR, 0.45; 95% CI, 0.27-0.74) 6 g 미만을 투여한 경우에는 유의한 차이가 없었다(RR, 0.66; 95% CI, 0.33-1.34) (그림 3C). 또한 1회 천자량이 9 L 미만인 경우 알부민 투여 시 저나트륨혈증 발생 위험이 낮았으나(RR, 0.49; 95% CI, 0.32-0.75), 9 L 이상인 경우에는 유의한 차이가 없었다(RR, 0.54; 95% CI, 0.14-2.04).

(4) 자발성 세균성 복막염 환자에서 알부민의 위약 대비 치료 효과

자발성 세균성 복막염을 동반한 환자에서 알부민 치료의 효과를 평가하였으며

9개 연구, 1,128명이 포함되었다. 메타분석에서 알부민의 위약 대비 전체 사망률의 위험비는 0.49 (95% CI, 0.32-0.75), 급성신손상 발생의 상대위험도는 0.28 (95% CI, 0.15-0.51)로 알부민 군에서 유의하게 낮았다(그림 4).

(5) 간성뇌증 환자에서 알부민의 위약 대비 치료 효과

간성뇌증을 동반한 환자에서 알부민 치료의 효과를 평가하기 위해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 수행하였으며, 총 5개 연구 488명이 포함되었다. 메타분석 결과, 전체 사망률의 위험비는 0.51 (95% CI, 0.35-0.74)로 알부민 투여군에서 위약군 대비 유의하게 낮았으며, 간성뇌증 호전 비율은 알부민 투여군에서 1.27배(95% CI, 1.11-1.46) 높았다(그림 5).

All-cause mortality in patients with liver cirrhosis

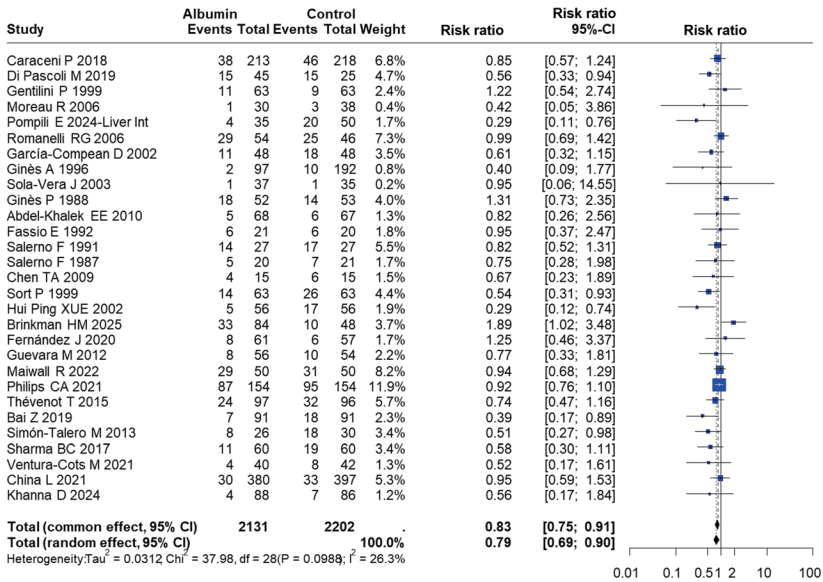
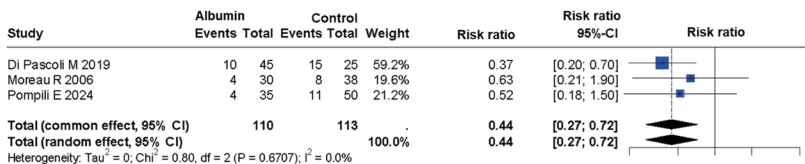
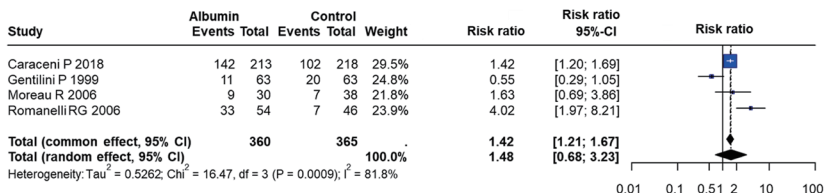


그림 1. Forest plot for the effect of albumin versus placebo on the risk ratio of all-cause mortality in patients with liver cirrhosis. CI, confidence interval.

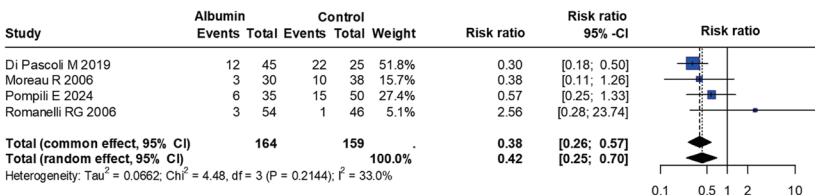
(A) Acute kidney injury



(B) Ascites control



(C) New infection



(D) Spontaneous bacterial peritonitis

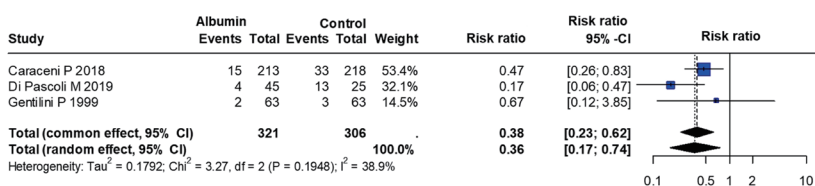
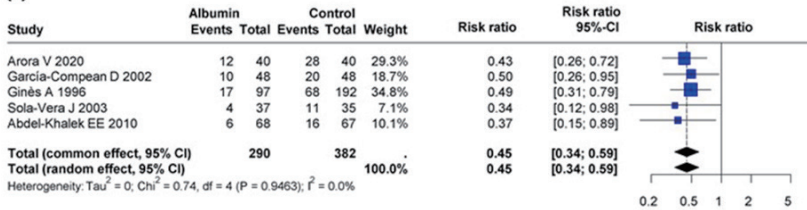
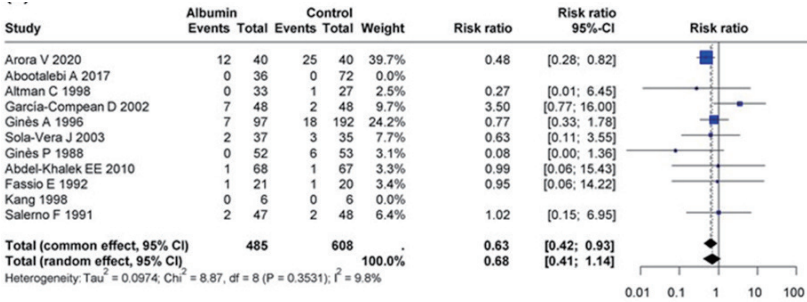


그림 2. Forest plot for the effect of albumin versus placebo on the relative risk of (A) acute kidney injury, (B) ascites control, (C) new infection, and (D) spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. CI, confidence interval.

(A) Paracentesis-induced circulatory dysfunction



(B) Acute kidney injury



(C) Hyponatremia

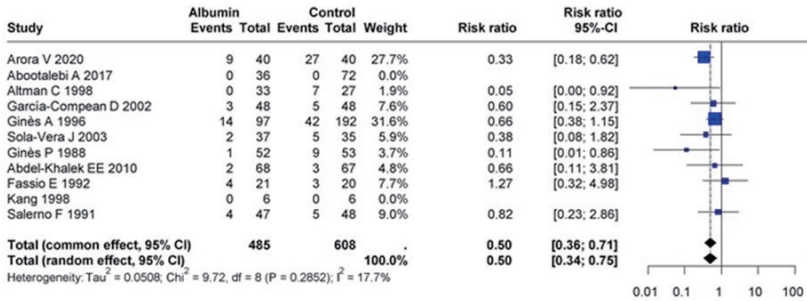
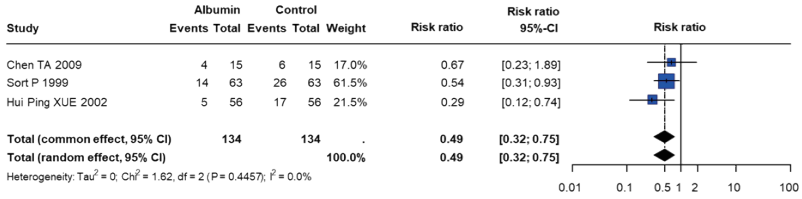


그림 3. Forest plot for the effect of albumin versus placebo on the relative risk of (A) paracentesis-induced circulatory dysfunction, (B) acute kidney injury, and (C) hyponatremia in patients who underwent large-volume paracentesis. CI, confidence interval.

(A) All-cause mortality



(B) Acute kidney injury

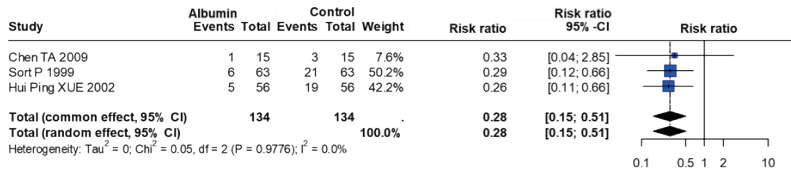
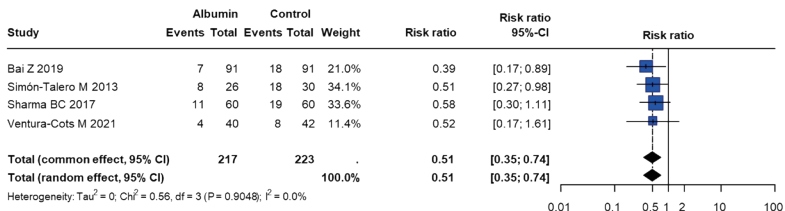


그림 4. Forest plot for the effect of albumin versus placebo on the risk ratio of (A) all-cause mortality, and (B) relative risk of acute kidney injury in patients with spontaneous bacterial peritonitis. CI, confidence interval.

(A) All-cause mortality



(B) Improvement in hepatic encephalopathy

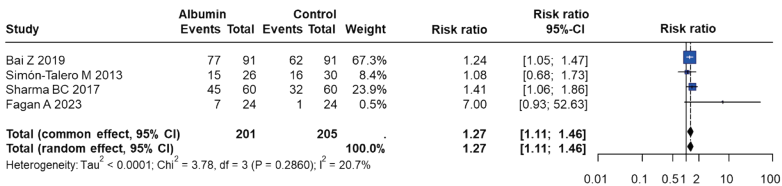


그림 5. Forest plot for the effect of albumin versus placebo on the risk ratio of (A) all-cause mortality, and (B) improvement in hepatic encephalopathy in patients with hepatic encephalopathy. CI, confidence interval.

3. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

현재 여러 진료 가이드라인에서는 간경변증 환자에서 알부민의 효과와 적정 투여 방법을 제한적으로만 제시하고 있어 실제 진료에서 투여 여부 판단에 혼선을 초래하고 치료 효과를 충분히 활용하지 못하게 할 수 있다.⁶⁹ 본 메타분석에서는 알부민 투여 시 위약에 비해 간경변증 환자의 전체 사망률 위험비가 낮았으며, 복수를 동반한 환자에서는 급성신손상, 새로운 감염, 자발성 세균성 복막염 발생 위험이 감소하고 복수 조절률이 증가하였다. 대량복수천자를 시행받는 환자에서는 PICD와 저나트륨혈증 발생 위험이 낮았으며, 복수 1 L당 6 g 이상 투여 시 급성신손상 위험도 추가로 감소하였다. 자발성 세균성 복막염 및 간성뇌증 환자에서도 전체 사망률 위험비가 낮고, 특히 간성뇌증에서는 호전 비율이 높았다. 이러한 효과는 알부민의 교질삼투압 보충분 아니라 항염증·내피 안정화·혈역학 개선 등 복합적 기전에 기반하며, 실제 임상에서 예후를 향상시킬 수 있는 치료 옵션임을 보여준다. 또한 본 연구는 복수 1 L당 6 g 이상 투여와 9 L 미만 천자 시에만 특정 이득이 나타난다는 점을 확인하여, 알부민의 적정 용량과 안전한 복수천자량을 근거 기반으로 제시하여 실제 진료 현장에서 적용 가능한 실질적 지침이 될 수 있다.

2) 위해

알부민 투여는 전반적으로 안전성이 높은 것으로 평가되며, 본 메타분석에 포함된 연구들에서도 이상반응 보고는 거의 없었다. 그러나 체액 과부하, 폐부종, 고혈압 악화와 같은 부작용이 발생할 수 있으며, 특히 고용량 알부민을 반복적으로 투여하는 경우 부종 악화 위험이 증가하므로 적절한 모니터링이 필요하다. 또한 알부민은 비용이 높은 제제로 장기간 투여 시 경제적 부담이 커질 수 있으며, 일부 연구에서는 장기 투여가 생존 이득을

일관되게 보여주지 않아 과도한 사용이 불필요한 자원 소모로 이어질 수 있다.^{8,67} 더불어 본 메타분석에는 무작위 대조시험이 아닌 연구들이 포함되어 있고, 일부 분석에서는 포함 연구 수가 적거나 연구 간 이질성이 높아 결과 해석에 신중함이 요구된다.

3) 이득과 위해의 균형

본 메타분석에서는 알부민 투여 시 간경변증 환자의 전체 사망률이 낮아지고, 복수를 동반한 환자에서는 급성신손상, 감염, 자발성 세균성 복막염 위험이 감소하며 복수 조절률이 향상되었다. 또한 대량복수천자 환자에서는 PICD와 저나트륨혈증 발생이 줄고, 복수 1 L당 6 g 이상 투여 시 급성신손상 위험이 추가로 낮아졌으며, 자발성 세균성 복막염 및 간성뇌증 환자에서도 사망률 감소와 간성뇌증 호전 효과가 확인되어 특정 임상 상황에서 분명한 임상적 이득을 제공함을 시사한다. 다만 전체 사망률 개선 효과는 환자 특성에 따라 달라 MELD 점수가 높거나 알코올성 간질환에서는 효과가 제한적이었으며, 따라서 알부민 투여는 환자 상태, 예후, 천자량, SBP 위험도 등을 종합적으로 고려한 선택적 적용이 필요하다. 이상반응은 보고되었으나 근거가 제한적이며, 본 분석에서 관찰된 임상적 이득이 잠재적 위해를 상회하는 것으로 판단된다. 다만 일부 전향적·후향적 관찰 연구가 포함되어 있고 연구 간 이질성과 연구·환자 수의 제한이 존재하므로 결과 해석에 주의가 필요하며, 향후 잘 설계된 대규모 무작위 대조시험이 축적된다면 알부민 치료의 이득과 위해에 대한 판단이 더욱 정교해질 것으로 기대된다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

간경변증 환자는 복수 재발, 감염, 신기능 악화 등의 합병증 위험이 높아 이를 예방하고 증상을 완화하는 치료에 높은 선호도를 보인다. 알부민 정주는 입원 기간 감소와 삶의 질 개선 가능성이 있어 긍정적으로 받아들여질 수 있으나, 반복적인

정맥 투여와 의료기관 방문, 비용 부담은 환자 선호도에 부정적 요인이 될 수 있다. 특히 장기 투여 전략은 치료 목표와 기대 효과에 대해 환자·보호자와 충분한 논의가 필요하다. 간경변증 환자들은 예후가 불량하고 선택할 수 있는 치료 옵션이 제한적이기 때문에 생존 연장과 합병증 예방을 기대할 수 있는 치료를 선호하는 경향이 있으며, 알부민은 생존, 신기능, 저나트륨혈증, 감염 및 자발성 세균성 복막염 예방 효과가 입증되어 이러한 요구를 충족할 수 있다. 따라서 간경변증 및 그 합병증을 동반한 환자에서 알부민을 통한 적극적 치료 전략은 환자 선호도 측면에서도 정당화될 수 있으며, 의료진의 권고와 환자의 의사가 조화된 형태의 공동 의사결정이 바람직하다.

5) 잠재적 자원의 영향

알부민 제제는 비용이 높은 약제로, 고용량 또는 장기 투여 시 경제적 부담이 상당하다. 대량복수천자나 자발성 세균성 복막염 치료처럼 단기적 적응증에서는 비용 대비 효과가 비교적 높지만, 장기 유지요법의 비용-효과성은 아직 명확하지 않다. 또한 의료기관 간 알부민 접근성 및 재고 관리가 상이하며, 보험 급여 기준이 제한적이어서 환자 본인부담이 높아 치료 접근성이 경제적 여건에 크게 영향을 받을 수 있다. 정맥 투여와 주기적 모니터링이 필요하다는 점도 의료기관의 자원 소모를 증가시켜 일부 일차 의료기관에서는 시행이 어려울 수 있다. 따라서 알부민 정주 치료를 적용할 때는 치료 효과뿐 아니라 비용 대비 효용, 환자의 경제적 수용성, 보험 기준 그리고 의료기관의 인프라와 같은 현실적 요소를 함께 고려해야 한다.

6) 실행 관련: 장애 요인

현재 임상 현장에서는 알부민의 효과와 필요성에 대한 인식이 충분히 확산되지 않았으며, 투여 대상, 기준, 용량, 기간에 대한 임상 경험과 표준화된 지침의 부재가

중요한 장애 요인으로 작용하고 있다. 일부 의료기관에서는 정주 알부민에 대한 접근성이 제한적이고 천차량 대비 적정 용량 산정이 어려운 경우가 있으며, 고가 약제임에도 보험 급여가 제한적이어서 환자의 경제적 부담으로 치료를 지속하기 어려운 상황도 발생한다. 또한 정맥 투여와 주기적 모니터링이 필요하다는 특성은 중소·일차 의료기관에서의 활용을 더욱 제한하며, 결과적으로 알부민 치료의 임상적 활용도를 낮추고 있다. 본 메타분석은 알부민 사용의 근거를 보다 명확히 제시하고자 하였으나, 포함된 연구 간 투여 용량·주기·기간의 이질성이 커 효과 크기의 일반화에 한계가 있었다. 따라서 표준화된 용량과 투여 전략을 적용한 대규모 무작위 대조 연구가 추가로 필요하다. 향후 알부민의 적정 사용을 위한 임상 근거, 안전성, 비용-효과성에 대한 교육과 홍보가 강화되어야 하며, 실제 임상 데이터를 축적하여 치료 접근성과 일관된 적용을 개선할 수 있는 기반을 마련하는 것이 중요하다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

알부민 치료는 금반 메타분석을 통해 명확한 근거 기반의 임상 지침을 제시하였고, 대량복수천자와 자발성 세균성 복막염 치료에서 강한 권고 수준(A1)을 갖고 있다는 점에서 임상 적용이 용이하다. 복수 1 L당 6-8 g이라는 간단한 용량 공식은 의료진이 쉽게 숙지할 수 있으며, 간경변증 합병증을 동반한 고위험군에서 일관된 임상적 이득이 확인된 점도 치료 선택을 촉진한다. 또한 입원 감소와 신기능 보존 등 의료 자원 절약 가능성이 있어 의료기관 입장에서도 활용 가치가 높다. 알부민은 일부 적응증에서 급여가 가능하고 실제 임상에서 광범위하게 사용되고 있어 접근성이 높으며, 다른 수액제에 비해 주사시간이 짧고 적은 용량으로도 유의한 효과를 얻을 수 있다는 점에서 환자와 의료진 모두에게 적용이 용이한 치료이다. 최근 다기관 연구와 가이드라인 개정 등을 통해 알부민 치료의 근거가 지속적으로 축적되고 있어, 의료진의 인식 향상과 표준화된 치료 적용에도 긍정적으로 작용할 것으로 기대된다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

알부민 치료를 임상 현장에서 효과적으로 적용하기 위해서는 표준화된 진료 절차와 체계적인 지원 도구를 구축하는 것이 중요하다. 대량복수천자 프로토콜에 알부민 투여 용량 계산표를 포함하면 의료진의 투여 결정이 보다 신속하고 일관되게 이루어질 수 있다. 간경변증 환자를 대상으로 알부민 투여의 적정성을 평가하는 알고리즘을 개발함으로써, 환자 상태에 맞는 맞춤형 치료 전략을 적용할 수 있다. 더불어 정기적인 의료진 교육과 사례 기반 워크숍, 알부민 사용량 모니터링 및 자원 관리 시스템 구축은 치료의 표준화와 효율성을 높이는 데 기여한다.

알부민 투여 시에는 환자의 체액 상태 변화를 면밀히 관찰하여 폐부종과 같은 체액 과부하 합병증 발생에 주의해야 하며, 이를 위해 병력 청취, 신체검사, 중심정맥압·폐동맥압 등 정적 혈역학 지표와 심박출량·맥압 변화, 현장초음파검사 등의 동적 평가를 포함한 포괄적 모니터링이 요구된다. 특히 간경변증 환자는 복수로 인해 복강 내 압력이 증가해 중심정맥압 측정의 정확도가 떨어질 수 있으므로 주의 깊게 해석이 필요하다. 알부민은 급성신손상 및 간신증후군 치료에서 중요한 역할을 하지만, 체액 및 순환 과부하가 가장 흔한 부작용으로 발생할 수 있고, 심부전이나 기저 폐질환이 있는 경우 위험이 더 높아 세심한 관찰이 필요하다. 드물게 발열, 발진, 오한 등 알레르기반응이 나타날 수 있으며, 중증 과민반응으로 진행할 가능성도 있어 투여 중 환자 상태를 지속적으로 모니터링해야 한다. 따라서 체액 과다 소견이 있는 경우 투여량 조절 또는 투여 중단을 고려해야 한다.⁷⁰

9) 다양한 대안

간경변증 환자 치료에는 알부민 외에도 여러 대안적 치료 옵션이 존재하지만, 각각의 효과와 한계가 있어 임상 상황에 따라 선택적으로 적용해야 한다. 대량복수천자 후 혈장 확장제로 신장교질액(dextran)이나 hydroxyethyl starch가

사용된 바 있으나, PICD 예방 효과는 알부민이 가장 우수한 것으로 보고되었다. 자발성 세균성 복막염 치료에서는 노르에피네프린이나 테르리프레신이 신기능 보존을 위해 제안되었으나 근거는 제한적이며, 저나트륨혈증 치료에 활용되는 vasopressin V2 수용체 길항제(tolvaptan)는 비용 부담과 장기 안전성 논란이 있어 신중한 적용이 필요하다. 감염은 간경변증 예후에 큰 영향을 미치는 주요 합병증으로, 상황에 따라 예방적 항생제 사용이 감염 예방을 위한 더 중요한 대안이 될 수 있다. 난치성 복수에서는 TIPS가 알부민의 대안이 될 수 있지만, 적응증이 제한되고 간성뇌증 위험이 증가할 수 있어 모든 환자에게 적용하기 어렵다. 간성뇌증의 경우 규칙적인 하제 사용과 감염 요인 교정이 우선되며, 알부민은 보조적 치료 전략으로 고려된다. 또한 경구 섭취가 제한된 환자에서는 수액요법이 필요하며, 알부민 주사가 어려운 경우 BCAA를 활용하는 것도 가능한 대안이 된다. 이와 같이 간경변증 환자의 치료는 환자의 간기능, 합병증 양상, 영양 상태 등을 종합적으로 고려하여 다양한 치료 옵션을 맞춤형으로 적용하는 것이 바람직하다.

10) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

메타분석 결과 자발성 세균성 복막염에서 알부민 투여 시 위약 대비 전체 사망률의 위험비가 낮아지는 것으로 나타나, 초기에는 “전체 사망률(B1)과 급성신손상(A1) 발생 위험을 낮추기 위해 항생제와 함께 알부민 정맥 투여를 권고한다”는 문안을 제안하였다. 그러나 전체 사망률 분석에 포함된 연구 수가 비교적 적고 근거의 확실성이 충분하지 않다고 판단되어, 최종 권고문에서는 전체 사망에 대한 기술을 삭제하고 “자발성 세균성 복막염 환자에서는 급성신손상 발생 위험을 낮추기 위해 항생제와 함께 알부민 정맥 투여를 권고한다(A1)”로 수정하였다. 전체 사망률 관련 내용은 권고문이 아닌 본문 근거 설명 부분에서 기술하는 것으로 조정하였다.

4. 부록

1) 검색식

PubMed

- #1 "Liver Cirrhosis"[Mesh]
 #2 "liver cirrhosis"[tiab]
 #3 "hepatic cirrhosis"[tiab]
 #4 cirrhosi*[tiab] OR cirrhotic[tiab]
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 "Albumins"[Mesh]
 #7 albumin[tiab]
 #8 "human albumin"[tiab] OR "human serum albumin"[tiab]
 #9 albumin infus*[tiab] OR albumin therap*[tiab] OR albumin administer*[tiab]
 #10 (#6 OR #7 OR #8 OR #9)
- #11 #5 AND #10
 #12 #11 AND Humans[Mesh] AND English[lang]

Embase

- #1 'liver cirrhosis'/exp
 #2 'liver cirrhosis':ti,ab,kw
 #3 'hepatic cirrhosis':ti,ab,kw
 #4 cirrhosi*:ti,ab,kw OR cirrhotic:ti,ab,kw
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 'albumin'/exp
 #7 albumin:ti,ab,kw
 #8 'human albumin':ti,ab,kw OR 'human serum albumin':ti,ab,kw
 #9 ('albumin infusion' OR 'albumin therapy' OR 'albumin administration'):ti,ab,kw
 #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 'animal'/exp NOT 'human'/exp
- #12 #5 AND #10 NOT #11
 #13 #12 AND [english]/lim AND [humans]/lim

Cochrane library

#1 MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees

#2 ("liver cirrhosis"):ti,ab,kw

#3 ("hepatic cirrhosis"):ti,ab,kw

#4 (cirrhosi* OR cirrhotic):ti,ab,kw

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 MeSH descriptor: [Albumins] explode all trees

#7 albumin:ti,ab,kw

#8 "human albumin":ti,ab,kw OR "human serum albumin":ti,ab,kw

#9 (albumin infusion OR albumin therapy OR albumin administration):ti,ab,kw

#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 #5 AND #10

#12 #11 AND English

Web of Science

#1 "liver cirrhosis" (Topic)

#2 "hepatic cirrhosis" (Topic)

#3 (cirrhosi* OR cirrhotic) (Topic)

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 albumin (Topic)

#6 "human albumin" OR "human serum albumin" (Topic)

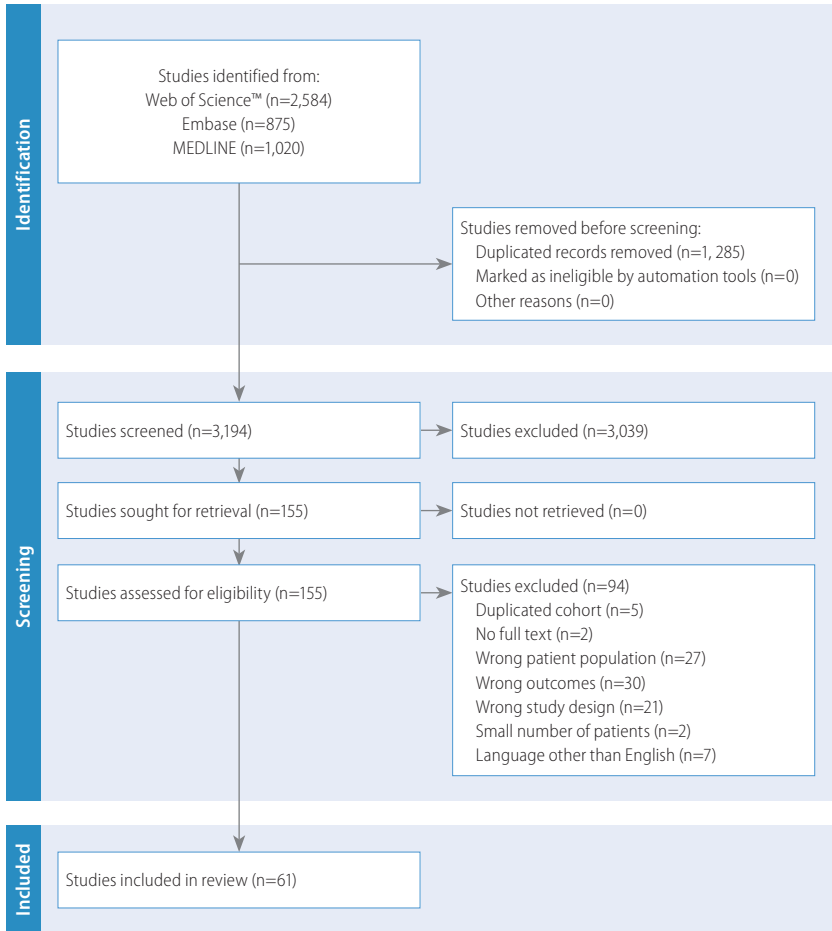
#7 (albumin infusion OR albumin therapy OR albumin administration) (Topic)

#8 #5 OR #6 OR #7

#9 #4 AND #8

#10 #9 AND English (Language)

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도

(1) 무작위 대조 연구

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Abdel-Khalek EE 2010	+	-	-	+	-	-
Abotaleb A 2017	+	-	-	+	-	-
Alessandria C 2011	+	-	-	+	-	-
Altman C 1998	+	-	-	+	-	-
Appenrodt B 2008	+	-	-	+	-	-
Arora V 2020	+	-	-	+	-	-
Bari K 2012	+	-	-	+	-	-
Caraceni P 2018	+	-	-	+	-	-
China L 2021	+	-	-	+	-	-
Choi CH 2005	+	-	-	+	-	-
Devisetty JV 2024	+	-	-	+	-	-
Fagan A 2023 (HEAL Study)	+	+	+	+	+	+
Fassio E 1992	+	-	-	+	-	-
Fernandez J 2020	+	-	-	+	-	-
Garcia-Compean D 2002	+	-	-	+	-	-
Gentilini P 1999	+	-	-	+	-	-
Gines A 1996	+	-	-	+	-	-
Gines P 1988	+	-	-	+	-	-
Gines P 2002 (TIPS vs paracentesis-albumin)	+	-	-	+	-	-
Guevara M 2012	+	-	-	+	-	-
Hamdy H 2014	+	-	-	+	-	-
Hui Ping XUE 2002	+	-	-	+	-	-
Kang 1998	+	-	-	+	-	-
Kar PS 2023	+	-	-	+	-	-
Kulkarni AV 2025	+	-	-	+	-	-
Maikwall R 2022	+	-	-	+	-	-
Moreau R 2002	+	-	-	+	-	-
Moreau R 2006 (albumin vs synthetic colloid)	+	-	-	+	-	-
Philips CA 2021	+	-	-	+	-	-
Pomplili E 2024	+	-	-	+	-	-
Romanelli RG 2006	+	-	-	+	-	-
Sallermo F 1987	+	-	-	+	-	-
Sallermo F 1991	+	-	-	+	-	-
Salerio F 2004	+	-	-	+	-	-
Salman T 2016	+	-	-	+	-	-
Sharina BC 2017	+	-	-	+	-	-
Simon-Talero M 2013	+	+	-	+	-	-
Singh V 2006 (J Gastroenterol Hepatol)	+	-	-	+	-	-
Singh V 2006 (J Intern Med)	+	-	-	+	-	-
Sola E 2018	+	-	-	+	-	-
Sola Vera J 2003	+	-	-	+	-	-
Sort P 1999	+	-	-	+	-	-
Sujith Reddy JSN 2023	+	-	-	+	-	-
Thévenot T 2015	+	-	-	+	-	-
Ventura-Cots M 2021	+	+	-	+	-	-
Yosry A 2019	+	-	-	+	-	-

Study

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process
 D2: Bias due to deviations from intended intervention
 D3: Bias due to missing outcome data
 D4: Bias in measurement of the outcome
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 + some concerns
 - Low

2) 코호트 연구

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	ID4	D5	D6	ID7	
Borah GJ 2025	⊗	⊗	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Di Pascoli M 2019	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Hannah N 2023	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Nakamura T 2014	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Pomplil E 2024	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Khanna D 2024	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Hussain W 2015	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Wu FS 2025	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Allinogenova Y 2015	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Bai Z 2019	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Chen TA 2009	⊗	⊗	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Ebaid AM 2022	⊗	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗	⊗
Eloumi H 2019	⊗	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗	⊗

Domains:
 D1 - Bias due to confounding
 D2 - Bias due to selection of participants
 D3 - Bias due to selection of interventions
 D4 - Bias due to operation of the intended interventions
 D5 - Bias due to missing data
 D6 - Bias in measurement of outcomes
 D7 - Bias in selection of the reported result.

Judgement:
 ⊗ Serious
 ⊖ Moderate
 ⊕ Low

4) GRADE 근거 수준표

Question: In patients with liver cirrhosis, does intravenous albumin therapy, compared with standard medical treatment, improve clinical outcomes?

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Effect Relative (95% CI)	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	albumin	placebo			
All-cause mortality (Liver cirrhosis)											
29	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	436/2,131 (20.5%)	533/2,202 (24.2%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Acute kidney injury (Ascites)											
3	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	18/110 (16.4%)	34/113 (30.1%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Ascites control (Ascites)											
4	Randomized controlled trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	195/360 (54.2%)	136/365 (37.3%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
New infection (Ascites)											
4	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	24/164 (14.6%)	48/159 (30.2%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Spontaneous bacterial peritonitis (Ascites)											
3	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	21/321 (6.5%)	49/306 (16.0%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Paracetamol-induced circulatory dysfunction (Large-volume paracentesis)											
5	Randomized controlled trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	49/290 (16.9%)	143/382 (37.4%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Acute kidney injury (Large-volume paracentesis)											
11	Randomized controlled trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	32/485 (6.6%)	59/608 (9.7%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Hyponatremia (Large-volume paracentesis)											
11	Randomized controlled trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	39/485 (8.0%)	106/608 (17.4%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
All-cause mortality (Spontaneous bacterial peritonitis)											
3	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	23/134 (17.2%)	49/134 (36.6%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT

No. of studies	Study design	Certainty assessment						No. of patients		Effect Relative (95% CI)	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	albumin	placebo				
Acute kidney injury (Spontaneous bacterial peritonitis)												
3	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	12/134 (9.0%)	43/134 (32.1%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT	
All-cause mortality (Hepatic encephalopathy)												
4	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	30/217 (13.8%)	63/223 (28.3%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT	
Improvement in hepatic encephalopathy (Hepatic encephalopathy)												
4	Randomized controlled trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	144/201 (71.6%)	111/205 (54.1%)	Not estimable	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT	

참고문헌

1. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, Francoz C, Asrani SK, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol* 2024;81:163-183.
2. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:43-51.
3. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-1846.
4. Titó L, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
5. Tan HK, James PD, Wong F. Albumin may prevent the morbidity of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis and refractory ascites: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2016;61:3084-3092.
6. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Awal S, Yadav J, et al. Safety and efficacy of human serum albumin treatment in patients with cirrhotic ascites undergoing paracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2021;26:100547.
7. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417-2429.
8. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250-1259.
9. Bajaj JS, Tandon P, O' Leary JG, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1339.
10. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
11. Arora V, Vijayaraghavan R, Maiwall R, Sahney A, Thomas SS, Ali R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2020;72:1043-1055.
12. Abootalebi A, Khazaei S, Minakari M, Nasr-Isfahani M, Esmailian M, Heydari F. Comparing the effects of hydroxyethyl starch and albumin in cirrhotic patients with tense ascites; a randomized clinical trial. *Adv J Emerg Med* 2017;1:e7.

13. Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Risso A, Andrealli A, Spandre M, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43:881-886.
14. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:5-10.
15. Appenrodt B, Wolf A, Grünhage F, Trebicka J, Schepke M, Rabe C, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver Int* 2008;28:1019-1025.
16. Bari K, Miñano C, Shea M, Inayat IB, Hashem HJ, Gilles H, et al. The combination of octreotide and midodrine is not superior to albumin in preventing recurrence of ascites after large-volume paracentesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1169-1175.
17. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, Lee SK, Park JY, Chon CY, et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1215-1222.
18. García-Compean D, Blanc P, Larrey D, Daures JP, Hirtz J, Mendoza E, et al. Treatment of cirrhotic tense ascites with dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2002;1:29-35.
19. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
20. Hamdy H, ElBaz AA, Hassan A, Hassanin O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:184-188.
21. Hussain W, Khalid AB, Usmani T, Ghufuran A, Shah H. Low dose albumin for the prevention of renal impairment following large volume paracentesis in cirrhosis. *Pak J Med Sci* 2015;31:592-596.
22. Kulkarni AV, Maiwall R, Arora V, Jindal A, Thomas S, Ali R, et al. Addition of midodrine to albumin reduces the incidence of complications of large-volume paracentesis: an RCT comparing midodrine, terlipressin, and albumin. *Hepatol Int* 2025;19:1231-1241.
23. Wu PS, Lee KC, Li CY, Hsieh YC, Huo TI, Lin HC, et al. Paracentesis exceeding three liters increases risks of acute kidney injury even in cirrhotic patients with albumin infused refractory ascites. *J Formos Med Assoc* 2026;125:268-274.
24. Yosry A, Soliman ZA, Eletebry R, Hamza I, Ismail A, Elkady MA. Oral midodrine is comparable to albumin infusion in cirrhotic patients with refractory ascites undergoing large-volume paracentesis: results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:345-351.
25. Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin versus albumin in

- paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):303-307.
26. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-1153.
 27. Sujith Reddy JSN, Jagtap N, Kalpala R, Kulkarni A, Gupta R, Nagaraja Rao P, et al. Midodrine versus albumin to prevent paracentesis induced circulatory dysfunction in acute on chronic liver failure patients in the outpatient clinic-a randomized controlled trial. *J Clin Exp Hepatol* 2023;13:576-585.
 28. Singh V, Kumar B, Nain CK, Singh B, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med* 2006;260:62-68.
 29. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
 30. Abdel-Khalek EE, Arif SE. Randomized trial comparing human albumin and hydroxyethyl starch 6% as plasma expanders for treatment of patients with liver cirrhosis and tense ascites following large volume paracentesis. *Arab J Gastroenterol* 2010;11:24-29.
 31. Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310-316.
 32. Chang R, Chang YW, Lee JI, Kim BH, Kim HJ, Dong SH, et al. The efficacy of hydroxyethyl starch as plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with large volume paracentesis. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:651-660.
 33. Moreau R, Asselah T, Condat B, de Kerguenec C, Pessione F, Bernard B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002;50:90-94.
 34. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991;13:707-713.
 35. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, 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.
 36. Borah GJ, Pande G, Malakar S, Kumar SR, Yadav RR, Mohindra S. Midodrine and weekly albumin therapy in patients with cirrhosis and diuretic intractable or recurrent ascites: a case-control study. *Cureus* 2025;17:e76988.
 37. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019;39:98-105.

38. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-645.
39. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
40. Hannah N, Tjandra D, Patwardhan A, Rutland K, Halliday J, Sood S. Outpatient albumin infusions reduce hospitalizations and improve outcomes in decompensated cirrhosis: a real-world cohort study. *JGH Open* 2023;7:537-544.
41. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26:46-54.
42. Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, et al. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Mol Clin Oncol* 2014;2:349-355.
43. Pompili E, Baldassarre M, Iannone G, Tedesco G, Nardelli S, Piano S, et al. Long-term albumin improves the outcomes of patients with decompensated cirrhosis and diabetes mellitus: post hoc analysis of the ANSWER trial. *Liver Int* 2024;44:2108-2113.
44. Pompili E, Zaccherini G, Piano S, Toniutto P, Lombardo A, Gioia S, et al. Real-world experience with long-term albumin in patients with cirrhosis and ascites. *JHEP Rep* 2024;6:101221.
45. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403-1407.
46. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
47. Afinogenova Y, Tapper EB. The efficacy and safety profile of albumin administration for patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome is dose dependent. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:216-221.
48. Chen TA, Tsao YC, Chen A, Lo GH, Lin CK, Yu HC, et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:619-625.
49. Ebied AM, Rattanasuwan T, Chen Y, Khoury AP. Albumin utilization in spontaneous bacterial peritonitis. *J Pharm Pract* 2022;35:546-550.
50. Elloumi H, Sabbah M, Bibani N, Trad D, Elleuch N, Gargouri D, et al. Effect of low dose albumin administration in spontaneous bacterial peritonitis on renal function and survival. *Arab J Gastroenterol* 2019;20:205-208.

51. Huang L, Marcotte A, Murray TS, Barkes J, Clayton A. A comparison of outcomes of standard weight-based and capped doses of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Pharmacother* 2025;59:830-834.
52. Kar PS, Venishetty S, Laroia ST, Jindal A, Maiwall R, Sood AK, et al. Tolerance of standard dose albumin infused over 6 hrs for treatment of spontaneous bacterial peritonitis-A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2023;42:505-516.
53. Salman TA, Edrees AM, El-Said HH, El-Abd OL, El-Azab GI. Effect of different therapeutic modalities on systemic, renal, and hepatic hemodynamics and short-term outcomes in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:777-785.
54. Xue HP, Lin B, Mo JZ, Li JQ. Effect of albumin infusion on preventing the deterioration of renal function in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Chin J Dig Dis* 2002;3:32-34.
55. Brinkman HM, Kashani KB, Gallo de Moraes A, Cole KC, Simonetto DA, Nei AM. Impact of early albumin use for resuscitation in patients with septic shock and cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2025;2025:8637440.
56. Devisetty JV, Mallick B, Praharaj D, Tiwari A, Kumar R, Nath P, et al. A study of impact of fixed-dose albumin infusion on outcome in patients with cirrhosis and infection: a randomized open-label clinical trial. *J Clin Exp Hepatol* 2024;14:101270.
57. Fernández J, Angeli P, Trebicka J, Merli M, Gustot T, Alessandria C, et al. Efficacy of albumin treatment for patients with cirrhosis and infections unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:963-973.e14.
58. Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759-765.
59. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, Hidam AK, Tevethia H, Kumar G, et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol* 2022;77:670-682.
60. Philips CA, Maiwall R, Sharma MK, Jindal A, Choudhury AK, Kumar G, et al. Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2021;15:983-994.
61. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822-830.
62. Bai Z, Bernardi M, Yoshida EM, Li H, Guo X, Méndez-Sánchez N, et al. Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Aging (Albany NY)* 2019;11:8502-8525.
63. Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184-1192.

64. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, Sangam A, Mantri AK, Trehanpati N, et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1234-1239.
65. Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Poca M, Ariza X, Masnou H, Sanchez J, et al. Effects of albumin on survival after a hepatic encephalopathy episode: randomized double-blind trial and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:4885.
66. Fagan A, Gavis EA, Gallagher ML, Mousel T, Davis B, Puri P, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study. *J Hepatol* 2023;78:312-321.
67. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2021;384:808-817.
68. Khanna D, Kar P, Sahu P. Efficacy of long-term albumin therapy in the treatment of decompensated cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2024;43:494-504.
69. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-1048.
70. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2023;79:240-246.

별첨 7.

핵심질문 4 난치성 복수 환자들에서 TIPS는 기존의 반복적 대량복수천자에 비해 생존율, 복수 조절 및 간경변증 관련 합병증 조절에 효과적인가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	난치성 복수 환자
중재(Intervention)	경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)
비교 대상(Comparison)	대량복수천자 및 알부민 보충
결과(Outcome)	전체 생존율, 무이식 생존율, 이상반응, 복수 조절률
연구 설계(Study design)	전향 및 후향 코호트 연구
대상 사용자(Target)	난치성 복수 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

1. 권고문

난치성 복수 환자에서 복수 조절을 위해 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행할 수 있다. (A2)

2. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

난치성 복수(refractory ascites) 환자는 최대 용량의 이뇨제에도 반응하지 않거나, 심각한 이상반응으로 인해 이뇨제 사용이 제한되는 환자를 의미하며, 이들에게 적용 가능한 치료 옵션은 매우 제한적이다.¹ 지금까지 다양한 약물 치료가 시도되었으나, 일부에서 복수 조절에는 도움을 주었더라도 생존율을 유의하게 개선하는 효과는

입증되지 못하였다.

간이식은 난치성 복수 환자의 예후를 근본적으로 개선할 수 있는 유일한 근치적 치료이지만, 고비용, 공여 장기 부족, 동반질환 및 연령 등의 이유로 모든 환자에게 적용하기 어렵다.

2) 핵심질문의 필요성

이러한 배경에서 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)은 난치성 복수를 위한 중재 시술로 꾸준히 연구되어 왔다.² TIPS는 간내에 인위적인 단락을 형성하여 문맥압을 감소시킴으로써, 복수 생성의 주요 기전인 문맥압항진을 완화하고 복수 생성을 줄이는 원리를 가진다.

초기 연구에서는 스텐트 개통성(stent patency) 문제, 시술 후 사망률 및 합병증 증가(특히 간성뇌증 등)가 보고되어, TIPS의 적극적인 사용에 제한이 있었다.² 그러나 지난 30여 년간 스텐트 재질(특히 covered stent)의 개발과 시술 기술의 향상, 환자 선정 기준의 정교화가 이루어지면서, 난치성 복수 환자에서 TIPS가 여전히 “부적절한 선택”인지에 대해서는 재평가가 필요하게 되었다.³

따라서 최신 연구를 포함한 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해, 난치성 복수 환자에서 TIPS가 복수 조절뿐만 아니라 전체 생존 및 무이식 생존 등 예후에 미치는 영향을 종합적으로 평가하는 것이 이번 핵심질문의 목적이다.

3) 근거 합성 결과

이번 체계적 문헌고찰 및 메타분석에는 총 7개의 무작위 대조 연구(randomized controlled trials, RCTs)와 4개의 후향적 코호트 연구가 포함되었다(표 1). Alfapump[®] 및 permanent indwelling catheter에 대한 연구도 검색식 구성 초기에는 포함을 검토하였으나, 대조군으로 대량복수천자(large-volume

paracentesis, LVP)를 명확히 설정하고 실제 생존 기간을 비교한 연구는 각각 하나씩에 불과하였고,^{4,5} 비뚤림 위험이 크며, 포함된 환자군 특성이 TIPS 연구와 상이하였다.⁵ 이에 따라 해당 중재에 대해서는 이번 가이드라인에서 체계적 문헌고찰을 시행하지 않고, 추후 차기 개정 시점에 근거가 축적되면 별도의 체계적 문헌고찰을 진행하기로 하였다.

RCT 외에 포함된 4개의 후향적 코호트 연구들⁶⁻⁹은 ROBINS-I 평가에서 전반적으로 serious risk of bias로 평가되었으며, 따라서 주요 결과는 주로 기술적(서술적) 근거로 활용하였다. 특히 간성뇌증 발생과 같이 RCT 근거가 제한적인 지표에서 보조적으로 분석에 포함하였다.

(1) 난치성 복수 환자에서 생존율

메타분석에서 전체 생존율(전체 사망 + 이식-사망 복합 결과)을 평가한 결과, 7개의 무작위대조연구(RCT)를 통합하였을 때 연구 간 이질성이 존재함에 따라($I^2=64%$) 주 분석으로 적용한 변론흐과 모델(Random-effects model)에서 LVP 대비 TIPS의 사망/이식 위험비는 0.57 (95% CI, 0.35-0.94)로 TIPS군에서 유의한 위험 감소가 관찰되었습니다 (그림 1). 이러한 유의한 위험 감소 경향은 분석의 강건성(Robustness)을 확인하기 위해 고정효과 모델(Fixed-effect model)을 적용하여 평가하였을 때도 위험비 0.59 (95% CI, 0.45-0.78)로 일관되게 확인되었습니다 (그림 2). 4개의 후향적 코호트 연구를 통합하였을 때에도 LVP 대비 TIPS의 위험비는 0.53 (95% CI, 0.45-0.64; $I^2=0%$)으로 일관되게 낮았다. 다만 Mah 등⁹ 2020년 연구에서는 time-varying Cox 분석을 적용하였을 때, LVP 대비 TIPS의 위험비가 1.15 (95% CI, 0.91-1.46; $I^2=45%$)로 보고되어, 시간 경과에 따른 효과 변화 가능성을 시사한다.

개별 연구 결과를 보면, Rössle 등¹⁰은 TIPS군에서 1년 및 2년 무이식 생존율이

각각 69%, 58%인 반면, LVP군에서는 52%, 32%로 TIPS군에서 더 높은 장기 생존율을 보고하였다. Salerno 등¹¹도 TIPS군의 1년 및 2년 생존율이 77%와 59%, LVP군이 52%와 29%로, TIPS군에서 생존이 유의하게 우수함을 보고하였다. Narahara 등¹²의 연구에서는 TIPS군의 1년, 2년, 3년 생존율이 각각 80%, 64%, 58%였고, LVP군은 49%, 35%, 19%로 TIPS군에서 유의한 생존 이득이 관찰되었다.

Sanyal 등¹³ 복미 연구에서는 전체 사망률은 두 군 간 차이가 없었으나, 중앙 전체 생존 기간은 TIPS군 41.3개월, LVP군 38.2개월 이상으로 보고되었다. 같은 연구에서 중앙 무이식 생존 기간은 TIPS군 19.6개월, LVP군 12.4개월로 TIPS군에서 더 길었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

한편, Lebrech 등² 초기 연구에서는 Child-Pugh C 환자에서 intrahepatic shunt가 오히려 전체 생존을 감소시키는 결과를 보고하여, 중증 간기능 저하 환자에서 TIPS 시술의 위험성을 경고하였다. 이처럼 개별 연구 간에는 이질성이 존재하나, 전반적으로 최근 연구일수록 엄격한 환자 선정(Child C 중에서도 상대적으로 간기능이 보존된 환자, 더 낮은 MELD 등)을 통해 TIPS 시 생존 이득이 명확히 나타나는 경향을 보인다.

전체 생존에 대한 5개 RCT 메타분석에서 TIPS는 LVP 대비 사망 위험을 약 44% 감소시켰으며(위험비, 0.56; 95% CI, 0.30-1.04; $I^2=70\%$), 무이식 생존에 대한 2개 RCT 메타분석에서도 유사한 정도의 위험 감소(위험비, 0.63; 95% CI, 0.42-0.94; $I^2=0\%$)가 관찰되었다(그림 1). Covered stent를 사용한 Bureau 등³ 연구에서는 1년 무이식 생존율이 TIPS군 93% (95% CI, 82-100%), LVP군 52% (95% CI, 34-60%)로, 최신 기술을 적용한 TIPS에서 특히 두드러진 이득이 보고되었다.

(2) 난치성 복수 환자에서 복수 조절률

7개 RCT에 대한 메타분석 결과, 추가적인 복수천자가 필요 없는 복수 조절률은

TIPS군에서 53.8% (95% CI, 40.8–66.2%; $I^2=67%$)였으며, LVP군에서는 17.2% (95% CI, 12.2–23.7%; $I^2=8%$)로 나타났다(그림 3). LVP 대비 TIPS의 복수 조절률의 오즈비(odds ratio, OR)는 7.67 (95% CI, 4.73–12.45; $I^2=19%$)이었다.

(3) 난치성 복수 환자에서 합병증

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

Study	출판연도	국가	연구 설계	환자 수 (TIPS/대조)	중재 치료	기존 치료
Lebrec et al. ²	1996	프랑스	RCT	25 (13/12)	Uncovered TIPS	LVP ± 알부민
Rössle et al. ¹⁰	2000	독일	RCT	60 (29/31)	Uncovered TIPS	LVP + 알부민
Ginès et al. ¹⁴	2002	미국, 스페인	RCT	70 (35/35)	Uncovered TIPS	LVP + 알부민
Sanyal et al. ¹³	2003	미국, 캐나다	RCT	109 (52/57)	Uncovered TIPS	LVP + 알부민
Salerno et al. ¹¹	2004	이탈리아	RCT	66 (33/33)	Uncovered TIPS	LVP + 알부민
Narahara et al. ¹²	2011	일본	RCT	60 (30/30)	Uncovered TIPS	LVP + 알부민
Bureau et al. ³	2017	프랑스	RCT	62 (29/33)	Covered TIPS	LVP + 알부민
Gaba et al. ⁷	2015	미국	후향적 코호트 연구	150 (70/80)	Covered TIPS	LVP + 알부민
Bucscics et al. ⁶	2018	오스트리아	후향적 코호트 연구	221 (140/71)	Covered TIPS	LVP + 알부민
Mah et al. ⁹	2020	캐나다	후향적 코호트 연구	488 (163/325)	Covered TIPS	LVP + 알부민
Bakhtiar et al. ⁸	2021	미국	후향적 코호트 연구	169 (75/94)	Covered TIPS	LVP + 알부민

TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; RCT, randomized controlled trial; LVP, large volume paracentesis.

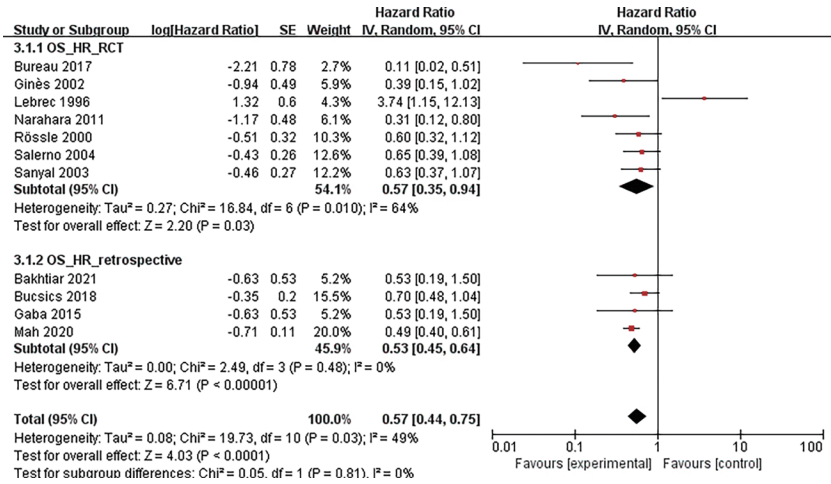
5개 RCT에서 간신증후군 발생률은 TIPS군에서 8.0% (95% CI, 4.7-13.3%; $I^2=0\%$)이며, LVP군에서는 9.7% (95% CI, 3.3-25.0%; $I^2=76.1\%$) 확인되었다. LVP군 대비 TIPS군의 간신증후군 발생 오즈비는 0.58 (95% CI, 0.27-1.23; $I^2=28\%$)이었다(그림 4).

3개 RCT에서 자발성 세균성 복막염의 발생률은 TIPS군에서 9.3% (95% CI, 3.1-24.7%; $I^2=47.3\%$)이며, LVP군에서는 13.0% (95% CI, 7.5-21.5%; $I^2=0\%$)로 확인되었다. LVP군 대비 TIPS군의 자발성 세균성 복막염 발생 오즈비는 0.63 (95% CI, 0.23-1.68; $I^2=0\%$)이었다(그림 5).

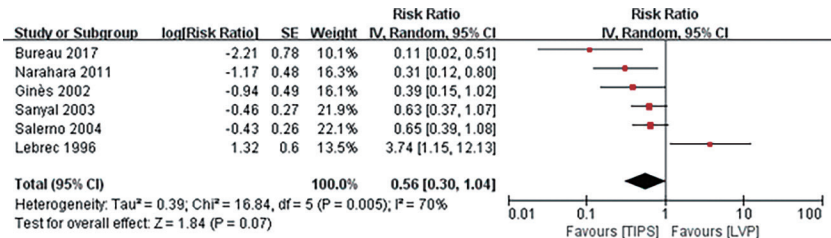
간성뇌증 발생을 보았을 때, 5개 RCT에서 간성뇌증 발생률은 TIPS군에서 53.6% (95% CI, 38.2-68.3%; $I^2=74.3\%$)이며, LVP군에서는 40.7% (95% CI, 26.2-56.9%; $I^2=76.8\%$)로 확인되었다(그림 6). LVP군 대비 TIPS군의 간성뇌증 발생 오즈비는 1.80 (95% CI, 1.15-2.80; $I^2=0\%$)이었다. 후향적 코호트 연구 2편을 통합하였을 때도 간성뇌증 발생에 대한 LVP군 대비 TIPS군의 오즈비는 2.18 (95% CI, 1.41-3.37; $I^2=60\%$)로, 관찰 연구에서도 유사한 경향이 확인되었다.

스텐트 종류별로 분석하였을 때, uncovered stent를 사용한 4개 RCT에서는 LVP 대비 TIPS의 간성뇌증 발생 오즈비가 2.02 (95% CI, 1.24-3.31; $I^2=0\%$)로, 간성뇌증 위험이 뚜렷이 증가하였다. 반면 covered stent를 사용한 RCT는 Bureau 등³ 1편뿐이었고, 이 연구 단독 분석에서는 간성뇌증 발생에 유의한 차이가 없었다(오즈비, 1.05; 95% CI, 0.37-3.02). 다만 covered stent 관련 2개 후향적 코호트 연구를 포함한 통합 분석에서는 LVP 대비 TIPS의 간성뇌증 발생 오즈비가 1.96 (95% CI, 1.31-2.93; $I^2=36.1\%$)으로 여전히 위험 증가가 관찰되었다.

(A)



(B)



(C)

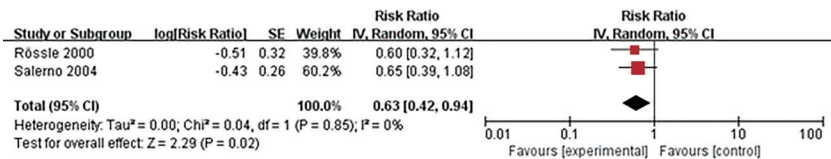
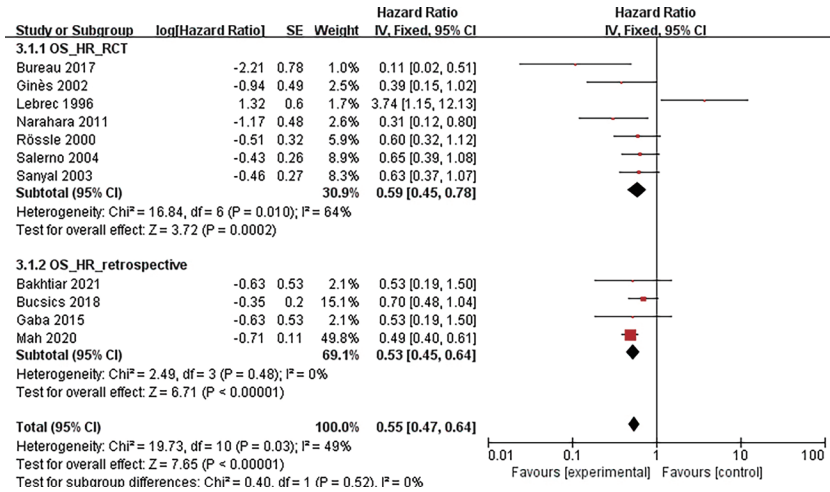
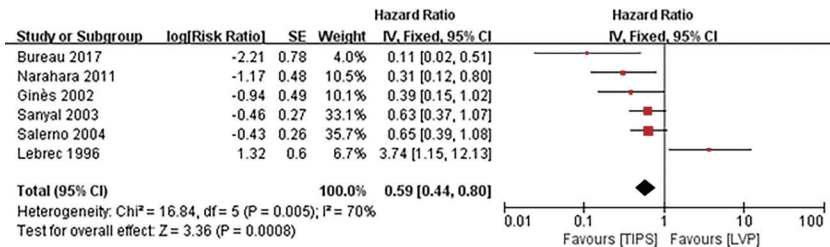


그림 1. 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 대비 TIPS의 생존 결과에 대한 위험비(hazard ratio, HR). (A) 복합 생존율(전체 생존율 + 무이식 생존율), (B) 전체 생존율, (C) 무이식 생존율(random effect model). SE, standard error; CI, confidence interval; IV, inverse variance; OS, overall survival; RCT, randomized controlled trial; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

(A)



(B)



(C)

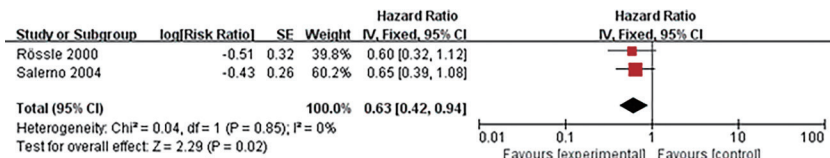


그림 2. 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 대비 TIPS의 생존 결과에 대한 위험 비(hazard ratio, HR). (A) 복합 생존율(전체 생존율 + 무이식 생존율), (B) 전체 생존율, (C) 무 이식 생존율(fixed effect model). SE, standard error; CI, confidence interval; IV, inverse variance; OS, overall survival; RCT, randomized controlled trial; TIPS, transjugular intra-hepatic portosystemic shunt.입니다

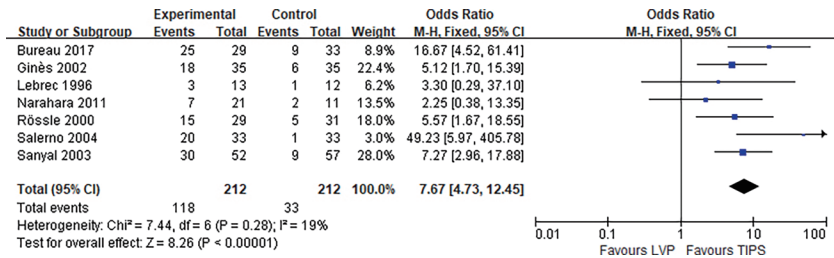


그림 3. 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 대비 TIPS의 복수 조절률에 대한 오즈비(odds ratio). M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

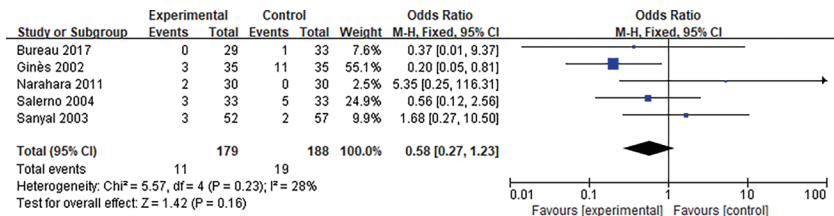


그림 4. 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 대비 TIPS의 간신증후군 발생에 대한 오즈비(odds ratio). M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

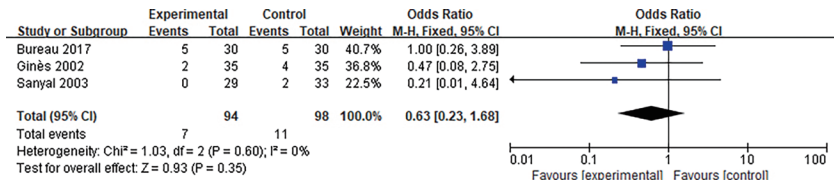
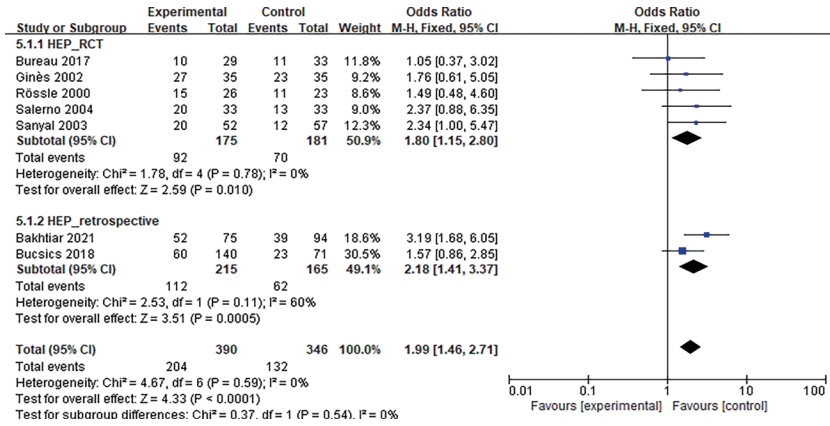
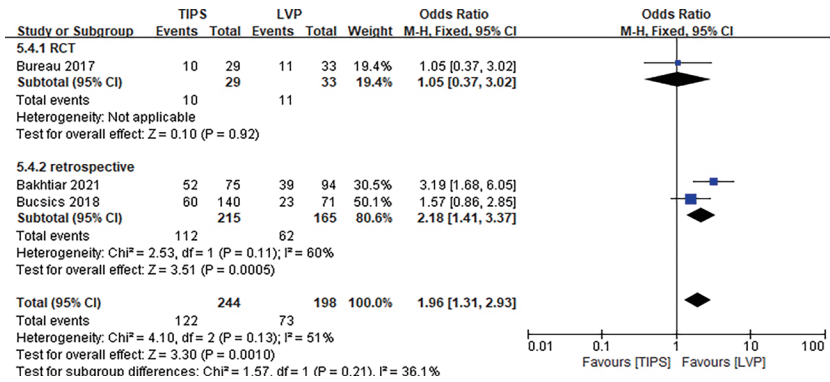


그림 5. 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 대비 TIPS의 자발성 세균성 복막염 발생 비율에 대한 오즈비(odds ratio). M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

(A)



(B)



(C)

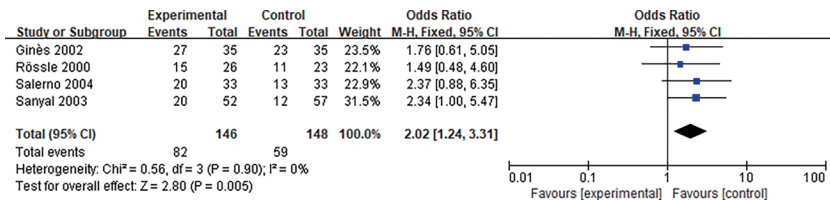


그림 6. 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 대비 TIPS의 간성뇌증 발생 비율에 대한 오즈비(odds ratio). (A) 전체 연구, (B) covered stent 사용 연구, (C) uncovered stent 사용 연구. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; HEP, hepatic encephalopathy; RCT, randomized controlled trial; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

3. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

본 체계적 문헌고찰과 메타분석에는 난치성 복수 환자를 대상으로 한 7개의 RCT들과 4개의 후향적 코호트 연구가 포함되었으며, 전체 사망(전체 생존 + 무이식 생존)을 통합 분석하였을 때 TIPS는 LVP + 알부민 대비 사망 위험을 유의하게 감소시켰다(HR, 0.59; 95% CI, 0.45-0.78). 전체 생존에서도 유사한 효과(HR, 0.59; 95% CI, 0.44-0.80)가 관찰되었고, 무이식 생존 또한 두 개의 RCT에서 위험비 0.63 (95% CI, 0.42-0.94)으로 유의한 개선을 보였다. 후향적 코호트 연구들을 통합하였을 때도 LVP군 대비 TIPS군에서 사망 위험이 약 50% 수준으로 감소(HR, 0.53; 95% CI, 0.45-0.64)하는 경향이 관찰되어, 선택된 환자군에서는 일관된 생존 이득이 있음을 시사한다.

복수 조절 측면에서 TIPS의 이득은 더욱 뚜렷하다. 7개 RCT에서 추가 복수천자 없이 복수가 조절되는 비율을 비교하였을 때, LVP 대비 TIPS의 복수 조절 오즈비는 7.67 (95% CI, 4.73-12.45)로, TIPS 시행 시 복수 조절 성공률이 현저히 높았다. Narahara 등¹²의 연구에서 간·신기능이 상대적으로 보존된 난치성 복수 환자(Child-Pugh <11점, 빌리루빈 <3 mg/dL, 크레아티닌 <1.9 mg/dL)를 대상으로 한 RCT에서 1년과 2년 생존율은 TIPS군 80%, 64%, LVP군 49%, 35%로 TIPS군에서 유의하게 생존율이 높았고, 동일 연구에서 3-12개월 동안 완전/부분 복수 반응을 또한 TIPS군 67-87%, LVP군 27-30%로 큰 차이를 보였다. 또한 재발성 복수 환자를 대상으로 한 covered stent TIPS RCT (Bureau 등³)에서는 1년 무이식 생존율이 TIPS군 93% vs. LVP군 52%로, covered stent 사용과 엄격한 환자 선정 시 생존 이득이 더욱 뚜렷해졌다. 같은 연구에서 총 복수천자 횟수(32회 vs. 320회), 문맥압항진증 관련 출혈 및 탈장 합병증 발생, 입원 일수 등이 TIPS군에서 현저히

감소하였다. 여러 연구에서 TIPS 후 문맥압 감소와 함께 나트륨, 신장 기능, 영양 상태 및 체성분 개선이 보고되어, 단순 복수 조절을 넘어 전신 상태 및 삶의 질 개선에도 기여할 가능성이 제시된다.

2) 위해

TIPS는 침습적 시술로서 절차 자체와 시술 후 단락 유지 과정에서 여러 위해가 동반될 수 있다. 메타분석 결과, 간성뇌증 발생은 LVP + 알부민군에 비해 TIPS군에서 유의하게 증가하였고(OR, 1.80; 95% CI, 1.15-2.80), 근거 수준은 낮음으로 평가되었다. 후향적 코호트 연구를 포함한 분석에서도 간성뇌증 위험 증가는 유사하게 관찰되었으며(OR, 2.18; 95% CI, 1.41-3.37), 특히 uncovered stent를 사용한 4개 RCT에서는 오즈비 2.02 (95% CI, 1.24-3.31)로 위험 증가 폭이 더 컸다. Covered stent 사용 RCT 하나에서는 간성뇌증 증가가 통계적으로 유의하지 않았지만,³ covered stent 관련 후향적 코호트들을 포함한 통합 분석에서는 여전히 위험 증가가 관찰되어(OR, 1.96; 95% CI, 1.31-2.93) 간성뇌증 위험은 TIPS 시술 전 반드시 설명해야 할 위해 요소이다. 간성뇌증의 절대 발생률은 연구마다 차이가 있으나, Narahara 등¹²의 연구에서는 TIPS군의 약 2/3 (20/30명)에서 간성뇌증이 발생하여 LVP군(5/30명)에 비해 현저히 빈도가 높았고, 다른 RCT 및 코호트에서도 40-60% 수준의 간성뇌증 발생이 보고되었다. 다만 이러한 간성뇌증은 대부분 보존적 치료에 반응하였고, 간성뇌증 발생 유무에 따른 생존율 차이가 크지 않았다는 보고도 있어, 적절한 모니터링과 치료 전략 하에서는 관리 가능한 위해로 볼 수 있다.

Shunt 기능 부전(shunt stenosis, occlusion)은 특히 uncovered stent에 큰 문제였으며, 다수의 연구에서 1년 내 shunt dysfunction 비율이 70-80%에 달해 반복적인 혈관조영 및 풍선확장술이 필요하였다. 최근 covered stent의 사용으로 장기 개통성이 개선되었으나, 여전히 정기적인 초음파 추적과 재시술이 필요할 수

있다. 시술 과정에서는 Narahara 등¹²의 연구에서 보듯 간외 천자 등 경미한 합병증이 비교적 자주 보고되었으나, 대부분 심각하지 않았고 시술 관련 사망은 관찰되지 않았다.¹² 또한 TIPS는 문맥혈을 전신순환으로 단락시키므로, 간기능이 매우 저하된 환자나 고령·심부전·폐고혈압 등 동반질환이 있는 환자에서 간부전 악화, 심부전, 폐부종 등의 위해를 초래할 수 있다. 초기 RCT 일부에서는 고위험 환자 비율이 높아 TIPS군 사망률 증가가 보고되었으며, 이로 인해 연구 간 결과의 이질성과 간접성이 커져 생존 관련 근거 수준이 “낮음”으로 평가되었다. 간신증후군 및 자발성 세균성 복막염 발생은 TIPS군에서 감소 경향(각각 OR, 0.58; OR, 0.63)을 보였으나, 신뢰구간이 1을 포함하고 근거 수준이 낮거나 매우 낮아 명확한 예방 효과를 단정하기는 어렵다.

3) 이득과 위해의 저울질

난치성 복수 환자를 대상으로 한 본 메타분석에서 TIPS는 LVP + 알부민에 비해 사망 및 이식-사망 위험을 유의하게 감소시키고(HR, 약 0.6), 복수 조절에 대해서는 오즈비 7.67로 매우 큰 효과 크기를 보였다. 특히 간·신기능이 비교적 보존된 환자군을 대상으로 한 Narahara 등¹²의 연구, 재발성 복수 환자에서 covered stent를 사용한 Bureau 등³의 연구에서는 1-2년 생존 또는 1년 무이식 생존이 TIPS군에서 명확히 우수하여, 적절히 선정된 환자에서 TIPS가 단순 증상 완화뿐 아니라 예후 개선에도 기여함을 뒷받침한다.

반면, 간성뇌증 발생 위험은 일관되게 증가하며(OR, 1.8 내외), uncovered stent 사용 및 간기능이 매우 저하된 환자에서는 생존 이득이 명확하지 않거나 오히려 불리할 수 있다는 점이 문제로 지적된다. 그러나 대부분의 간성뇌증은 보존적 치료로 조절 가능하였고, covered stent와 신중한 환자 선택을 적용한 최신 연구에서는 TIPS군의 무이식 생존과 합병증 프로파일이 명확히 개선되어, 전체적으로 보았을 때

“간·신기능이 보존되고 기존 이뇨제·복수천자 치료에도 불구하고 난치성 또는 재발성 복수를 보이는 환자”에서는 이득이 위해를 상회하는 것으로 판단된다.

다만, 포함 연구 간 이질성(I^2 , 60-70%)과 환자군, 스텐트 종류(covered vs uncovered), 간기능 상태의 차이로 인한 간접성이 존재하고, 대부분의 연구 규모가 크지 않으며, 후향 코호트 연구에서 serious bias가 평가된 점을 고려하면, 생존에 대한 근거 수준은 “낮음”, 무이식 생존과 복수 조절에 대해서는 “보통” 수준으로 해석하는 것이 타당하다. 따라서 본 가이드라인에서는 간·신기능이 일정 수준 이상 보존된 난치성 복수 환자에 국한하여 TIPS 시행을 허용하는 권고 등급 A, 근거 수준 Moderate를 제시하였다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

난치성 복수 환자는 반복적인 복수천자, 입원·외래 방문 증가, 복부 팽만과 호흡곤란, 활동 제한 등으로 삶의 질이 크게 저하되어 있으며, 기존 약물 치료만으로는 증상 조절과 생존 연장이 어렵다. LVP+알부민은 단기적인 증상 완화를 제공하지만, 대부분에서 복수가 재발하고 생존율 개선 효과는 입증되지 않았다. 이러한 상황에서 복수 재발 빈도와 입원 횟수를 줄일 수 있는 TIPS는 간성뇌증 위험이 있더라도 “복수로 인한 삶의 질 저하를 더 이상 감내하기 어렵다”고 느끼는 환자에게 중요한 대안으로 인식될 가능성이 크다.

반면, 고령이거나 인지기능 저하, 기존 간성뇌증 병력이 있는 환자에서는 간성뇌증 악화에 대한 두려움이 커 적극적인 단락술을 원치 않을 수 있으며, 반복 복수천자에 이미 익숙해져 있는 환자에서는 상대적으로 덜 침습적인 기존 치료를 선호할 가능성도 존재한다. Sanyal 등¹³의 연구에서는 TIPS가 복수 재발을 감소시켰음에도 전체적인 삶의 질 점수 차이는 크지 않았다는 결과가 보고되어, 환자마다 가치 판단이 상이할 수 있음을 시사한다.

따라서 TIPS 시행 여부는 생존 이득과 복수 조절, 간성뇌증 위험, 시술 부담에 대한 환자 선호를 충분히 설명하고, 환자·보호자와의 공동 의사결정을 통해 이루어져야 한다.

5) 잠재적 자원의 영향

TIPS는 중재시술실, 영상장비, 숙련된 영상의학 팀이 필요하며, covered stent의 비용도 상당하여 초기 의료자원 소모가 크다. 반면, LVP + 알부민은 시술 자체는 상대적으로 간단하지만 입원·외래에서 반복 시행이 필요하고, 알부민 제제, 침상 점유, 의료인력 투입이 장기간 누적되어 의료자원 사용량이 상당하다. Bureau 등³의 연구에서 TIPS군과 LVP군의 1년 동안 복수천자 횟수는 32회 vs. 320회로 10배 차이가 났으며, 문맥압항진증 관련 출혈·탈장 합병증 및 입원도 TIPS군에서 현저히 적었다는 점은 장기적으로 TIPS가 입원 일수와 일부 의료 비용을 절감할 수 있음을 시사한다.

그러나 국내 현실에서는 TIPS 시술이 주로 상급종합병원에 집중되어 있고, 시술비·소모품 비용 및 추적검사 비용에 대한 환자 본인부담이 상당할 수 있다. 반대로, LVP + 알부민은 대부분의 2·3차 의료기관에서 시행 가능하나, 알부민 사용량 증가와 반복 입원·외래 방문으로 인한 누적 비용을 고려해야 한다. 따라서 각 의료기관에서는 TIPS 시술 역량, 환자당 경제적 수용성, 지역 간 의료 접근성, 장기적인 비용-효과성을 종합적으로 고려하여 자원 배분 전략을 수립할 필요가 있다.

6) 실행 관련: 장애 요인

첫째, TIPS는 고도의 술기와 경험이 요구되는 중재시술로, 숙련된 인터벤션 영상의학 인력이 부족한 기관에서는 시술이 어렵거나 제한적으로만 시행될 수 있다. 둘째, 초기 RCT에서 보고된 상반된 생존 결과와 높은 간성뇌증 발생률 때문에, 일부

임상의들은 여전히 “TIPS는 최후의 수단”이라는 인식을 가지고 있어 환자를 조기에 TIPS 후보로 평가하는 데 소극적일 수 있다. 셋째, 적절한 환자 선택 기준(Child-Pugh 점수, 빌리루빈, 크레아티닌, 나트륨, 기존 간성뇌증 여부 등)에 대한 국내 표준화된 알고리즘이 부족하여, 실제 임상에서 어떤 환자에게 TIPS를 권고해야 하는지에 대한 혼선이 존재한다. 넷째, TIPS 후 정지적 도플러 초음파, 혈액검사, 간성뇌증 평가 및 필요 시 재시술을 위한 인프라(시술실 가용성, 입원 병상, 응급 대응 시스템)가 부족한 기관에서는 장기 추적 관리가 어렵다. 마지막으로, 간이식 팀과의 연계가 원활하지 않은 환경에서는 “TIPS를 이식 전 브리지(bridge) 치료로 언제, 누구에게 적용할 것인가”에 대한 전략 수립이 어렵다는 점도 중요한 장애 요인이다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

많은 상급종합병원에서는 이미 정맥류 출혈 환자에서 TIPS 시술 경험을 축적하고 있으며, covered stent 사용과 문맥압 감소 목표(pressure gradient <12 mmHg)의 표준화된 술기가 정립되어 있는 점은 난치성 복수 환자에 대한 TIPS 확대 적용을 촉진하는 요인이다. 국제 가이드라인(EASL ascites guideline 등)에서도 적절히 선정된 난치성 복수 환자에서 TIPS를 고려할 것을 권고하고 있어, 국내 임상인들의 수용성을 높이는 데 기여할 수 있다.

또한 Narahara 등¹² 및 Bureau 등³ 연구와 최근 후향 코호트에서 “간·신기능이 일정 수준 이상 보존되고, 나이가 비교적 젊으며, 기존 간성뇌증 병력이 없는 환자군”에서 TIPS의 생존 이득이 특히 뚜렷하다는 근거가 제시됨에 따라, 임상의들이 보다 자신 있게 이러한 하위군에서 TIPS를 제안할 수 있게 되었다. 난치성 복수 환자의 수가 상대적으로 많고, 간이식 대기기간이 긴 국내 상황에서 TIPS를 이식 전 브리지 치료 또는 이식이 어려운 환자의 장기 증상 조절 수단으로 활용하려는 수요가 증가하는 것도 실행을 촉진하는 요인으로 작용할 수 있다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

본 권고안을 임상 현장에서 효과적으로 적용하기 위해서는 (1) 적응증 또는 금기증을 명확히 한 환자 선별 알고리즘과 (2) 시술 전후 표준 진료 경로를 마련하는 것이 중요하다. 난치성 복수 정의 및 평가에는 International Ascites Club 기준을 따르고, Narahara 등¹²의 연구에서와 같이 Child-Pugh <11점, 빌리루빈 <3 mg/dL, 크레아티닌 <1.9 mg/dL 등 일정 간-신기능 기준을 충족하는 환자를 우선적인 TIPS 후보로 고려하도록 하는 것이 바람직하다. Bureau 등³의 연구에서와 같이 주로 Child-Pugh B, 65세 미만, 기존 간성뇌증 병력이 없는 환자를 선정하는 전략도 참고할 수 있다.

실무적으로는 ‘난치성/재발성 복수 환자 평가 → 금기(심부전, 중증 폐고혈압, 진행 간부전 등) 여부 확인 → 간-신기능 및 나이, 기저 간성뇌증 평가 → TIPS vs. 계속 복수천자 비교 설명 및 공동 의사결정 → 시술 전 심장초음파, 도플러 초음파, 기본 혈액검사 → 시술 및 입원 → 1, 3, 6, 12개월 추적(도플러, 간성뇌증 평가, 혈액검사)’로 이어지는 표준 진료 흐름도를 가이드라인 부록으로 제시하는 것이 도움된다. 시술 후에는 간성뇌증 예방을 위한 락툴로오스 ± 리팍시민 사용, 이노제 감량, 저염식 유지에 대한 교육자료를 제공하고, 간성뇌증, 감염 또는 출혈 발생 시 대응 프로토콜과 연락체계를 마련하는 것이 필요하다. 중소병원에서는 난치성 복수 환자 발견 시 조기에 TIPS 가능 상급병원으로 의뢰할 수 있도록 권고 알고리즘을 간단한 체크리스트 형태로 배포하는 것도 유용하다.

9) 다양한 대안

TIPS 외 난치성 복수에 대한 대안으로는 반복 LVP + 알부민, 장기 복막 배액관(permanent indwelling catheter), 자동 저유량 복수 배액 펌프(Alfapump®), 복강-정맥 단락(peritoneovenous shunt) 및 간이식이 있다. 본 체계적 문헌고찰

기획 초기에는 Alfapump®와 장기 복막 배액관의 임상 효과도 검토 대상에 포함하였으나, 실제 생존 기간을 LVP와 직접 비교한 연구가 극히 제한적이고, 비뚤림 위험이 높으며, 환자군이 TIPS 연구와 상이하여 이번 가이드라인에서는 체계적 문헌고찰 대상에서 제외하였다. 이러한 기구 기반 치료는 향후 추가 근거 축적 후 별도의 핵심질문에서 평가하는 것이 적절하다고 판단된다.

반복 LVP + 알부민은 여전히 난치성 복수의 표준 치료로 널리 사용되며, 간기능이 매우 저하되었거나 심혈관·폐질환 등으로 TIPS 적응증에서 제외되는 환자에서는 현실적인 대안으로 남는다. 간이식은 생존율 측면에서 가장 확실한 근치적 치료이지만, 기증자 부족, 고령, 또는 동반질환 등으로 모든 환자에게 적용할 수 없으며, 이식 전 브리지 치료로 TIPS 또는 반복 복수천자 중 어떤 전략을 선택할지에 대해서는 환자 별 맞춤 접근이 필요하다.

10) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

본 핵심질문에 대한 초기 연구계획에서는 TIPS뿐 아니라 Alfapump® 및 장기 복막 배액관 등 기타 복수 배액 기구의 임상적 효능까지 함께 평가할 예정이었으나, 문헌 검토 과정에서 해당 중재에 대한 연구 수가 매우 적고, 연구 설계·환자군이 TIPS 연구와 이질적이며, 비뚤림 위험이 커 생존·합병증에 대한 신뢰할 만한 비교가 어렵다는 점이 확인되었다. 이에 따라 금번 가이드라인에서는 난치성/재발성 복수에 대한 TIPS vs. LVP + 알부민 비교에 초점을 맞추고, Alfapump® 및 장기 복막 배액관의 향후 가이드라인 개정 시 별도의 핵심질문으로 체계적 문헌고찰을 수행하는 것이 필요하겠다.

또한 메타분석 과정에서 사망 및 전체 생존 결과의 이질성(I^2 , 60-70%), 간기능 상태·스텐트 종류(covered vs. uncovered), 이식 여부를 충분히 고려하지 못한 초기 RCT들의 한계, 그리고 최근 대규모 후향 코호트에서 time-varying Cox 분석

시 생존 이득이 뚜렷하지 않게 나타난 점(Mah 등⁹)을 근거로, 사망 및 전체 생존에 대한 GRADE 근거 수준은 “낮음”으로, 무이식 생존 및 복수 조절에 대해서는 “보통” 수준으로 조정하였다. 자문위원회에서는 covered stent를 사용하고 간·신기능이 보존된 환자군에서의 뚜렷한 이득(Narahara 등¹² 및 Bureau 등³)을 고려하되, 간성뇌증 위험 증가와 근거의 한계를 감안하여, “선택된 난치성 복수 환자에서 복수 조절을 위해 TIPS를 시행할 수 있다(권고 등급: A, 근거 수준: Moderate)”는 형태의 조건부 권고로 정리하고, 중증 간부전·중증 동반질환 환자에서는 신중히 개별 판단하도록 하는 방향으로 권고문을 보완하였다.

4. 부록

1) 검색식

PubMed

- #1 “Ascites”[Mesh] OR “Ascites”[TW] OR “Refractory Ascites”[TW] OR ((Peritoneal[TW] OR Abdominal[TW]) AND dropsy[TW]) OR Hydroperitoneum[TW] OR “Hydrops abdominis”[TW]
- #2 “Liver Cirrhosis”[Mesh] OR “Liver Cirrhosis”[TW] OR “Liver Fibrosis”[TW] OR “Hepatic Cirrhosis”[TW] OR “cirrhosis”[TW]
- #3 #1 AND #2
- #4 “Portasystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic”[Mesh] OR “Transjugular Intrahepatic Portasystemic Shunt”[TW] OR TIPS[TW]
- #5 “Catheters, Indwelling”[Mesh] OR “Indwelling Catheter*”[TW] OR “In-Dwelling Catheter*”[TW] OR “Implantable Catheter*”[TW] OR “indwelling peritoneal catheter*”[TW]
- #6 “Catheterization, Peripheral”[Mesh] OR “Peripheral Catheterization*”[TW] OR “Bronchial Catheterization*”[TW] OR “Peripheral Venous Catheterization*”[TW]
- #7 “peritoneal catheter*”[TW] OR “catheter, peritoneal”[TW]
- #8 “Infusion Pumps, Implantable”[Mesh] OR (Implantable AND (Perfusion[TW] OR Infusion[TW] OR Peristaltic[TW]) AND Pump*[TW]) OR alfpump[TW]

- #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
 #10 #3 AND #9
 #11 ((Animals[Mesh] OR Animal*[TW]) NOT (Humans[Mesh] OR Human*[TW]))
 #12 #10 NOT #11
 #13 #12 AND english[LA]
 #14 "case reports"[pt] OR letter[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Review[pt] OR "Systematic Review"[pt] OR editorial[pt]
 #15 #13 NOT #14

Embase

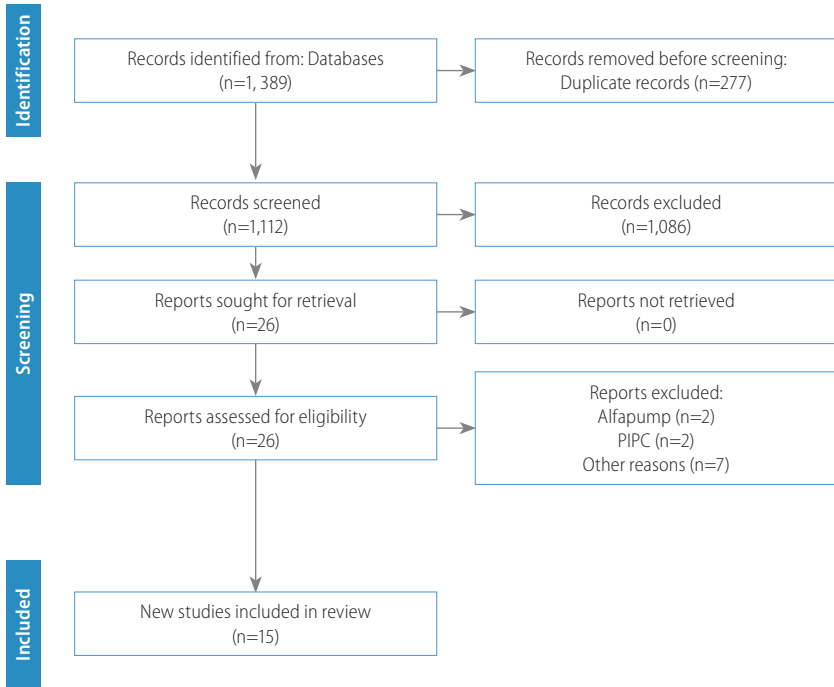
- #1 'ascites'/exp OR 'ascites' OR 'refractory ascites' OR (('peritoneal' OR 'abdominal') AND 'dropsy') OR 'hydroperitoneum' OR 'hydrops abdominis':ti,ab,kw
 #2 'liver cirrhosis'/exp OR 'liver cirrhosis' OR 'liver fibrosis' OR 'hepatic cirrhosis' OR 'cirrhosis':ti,ab,kw
 #3 #1 AND #2
 #4 'transjugular intrahepatic portosystemic shunt'/exp OR 'transjugular intrahepatic portasystemic shunt' OR 'tjps':ti,ab,kw
 #5 'indwelling catheter'/exp OR 'indwelling catheter*' OR 'in-dwelling catheter*' OR 'implantable catheter*' OR 'indwelling peritoneal catheter*':ti,ab,kw
 #6 'catheterization'/exp OR 'peripheral catheterization*' OR 'bronchial catheterization*' OR 'peripheral venous catheterization*':ti,ab,kw
 #7 'peritoneal catheter'/exp OR 'peritoneal catheter*' OR 'catheter, peritoneal':ti,ab,kw
 #8 'implantable pump'/exp OR 'implantable pump*' OR 'implanted pump*' OR 'alfapump':ti,ab,kw
 #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
 #10 #3 AND #9
 #11 'animal'/exp
 #12 'human'/exp
 #13 #11 NOT #12
 #14 #10 NOT #13
 #15 'english':la
 #16 #14 AND #15

- #17 'case reports' OR 'letter' OR 'meta-analysis' OR 'review' OR 'systematic review' OR 'editorial' OR 'conference abstract':it
- #18 #16 NOT #17
- #19 'neoplasm'/exp OR 'neoplasm*' OR 'tumor*' OR 'cancer*' OR 'malignanc*':ti,ab,kw
- #20 'pregnant person'/exp OR 'pregnant':ti,ab,kw
- #21 #19 OR #20
- #22 #18 NOT #21

Cochrane library

- #1 [mh "ascites"] OR Ascites OR "Refractory Ascites" OR ((Peritoneal OR Abdominal) AND dropsy) OR Hydroperitoneum OR "Hydrops abdominis":ti,ab,kw
- #2 [mh "Liver Cirrhosis"] OR "Liver Cirrhosis" OR "Liver Fibrosis" OR "Hepatic Cirrhosis" OR "cirrhosis":ti,ab,kw
- #3 #1 AND #2
- #4 [mh "Portasystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic"] OR "Transjugular Intrahepatic Portasystemic Shunt" OR TIPS:ti,ab,kw
- #5 [mh "Catheters, Indwelling"] OR (Indwelling NEXT Catheter*) OR (In-Dwelling NEXT Catheter*) OR (Implantable NEXT Catheter*) OR (indwelling NEXT peritoneal NEXT catheter*):ti,ab,kw
- #6 [mh "Catheterization, Peripheral"] OR (Peripheral NEXT Catheterization*) OR (Bronchial NEXT Catheterization*) OR (Peripheral NEXT Venous NEXT Catheterization*):ti,ab,kw
- #7 (peritoneal NEXT catheter*) OR "catheter, peritoneal":ti,ab,kw
- #8 [mh "Infusion Pumps, Implantable"] OR (Implantable AND (Perfusion OR Infusion OR Peristaltic) AND Pump*) OR alfapump:ti,ab,kw
- #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 #3 AND #9
- #11 [mh "Animals"] OR Animal*:ti,ab,kw
- #12 [mh "Humans"] OR Human*:ti,ab,kw
- #13 #11 NOT #12
- #14 #10 NOT #13
- #15 #14 AND English:la

2) 문헌 선정 흐름도¹⁵



3) 비풀림 위험도: (A) 무작위 대조군 연구(RoB-1) 및 (B) 후향적 코호트 연구(ROBINS-I)

(A)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bureau 2017	+	+	-	?	+	+	+
Ginès 2002	+	+	-	?	+	+	+
Lebrec 1996	?	+	-	?	+	+	+
Narahara 2011	+	+	-	?	+	+	+
Rössle 2000	+	?	-	?	?	+	+
Salerno 2004	?	?	-	?	+	+	+
Sanyal 2003	?	+	-	?	+	+	+

(B)

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
akhtiar 202	!	-	+	-	-	-	-	×
Galati 2015	×	-	+	-	-	+	-	×
Galati 2015	!	×	+	-	-	-	-	×
Mahn 2020	×	-	+	-	+	+	-	×

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ! Critical
 × Serious
 - Moderate
 + Low

4) GRADE 근거 수준표

Question: 난치성 복수 환자들에서 TIPS 사용이 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP) 및 알부민 주입술 대비 임상적 예후 개선 효과가 있는가?

Outcome	Certainty assessment							Effect HR/OR (95% CI)	Certainty
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	№ of patients		
Mortality	7	Randomized studies	Not serious	Serious	Serious	Not serious	TIPS 221 LVP + albumin 231	HR 0.59 (0.45-0.78)	⊕⊕○○ Low
Overall survival	5	Randomized studies	Not serious	Serious	Serious	Not serious	159	HR 0.59 (0.44-0.80)	⊕⊕○○ Low
Transplantation free survival	2	Randomized studies	Not serious	Not Serious	Not Serious	Serious	62	HR 0.63 (0.42-0.94)	⊕⊕⊕○ Moderate
Control of ascites	7	Randomized studies	Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	212	OR 7.67 (4.73-12.45)	⊕⊕⊕○ Moderate
HRS	5	Randomized studies	Serious	Not Serious	Serious	Serious	179	OR 0.58 (0.27-1.23)	⊕⊕○○ Low
SBP	3	Randomized studies	Not serious	Not Serious	Not Serious	Very Serious	94	OR 0.63 (0.23-1.68)	⊕○○○ Very Low
HEP	5	Randomized studies	Serious	Serious	Not Serious	Not Serious	175	OR 1.80 (1.15-2.80)	⊕⊕○○ Low

참고문헌

1. Wong F. Management of refractory ascites. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:16-32.
2. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
3. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157-163.
4. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump[®] system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940-949.
5. Kaur S, Motta RV, Chapman B, Wharton V, Collier JD, Saffioti F. Palliative long-term abdominal drains vs large volume paracenteses for the management of refractory ascites in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2024;16:428-438.
6. Bucsecs T, Hoffman S, Grünberger J, Schoder M, Matzek W, Stadlmann A, et al. ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. *Liver Intl* 2018;38:1036-1044.
7. Gaba RC, Parvinian A, Casadaban LC, Couture PM, Zivin SP, Lakhoo J, et al. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol* 2015;70:e51-e57.
8. Bakhtiar M, Forde KA, Nadolski GJ, Soulen MC, Weinberg EM. Radiologically placed peritoneovenous shunt is an acceptable treatment alternative for refractory ascites due to end-stage liver disease. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32:1606-1614.
9. Mah JM, Djerboua M, Groome PA, Booth CM, Flemming JA. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of refractory ascites: a population-based cohort study. *Can Liver J* 2020;3:334-347.
10. Rössle M, Ochs A, Güllberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
11. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
12. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46:78-85.
13. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.

14. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
15. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: an R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and open synthesis. *Campbell Syst Rev* 2022;18:e1230.

별첨 8.

핵심질문 5 자발성 세균성 복막염의 예방은 어떻게 하는가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	복수를 동반한 간경변증 환자 중 자발성 세균성 복막염 발생의 고위험군
중재(Intervention)	자발성 세균성 복막염 예방을 위한 항생제
비교 대상(Comparison)	위약 또는 다른 항생제
결과(Outcome)	자발성 세균성 복막염 발생률, 전체 사망률
연구 설계(Study design)	무작위 대조시험 연구
대상 사용자(Target)	복수를 동반한 간경변증 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

1. 권고문

복수 내 단백 함량이 1.5 g/dL 이하이면서 심한 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자, 또는 자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자에서는 자발성 세균성 복막염의 예방을 위해 rifaximin 또는 norfloxacin 투여를 고려한다. (A2)

2. 배경

자발성 세균성 복막염은 복수를 동반한 간경변증 환자에서 가장 흔하고 치명적인 합병증 중 하나로, 간경변증 환자의 예후를 결정짓는 주요 합병증으로 분류된다.¹ 자발성 세균성 복막염은 주로 장내 세균의 전위에 의해 발생하며, 복수 내 단백 농도 저하에 따른 옅소닌 활성도 감소, 장내 세균 과증식, 장점막 투과성 증가, 전신 면역기능 저하 등이 병태생리의 핵심을 이룬다.^{2,3} 자발성 세균성 복막염이 발생한

환자의 1년 생존율은 30-50%로 보고되며, 감염이 조절된 이후에도 간신증후군 등의 합병증을 통해 높은 사망률을 보인다.^{4,5} 이와 같이 자발성 세균성 복막염의 높은 이환율과 사망률로 인해 고위험 환자에서 자발성 세균성 복막염 발생을 예방하는 것은 간경변증 환자 관리의 필수적인 요소로 평가된다. 특히 복수 단백 농도 <1.5 g/dL, 중증 간기능 저하(Child-Pugh C 등급), 또는 신기능장애 등을 동반한 환자군이 자발성 세균성 복막염의 고위험군으로 규명되었으며,⁴ 이를 바탕으로 그람음성균을 표적으로 하는 선택적 장내 세균 제거 개념의 예방적 항생제 투여가 도입되었다. 예방적 항생제는 자발성 세균성 복막염의 발생 감소뿐만 아니라 생존율 향상에도 기여하는 것으로 보고되어 현재 주요 국제 가이드라인에서도 이러한 근거를 바탕으로 예방적 항생제 투여를 권고하고 있다.⁶⁻⁸

자발성 세균성 복막염 예방에 가장 먼저 효과가 입증된 약제는 퀴놀론계 항생제인 norfloxacin이다. 자발성 세균성 복막염에서 회복한 간경변증 환자를 대상으로 장기간 norfloxacin 400 mg/일 투여와 위약을 비교한 이중눈가림 무작위 대조시험에서 1년 동안 자발성 세균성 복막염 재발률은 norfloxacin군에서 20%로 위약군 68%에 비해 유의하게 감소하였으며, 특히 그람음성균에 의한 자발성 세균성 복막염 재발률은 3% 대 60%로 현저히 낮았다.⁹ 자발성 세균성 복막염의 2차 예방과 더불어 고위험군에서의 1차 예방과 관련된 연구들 또한 진행되었다. 복수 내 단백 농도가 1.5 g/dL 미만이면서 중증 간기능 저하, 신부전 또는 저나트륨혈증을 동반한 고위험 간경변증 환자를 대상으로 한 무작위 대조시험에서, norfloxacin 투여가 위약에 비해 자발성 세균성 복막염 발생을 유의하게 감소시키는 것뿐만 아니라 간신증후군 발생을 지연시키고 생존율을 향상시켰다.⁴ 추가적으로, Child-Pugh C등급의 진행성 간경변증 환자를 대상으로 장기간 norfloxacin 투여의 효과를 평가한 또 다른 대규모 무작위 대조시험에서, 전체 환자를 대상으로 한 분석에서는 6개월 사망률 감소가 통계적으로 유의하지 않았으나, 복수 단백 농도가 15 g/L

미만인 환자들만을 대상으로 한 하위군 분석에서는 사망률이 뚜렷하게 감소하는 결과가 확인되었다.¹⁰ 이러한 무작위 대조시험들은 장내 세균 전위가 빈번한 고위험 환자군에서 선택적 장내 세균 제거 전략이 병태생리적으로 타당함을 뒷받침하는 근거를 제공하였다.

Norfloxacin 외에도 ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), rifaximin 등 다양한 약제들의 자발성 세균성 복막염 예방 효과를 확인하는 연구들이 지속되어 왔다. 저단백 복수를 가진 간경변증 환자에서 주 1회 ciprofloxacin 투여는 위약 대비 자발성 세균성 복막염 발생을 유의하게 감소시켰고, 내약성 또한 우수하였다.¹¹ 이후 진행된 또 다른 다기관 무작위 대조시험에서 주 1회 ciprofloxacin 투여가 매일 norfloxacin 투여와 예방 효과 및 생존율 측면에서 비열등함이 제시되었다.¹² Rifaximin은 장내 세균총 조절 효과와 낮은 전신 흡수, 비교적 낮은 내성 유발 가능성 등을 이유로 자발성 세균성 복막염 예방에 대한 대안적 약제로 주목받아왔다. 자발성 세균성 복막염 과거력이 있는 간경변증 환자에서 6개월간의 예방적 rifaximin은 norfloxacin에 비해 자발성 세균성 복막염 재발률을 유의하게 낮추고(3.9% vs. 14.1%) 전체 사망률 또한 감소시키는 효과를 보였다.¹³ 그러나 최근 진행된 대규모 무작위 대조시험에서는 rifaximin군이 위약군에 비해 12개월 전체 생존율, 자발성 세균성 복막염을 포함한 간 관련 합병증의 발생률에서 유의한 개선을 보이지 않았고, 약제 순응도가 유지된 환자들에서만 간 관련 합병증의 누적 발생률이 감소하는 경향이 관찰되었다.⁵

자발성 세균성 복막염 예방과 관련된 여러 연구들이 존재하지만, 각 약제 간 직접 비교 연구가 부족하고, 연구 설계의 차이, 항생제 내성률의 변화 등으로 인해 기존 근거들은 이질성이 크다.¹⁴ 한 체계적 문헌고찰에서 norfloxacin의 위약 대비 자발성 세균성 복막염 예방 효과는 유지되나, 연구가 최근에 가까워질수록 예방 효과의 감소 및 지역적 내성 패턴에 따른 효과 변동 가능성을 지적하였다.¹⁵ 또 다른 체계적

문헌고찰에서는 norfloxacin과 기타 항생제의 예방 효과는 전체적으로 유사하며, 특히 rifaximin은 자발성 세균성 복막염의 재발 감소 효과가 더 우수하고 부작용도 적은 경향을 보여 norfloxacin의 대안으로 평가되었다.¹⁶ 최근 자발성 세균성 복막염 병원체 양상은 그람음성균 중심에서 그람양성균, 다제내성균 비중 증가로 변화해 왔으며, 장기간 퀴놀론제 사용을 통한 예방이 이러한 변화의 한 요인이 될 수 있다는 점이 우려되고 있다.¹⁷ 이러한 환경 변화는 과거 무작위 대조시험들에서 얻어진 근거가 현재의 임상 상황을 충분히 반영하지 못할 수 있음을 시사하므로, 근거 수준이 높은 무작위 대조시험 결과만을 대상으로 다양한 항생제 전략의 효과를 최신 기준으로 재평가하고 내성 시대에 적합한 예방 전략의 근거 수준을 명확히 하는 것이 필수적이다. 따라서 본 가이드라인 개정위원회에서는 최신 무작위 대조시험들을 포함하여 네트워크 메타분석을 수행함으로써, 자발성 세균성 복막염 발생 고위험군 환자에서 가장 효과적인 예방적 항생제 전략을 도출하고 권고안을 제시하고자 한다.

3. 근거 합성 결과

본 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석에는 총 27개의 무작위 대조시험이 포함되었으며, 이들 연구는 자발성 세균성 복막염의 1차 예방, 2차 예방 또는 두 가지가 혼합된 환자군을 대상으로 다양한 항생제 전략을 비교하였다(표 1). 포함된 중재는 norfloxacin, ciprofloxacin, TMP/SMX, rifaximin, rufloxacin, norfloxacin-rifaximin 병합 치료 그리고 위약이었다. 네트워크 구조는 초기 연구들에서 norfloxacin-위약 비교를 중심으로 형성되었으나, 최근 연구들에서는 rifaximin이 위약 및 norfloxacin과의 직접 비교를 통해 네트워크에서 중요한 축을 형성하고 있었으며, TMP/SMX 및 rufloxacin은 상대적으로 제한된 직접 비교 근거를 보였다(그림 1).

1) 전체 자발성 세균성 복막염 예방 및 사망률 감소 효과

네트워크 메타분석 결과 rifloxacin, TMP/SMX를 제외한 항생제 투여군에서 위약 대비 자발성 세균성 복막염 발생이 유의하게 적었다. 그중 norfloxacin, ciprofloxacin, rifaximin의 예방 효과가 가장 일관되게 나타났으며, 약제 간 상대적 우열에 대한 직접 비교 근거는 제한적이었다. 위약 대비 자발성 세균성 복막염의 위험비(risk ratio)를 비교하였을 때, norfloxacin과 rifaximin 병합 치료가 0.29 (95% confidence interval [CI], 0.12–0.70)로 가장 낮은 발생 위험을 보였다(그림 2). Rifaximin의 위험비는 0.32 (95% CI, 0.19–0.54)로 확인되었고, ciprofloxacin은 0.40 (95% CI, 0.18–0.88), norfloxacin은 0.55 (95% CI, 0.33–0.91)로 모두 위약 대비 자발성 세균성 복막염 발생이 적었다. TMP/SMX와 rifloxacin의 위험도는 각각 0.76 (95% CI, 0.20–2.94), 1.12 (95% CI, 0.33–3.87)로 위약과 유의한 차이가 없었다.

전체 사망률에 대한 분석 결과도 유사한 경향을 보였다. Norfloxacin과 rifaximin 병합 치료가 위약 대비 0.38 (95% CI, 0.16–0.86)의 위험비를 보였다. Rifaximin은 0.49 (95% CI, 0.32–0.76), norfloxacin은 0.68 (95% CI, 0.50–0.93)로 위약 대비 사망률이 낮은 것으로 나타났다. 그러나 norfloxacin과 rifaximin 병합 치료는 본 메타분석에 포함된 연구 중 1개의 연구에서만 다루어졌다는 한계점이 존재하여 해당 결과를 일반화하여 해석하는 것에는 주의가 필요하다. TMP/SMX와 rifloxacin의 위험비는 각각 0.50 (95% CI, 0.24–1.03), 1.17 (95% CI, 0.29–4.71)로 위약과 유의한 차이가 없었다.

2) 1차 예방에서의 효과

1차 예방(자발성 세균성 복막염 병력이 없는 고위험군 대상) 연구의 네트워크 구조는 위약, norfloxacin, ciprofloxacin, rifaximin을 중심으로 비교적 풍부한

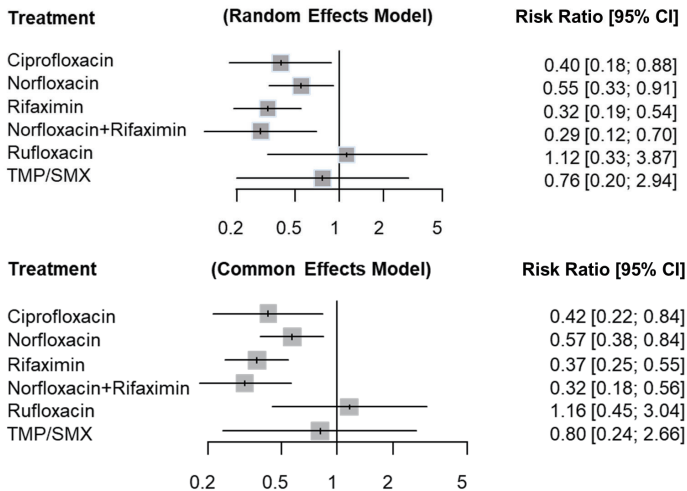
연결성을 보였으며(그림 3), 1차 예방 연구만을 대상으로 한 분석에서도 대부분의 항생제 투여군이 자발성 세균성 복막염 발생 또는 사망률이 유의하게 낮은 경향을 보였다. Norfloxacin, rifaximin군의 자발성 세균성 복막염 위험비는 각각 0.46 (95% CI, 0.26-0.84), 0.43 (95% CI, 0.24-0.76)이었으며, ciprofloxacin, TMP/SMX군은 각각 0.45 (95% CI, 0.15-1.33), 0.45 (95% CI, 0.03-7.89)였다(그림 4). 전체 사망률 분석에서 ciprofloxacin의 위험비만 0.50 (95% CI, 0.26-0.98)으로 위약 대비 유의하게 낮았고, norfloxacin, rifaximin은 각각 0.71 (95% CI, 0.50-1.02), 0.68 (95% CI, 0.36-1.25)로 확인되었다.

3) 2차 예방에서의 효과

2차 예방(자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자 대상) 연구의 네트워크 구조는 norfloxacin을 중심으로 rifaximin, rufloxacin, TMP/SMX 및 위약(placebo)이 연결되는 비교적 단순한 구조를 보였다(그림 3). 자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자를 대상으로 한 분석에서는 rifaximin의 예방 효과가 두드러졌다. 위약 대비 rifaximin의 자발성 세균성 복막염 위험비는 0.08 (95% CI, 0.02-0.29)로 유의하게 낮았고 norfloxacin, TMP/SMX은 각각 0.36 (95% CI, 0.14-0.90), 0.39 (95% CI, 0.02-6.41)였다(그림 4). 통계적으로 유의하지 않았으나 rifaximin군 사망률은 위약 대비 0.43 (95% CI, 0.16-1.13)이었으며 norfloxacin은 0.70 (95% CI, 0.30-1.66)으로 확인되었다.

종합적으로, 본 네트워크 메타분석 결과 rifaximin과 norfloxacin 투여군은 위약 대비 자발성 세균성 복막염 발생이 유의하게 낮았다. 특히 2차 예방에서는 rifaximin이 norfloxacin보다 낮은 자발성 세균성 복막염 위험비를 보였고, 두 약제 모두 통계적으로 유의한 예방 효과를 보여주었다. 전체 사망률 분석에서는

(A) Spontaneous bacterial peritonitis



(B) All-cause mortality

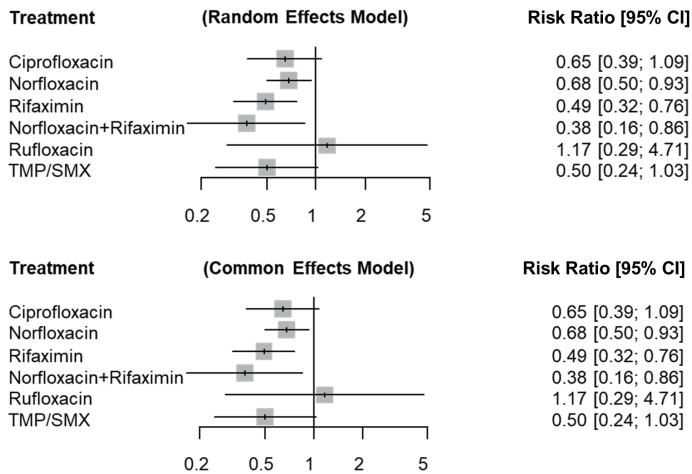
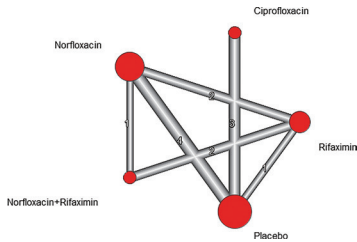
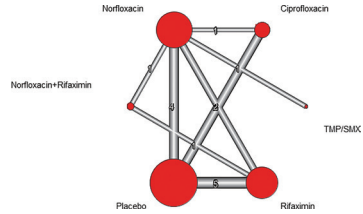


그림 2. Forest plot from the network meta-analysis comparing the effect of antibiotics versus placebo for (A) spontaneous bacterial peritonitis and (B) all-cause mortality. CI, confidence interval; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

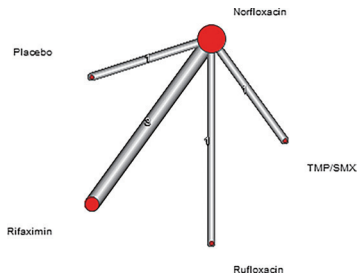
(A) Spontaneous bacterial peritonitis (primary)



(B) All-cause mortality (primary)



(C) Spontaneous bacterial peritonitis (secondary)



(D) All-cause mortality (secondary)

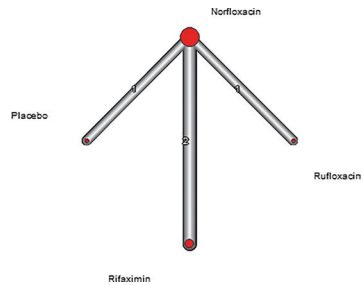
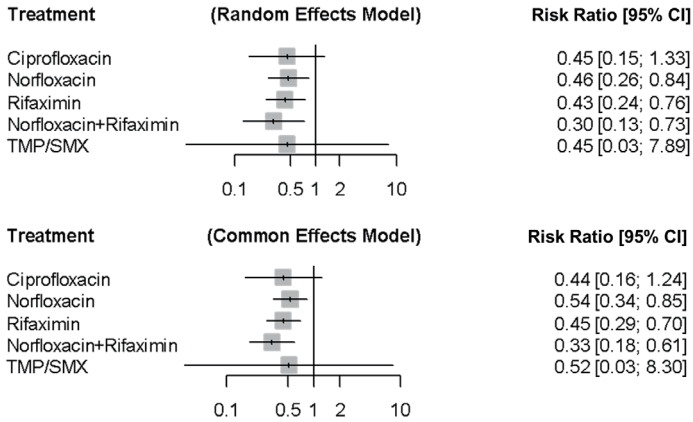
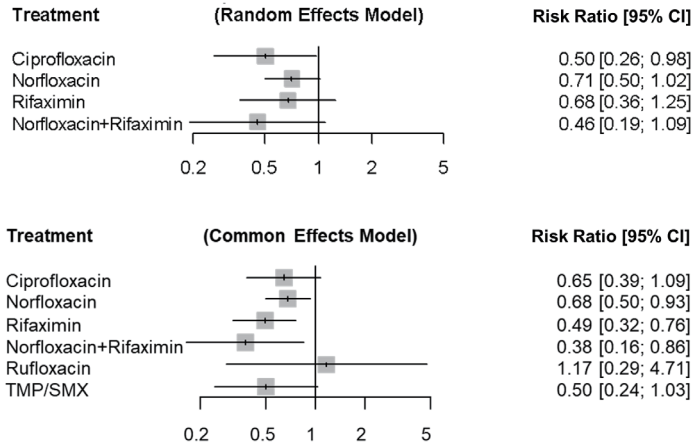


그림 3. Network plots of interventions included in the network meta-analysis by type of prevention. Node size reflects the number of trials evaluating each intervention, and line thickness represents the number of direct comparisons between intervention pairs. (A) Spontaneous bacterial peritonitis (primary). (B) All-cause mortality (primary). (C) Spontaneous bacterial peritonitis (secondary). (D) All-cause mortality (secondary). TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

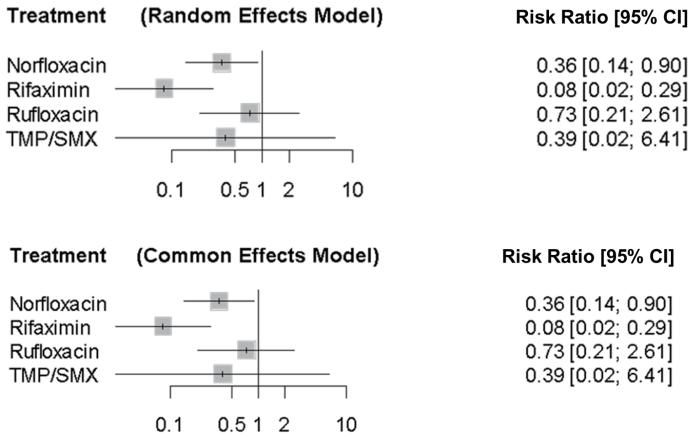
(A) Spontaneous bacterial peritonitis (primary)



(B) All-cause mortality (primary)



(C) Spontaneous bacterial peritonitis (secondary)



(D) All-cause mortality (secondary)

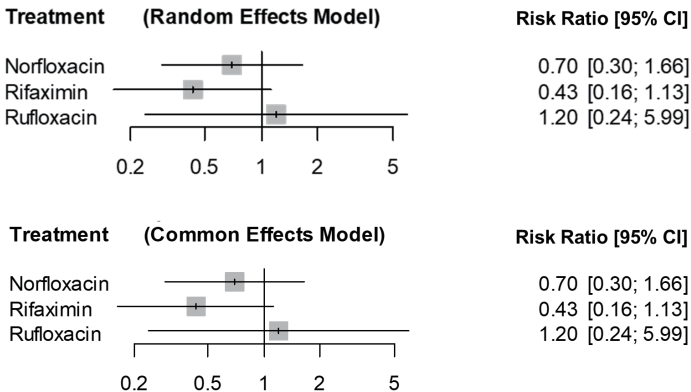


그림 4. Forest plot from the network meta-analysis comparing the effect of antibiotics versus placebo by type of prevention. (A) Spontaneous bacterial peritonitis (primary). (B) All-cause mortality (primary). (C) Spontaneous bacterial peritonitis (secondary). (D) All-cause mortality (secondary). CI, confidence interval; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

4. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

자발성 세균성 복막염은 복수를 동반한 간경변증 환자에서 가장 흔하고 치명적인 합병증이며, 발생 시 환자의 예후를 결정짓는 주요 합병증으로 분류된다. 따라서 자발성 세균성 복막염 발생을 예방하는 것은 간경변증 환자 관리의 필수적인 요소로 평가되며, 예방적 항생제 투여는 자발성 세균성 복막염 발생 감소뿐만 아니라 환자의 생존율 향상에도 기여하는 것으로 보고되었다. 본 네트워크 메타분석 결과, norfloxacin과 rifaximin 투여군은 위약 대비 자발성 세균성 복막염 위험비가 일관되게 낮았으며, 전체 사망률 또한 유의하게 낮았다. 이러한 치료적 이득은 자발성 세균성 복막염의 높은 이환율과 사망률을 감안할 때, 고위험군 환자의 관리에서 임상적 예후를 개선하는 데 중요한 근거로 작용한다.

2) 위해

항생제 예방요법은 장기간 투여가 필요하므로 약제 관련 이상반응과 항생제 내성 발생 위험이 중요한 위해 요소로 고려되어야 한다. 포함 연구들에서 위장관 증상(설사, 복통, 오심)이나 피부 발진 등 경증-중등도의 이상반응이 주로 보고되었으며, 중대한 약제 관련 이상반응은 드물었다. 그러나 장내 세균총 변화와 내성균주의 출현, *Clostridioides difficile* 감염 등 잠재적 위험은 연구에서 충분히 장기적으로 평가되지 않았고, 한국을 포함한 실제 임상 현장에서의 내성 양상을 완전히 반영하지 못한다는 한계가 있다. 자발성 세균성 복막염 예방을 위한 항생제 장기 투여는 항생제 관련 부작용 및 내성균 발생의 위험을 수반한다. 자발성 세균성 복막염 병원체 양상은 그람음성균 중심에서 그람양성균 및 다제내성균 비중 증가로 변화해 왔으며, 장기간 퀴놀론계 항생제 사용이 이러한 내성 증가의 한 요인이 될

수 있다는 우려가 있다. 이는 과거의 임상시험 근거가 현재의 임상 상황을 충분히 반영하지 못할 수 있음을 시사한다.

3) 이득과 위해의 저울질

고위험 간경변증 환자에서 자발성 세균성 복막염은 발생 시 사망률이 크게 증가하고, 이후 간기능 악화, 신부전, 간신증후군으로 이어질 수 있는 중대한 합병증이다. 본 메타분석 결과, norfloxacin과 rifaximin 투여군은 위약 대비 자발성 세균성 복막염 발생 및 전체 사망률이 유의하게 낮았다. 반면 보고된 약제 관련 이상반응은 대부분 조절 가능하거나 가역적이었으며, 중대한 이상반응은 상대적으로 드물었다. 장기적인 항생제 내성 문제는 중요한 우려 사항이지만, 자발성 세균성 복막염 발생 시의 높은 단기 사망률과 간기능 악화 위험을 고려할 때, 고위험 환자군에서는 이득이 위해를 상회하는 것으로 판단된다. 따라서 명확한 고위험인자를 가진 환자에서 norfloxacin 또는 rifaximin을 중심으로 한 예방요법을 권고하는 것은 임상적으로 정당화될 수 있다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

본 권고안은 복수를 동반한 간경변증 환자 중 자발성 세균성 복막염 발생 고위험군을 대상으로 하며, 이들은 자발성 세균성 복막염이라는 치명적인 합병증의 발생을 막고 생존을 연장하는 치료에 대한 기대와 선호도가 높다. 예방적 항생제 투여는 재발 및 생존율을 향상시키는 효과가 무작위 대조시험에서 확인되었으므로, 환자들은 잠재적인 부작용 위험을 감수하더라도 치료 효과가 기대되는 약제를 선호할 가능성이 높다. Rifaximin은 경구 투여가 가능하고 전신 흡수가 낮으며 부작용이 적은 경향을 보여, 장기적인 예방 치료를 위해 환자의 순응도 측면에서도 장점을 가진다.

5) 잠재적 자원의 영향

예방적 항생제 투여는 약제 비용을 발생시키지만, 상대적으로 가격이 저렴하여 장기간 예방요법에도 약제비 부담이 크지 않은 편이다. 또한 자발성 세균성 복막염 발생 시 필요한 응급 입원 및 합병증 치료 비용을 절감하여 장기적으로는 의료 자원 활용에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. Norfloxacin, rifaximin 등은 경구 투여가 가능하여 외래 중심 관리가 가능하고, 이는 입원 기반 치료에 비해 현실적 접근성이 높은 편이다. 따라서 예방적 항생제 투여는 고위험군 환자 관리의 비용 효과성을 높이는 요소로 평가된다.

6) 실행 관련: 장애 요인

실제 임상에서는 자발성 세균성 복막염 예방 대상 고위험군에 대한 인식과 선별이 일정하지 않아, 예방요법이 필요한 환자에게 충분히 적용되지 못하는 경우가 있다. 복수 단백 농도 측정이 일관되게 시행되지 않거나, Child-Pugh C등급, 신부전, 저나트륨혈증 등의 고위험인자를 진료 과정에서 체계적으로 평가하지 못할 경우 적절한 대상 선정이 어려워진다. 장기간 항생제 처방에 대한 내성 우려로 인해 일부 의료진이 예방요법 적용을 기피하는 점, 국내에서 norfloxacin의 처방이 어려운 점, 입원 중 시작된 예방요법이 퇴원 후 외래에서 중단되는 경우도 중요한 장애 요인이다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

Norfloxacin과 rifaximin 등은 경구 투여가 가능하여 외래 기반의 지속적인 관리가 용이하다는 점은 치료 적용의 중요한 촉진 요인이며, 예방적 항생제가 자발성 세균성 복막염 발생률과 전체 사망률을 유의하게 감소시키는 근거가 있으므로 이를 제시할 경우 의료진의 권고 및 환자의 수용도가 높다. 복수천자 및 복수 분석과 자발성 세균성 복막염 관리에 익숙한 의료기관에서는 자발성 세균성 복막염 고위험군

선별과 예방요법 적용에 대한 경험이 축적되어 있어 권고안 도입에 유리하다. 또한 rifaximin은 간성뇌증 예방 목적으로 이미 널리 사용되고 있어, 일부 환자에서는 추가적인 약제 변경 없이 자발성 세균성 복막염 예방 효과를 동시에 기대할 수 있다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조연/도구

권고안 실행을 위해서는 복수 내 단백 함량 1.5 g/dL 이하이면서 심한 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자, 또는 자발성 세균성 복막염에서 회복한 환자를 고위험군으로 명확히 선별하여 rifaximin 또는 norfloxacin 투여를 고려하도록 해야 한다. 고위험군으로 확인될 경우 이를 자동으로 표시하는 전자의무기록 기반 알림 시스템을 도입하는 것 또한 도움이 될 수 있다. 약제 선택, 용량, 투여 기간을 정리한 표준 진료 알고리즘을 구축하고 간호사, 약사와 연계한 복약 지도 및 환자 복약 순응도 강화 프로그램 등을 고려할 수 있다.

9) 다양한 대안

자발성 세균성 복막염 예방과 관련하여 norfloxacin과 rifaximin이 핵심 약제로 제시되지만, TMP/SMX, ciprofloxacin 등도 일부 연구에서 예방 효과를 보였다. 약제 선택 시에는 환자의 과거 약제 노출, 지역 및 병원 내 내성 양상, 약제 알레르기, 비용 등을 종합적으로 고려하여 대안을 선택할 수 있다. 또한 항생제 예방요법 외에도 알부민 보충, 저염식 등 자발성 세균성 복막염 위험을 낮추기 위한 보조 전략이 중요하다. 반복적인 입원과 복수천자가 필요한 환자에서는 간이식 등 보다 근본적인 치료 방법이 자발성 세균성 복막염 예방과 전반적 예후 개선에 기여할 수 있으므로, 다학제적 접근을 통해 다양한 대안을 논의하는 것이 필요하다.

10) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

본 가이드라인 개정위원회는 자발성 세균성 복막염 발생 고위험군 환자에게 가장 효과적인 예방 전략을 제시하기 위해 최신 무작위 대조시험들을 종합하여 네트워크 메타분석을 수행하였다. 근거 수준이 높은 무작위 대조시험 결과만을 대상으로 항생제 전략의 효과와 안전성을 재평가하고, 내성 시대에 적합한 예방 전략의 근거 수준을 명확히 하는 과정이 필수적이었다. 특히 연구 결과 해석 시, norfloxacin과 rifaximin 병합 치료와 같이 단일 연구에 기반한 결과나 세분화된 분석에서 통계적 검정력이 낮아진 결과에 대해서는 해석에 주의를 기울여 최종 권고안을 도출하였다.

5. 부록

1) 검색식

PubMed

- #1 "Liver Cirrhosis"[Mesh]
- #2 "liver cirrhosis"[tiab]
- #3 "hepatic cirrhosis"[tiab]
- #4 cirrhosi*[tiab] OR cirrhotic[tiab]
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

- #6 "Peritonitis, Bacterial"[Mesh]
- #7 "spontaneous bacterial peritonitis"[tiab]
- #8 "spontaneous bacterial peritonitides"[tiab]
- #9 SBP[tiab]
- #10 "bacterial peritonitis"[tiab] AND (spontaneous[tiab] OR idiopathic[tiab])
- #11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

- #12 "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]
- #13 antibiotic*[tiab]
- #14 norfloxacin[tiab] OR ciprofloxacin[tiab] OR ofloxacin[tiab] OR levofloxacin[tiab]
- #15 "trimethoprim sulfamethoxazole"[tiab] OR "co trimoxazole"[tiab] OR "co-trimoxazole"[tiab]
- #16 rifaximin[tiab]

#17 quinolone*[tiab] OR fluoroquinolone*[tiab]

#18 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 prophylax*[tiab] OR prevent*[tiab] OR "primary prophylaxis"[tiab] OR "secondary prophylaxis"[tiab]

#20 #5 AND #11 AND #18 AND #19

#21 randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomly[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR "controlled clinical trial"[pt]

#22 #20 AND #21

#23 #22 AND Filters: English, Humans

Embase

#1 'liver cirrhosis'/exp

#2 'liver cirrhosis':ti,ab,kw

#3 'hepatic cirrhosis':ti,ab,kw

#4 cirrhosi*:ti,ab,kw OR cirrhotic:ti,ab,kw

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 'bacterial peritonitis'/exp

#7 'spontaneous bacterial peritonitis':ti,ab,kw

#8 'spontaneous bacterial peritonitides':ti,ab,kw

#9 'SBP':ti,ab,kw

#10 'bacterial peritonitis':ti,ab,kw AND (spontaneous:ti,ab,kw OR idiopathic:ti,ab,kw)

#11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 'antibacterial agent'/exp OR 'antiinfective agent'/exp

#13 antibiotic*:ti,ab,kw

#14 norfloxacin:ti,ab,kw OR ciprofloxacin:ti,ab,kw OR ofloxacin:ti,ab,kw OR levofloxacin:ti,ab,kw

#15 'trimethoprim sulfamethoxazole':ti,ab,kw OR 'co trimoxazole':ti,ab,kw OR 'co-trimoxazole':ti,ab,kw

#16 rifaximin:ti,ab,kw

#17 quinolone*:ti,ab,kw OR fluoroquinolone*:ti,ab,kw

#18 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 prophylax*:ti,ab,kw OR prevent*:ti,ab,kw OR 'primary prophylaxis':ti,ab,kw OR 'secondary prophylaxis':ti,ab,kw

#20 #5 AND #11 AND #18 AND #19

#21 'randomized controlled trial'/exp OR randomized:ti,ab,kw OR randomly:ti,ab,kw OR placebo:ti,ab,kw OR 'clinical trial'/exp

#22 'animal'/exp NOT 'human'/exp

#23 #20 AND #21 NOT #22

#23 AND [english]/lim AND [humans]/lim

#34 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane library

#1 MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees

#2 ("liver cirrhosis"):ti,ab,kw

#3 ("hepatic cirrhosis"):ti,ab,kw

#4 (cirrhosi* OR cirrhotic):ti,ab,kw

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 MeSH descriptor: [Peritonitis] explode all trees

#7 ("spontaneous bacterial peritonitis"):ti,ab,kw

#8 ("spontaneous bacterial peritonitides"):ti,ab,kw

#9 ("SBP"):ti,ab,kw

#10 ("bacterial peritonitis"):ti,ab,kw AND (spontaneous:ti,ab,kw OR idiopathic:ti,ab,kw)

#11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees

#13 (antibiotic*):ti,ab,kw

#14 (norfloxacin OR ciprofloxacin OR ofloxacin OR levofloxacin):ti,ab,kw

#15 ("trimethoprim sulfamethoxazole" OR "co trimoxazole" OR "co-trimoxazole"):ti,ab,kw

#16 (rifaximin):ti,ab,kw

#17 (quinolone* OR fluoroquinolone*):ti,ab,kw

#18 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 (prophylax* OR prevent* OR "primary prophylaxis" OR "secondary prophylaxis"):ti,ab,kw

#20 #5 AND #11 AND #18 AND #19

#21 #20 in Trials \

#22 #21 AND Filters: English

Web of Science

- #1 "liver cirrhosis" (Topic)
- #2 "hepatic cirrhosis" (Topic)
- #3 (cirrhosi* OR cirrhotic) (Topic)
- #4 #1 OR #2 OR #3

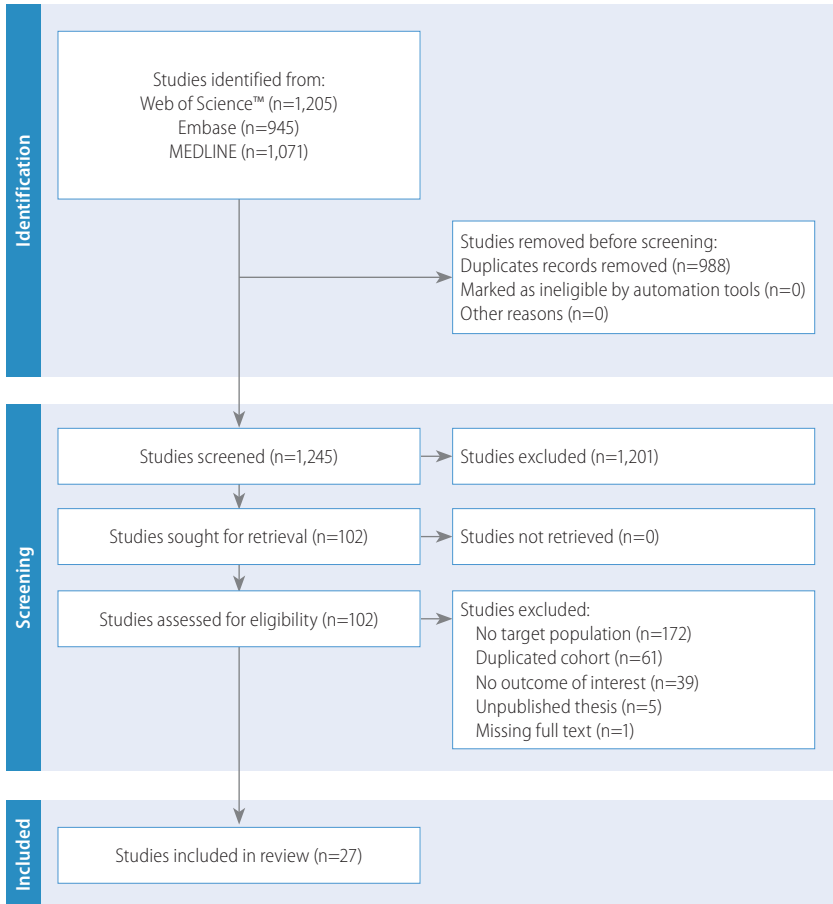
- #5 "spontaneous bacterial peritonitis" (Topic)
- #6 "spontaneous bacterial peritonitides" (Topic)
- #7 "SBP" (Topic)
- #8 "bacterial peritonitis" (Topic) AND (spontaneous OR idiopathic)
- #9 #5 OR #6 OR #7 OR #8

- #10 antibiotic* (Topic)
- #11 (norfloxacin OR ciprofloxacin OR ofloxacin OR levofloxacin) (Topic)
- #12 ("trimethoprim sulfamethoxazole" OR "co trimoxazole" OR "co-trimoxazole") (Topic)
- #13 rifaximin (Topic)
- #14 (quinolone* OR fluoroquinolone*) (Topic)
- #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

- #16 prophylax* OR prevent* OR "primary prophylaxis" OR "secondary prophylaxis" (Topic)

- #17 #4 AND #9 AND #15 AND #16
- #18 #17 AND (randomized OR random* OR placebo OR trial
- #19 #18 AND English (Language)

2) 문헌 선정 흐름도



3) 선택 문헌 특성표

표 1. Summary of studies included in the systematic review and meta-analysis

Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Ginés et al. ⁹	1990	Spain	RCT	Multicenter	Secondary	Norfloxacin (40) vs. placebo (40)	Cirrhotic patients who had recovered from an episode of SBP
Soriano et al. ¹⁸	1991	Spain	RCT	Single center	Primary, mainly	Norfloxacin (32) vs. control (31)	Sixty-three cirrhotic patients consecutively admitted to the hospital with ascites and <1.5 g/dL (15 g/L) of total protein concentration in ascitic fluid were included in the study
Rolachon et al. ¹¹	1995	France	RCT	Single center	Primary, mainly	Ciprofloxacin (28) vs. placebo (32)	All had clinically detectable ascites at the time of inclusion. Protein concentration in ascitic fluid was 15 g/L or below.
Novella et al. ¹⁹	1997	Spain	RCT	Multicenter	Primary	Norfloxacin, group 1 (56) vs. norfloxacin, group 2 (53)	One hundred nine cirrhotic patients with ascites and ascitic fluid total protein levels of ≤ 1 g/dL and/or serum bilirubin levels of >2.5 mg/dL hospitalized between January 1992 and September 1993 were prospectively included
Grangé et al. ²⁰	1998	France	RCT	Multicenter	Primary	Norfloxacin (53) vs. placebo (54)	One hundred and seven cirrhotic patients admitted to hospital with low-protein ascites (<15 g/L) were included in a multicenter double-blind, placebo-controlled study. The patients had no history of infection since the diagnosis of cirrhosis and no active infection

표 1. (계속)

Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Bauer et al. ²¹	2002	Spain	RCT	Multicenter	Secondary	Norfloxacin (40) vs. rifloxacin (39)	All hospitalized patients with liver cirrhosis diagnosed by liver biopsy and/or clinical, laboratory, and imaging studies recovering from an episode of SBP were screened over a period of 2 years
Alvarez et al. ²²	2005	Brazil	RCT	Multicenter	Both	Norfloxacin (32) vs. TMP/SMX (25)	The criteria for patient inclusion were 1) previous episode of SBP or 2) total protein in the ascitic fluid below or equal to 1 g/dL and/or total serum bilirubin above or equal to 2.5 mg/dL
Sandhu et al. ²³	2005	India	RCT	Single center	Both	Norfloxacin, low ascitic fluid protein, no past SBP (21) vs. norfloxacin, past SBP (27) vs. norfloxacin/cisapride, low ascitic fluid protein, no past SBP (21) vs. norfloxacin/cisapride, past SBP (25)	Consecutive patients with cirrhosis of the liver who were at high risk of developing SBP were included in the study. A high-risk patient was defined as: 1) a liver cirrhosis patient who has recovered from ≥ 1 episode of SBP in the past and is not on any prophylactic antibiotic therapy, or 2) a liver cirrhosis patient with low ascitic fluid protein (≤ 1 g/dL) in the absence of SBP in the past

표 1. (계속)

Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Fernández et al. ⁴	2007	Spain	RCT	Multicenter	Primary	Norfloxacin (35) vs. placebo (33)	Criteria for inclusion were as follows: 1) age 18-80 years; 2) protein levels in ascitic fluid of less than 15 g/L; 3) impaired renal function (serum creatinine level \geq 1.2 mg/dL, BUN \geq 25 mg/dL, or serum sodium level \leq 130 mEq/L) or severe liver failure (Child-Pugh score \geq 9 points with serum bilirubin level \geq 3 mg/dL)
Terg et al. ²⁴	2008	Argentina	RCT	Multicenter	Primary	Ciprofloxacin (50) vs. placebo (50)	Inclusion criteria were age $>$ 18 and $<$ 80 years, total protein in ascitic fluid $<$ 1.5 g/dL, and ability to give written informed consent
Pande et al. ²⁵	2012	India	RCT	Single center	Both	Norfloxacin + probiotics (55) vs. Norfloxacin + placebo (55)	Patients with any of the following risk factors were included: 1) ascites with ascitic fluid protein concentration \leq 1 g/dL; 2) serum bilirubin \geq 2.5 mg/dL; or 3) any past documented or ongoing episode of SBP
Tellez-Ávila et al. ²⁶	2014	Mexico	RCT	Single center	Primary	Ciprofloxacin (49) vs. placebo (46)	One hundred and seventy-seven patients with cirrhosis of the liver and ascites were screened

표 1. (계속)

Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Lontos et al. ²⁷	2014	Australia	RCT	Multicenter	Both	Norfloxacin (40) vs. TMP/SMX (40)	Cirrhotic patients, including both inpatients and outpatients, with ascites at high risk for SBP from two centers in Melbourne, Australia during a 5-month period from April to September, 2005 were enrolled in this study. A high risk of SBP was defined as a presence of at least one of the following factors: 1) a history of SBP; 2) ascitic protein concentration of <15 g/L; or 3) serum bilirubin of >43 μmol/L
Mostafa et al. ²⁸	2015	Egypt	RCT	Single center	Secondary	Rifaximin (40) vs. norfloxacin (30)	In this prospective study, 85 patients with cirrhosis and ascites who had at least one previous episode of SBP were recruited from the National liver Institute, Menoufiya University, Shebin El-Kom, Egypt
Assem et al. ²⁹	2016	Egypt, Saudi Arabia	RCT	Multicenter	Primary	Norfloxacin (78) vs. rifaximin (82) vs. norfloxacin + rifaximin (79)	Cirrhotic patients with high SAAG (≥1.1) ascites, protein level in ascitic fluid less than 1.5 g/dL with advanced liver disease (Child-Pugh score >9 points with serum bilirubin level >3 mg/dL or renal impairment (serum creatinine level >1.2 mg/dL, blood urea nitrogen level >25 mg/dL, or serum sodium level <130 mEq/L)
Eifert et al. ¹³	2016	Egypt	RCT	Single center	Secondary	Rifaximin (131) vs. norfloxacin (131)	Cirrhotic patients with ascites and a previous episode of SBP

표 1. (계속)

Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Kimer et al. ³⁰	2017	Denmark	RCT	Multicenter	Primary	Rifaximin (36) vs. placebo (18)	Diagnosis of cirrhosis verified by clinical, biochemical, and ultrasound findings; presence of clinical or ultrasound-verified ascites within the last 3 months; age between 18 and 80 years; and portal hypertension with a hepatic venous pressure gradient of 10 mm Hg or higher
Moreau et al. ¹⁰	2018	France	RCT	Multicenter	Primary, mainly	Norfloxacin (144) vs. placebo (147)	Patients who were older than 18 years, had Child-Pugh class C cirrhosis (indicating advanced liver disease), and had not received fluoroquinolones within the past month
Yim et al. ¹²	2018	Korea	RCT	Multicenter	Both	Norfloxacin (62) vs. ciprofloxacin (62)	1) liver cirrhosis patients with ascites; 2) aged 20–75 years; 3) ascitic polymorphonucleated cell count <250/mm ³ ; and 4) ascitic protein ≤ 1.5 g/dL or history of SBP
Praharaj et al. ³¹	2022	India	RCT	Single center	Primary Secondary	Rifaximin – primary (28) vs. norfloxacin – primary (29) Rifaximin – secondary (26) vs. norfloxacin – secondary (33)	Cirrhosis with ascites, with or without prior SBP, who were admitted or on follow-up in a tertiary care teaching hospital with a specialized liver unit

표 1. (계속)

Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Pala et al. ³²	2024	India	RCT	Single center	Both	Norfloxacin (33) vs. rifaximin (33)	All patients over 18 years of age and fulfilling the inclusion criteria, which required patients to have ascitic fluid total protein levels below 1.5 g/dL and meet at least one of the following criteria: Child-Pugh score above 9 and serum bilirubin levels above 3 mg/dL, serum creatinine levels above 1.2 mg/dL, BUN levels above 25 mg/dL, or serum sodium levels below 130 mEq/L
Zaman et al. ³³	2024	Pakistan	RCT	Single center	Primary	Rifaximin (38) vs. rifaximin + fluoroquinolone (38)	Hepatitis C virus-related decompensated chronic liver disease and ascites
Elfors et al. ³⁴	2024	Egypt	RCT	Single center	Both	Rifaximin (40) vs. ciprofloxacin (40)	
Thévenot et al. ⁵	2025	France	RCT	Multicenter	Primary	Placebo (80) vs. rifaximin (72)	Severe cirrhosis and grade 2 or 3 ascites and ascites protein level <15 g/L
Flamm et al. ³⁵	2018	U S A , Canada , Russia	RCT	Multicenter	Primary	Rifaximin (140) vs. placebo (159)	

표 1. (계속)



Study	Publication year	Country	Study Design	Center	Type of prophylaxis	Arm (N)	Inclusion criteria
Zeng et al. ³⁶	2021	China	RCT	Multicenter	Primary, mainly	Placebo (98) vs. rifaximin (97)	Age ranging from 18 to 75, with a clinical diagnosis of decompensated liver cirrhosis on the basis of typical clinical manifestations, laboratory tests, imaging appearances and/or representative pathology results of liver biopsy
Bajaj et al. ³⁷	2023	USA, Russia	RCT	Multicenter	Primary	Rifaximin_IR40 (78) vs. rifaximin_IR80 (91) vs. rifaximin_SER40 (84) vs. rifaximin_SER80 (89) vs. rifaximin_IR_SER (80) vs. placebo (94)	Patients aged ≥ 18 years with cirrhosis, Model for End-stage Liver Disease with sodium (MELD-Na) score ≥ 12 , and documented ascites (imaging or physical exam) and no history of esophageal variceal bleeding, SBP (>250 polymorphonuclear cells/mm ³ and/or positive monomicrobial culture in ascites fluid), renal failure with ascites (increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL to >1.5 mg/dL), or development of medically refractory ascites

RCT, randomized controlled trial; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; BUN, blood urea nitrogen SAAG, serum-ascites albumin gradient.

4) 비뚤림 위험도

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Gines P 1990	-	+	+	+	-	-
Soriano G 1991	-	+	+	+	-	-
Rolachon A 1995	-	+	+	+	-	-
Novella M 1997	-	-	+	+	-	-
Grange JD 1998	-	+	+	+	-	-
Bauer TM 2002	-	-	+	-	-	-
Alvarez RF 2005	-	-	+	-	-	-
Sandhu BS 2004	-	-	+	+	-	-
Fernandez J 2007	-	-	+	+	-	-
Terg R 2008	-	+	+	+	-	-
Pande C 2012	-	+	+	+	-	-
Télléz-Ávila F 2014	-	+	+	+	-	-
Lontos S 2014	-	-	+	-	-	-
Mostafa TM 2015	-	-	-	-	-	-
Assem M 2016	-	-	-	-	-	-
Elfert A 2016	-	-	+	-	-	-
Kimer N 2017	-	+	+	+	-	-
Moreau R 2018	-	+	+	+	-	-
Yim HJ 2018	-	-	+	-	-	-
Praharaj DL 2022	-	-	+	-	-	-
Pala S 2024	-	-	-	-	-	-
Zaman T 2024	-	-	-	-	-	-
Elfors MA 2024	-	-	-	-	-	-
Thévenot, T 2025	-	+	+	+	-	-
Flamm, S 2018	-	+	+	+	-	-
Zeng X 2021	-	-	-	-	-	-
Bajaj JS 2023	-	+	+	+	-	-

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Some concerns
 Low

5) GRADE 근거 수준표

Question: What effect does each antibiotic have, compared with placebo, in preventing spontaneous bacterial peritonitis and all-cause mortality in patients with liver cirrhosis?

No. of studies	Study design	Certainty assessment				No. of patients	Effect Relative (95% CI)	Certainty	Importance	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision					Other considerations
Rifaximin vs. Placebo Spontaneous bacterial peritonitis										
12	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	73/746 (9.8%)	92/783 (11.6%)	Rate ratio 0.32 (0.19 to 0.54) ⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
All-cause mortality										
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	51/442 (11.5%)	94/531 (17.7%)	Rate ratio 0.49 (0.32 to 0.76) ⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Norfloxacin vs. Placebo Spontaneous bacterial peritonitis										
15	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	117/813 (14.4%)	92/783 (11.6%)	Rate ratio 0.55 (0.33 to 0.91) ⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
All-cause mortality										
13	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	136/750 (18.1%)	94/531 (17.7%)	Rate ratio 0.68 (0.50 to 0.93) ⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Ciprofloxacin vs. Placebo Spontaneous bacterial peritonitis										
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	17/229 (7.4%)	92/783 (11.6%)	Rate ratio 0.40 (0.18 to 0.88) ⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
All-cause mortality										
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	25/229 (10.9%)	94/531 (17.7%)	Rate ratio 0.65 (0.39 to 1.09) ⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT

No. of studies	Certainty assessment					No. of patients		Effect		Importance	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TMP/SMX	Placebo	Relative (95% CI)		Certainty
TMP/SMX vs. Placebo Spontaneous bacterial peritonitis											
2	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	6/65 (9.2%)	92/793 (11.6%)	Rate ratio 0.76 (0.20 to 2.94)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
All-cause mortality											
2	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	12/65 (18.5)	94/531 (17.7%)	Rate ratio 0.50 (0.24 to 1.03)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT

CI, confidence interval; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

참고문헌

1. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.
2. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:337-346.
3. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197-209.
4. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
5. Thévenot T, Elkrief L, Bureau C, Bardou-Jacquet E, Rosa I, Nguyen-Khac E, et al. Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2025;83:1320-1327.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
7. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-1048.
8. Singh V, De A, Mehtani R, Angeli P, Maiwall R, Satapathy S, et al. Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. *Hepatol Int* 2023;17:792-826.
9. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-724.
10. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;155:1816-1827.e9.
11. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22(4 Pt 1):1171-1174.
12. Yim HJ, Suh SJ, Jung YK, Yim SY, Seo YS, Lee YR, et al. Daily norfloxacin vs. weekly ciprofloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1167-1176.
13. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1450-1454.
14. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Wilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Antibiotic

- prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD013125.
15. Mücke MM, Mücke VT, Graf C, Schwarzkopf KM, Ferstl PG, Fernandez J, et al. Efficacy of norfloxacin prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00223.
 16. Song S, Yang Y, Geng C, Tang Z, Wang C, Li X. Norfloxacin versus alternative antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacteria peritonitis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2023;23:557.
 17. Mücke MM, Mayer A, Kessel J, Mücke VT, Bon D, Schwarzkopf K, et al. Quinolone and multidrug resistance predicts failure of antibiotic prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 2020;70:1916-1924.
 18. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-481.
 19. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-536.
 20. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-436.
 21. Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356-1361.
 22. Alvarez RF, Mattos AA, Corrêa EB, Cotrim HP, Nascimento TV. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2005;42:256-262.
 23. Sandhu BS, Gupta R, Sharma J, Singh J, Murthy NS, Sarin SK. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:599-605.
 24. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-779.
 25. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:831-839.
 26. Téllez-Ávila F, Sifuentes-Osornio J, Barbero-Becerra V, Franco-Guzmán A, Ruiz-Cordero R, Alfaro-Lara R, et al. Primary prophylaxis with ciprofloxacin in cirrhotic patients with ascites: a randomized, double blind study. *Ann Hepatol* 2014;13:65-74.
 27. Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014;15:260-267.

28. Mostafa T, Badra G, Abdallah M. The efficacy and the immunomodulatory effect of rifaximin in prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic Egyptian patients. *Turk J Gastroenterol* 2015;26:163-169.
29. Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashed M, Elemam S, Khodeer S, Hamed W, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int* 2016;10:377-385.
30. Kimer N, Pedersen JS, Busk TM, Gluud LL, Hobolth L, Krag A, et al. Rifaximin has no effect on hemodynamics in decompensated cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2017;65:592-603.
31. Praharaaj DL, Premkumar M, Roy A, Verma N, Taneja S, Duseja A, et al. Rifaximin vs. norfloxacin for spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis: a randomized controlled trial. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:336-342.
32. Pala S, Doke P, Maindad D. Norfloxacin versus rifaximin for spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis: a randomized controlled trial. *JKIMSU* 2024;13:112-122.
33. Zaman T, Ahmed Attari MB, Ahmad A, Butt MA, Fayyaz K, Zubair SA. Comparison of rifaximin alone and with quinolones in the primary prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated chronic liver disease. *Cureus* 2024;16:e55251.
34. Elfors MA, Naguib AM. Rifaximin as a prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in comparison with ciprofloxacin. *Al-Azhar Intern Med J* 2024;5:22.
35. Flamm SL, Mullen KD, Heimanson Z, Sanyal AJ. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Ther Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818800307.
36. Zeng X, Sheng X, Wang PQ, Xin HG, Guo YB, Lin Y, et al. Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2021;15:155-165.
37. Bajaj JS, Hassanein TI, Pyrsopoulos NT, Sanyal AJ, Rahimi RS, Heimanson Z, et al. Dosing of rifaximin soluble solid dispersion tablets in adults with cirrhosis: 2 randomized, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:723-731. e9.

별첨 9.

핵심질문 6 간경변증 환자에서 소변 NGAL 검사는 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군을 감별하고 예후를 예측하는 데 유용한가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	간경변증 환자
중재(Intervention)	소변 NGAL 검사
비교 대상(Comparison)	해당 없음
결과(Outcome)	급성 세뇨관 괴사, 간신증후군, 생존율, 급성신손상의 회복
연구 설계(Study design)	전향 및 후향 코호트 연구
대상 사용자(Target)	간경변증 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

1. 권고문

급성신손상을 조기 진단하고 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군을 감별하는 데에 혈청 Cystain C, 소변 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)과 같은 신손상 관련 바이오마커검사가 도움이 된다. (B1)

2. 배경

간신증후군은 간경변증 환자에서 가장 심각한 형태의 급성신손상으로 유효 동맥혈류량 감소 및 신동맥의 강한 수축으로 인하여 유효 혈류량의 보충에도 불구하고 회복되지 않는 상태를 말한다. 간신증후군의 적절한 치료를 위해서는 전신성(pre-renal) 신손상 또는 급성 세뇨관 괴사(acute tubular necrosis, ATN) 등

다른 형태의 급성신손상과의 감별이 필요한데 특히, 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군은 뚜렷한 진단 지표가 부족하고 종종 기능적 원인과 구조적 원인의 특징을 동시에 보이는 경우가 있어 감별이 어렵다.

따라서 이러한 급성신손상의 형태를 감별하고자 다양한 바이오마커가 개발되고 평가되었으며, 이 중 소변으로 측정된 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)이 가장 많이 연구된 바이오마커이다.

이번 체계적 문헌고찰과 메타분석에서는 급성 세뇨관 괴사와 급성 세뇨관 괴사가 아닌 다른 급성신손상(non-ATN)과의 감별을 위한 소변 NGAL의 유용성에 대한 평가를 위하여 20개의 원저 연구를 선별하여 분석에 이용하였고, 급성신손상을 동반한 간경변증 환자의 28일 사망률 예측과 관련하여 2개의 원저 연구, 90일 사망률 예측과 관련하여 7개의 원저 연구, 급성신손상 호전 예측과 관련하여 3개의 원저 연구를 각각의 분석에 포함하였다

3. 근거 합성 결과

체계적 문헌고찰과 메타분석에는 표와 같이 22개의 연구가 포함되었다(표 1).

1) 급성 세뇨관 괴사 감별

메타분석에서 소변 NGAL이 급성신손상의 원인이 급성 세뇨관 괴사에 의한 것인지 아닌지를 감별하는 정도를 분석하였다. 진단 오즈비(DOR)에 대한 결과, 무작위 효과 모형(Random effects model)을 적용하였을 때 통합 오즈비는 23.07 (95% CI, 9.67-55.08)로 매우 높게 나타났다(그림 1). 이는 소변 NGAL 수치가 급성 세뇨관 괴사 환자군에서 유의하게 높게 측정되었다. 다만, 포함된 연구들 사이에 상당한 이질성($I^2=71.1\%$)이 관찰되었다. 추가로 정확도를 나타내는 AUC (area under the

curve) 값을 분석한 결과, 무작위 효과 모형 기준 통합 AUC는 0.86 (95% CI, 0.82-0.91)으로 우수한 진단능력을 보였다(그림 2). 이는 소변 NGAL이 간경변증 환자에서 급성 세뇨관 괴사와 다른 원인의 급성신손상을 구별하는 데 있어 신뢰할 수 있는 바이오마커임을 보여준다. 다만, 이 분석에서도 연구 간 높은 이질성($I^2=83.4%$)이 확인되어 결과 해석 시 고려가 필요하다.

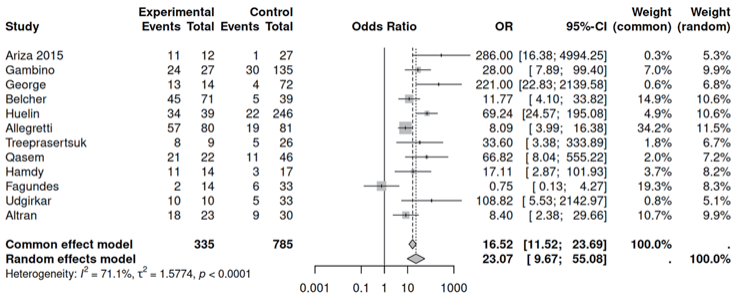


그림 1. Forest plot of the diagnostic odds ratio (OR) of urine NGAL for differentiating acute tubular necrosis (ATN) from non-ATN in cirrhosis. CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

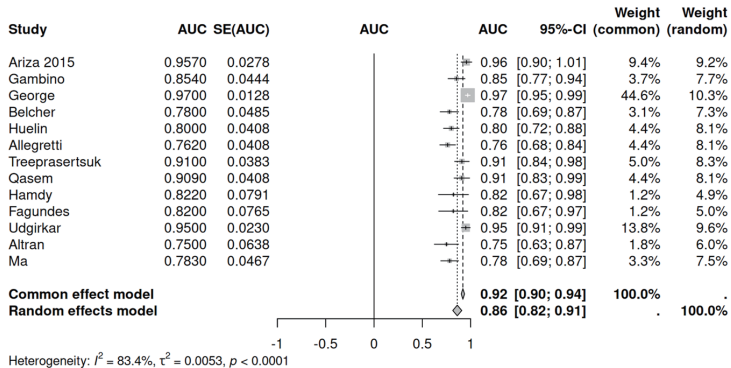


그림 2. Forest plot of the diagnostic area under the receiver operating characteristic (AUC) curve of urine NGAL for differentiating acute tubular necrosis (ATN) from non-ATN in cirrhosis. SE, 약어플이; CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

2) 간신증후군 감별

소변 NGAL은 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군을 감별하는 데에도 우수한 진단능력을 보였다. 3개 연구를 종합한 무작위 효과 모형(random effects model) 분석에서 통합 오즈비(OR)는 25.49 (95% CI, 8.59-75.63)로 나타나, 소변 NGAL이 두 질환을 구분하는 유용한 바이오마커임을 시사한다(그림 3). 또한, 연구 간 이질성($I^2=0.0\%$)이 없어 분석 결과의 일관성과 신뢰도가 높은 것으로 판단된다.

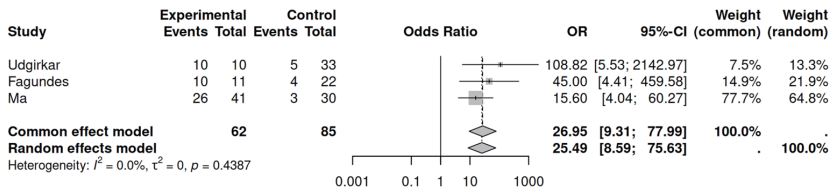


그림 3. Forest plot of the diagnostic odds ratio (OR) of urine NGAL for differentiating hepatorenal syndrome (HRS) from acute tubular necrosis (ATN) in cirrhosis. CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

3) 28일 및 90일 사망률 예측

메타분석을 통해 소변 NGAL이 급성신손상을 동반한 간경변증 환자의 사망률 예측 정도를 분석하였다. 먼저 28일 단기 사망률 예측에 있어서 오즈비를 보고한 3개 연구를 종합한 무작위 효과 모형(random effects model)에서 통합 오즈비(OR)는 1.44 (95% CI, 0.82-2.51)으로 나타났으며, 연구 간 이질성($I^2=94.8\%$)이 매우 높아 통계적으로 유의한 연관성을 확인하기 어려우며 개별 연구 결과(Ariza X 등)에서는 유의한 관련성을 보고하기도 하였으나, 전체 통합 결과는 신뢰구간이 1을 포함하고 있어 일관된 결론을 내리기 어렵다(그림 4). 그러나 위험비를 제시한 연구들을 대상으로 한 메타분석에서는 통합 HR이 2.49 (95% CI, 1.74-3.57)로 나타나, 소변 NGAL 수치가 높을수록 28일 사망 위험이 약 2.5배 증가하는

것으로 확인되었다(그림 5). 특히 이 분석에서는 연구 간 이질성이 전혀 발견되지 않아($I^2=0.0\%$), 소변 NGAL이 단기 사망률 예측에 있어 신뢰할 수 있는 인자임을 시사한다.

다음으로 90일 사망률 예측에 있어서 위험비를 제시한 논문 7개 연구를 종합한 무작위 효과 모형(random effects model) 분석 결과, 통합 위험비(HR)는 1.08 (95% CI, 1.01-1.16)로 나타났다(그림 6). 이는 통계적으로 유의한 수치이며($P<0.05$), 소변 NGAL 수치가 증가함에 따라 90일 사망 위험이 약 8%씩 증가한다는 것을 의미한다. 다만, 연구 간 이질성이 매우 높게 나타나($I^2=92.2\%$), 연구 결과 해석 시 각 연구의 특성과 차이점을 고려해야 할 필요가 있다.

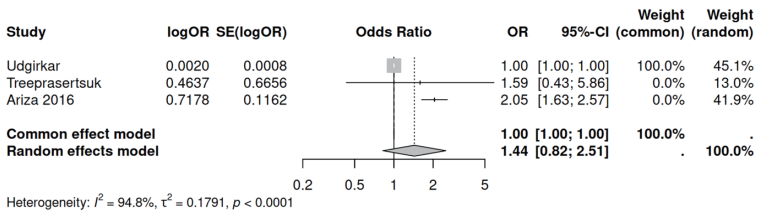


그림 4. Forest plot of the pooled odds ratio (OR) of urine NGAL for predicting 28-day mortality in cirrhosis. SE, standard error; CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

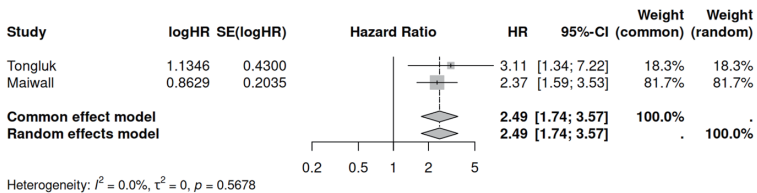


그림 5. Forest plot of the hazard ratio (HR) of urine NGAL for predicting 28-day mortality in cirrhosis. SE, standard error; CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

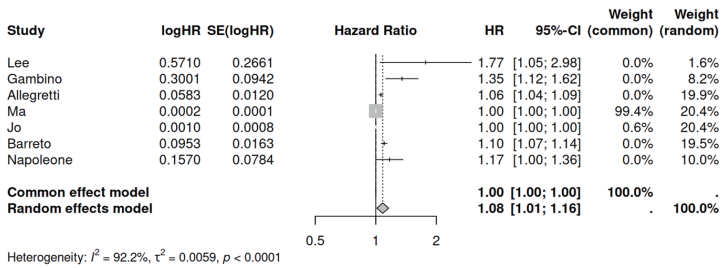


그림 6. Forest plot of the hazard ratio (HR) of urine NGAL for predicting 90-day mortality in cirrhosis. SE, standard error; CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

4) 급성신손상 호전 예측

오즈비 분석 결과 3개 연구를 종합한 무작위 효과 모형(random effects model) 분석에서 통합 오즈비(OR)는 51.10 (95% CI, 5.66-461.69)로 매우 높게 나타나, 소변 NGAL 수치가 (주로 낮은 경우) 신기능 회복과 강한 연관성이 있음을 시사한다(그림 7). 다만, 연구 간 이질성($I^2=91.1\%$)이 매우 높게 관찰되어, 각 연구의 환자군 특성이나 기준에 차이가 있을 수 있음을 고려해야 한다.

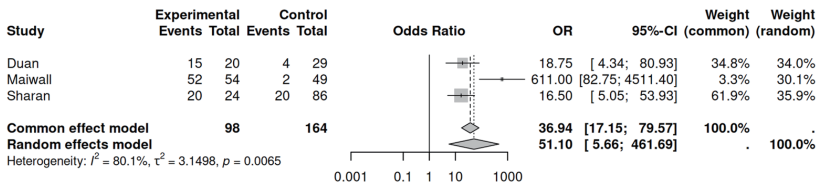


그림 7. Forest plot of the pooled odds ratio (OR) of urine NGAL for predicting acute kidney injury (AKI) regression in cirrhosis. CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

4. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

현재 국외 진료 가이드라인에서는 급성신손상을 동반한 간경변증 환자에서 간신증후군을 빨리 진단해서 조기 치료를 권고하는 추세이다. 그러나 아직 임상 현장에서는 간경변증 환자에서 발생한 급성신손상의 원인이 기능적 요인인 간신증후군인지, 구조적 요인인 급성 세뇨관 괴사인지 감별하는 데에 어려움이 있다. 두 질환은 치료 방향이 완전히 다르므로 정확한 감별이 필수적이다. 본 메타분석 결과, 소변 NGAL (uNGAL) 검사는 급성 세뇨관 괴사인지 아닌지를 감별하는 데 있어 우수한 진단 능력을 보였다. 특히 임상적으로 가장 중요한 간신증후군과 급성 세뇨관 괴사의 감별에 있어서도 통합 오즈비 25.49로 나타나, 확실한 감별진단 도구로서의 유용성이 확인되었다. 또한, 소변 NGAL은 예후 예측 측면에서도 유의한 이득을 보였다. 이는 의료진이 조기에 고위험군을 선별하고 적절한 치료 전략을 수립하여 환자의 생존율을 높이고 불필요한 치료를 줄이는 데 중요한 근거가 된다.

2) 위해

소변 NGAL 검사는 비침습적인 소변 검체 기반의 검사이므로, 환자에게 직접적인 신체적 위해를 가할 가능성은 거의 없다. 이는 출혈 위험이 높은 간경변증 환자에서 신장 조직검사와 같은 침습적 진단법을 대체하거나 보완할 수 있다는 점에서 안전성 측면의 이점이 크다. 다만, 본 메타분석에 포함된 연구들 간에 통계적 이질성이 상당히 높게 관찰되었다는 점은 결과 해석에 주의를 요한다. 연구마다 제시하는 진단 기준치가 상이할 수 있어, 임상 현장에서 단일 기준값을 일률적으로 적용할 경우 위양성 및 위음성 결과로 인한 오진의 위험이 존재한다. 이는 부적절한 약물 사용이나 치료 지연으로 이어질 수 있는 잠재적 위해 요인이 될 수 있다.

3) 이득과 위해의 저울질

본 메타분석에 따르면, 소변 NGAL 검사는 간경변증 환자의 급성신손상 원인 감별과 예후 예측에 있어 탁월한 진단 정확도와 임상적 효용성을 보인다. 비록 연구 간 이질성이 존재하여 결과 해석에 주의가 필요하나, 침습적인 조직검사를 시행하기 어려운 간경변증 환자의 특성을 고려할 때 비침습적 검사를 통해 얻을 수 있는 신속한 감별진단과 치료 방향 설정의 이득은 잠재적 위해(비용, 해석의 어려움 등)를 상회하는 것으로 판단된다. 특히 간신증후군과 급성 세뇨관 괴사는 치료법이 상이하여 오진 시 환자 예후에 치명적일 수 있으므로, 소변 NGAL을 활용한 정확한 진단은 환자 안전과 생존율 향상에 크게 기여할 것으로 판단된다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

간경변증 환자는 혈액 응고 장애나 복수 등으로 인해 침습적인 검사에 대한 거부감과 두려움이 크며, 합병증 발생 위험 또한 높다. 이러한 환자군에게 소변을 이용한 비침습적 검사는 수용도가 매우 높으며 선호되는 방식이다. 또한 환자와 보호자는 급성신손상이라는 위중한 상황에서 정확한 원인 파악과 예후 예측을 통해 최적의 치료를 받기를 원하므로, 진단 정확도를 높이는 소변 NGAL 검사의 도입은 환자의 가치관과 선호에 부합한다.

5) 잠재적 자원의 영향

소변 NGAL 검사는 보험 급여 적용의 제한이 있고, 이를 수행하기 위해서는 검사 장비와 시약이 구비되어야 한다. 하지만 정확한 감별진단을 통해 고가의 혈관수축제(간신증후군 치료제)가 불필요하게 투여되는 것을 방지하거나, 반대로 적절한 시점에 투석이나 약물 치료를 시작하게 함으로써 전체적인 의료비 절감 효과를 기대할 수 있다. 1-3차 의료기관에서 급성신손상 환자를 대상으로 선별적

으로 시행할 경우, 비용효과성 측면에서도 긍정적인 영향을 미칠 것으로 예상된다.

6) 실행 관련: 장애 요인

가장 큰 장애 요인은 연구 간 높은 이질성으로 인해 표준화된 진단 기준치가 아직 명확히 정립되지 않았다는 점이다. 이는 임상 현장에서 의료진이 검사 결과를 해석할 때 혼란을 줄 수 있다. 또한, 모든 1-2차 의료기관에 NGAL 검사 장비가 보급되어 있지 않을 수 있어 접근성에 제한이 있을 수 있으며, 보험 급여 기준에 따라 환자의 경제적 부담이 달라질 수 있다는 점도 실행의 장벽이 될 수 있다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

소변 NGAL 검사는 검체 채취가 용이하고 결과 확인이 빠르다는 장점이 있어, 응급 상황이 빈번한 간경변증 진료 현장에서 의료진이 쉽게 선택할 수 있는 옵션이다. 또한, 최근 신손상 바이오마커에 대한 인식이 높아지고 있으며, 관련된 전향적 연구와 근거들이 지속적으로 축적되고 있어 의료진의 신뢰도가 상승하고 있다. 상급종합병원을 중심으로 검사 체계가 이미 갖춰진 곳이 많아 즉각적인 도입과 활용이 가능하다는 점도 촉진요인이다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

임상 현장에서는 소변 NGAL 검사를 단독으로 판단하기보다, 혈청 크레아티닌, 소변량, 요나트륨 농도 등 기존의 임상 지표와 함께 종합적으로 판단하는 것이 바람직하다. 축적된 데이터를 바탕으로 한국인 간경변증 환자에게 적합한 최적의 진단 기준치를 제안하는 연구가 필요하다. 또한, 의료진에게 검사 결과 해석 시 위양성/위음성 가능성과 이질성에 대한 교육을 제공해야 한다.

9) 다양한 대안

소변 NGAL 외에도 cystatin C가 신기능 평가의 대안적 바이오마커로 권고문에 언급되어 있으며, 전통적으로는 반응성 지표(수액/알부민 공급 후 호전 여부)나 나트륨 분획 배설률(FeNa) 등이 사용되어 왔다. 그러나 나트륨 분획 배설률은 간경변증 환자에서 정확도가 떨어지는 한계가 있다. 가장 정확한 대안은 신장 조직검사이나, 이는 출혈 위험으로 인해 간경변증 환자에게 제한적으로만 시행 가능하다. 따라서 비침습적 바이오마커 중에서는 소변 NGAL과 CysC가 가장 유력한 대안적 바이오마커로 고려된다.

10) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

근거 수준을 평가함에 있어 이질성을 고려하여 해석에 주의가 필요함을 권고문 배경과 해설에 명시하였다. 추후 표준화된 검사법과 기준치를 적용한 대규모 전향적 연구 결과가 나오면 권고 등급이나 세부 기준이 조정될 필요가 있다.

5. 부록

1) 검색식

PubMed

- #1 Liver Cirrhosis[mh:noexp] OR liver cirrhosis[tw] OR hepatic cirrhosis[tw] OR advanced cirrhosis[tw] OR decompensated cirrhosis[tw] OR decompensated liver disease[tw] OR cirrhotic decompensation[tw] OR hepatic decompensation[tw] OR liver decompensation[tw] OR cirrhotic patient*[tw]
- #2 End Stage Liver Disease[mh] OR end stage liver disease*[tw] OR end stage hepatic disease*[tw] OR end stage hepatic dysfunction*[tw] OR end stage hepatic failure*[tw] OR end stage hepatic insufficien*[tw] OR end stage liver dysfunction*[tw] OR end stage liver failure*[tw] OR end stage liver insufficien*[tw]

- #3 severe liver dysfunction*[tw] OR severe hepatic dysfunction*[tw] OR severe liver failure*[tw] OR severe hepatic failure*[tw] OR severe liver insufficien*[tw] OR severe hepatic insufficien*[tw] OR severe liver impairment*[tw] OR severe hepatic impairment*[tw]
- #4 Child-Pugh class C[tw] OR Child-Pugh grade C[tw] OR Child-Pugh score C[tw] OR Child-Pugh C[tw] OR Child-Turcotte-Pugh class C[tw] OR Child-Turcotte-Pugh grade C[tw] OR Child-Turcotte-Pugh score C[tw] OR Child-Turcotte-Pugh C[tw]
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 Lipocalin-2[mh] OR neutrophil gelatinase-associated lipocalin[tw] OR NGAL[tw] OR lipocalin 2[tw] OR 24p3 protein[tw] OR LCN2 protein[tw] OR lipocalin 24p3[tw] OR protein 24p3[tw] OR protein LCN2[tw] OR SIP24[tw] OR siderocalin[tw] OR siderocalin[tw] OR uterocalin[tw]
- #7 hepatorenal OR renal OR kidney OR AKI OR nephropath* OR mortalit* OR death* OR survival*
- #8 #5 AND #6 AND #7
- #9 (Animals[mh] NOT Humans[mh]) OR Models, Animal[mh:noexp] OR Disease Models, Animal[mh] OR Animal Experimentation[mh]
- #10 Review[pt:noexp] OR Review Literature as Topic[mh:noexp] OR (review*[ti] NOT (systematic*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti]))
- #11 ((child*[ti] OR adolescen*[ti]) NOT adult*[ti]) OR pediatric*[ti] OR paediatric*[ti] OR pediatric*[ta] OR paediatric*[ta])
- #12 English[la]
- #13 #8 NOT #9 NOT #10 NOT #11 AND #12

Embase

- #1 ('liver cirrhosis'/de OR 'decompensated liver cirrhosis'/de OR ((liver OR hepatic OR advanced OR decompensated) NEXT/1 cirrhosis):ti,ab,kw OR ((cirrhotic OR hepatic OR liver) NEXT/1 decompensation):ti,ab,kw OR ('decompensated liver disease' OR 'cirrhotic patient*'):ti,ab,kw)
- #2 ('end stage liver disease'/de OR ('end stage' NEXT/1 (liver OR hepatic) NEXT/1 (disease* OR dysfunction* OR failure* OR insufficien*)):ti,ab,kw)
- #3 ('severe hepatic impairment'/de OR (severe NEXT/1 (liver OR hepatic) NEXT/1 (dysfunction* OR failure* OR insufficien* OR impairment*)):ti,ab,kw)
- #4 ((Child-Pugh OR Child-Turcotte-Pugh) NEXT/2 (class OR grade OR score) NEXT/3 C):ti,ab,kw OR ((Child-Pugh OR Child-Turcotte-Pugh) NEXT/3 C):ti,ab,kw)
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

- #6 ('neutrophil gelatinase associated lipocalin'/de OR ('neutrophil gelatinase-associated lipocalin' OR NGAL OR 'lipocalin 2' OR '24p3 protein' OR 'LCN2 protein' OR 'lipocalin 24p3' OR 'protein 24p3' OR 'protein LCN2' OR SIP24 OR siderochalin OR siderocalin OR uterocalin):ti,ab,kw)
- #7 hepatorenal OR renal OR kidney OR AKI OR nephropath* OR mortalit* OR death* OR survival*
- #8 #5 AND #6 AND #7
- #9 (animal/exp NOT human/exp) OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/exp OR [animal cell]/lim OR [animal experiment]/lim OR [animal model]/lim OR [animal tissue]/lim OR 'in vitro study'/exp
- #10 review/exp OR review:it OR [review]/lim OR (review* NOT (systematic* OR scoping OR umbrella)):ti
- #11 ((child* OR adolescen*) NOT adult*):ti OR p*ediatric*:ti OR p*ediatric*:jt
- #12 [english]/lim
- #13 #8 NOT #9 NOT #10 NOT #11 AND #12
- #14 #13 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
- #15 #13 NOT #14

Cochrane library

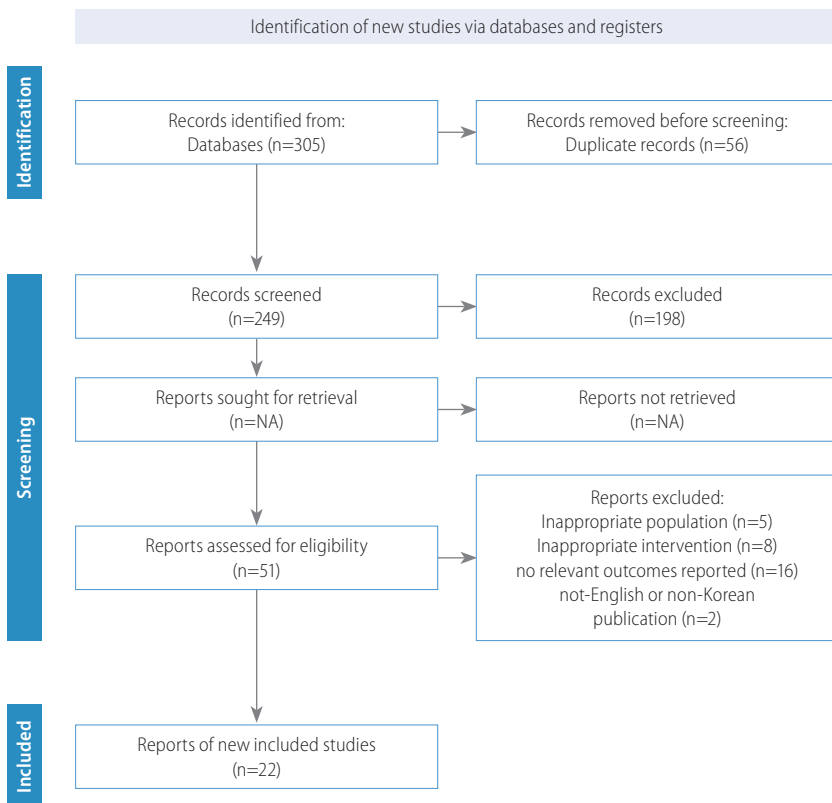
- #1 [mh ^"Liver Cirrhosis"] OR ((liver OR hepatic OR advanced OR decompensated) NEXT cirrhosis):ti,ab,kw OR ((cirrhotic OR hepatic OR liver) NEXT decompensation):ti,ab,kw OR "decompensated liver disease":ti,ab,kw OR (cirrhotic NEXT patient*):ti,ab,kw
- #2 [mh "End Stage Liver Disease"] OR ("end stage" NEXT (liver OR hepatic) NEXT (disease* OR dysfunction* OR failure* OR insufficien*)):ti,ab,kw
- #3 (severe NEXT (liver OR hepatic) NEXT (dysfunction* OR failure* OR insufficien* OR impairment*)):ti,ab,kw
- #4 ((Child-Pugh OR Child-Turcotte-Pugh) NEXT/2 (class OR grade OR score) NEXT/3 C):ti,ab,kw OR ((Child-Pugh OR Child-Turcotte-Pugh) NEXT/3 C):ti,ab,kw
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 [mh "Lipocalin-2"] OR ("neutrophil gelatinase-associated lipocalin" OR NGAL OR "lipocalin 2" OR "24p3 protein" OR "LCN2 protein" OR "lipocalin 24p3" OR "protein 24p3" OR "protein LCN2" OR SIP24 OR siderochalin OR siderocalin OR uterocalin):ti,ab,kw
- #7 hepatorenal OR renal OR kidney OR AKI OR nephropath* OR mortalit* OR death* OR survival*
- #8 #5 AND #6 AND #7

- #9 ((child* OR adolescen*) NOT adult*):ti OR p*ediatric*:ti OR p*ediatric*:so
 #10 #8 NOT #9
 #11 영어 제한

KoreaMed

- #1 ("Liver Cirrhosis"[mh] OR "liver cirrhosis"[all] OR "hepatic cirrhosis"[all] OR "advanced cirrhosis"[all] OR "decompensated cirrhosis"[all] OR "decompensated liver disease"[all] OR "cirrhotic decompensation"[all] OR "hepatic decompensation"[all] OR "liver decompensation"[all] OR "cirrhotic patient"[all]) AND (Lipocalin-2[mh] OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin"[all] OR NGAL[all] OR "lipocalin 2"[all] OR "24p3 protein"[all] OR "LCN2 protein"[all] OR "lipocalin 24p3"[all] OR "protein 24p3"[all] OR "protein LCN2"[all] OR SIP24[all] OR siderochalin[all] OR siderocalin[all] OR uterocalin[all])
- #2 ("End Stage Liver Disease"[mh] OR "end stage liver disease"[all] OR "end stage hepatic disease"[all] OR "end stage hepatic dysfunction"[all] OR "end stage hepatic failure"[all] OR "end stage hepatic insufficiency"[all] OR "end stage liver dysfunction"[all] OR "end stage liver failure"[all] OR "end stage liver insufficiency"[all]) AND (Lipocalin-2[mh] OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin"[all] OR NGAL[all] OR "lipocalin 2"[all] OR "24p3 protein"[all] OR "LCN2 protein"[all] OR "lipocalin 24p3"[all] OR "protein 24p3"[all] OR "protein LCN2"[all] OR SIP24[all] OR siderochalin[all] OR siderocalin[all] OR uterocalin[all])
- #3 ("severe liver dysfunction"[all] OR "severe hepatic dysfunction"[all] OR "severe liver failure"[all] OR "severe hepatic failure"[all] OR "severe liver insufficiency"[all] OR "severe hepatic insufficiency"[all] OR "severe liver impairment"[all] OR "severe hepatic impairment"[all]) AND (Lipocalin-2[mh] OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin"[all] OR NGAL[all] OR "lipocalin 2"[all] OR "24p3 protein"[all] OR "LCN2 protein"[all] OR "lipocalin 24p3"[all] OR "protein 24p3"[all] OR "protein LCN2"[all] OR SIP24[all] OR siderochalin[all] OR siderocalin[all] OR uterocalin[all])
- #4 ("Child-Pugh class C"[all] OR "Child-Pugh grade C"[all] OR "Child-Pugh score C"[all] OR "Child-Pugh C"[all] OR "Child-Turcotte-Pugh class C"[all] OR "Child-Turcotte-Pugh grade C"[all] OR "Child-Turcotte-Pugh score C"[all] OR "Child-Turcotte-Pugh C"[all]) AND (Lipocalin-2[mh] OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin"[all] OR NGAL[all] OR "lipocalin 2"[all] OR "24p3 protein"[all] OR "LCN2 protein"[all] OR "lipocalin 24p3"[all] OR "protein 24p3"[all] OR "protein LCN2"[all] OR SIP24[all] OR siderochalin[all] OR siderocalin[all] OR uterocalin[all])
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도



- D1: Bias due to confounding.
- D2: Bias due to selection of participants.
- D3: Bias in classification of interventions.
- D4: Bias due to deviations from intended interventions.
- D5: Bias due to missing data.
- D6: Bias in measurement of outcomes.
- D7: Bias in selection of the reported result.

Color Meaning:

- Green = Low risk of bias
- Yellow = Moderate risk of bias
- Red = Serious risk of bias
- Dark Red = Critical risk of bias

4) GRADE 근거 수준표

Question: 간경변증 환자에서 소변 NGAL 검사는 급성 세뇨관 괴사와 간신증후군을 감별하고 예후를 예측하는 데 유용한가?

Outcome	No. of studies	Certainty assessment				Summary effect (95% CI)	Certainty
		Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness		
ATN	13	Observational (Diagnostic)	Not serious	Serious	Not serious	DOR: 23.07 (9.67-55.08) AUC: 0.86 (0.82-0.91)	⊕⊕⊕○ Moderate
HRS	3	Observational (Diagnostic)	Not serious	Not serious	Not serious	OR: 25.49 (8.59-75.63)	⊕⊕⊕○ Moderate
Outcome	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Certainty
28 days Mortality	5	Observational (Prognostic)	Not serious	Not serious	Not serious	HR: 2.49 (1.74-3.57)	⊕⊕⊕○ Moderate
90 days Mortality	7	Observational (Prognostic)	Not serious	Serious	Not serious	HR: 1.08 (1.01-1.16)	⊕⊕○○ Low
AKI regression	3	Observational (Prognostic)	Not serious	Serious	Not serious	OR: 58.67 (5.62-612.34)	⊕⊕○○ Low

1. Main characteristics and outcomes of included studies

(A) Diagnostic performance

Study	Country	Design	Age (years)	Male (%)	MELD	Total	No. of ATN	Timing of measurement	Biomarker assay	sROC	Optimal cutoff (ng/ml)	Optimal cutoff (ug/g creatinine)	Outcomes
Ariza et al. ⁴	Spain	Prospective	58	78	23	55	12	Day 0	Bead-based immunoassay	0.95	236	294	Non-ATN vs. ATN
Gambino et al. ⁹	Italy	Prospective	NR	NR	NR	162	27	Day 2-3	CLIA (Abbott)	0.85	220	223	Non-ATN vs. ATN
George et al. ¹⁰	India	Prospective	49	86	29	86	14	Day 0 and 3	ELISA (Elabscience)	0.97	215	179	Non-ATN vs. ATN
Belcher et al. ⁶	USA	Prospective	55	69	26	110	39	Day 1	ELISA (BioPorto)	0.78	365	158	Non-ATN vs. ATN
Huelin et al. ¹²	Spain	Prospective	62	72	22	320	39	Day 3	TIA (BioPorto)	0.80	N/A	220	Non-ATN vs. ATN
Allegretti et al. ¹	USA	Prospective	58	69	23	161	49	Day 3, 5 and 30	TIA (BioPorto)	0.76	N/A	244	Non-ATN vs. ATN
Treerapratsuk et al. ²⁰	Thailand	Prospective	57	62	15	35	9	Day 3	CLIA (Abbott)	0.91	137	N/A	Non-ATN vs. ATN
Qassem et al. ¹⁸	Egypt	Cross-Sectional	53	64	19	68	22	Day 1	ELISA (BioVandor)	0.90	N/A	286	Non-ATN vs. ATN
Hamdy et al. ¹¹	Egypt	Prospective	54	59	20	70	14	Day 1	ELISA (BioVandor)	0.82	N/A	143	Non-ATN vs. ATN
Fagundes et al. ⁸	Spain	Prospective	60	63	18	84	33 (ATN) 11 (ATN)	Day 1	ELISA (BioPorto)	N/A	180	194 (HRS)	Non-ATN vs. ATN, ATN vs. HRS
Ugrikar et al. ²¹	India	Prospective	47	71	20	84	33 (HRS) 10 (ATN)	Day 1	CMIA (Abbott)	0.95	650 (HRS)	N/A	Non-ATN vs. ATN, ATN vs. HRS
Allran et al. ²	Brazil	Observational	59	72	19	53	23	Day 3	ELISA	0.65	336	N/A	Non-ATN vs. ATN
Ma et al. ¹⁵	Spain	Prospective	62	80	23	202	30 (HRS) 41 (ATN)	Day 3	TIA (BioPorto)	0.78	N/A	307 (HRS)	Non-ATN vs. ATN, ATN vs. HRS

MELD, Model for End-stage Liver Disease; ATN, acute tubular necrosis; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CLIA, Chemiluminescent ImmunoAssay; ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; TIA, Turbidimetric ImmunoAssay; HRS, HRS, hepatorenal syndrome; CMIA, Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay; N/A, not available.

(B) Prognostic value

Study	Country	Design	Age (years)	Male (%)	MELD	Total	No. of events	Mean/Median dead (AKI no-regression)	Mean/Median alive (AKI regression)	Optimal cutoff (ng/ml)	Optimal cutoff (ug/g creatinine)	Outcomes
Teeprasitpan et al. ²²	Thailand	Prospective	56	66	21	77	47	N/A	N/A	72	N/A	28-day mortality
Treprasertsuk et al. ²⁰	Thailand	Prospective	57	62	15	121	17	217.7	107.2	72	N/A	28-day mortality
Udgirkar et al. ²¹	India	Prospective	47	71	20	84	18	717.1	331.6	N/A	N/A	28-day mortality
Maivall et al. ¹⁶	India	Prospective	48	87	33	360	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	28-day mortality
Ariza et al. ³	Spain	Prospective	58	65	18	716	83	N/A	N/A	N/A	N/A	28-day mortality
Lee et al. ¹⁴	Korea	Prospective	61 [39-90]	75	21	55	17	N/A	N/A	N/A	N/A	90-day mortality
Gambino et al. ⁹	Italy	Retrospective	N/A	N/A	N/A	162	74	267 [96-1,259]	53 [128-256]	N/A	N/A	90-day mortality
Allegretti et al. ¹	USA	Prospective	58	69	23	161	71	159 [50-865]	58 [0-191]	42	N/A	90-day mortality
Ma et al. ¹⁵	Spain	Prospective	62 [54-68]	80	23	87	33	157 [80-442]	83 [53-397]	N/A	N/A	90-day mortality
Jo et al. ¹³	Korea	Prospective	59	71	13	87	34	190.8 [7.16-2,402]	135.7 [0.69-1,757]	N/A	N/A	90-day mortality
Barreto et al. ⁵	Spain	Cross-Sectional	58	70	21	132	43	239	74	N/A	N/A	90-day mortality
Napoleone et al. ¹⁷	Spain	Prospective	61 [54-68]	68	17	518	113	N/A	N/A	N/A	N/A	90-day mortality
Duan et al. ⁷	China	Prospective	55	75	19	49	29 (no-regression)	134.6 [43.2-208.4]	12.9 [4.0-42.0]	90.7	N/A	AKI regression
Maivall et al. ¹⁶	India	Prospective	48	87	33	310	163 (no-regression)	1,333.3	330.7	500	N/A	AKI regression
Sharan et al. ¹⁹	India	Prospective	44 [24-81]	87	27	110	24 (no-regression)	1,733 [243-6,141]	235 [3.3-2,320]	503	N/A	AKI regression

MELD, Model for End-stage Liver Disease; AKI, acute kidney injury; N/A, not available.

참고문헌

1. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00359.
2. Altran WS, de Sousa LF, Dos Santos Cortinhas R, Ponce D. The role of urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Sci Rep* 2025;15:11575.
3. Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:57-65.
4. Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145.
5. Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014;61:35-42.
6. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-32.
7. Duan Z, Jiang M, Huang X, Liu H, Yu H, Meng Q. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin can predict the efficacy of volume expansion therapy in patients with hepatitis B cirrhosis and AKI. *Front Pharmacol* 2022;13:839250.
8. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267-273.
9. Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023;77:1630-1638.
10. George R, Sonika U, Mahajan B, Sharma A, Dalal A, Sachdeva S, et al. Diagnostic utility of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal resistive index in patients of decompensated cirrhosis with acute kidney injury. *Dig Liver Dis* 2023;55:1230-1235.
11. Hamdy HS, El-Ray A, Salaheldin M, Lasheen M, Aboul-Ezz M, Abdel-Moaty AS, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cirrhotic patients with acute kidney injury. *Ann Hepatol* 2018;17:624-630.
12. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2019;70:319-333.
13. Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2019;9:14508.

14. Lee JH, Yoon EL, Park SE, Park JY, Choi JM, Jeon TJ, et al. Clinical significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in defining the various etiologies of acute kidney injury in liver cirrhosis patients. *Korean J Gastroenterol* 2019;74:212-218.
15. Ma AT, Solé C, Juanola A, Escudé L, Napoleone L, Avitabile E, et al. Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in cirrhosis. *J Hepatol* 2024;81:441-450.
16. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, Kumar G, Bhadoria AS, Sarin SK. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: a prospective cohort study. *Liver Int* 2018;38:654-664.
17. Napoleone L, Solé C, Juanola A, Ma AT, Carol M, Pérez-Guasch M, et al. Patterns of kidney dysfunction in acute-on-chronic liver failure: relationship with kidney and patients' outcome. *Hepatal Commun* 2022;6:2121-2131.
18. Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014;2014:376795.
19. Sharan K, Sharma A, Rana S, Patnaik I, Gupta R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts short-term outcomes in decompensated cirrhosis with acute kidney injury. *J Clin Exp Hepatol* 2024;14:101274.
20. Treeprasertsuk S, Wongkarnjana A, Jaruvongvanich V, Sallapant S, Tiranathanagul K, Komolmit P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions. *BMC Gastroenterol* 2015;15:140.
21. Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open* 2020;4:970-977.
22. Teerasarntipan T, Tiranathanagul K, Thanapirom K, Chaiteerakij R, Komolmit P, Tangkijvanich P, et al. CLIF-SOFA and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin score for the diagnosis of acute-on-chronic liver failure and as a prognostic tool for mortality prediction. *J Med Assoc Thai* 2018;101:1487-1494.

별첨 10.

핵심질문 7 간신증후군 환자에서 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)은 신기능 및 생존율을 향상시키는가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	간신증후군이 진단된 간경변증 환자
중재(Intervention)	경경정맥 간내문맥전신 단락술(TIPS)
비교 대상(Comparison)	비시술적 치료
결과(Outcome)	혈청 크레아티닌의 변화, 소변량의 변화, 사망률
연구 설계(Study design)	전향 및 후향 코호트 연구
대상 사용자(Target)	간경변증 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

1. 권고문

간신증후군 환자에서 신기능 회복을 위해 경경정맥 간내문맥전신 단락술의 시행을 고려할 수 있다. (C1)

2. 근거 요약

간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화에 대한 평균차 (mean difference)는 -1.07 mg/dL (95% confidence interval [CI], -1.45 to -0.70)로, TIPS 시행 후 유의한 신기능 개선을 보였다.

간신증후군 환자에서 TIPS 시행은 비시술적 치료에 비해 원내 사망률을 유의하게 낮추었다(odds ratio [OR], 0.50; 95% CI, 0.33-0.77).

1) 근거 합성 결과

간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화를 분석한 7개의 단일군 연구와 소변량 변화를 분석한 4개의 단일군 연구가 포함되었다. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행에 따른 원내 사망률을 분석한 6개의 비교 연구와 단기 사망률을 분석한 6개의 단일군 연구가 포함되었다.

(1) 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화

무작위효과모형(random-effects model)을 이용한 7개 단일군 연구의 메타분석 결과, TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화의 통합 평균차(mean difference, MD)는 -1.07 mg/dL (95% CI, -1.45 to -0.70)로 나타나, TIPS 시행 후 혈청 크레아티닌이 유의하게 감소하였다(그림 1).

연구별로는 Guevara 등²에서 -3.20 mg/dL (95% CI, -3.79 to -2.61)로 가장 큰 감소를 보였으며, 이질성은 $I^2=91%$ ($P<0.01$)로 포함된 연구 간 결과의 변동성이 크다는 것을 시사하였다.

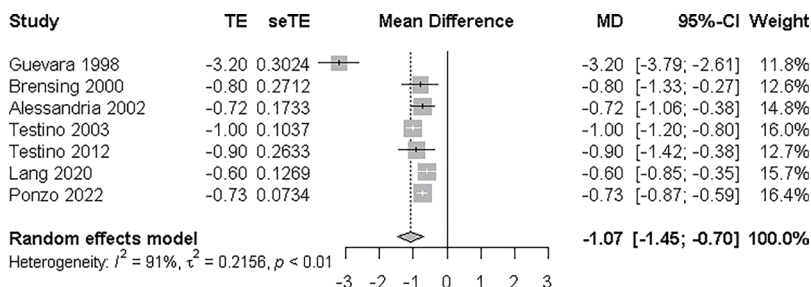


그림 1. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화. TE, treatment effect; seTE, standard error of treatment effect; MD, mean difference; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

2000년 이전에 출판된 이상치(outlier) 연구를 제외하고 분석을 다시 수행한 결과, 6개의 단일군 연구가 포함되었으며, 무작위효과모형(random-effects model)을 이용한 통합 분석에서 TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화에 대한 평균차는 -0.78 mg/dL (95% CI, -0.92 to -0.65)로, TIPS 시행 후 혈청 크레아티닌이 유의하게 감소하였다(그림 2).

이질성은 $I^2=32%$ ($P=0.20$)로 감소하여, 원분석($I^2=91%$)에 비해 연구 간 변동성이 현저히 낮아졌다. 이는 초기 연구(Guevara 등²)의 영향으로 인한 통계적 이질성이 상당 부분 감소하였음을 시사한다.

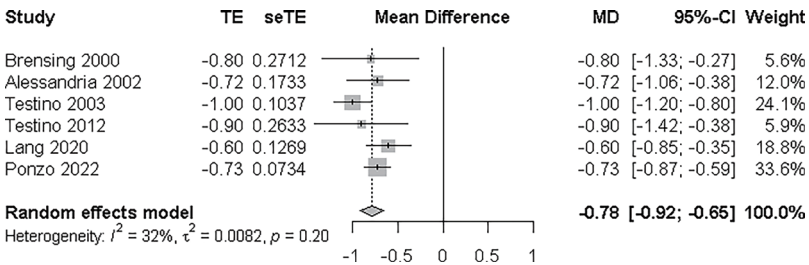


그림 2. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후의 혈청 크레아티닌 변화 - 이상치 제외. TE, treatment effect; seTE, standard error of treatment effect; MD, mean difference; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

(2) 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후에 따른 소변량 변화

무작위효과모형(random-effects model)을 이용한 4개의 단일군 연구 메타분석 결과, TIPS 시행 후 24시간 소변량 변화의 통합 평균차(mean difference)는 1,007.14 mL/day (95% CI, 619.8-1,394.5)로, TIPS 시술이 간신증후군 환자에서 24시간 소변량을 유의하게 증가시키는 것이 확인되었다(그림 3).

연구 간 이질성은 $I^2=96%$ ($P<0.01$)로 매우 높아, 결과 간 변동성이 컸다.

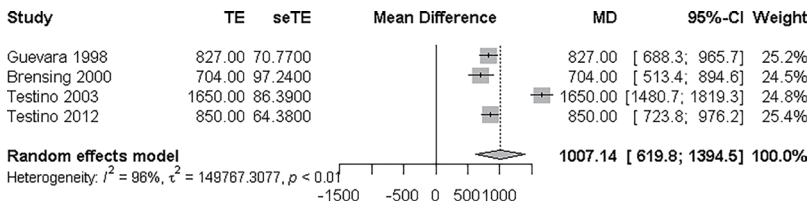


그림 3. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 전후에 따른 소변량 변화. TE, treatment effect; seTE, standard error of treatment effect; MD, mean difference; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

TIPS 시행 후 1개월 시점의 24시간 소변량을 재분석한 결과, 시술 시점이 상이한 연구(Testino 등⁵)를 제외한 3개의 단일군 연구에서 추정된 통합 평균치는 813.36 mL/day (95% CI, 729.5–897.2)로 나타났으며, TIPS에 의한 유의한 소변량 증가 효과가 유지됨을 확인하였다(그림 4).

이질성은 $I^2=0\%$ ($P=0.44$)로 감소해, 포함된 연구 간 결과의 일관성이 매우 우수하였다.

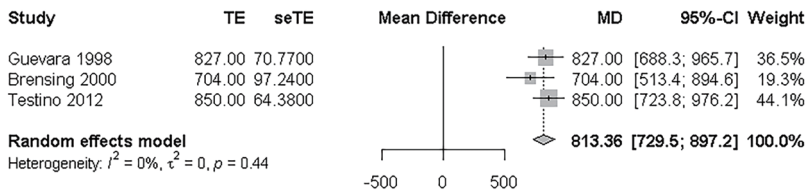


그림 4. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 1개월 후 소변량 변화. TE, treatment effect; seTE, standard error of treatment effect; MD, mean difference; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

(3) 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 후 사망률

무작위효과모형(random-effects model)을 이용한 6개의 비교연구 메타분석 결과, TIPS 시행군의 원내 사망률에 대한 통합 오즈비는 0.50 (95% CI, 0.33–0.77)으로, 비시술적 치료군에 비해 TIPS 시행군의 원내 사망률이 통계적으로

유의하게 약 50% 낮은 것으로 나타났다(그림 5).

연구 간 이질성은 $I^2=94%$ ($P<0.01$)로 높게 나타나, 포함된 연구 간의 결과 변동성이 크다는 점을 시사하였다.

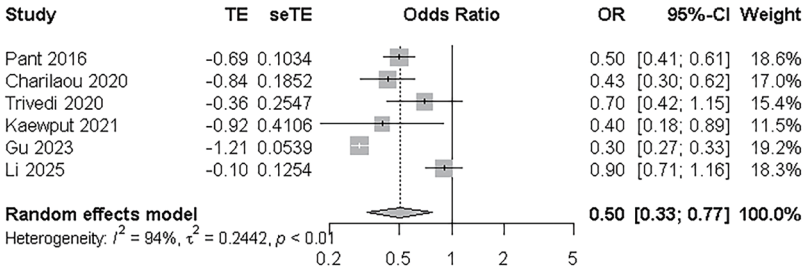


그림 5. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 후 사망에 대한 오즈비. TE, treatment effect; seTE, standard error of treatment effect; MD, mean difference; CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

무작위효과모형(random-effects model)을 이용한 4개의 단일군 연구 메타분석 결과, TIPS 시행 후 3개월 생존율의 통합 추정치(pooled proportion)는 0.85 (95% CI, 0.77-0.90)로 나타났으며, 이는 TIPS 시술을 받은 간신증후군 환자의 약 85%가 시술 후 3개월까지 생존하였음을 의미한다(그림 6).

연구 간 이질성은 $I^2=31%$ ($P=0.23$)로 낮은 수준이었다.

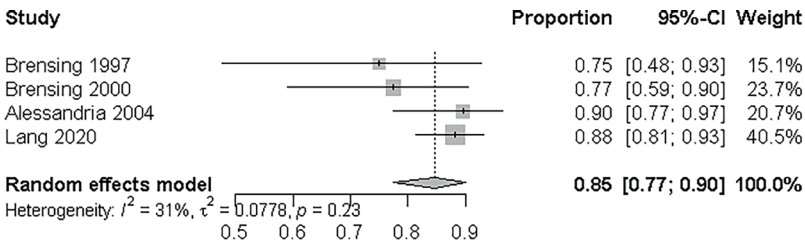


그림 6. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 후 3개월 생존율. CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

TIPS 후 6개월 생존율을 보고한 5개의 단일군 연구 메타분석 결과, TIPS 시행 후 6개월 생존율의 통합 추정치(pooled proportion)는 0.77 (95% CI, 0.70-0.82)로 나타났으며, 이는 TIPS 시술을 받은 간신증후군 환자의 약 77%가 시술 후 6개월까지 생존하였음을 의미한다(그림 7).

연구 간 이질성은 $I^2=12%$ ($P=0.34$)로 매우 낮아, 포함된 연구들 간 결과의 일관성이 높게 확인되었다.

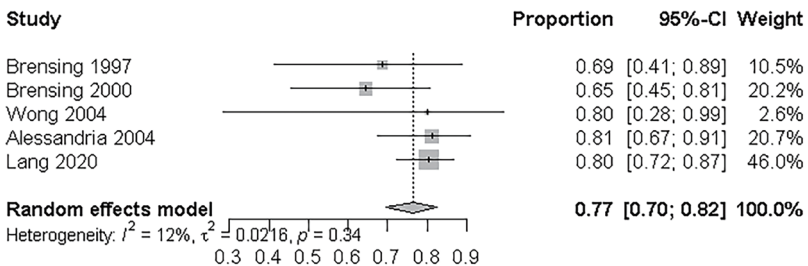


그림 7. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 후 6개월 생존율. CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

TIPS 후 12개월 생존율을 보고한 5개의 단일군 연구 메타분석 결과, TIPS 시행 후 12개월 생존율의 통합 추정치(pooled proportion)는 0.59 (95% CI, 0.50-0.68)로 나타났다(그림 8).

연구 간 이질성은 $I^2=46%$ ($P=0.12$)로 중등도의 이질성을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다.

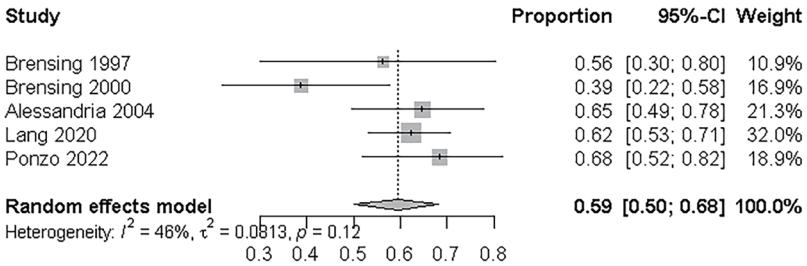


그림 8. 간신증후군 환자에서 TIPS 시행 후 12개월 생존율. CI, confidence interval; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

3. 부록

1) 검색식

PubMed

- 1 "Hepatorenal Syndrome"[MeSH]
- 2 "hepatorenal syndrome*" [tiab] OR "type 1 hepatorenal syndrome*" [tiab] OR "type 1 HRS" [tiab] OR HRS [tiab]
- 3 "Liver Cirrhosis" [MeSH] OR cirrhos* [tiab]
- 4 "Hypertension, Portal" [MeSH] OR "portal hypertension*" [tiab]
- 5 "Acute Kidney Injury" [MeSH] OR AKI [tiab] OR "acute kidney failure*" [tiab] OR "acute renal failure*" [tiab] OR "acute kidney insufficienc*" [tiab] OR "acute renal insufficienc*" [-tiab] OR "acute renal injur*" [tiab]
- 6 (#3 OR #4 OR #5)
- 7 (#1 OR #2) AND #6
- 8 "Portasystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic" [MeSH] OR TIPS [tiab] OR TIPSS [tiab] OR "transjugular intrahepatic portosystemic*" [tiab]
- 9 "Treatment Outcome" [MeSH] OR "mortality" [MeSH] OR "Survival" [MeSH] OR "Kidney Function Tests" [MeSH] OR "Postoperative Complications" [MeSH]
- 10 survival [tiab] OR "renal recovery" [tiab] OR "renal response" [tiab] OR "complete response" [tiab] OR "adverse event*" [tiab] OR "deterioration" [tiab]
- 11 (#9 OR #10)
- 12 Final PubMed Query: (#7 AND #8 AND #11)
- 13 Filters: English OR Korean

EMBASE

- 1 'hepatorenal syndrome'/exp OR 'hepatorenal syndrome*':ab,ti OR 'type 1 HRS':ab,ti
OR HRS:ab,ti
- 2 'liver cirrhosis'/exp OR cirrhos*:ab,ti
- 3 'portal hypertension'/exp OR 'portal hypertension*':ab,ti
- 4 'acute kidney injury'/exp OR AKI:ab,ti OR kidney failure*:ab,ti OR renal failure*:ab,ti
- 5 (#2 OR #3 OR #4)
- 6 (#1 AND #5)
- 7 'transjugular intrahepatic portosystemic shunt'/exp OR TIPS:ab,ti OR TIPSS:ab,ti
- 8 'treatment outcome'/exp OR survival:ab,ti OR mortality:ab,ti OR renal recovery:ab,ti
OR 'side effect*':ab,ti
- 9 (#6 AND #7 AND #8)
- 10 Filter: English OR Korean

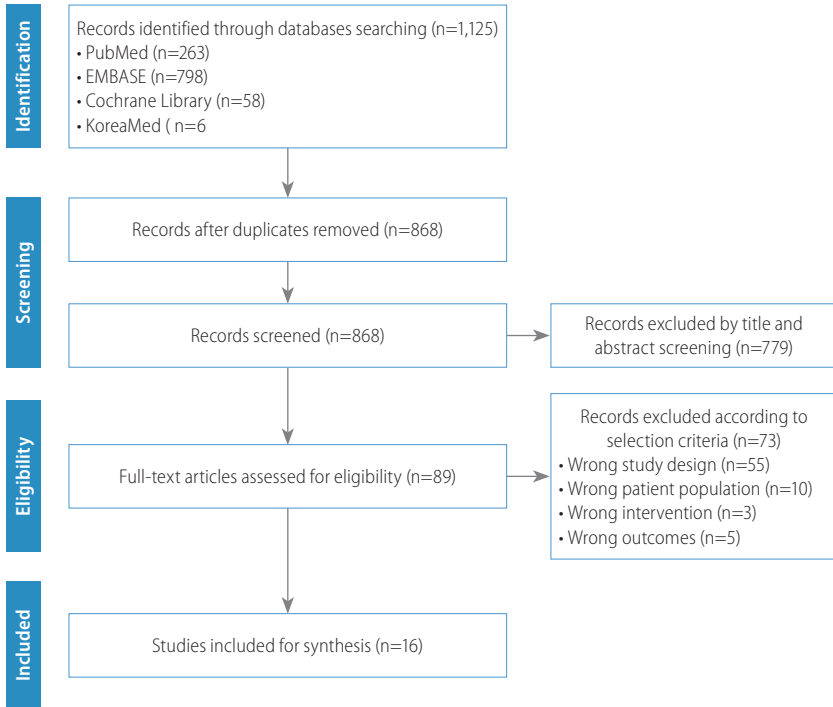
Cochrane

- 1 MeSH descriptor: [Hepatorenal Syndrome] explode all trees
- 2 "hepatorenal syndrome*":ti,ab
- 3 "type 1 HRS":ti,ab OR HRS:ti,ab
- 4 "Liver Cirrhosis" OR "Portal Hypertension"
- 5 "Acute Kidney Injury" OR AKI:ti,ab
- 6 (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5)
- 7 MeSH descriptor: [Portosystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic] explode all trees OR
TIPS:ti,ab
- 8 Outcome terms block (treatment outcome OR renal recovery OR survival OR side effects)
- 9 Final Cochrane Query: (#6 AND #7 AND #8)
- 10 Filter: (Korean OR English)

KoreaMed

- 1 ((((((Hepatorenal Syndrome[MH]) OR "hepatorenal syndrome*" [TIAB]) OR "type 1 hepatorenal syndrome*" [TIAB]) OR "type 1 HRS" [TIAB]) OR HRS [TIAB]) OR (((Liver Cirrhosis[MH]) OR Hypertension, Portal[MH]) OR cirrhos* [TIAB]) OR "portal hypertension*" [TIAB]) AND (((((((Acute Kidney Injury[MH]) OR "acute kidney failure*" [TIAB]) OR "acute kidney injur*" [TIAB]) OR "acute kidney insufficienc*" [TIAB]) OR "acute renal failure*" [TIAB]) OR "acute renal insufficienc*" [TIAB]) OR "acute renal injur*" [TIAB]) OR AKI [TIAB]))) AND ((((((Portosystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic[MH]) OR "transjugular intrahepatic porta systemic*" [TIAB]) OR "transjugular intrahepatic porto systemic*" [TIAB]) OR "transjugular intrahepatic portosystemic*" [TIAB]) OR "transjugular intrahepatic portosystemic*" [TIAB]) OR TIPS [TIAB]) OR TIPSS [TIAB])

2) 문헌 선정 흐름도



3) Risk of bias

Study	Confounding	Selection of participants	Classification of interventions	Deviations	Missing data	Measurement of outcomes	Selection of reported result
Breising et al. ¹ (1997)	Serious	Serious	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Guevara et al. ² (1998)	Serious	Serious	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Breising et al. ³ (2000)	Serious	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Alessandria et al. ⁴ (2002)	Serious	Serious	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Testino et al. ⁵ (2003)	Serious	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Wong et al. ⁶ (2004)	Serious	Serious	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Alessandria et al. ⁷ (2004)	Serious	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Testino et al. ⁸ (2012)	Serious	Serious	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Pant et al. ⁹ (2016)	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Low	Low
Charilaou et al. ¹⁰ (2020)	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Lang et al. ¹¹ (2021)	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Trivedi et al. ¹² (2020)	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Kaewput et al. ¹³ (2021)	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low
Ponzo et al. ¹⁴ (2022)	Serious	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low
Gu et al. ¹⁵ (2023)	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Li et al. ¹⁶ (2025)	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low

참고문헌

1. Brensing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 1997;349:697-698.
2. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
3. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295.
4. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368.
5. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1753-1755.
6. 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.
7. Alessandria C, Gaia S, Marzano A, Venon WD, Fadda M, Rizzetto M. Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:607-612.
8. Testino G, Leone S, Ferro C, Borro P. Severe acute alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *J Med Life* 2012;5:203-205.
9. Pant C, Jani BS, Desai M, Deshpande A, Pandya P, Taylor R, et al. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012. *J Investig Med* 2016;64:33-38.
10. Charilaou P, Devani K, Petrosyan R, Reddy C, Pyrsopoulos N. Inpatient mortality benefit with transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hospitalized hepatorenal syndrome patients. *Dig Dis Sci* 2020;65:3378-3388.
11. Lang M, Lang AL, Tsui BQ, Wang W, Erly BK, Shen B, et al. Renal-function change after transjugular intra-hepatic portosystemic shunt placement and its relationship with survival: a single-center experience. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2021;9:306-312.
12. Trivedi PS, Brown MA, Rochon PJ, Ryu RK, Johnson DT. Gender disparity in inpatient mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in patients admitted with hepatorenal syndrome: a nationwide study. *J Am Coll Radiol* 2020;17:231-237.
13. Kaewput W, Thongprayoon C, Dumancas CY, Kanduri SR, Kovvuru K, Kaewput C,

- et al. In-hospital mortality of hepatorenal syndrome in the United States: Nationwide inpatient sample. *World J Gastroenterol* 2021;27:7831-7843.
14. Ponzo P, Campion D, Rizzo M, Roma M, Caviglia GP, Giovo I, et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome - chronic kidney disease: Impact on renal function. *Dig Liver Dis* 2022;54:1101-1108.
 15. Gu W, Zeleke Y, Hortlik H, Schaaf L, Uschner FE, Schulz M, et al. Use and outcome of TIPS in hospitalized patients in Germany: a nationwide study (2007-2018). *Hepatol Commun* 2023;7:e0237.
 16. Li R, Lee S, Caldwell PC, Tsavaris KL, Sarin SN. In-hospital outcomes of patients with hepatorenal syndrome who underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure. *Dig Dis Sci* 2025;70:3157-3164.

2026 대한간학회
간경변증 복수 연관 합병증 진료 가이드라인

발행인 임 영 석
편집인 김 문 영, 정 영 걸

인쇄일 2026년 6월 8일
발행일 2026년 6월 10일

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

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