

EDITORIAL

간경변증 환자의 급성 신손상 시 새로운 평가 지표

허내윤

인제대학교 의과대학 인제대학교 해운대백병원 소화기내과

A Novel Biomarker for the Acute Kidney Injury in the Cirrhotic Patients

Nae-Yun Heo

Division of Gastroenterology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Article: 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)

진행성 간경변증 환자들은 종종 급성 신손상이 발생하여 임상적사들을 당황하게 한다. 간경변증 환자가 신기능이 저하될 경우 예후가 좋지 않아 입원하게 되거나 사망할 위험이 높다. 따라서, 초기에 신기능 저하의 원인과 병태생리를 밝혀내고 해당 치료를 시작해야 하지만 진단에 관하여 판단이 어려운 경우가 흔하다. 간경변증 환자들에게서 발생하는 급성 신손상의 70%는 기능적 손상으로 위장관 출혈, 세균 감염, 이뇨제 과다 사용, 다량의 복수 천자 등에 의한 신혈류 감소에 의한 것이다. 기능적 손상은 다시 충분한 수액 공급으로 회복이 되는 신전성 고질소혈증과 수액 공급으로도 호전을 보이지 않는 간신증후군으로 나뉜다. 한편, 간경변증 환자의 급성 신손상의 30%는 구조적 손상으로 급성요세관괴사(acute tubular necrosis)로 알려져 있으며, 저혈압, NSAID, 조영제 사용 등으로 의하여 발생할 수 있고, 패혈증에 동반되는 경우도 있다.¹⁻³

임상적으로는 간신증후군과 급성요세관괴사의 감별이 중요한데, 그 이유는 간신증후군은 혈관수축제(terlipressin) 및 알부민 투여로 신기능이 회복될 수 있으나 급성요세관괴사의 경우 이러한 치료에 반응이 없으며, 투석이 필요할 수 있다.⁴

일반적으로 간신증후군은 쇼크나 신독성 약제 투약력이 없고, 만성 신질환이나 사구체질환을 시사하는 소견이 없으며, 나트륨분획배설(fractional excretion of sodium, FE_{Na}) <1으로 신전성 고질소혈증과 유사하나 혈장량을 늘려도 급성 신손상의 호전이 없는 경우 진단할 수 있다.^{5,6} 반면, 급성요세관괴사는 요세관 상피세포가 허혈성 혹은 독성 손상을 받은 것을 의미하며, 요 삼투 농도가 400 mOsm/kg 미만이고, FE_{Na} >2인 경우로 알려져 있다.⁷⁻⁹ 하지만 두 질환 모두 원인이 겹치는 경우가 있고, FE_{Na} 도 다양하게 나타날 수 있으므로 이러한 임상적 조건만을 근거로 두 질환을 감별하는 데에는 부족한 점이 많다.

요 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)은 요세관의 기질적 손상 시 증가하는 물질이며, 신기능이 떨어질수록 NGAL은 상승하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 특히, 급성요세관괴사 시에는 간신증후군에 비하여 요 NGAL의 농도가 높아 두 질환을 감별하는 물질로서 기대를 모으고 있다. 이번 호에 발표된 Lee 등¹¹의 연구에서도 요 NGAL은 신전성 고질소혈증, 간신증후군 및 급성요세관괴사 순으로 증가하는 양상을 보여 이들 질환을 감별하는 데 도움이 될 것으로 보인다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 허내윤, 48108, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 의과대학 인제대학교 해운대백병원 소화기내과

Correspondence to: Nae-Yun Heo, Division of Gastroenterology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea. Tel: +82-51-797-2446, Fax: +82-51-797-1340, E-mail: nyheo@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6571-8935>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다. 하지만, 간경변증 환자에서 요 NGAL의 진단적 정확도는 몇 가지 면에서 제한점이 있다. 첫째, 요 NGAL은 두 질환 사이에 차이를 보이거나 양 군 간 상당수의 환자들에게서 NGAL 수준이 겹친다. 특히 요로 감염을 동반한 간신증후군의 경우 동반하지 않은 간신증후군에 비하여 요 NGAL이 높아 급성요세관괴사와 감별이 힘들 수 있다.⁷ 둘째, 간경변증 환자에서 요 NGAL의 임상적 의의를 평가한 여러 연구에서 급성 신손상의 원인 분류는 임상적 기준을 따랐으며 신장 생검을 시행하여 신장 요세관의 기질적 손상 여부를 확인하지 못하였다. 따라서, 간신증후군과 급성요세관괴사의 진단이 부정확하였을 가능성이 있다. 간경변증 환자에서 요 NGAL을 포함한 급성 신손상의 생물학적 표지자를 다룬 Belcher 등¹²의 연구에서는 급성요세관괴사군의 FE_{Na} 이 <1으로 일반적인 진단기준에 부합하지 않는 경우도 있었다. 따라서, 요 NGAL이 급성 신손상의 감별 진단에 도움을 줄 수는 있으나 이 지표만을 근거로 진단을 내리는 것은 주의를 요한다.

Belcher 등¹²의 연구에 따르면, 급성요세관괴사를 시사하는 여러 가지 지표들을 같이 조사하였을 때 상승한 해당 지표의 가짓수가 많을수록 급성요세관괴사의 진단 비율이 늘어난다고 하였다. 따라서, 여러 가지 요 및 혈청 생물학적 표지자들을 통합한다면 단일 표지자에 의한 임상 판단보다 더 정확할 가능성이 있으며, 이와 관련하여 추가적인 연구가 필요하다.¹³

본 Lee 등¹¹의 연구에서는 요 NGAL 농도가 높을수록 생존율이 낮았고, 이는 다른 연구에서도 비슷한 양상을 보였다.¹⁴ 만성 간부전의 급성 악화(acute on chronic liver failure)의 경우 간 이외 다른 장기들의 기능 저하와 더불어 생존율의 저하를 가져 오는 것으로 알려져 있으므로, 기존 간부전과는 독립적으로 신기능 저하를 시사하는 지표인 요 NGAL이 생존과 연관이 있을 수 있음을 직관적으로 추정할 수 있으며, 이를 임상적으로 보여준 점에서 이 연구의 의의가 크다고 하겠다. 다만, 요 NGAL은 간부전을 시사하는 Model for End-stage Liver Disease (MELD) 점수와 서로 독립적으로 생존에 영향을 준다고 분석하였으나 MELD 점수 자체에 신기능 지표인 creatinine이 포함되어 있으므로, MELD 점수 대신 간부전 지표들을 분리 추출하여 요 NGAL과 함께 예후 예측을 위한 다변수 분석을 해보는 것이 좀 더 타당할 것으로 보인다.

Francoz 등¹³은 수액 요법에 반응하지 않는 급성 신손상 환자들에게 요 NGAL을 측정하여 194 ug/g creatinine 이상일 경우 급성요세관괴사 가능성이 높다고 보고 terlipressin을 투여하지 않으며, 그 이하일 경우 간신증후군의 진단기준을 적용하여 합당할 경우 terlipressin을 투약해볼 수 있다고 제안하였다. 이러한 cut-off value는 추후 다양한 인구 집단에서 검증되어야 임상적 유용성이 클 것으로 생각된다.

향후 간경변증 환자의 급성 신손상의 감별을 위한 연구가

좀 더 정확하게 이루어지기 위해서는 먼저 각 대상 질환의 진단이 정확해야 하는데, 특히 급성요세관괴사를 정확하게 분류하기 위한 기준이 정립되어야 할 것으로 보인다. 이후, 다양한 생물학적 표지자들을 포함한 예후 분석 연구들이 더 많은 환자들을 대상으로 이루어진다면 간경변증 환자의 급성 신손상 감별 진단을 위한 유용한 기준들이 제시될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
- Schrier RW, Shchekochikhin D. Assessment of renal function in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1716-1718.
- 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.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: ascites and related complications. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:230-277.
- Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1: S93-S103.
- Alsaad AA, Wadei HM. Fractional excretion of sodium in hepatorenal syndrome: clinical and pathological correlation. *World J Hepatol* 2016;8:1497-1501.
- Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, 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.
- Schrier RW. Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1610-1613.
- Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005;128:2847-2863.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-2543.
- Lee JH, Yoon EL, Park SE, 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.
- Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-632.
- Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809-824.
- Gungor G, Ataseven H, Demir A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int* 2014;34:49-57.