

복수, 간신증후군 및 자발성 세균성 복막염

순천향대학교 의과대학 부천병원 내과학교실

김 영 석

Ascites, Hepatorenal Syndrome and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Portal Hypertension

Young Seok Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Bucheon Hospital, Soon Chun Hyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Ascites, hepatic encephalopathy and variceal hemorrhage are three major complications of portal hypertension. The diagnostic evaluation of ascites involves an assessment of its etiology by determining the serum-ascites albumin gradient and the exclusion of spontaneous bacterial peritonitis. Ascites is primarily related to an inability to excrete an adequate amount of sodium into urine, leading to a positive sodium balance. Sodium restriction and diuretic therapy are keys of ascites control. But, with the case of refractory ascites, large volume paracentesis and transjugular portosystemic shunts are required. In hepatorenal syndrome, splanchnic vasodilatation with reduction in effective arterial volume causes intense renal vasoconstriction. Splanchnic and/or peripheral vasoconstrictors with albumin infusion, and renal replacement therapy are only bridging therapy. Liver transplantation is the only definitive modality of improving the long term prognosis. (Korean J Gastroenterol 2010;56:168-185)

Key Words: Ascites; Hepatorenal syndrome; Peritonitis; Hypertension, Portal

서 론

합병증을 동반하지 않은 대상 간경변증 환자 중 50%는 10년 내에 복수(ascites)가 발생하며¹ 입원을 요하는 간경변증의 합병증 중 가장 흔한 원인도 복수이다.² 복수는 간경변증의 자연경과를 예측하는 중요한자로 복수가 발생하면 1년 내 15%, 5년 내 44%가 사망하기 때문에³ 복수발생이 간이식 준비의 기준이 되기도 한다. 간신증후군(hepatorenal syndrome, HRS)은 복수를 동반한 말기간질환 환자에서 주로 발생하지만 순환부전환자(circulatory dysfunction)나⁴ 급성 간부전 환자에서도⁵ 나타날 수 있다.

복 수

1. 복수의 발생기전

간경변성 복수생성의 가장 중요한 인자는 문맥압항진증과 관련된 내장혈관확장이다. 간경변증이 진행되면 간섬유화가 심화되어 문맥저항성을 증가시키므로 문맥혈류장애가 생기고 이에 따라 문맥압항진증이 발생하게 된다. 이에 의해 국소혈관확장물질인 nitric oxide (NO) 등이 생성되면 내장혈관의 확장이 나타난다. 간경변 초기에는 이러한 변화가 심하지 않고 내장혈관이 확장되어도 보상반응으로 심박출

연락처: 김영석, 420-767, 부천시 원미구 중동 1174번지
순천향대학교 부천병원 내과
Tel: (032) 621-5085, Fax: (032) 621-5018
E-mail: liverkys@schmc.ac.kr

Correspondence to: Young Seok Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Bucheon Hospital, Soon Chun Hyang University, 1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5085, Fax: +82-32-621-5018
E-mail: liverkys@schmc.ac.kr

량이 증가하여 유효동맥혈류량에 차이가 없으나 질환이 진행됨에 따라 항이뇨 호르몬의 분비가 증가하고 레닌-안지오텐진-알도스테론계와 교감신경계 활성화에 의해 혈관수축 물질이 증가하여 나트륨과 수분저류가 나타난다. 더욱 악화되면 신장혈관까지 수축되어 신혈류감소에 의한 간신증후군도 발생할 수 있다.

2. 복수의 진단 및 감별진단

복수의 원인을 정확히 알아야 성공적인 치료를 할 수 있으므로 원인질환의 파악은 매우 중요하다. 복수의 원인은 간경변증 외에도 심부전, 악성종양, 결핵성 복막염, 신증후군, 점액수종 등 다양하게 있으며 미국의 경우에 85%,⁶ 국내에서도 60%에서 간경변증이 복수의 원인이며 악성종양에 의한 경우가 그 다음을 차지한다.⁷ 복수의 원인이 2개 이상 동반된 혼합 복수(mixed ascites)인 경우도 5% 정도 있다.

타진으로 옆구리 탁음(flank dullness)이 있으면 이동탁음(shifting dullness)여부를 확인하여야 한다. 이 진찰소견을 기준으로 복수를 진단하면 민감도가 83%, 특이도가 56%이며 적어도 1,500 mL 이상의 복수가 존재하여야 이동탁음을 확인할 수 있고 이동탁음이 없으면 복수가 있을 확률이 10% 미만이다.⁸ 이외에 복수를 확인할 수 있는 진찰 소견은 액체파(fluid wave)와 웅덩이징후(puddle sign)가 있다. 초음파를 이용하면 100 mL의 복수만 있어도 진단이 가능하다. 복수는 양에 따라 복부 초음파 등의 영상검사만으로 확인이 가능한 소량의 복수를 grade 1, 타진 및 촉진으로도 쉽게 복수를 확인할 수 있는 grade 2, 복부팽만이 현저하여 육안으로도 확인이 가능한 대량 또는 긴장성 복수를 grade 3으로 각각 분류한다.

3. 복수천자

복수의 대부분이 간경변증에 의한 것이지만 복수가 동반된 간경변 환자 중 1) 복수가 새로이 진단된 경우, 2) 복수를 가진 환자가 입원한 경우, 3) 복수 감염이 의심되거나 감염의 전신증상과 징후가 있는 경우, 4) 원인미상의 임상소견 악화가 있는 경우에는 복수천자를 통해 정확한 진단을 하여야 한다. 특히 간경변증에 의한 복수로 입원한 환자의 10-27%에서 복수감염이 동반되므로 반드시 진단적 복수검

사를 시행하여야 한다.⁹ 대부분의 경우 필수검사 항목만으로도 분석이 가능하며 필요하면 추가 검사항목을 시행하는 것이 좋다.

복수천자를 시행받는 환자의 71%에서 프로트롬빈 시간의 이상이 있음에도 불구하고 합병증이 발생하는 경우는 1%에 불과하며¹⁰ 혈복강이나 위장관 천공이 발생하는 경우도 0.1% 정도이고¹¹ 이러한 심각한 합병증이 발생하는 환자의 대부분도 신부전 환자이므로 동반된 혈소판 기능이상도 합병증을 초래하였을 것으로 추정된다.¹² 1,100건의 대량복수천자를 분석한 결과¹³ 1) 예방적 수혈을 시행하지 않아도, 2) 혈소판수가 $19 \times 10^6/L$ 미만이거나(54%가 $50 \times 10^6/L$ 미만), 3) 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) international normalized ratio (INR)이 8.7까지 상승(75%는 1.5를 상회, 26.5%는 2.0 초과)하여도 출혈은 없었으며 간질환 전문의를 대상으로 한 설문에서도 반수 정도에서는 INR이 2.5를 넘지 않으면 복수천자 전 혈장수혈을 하지 않는다고 하였다.¹⁴ 따라서 복수 천자 전에 출혈예방목적으로 신성동결혈장이나 혈소판을 예방적으로 투여하는 것은 일반적으로 추천되지 않는다.

4. 복수분석

복수천자로 뽑은 복수를 분석하는 것(Table 1)¹⁵이 복수의 원인을 판정하는데 가장 쉽고 빠른 방법이므로 처음 검체에서는 선별검사로 혈구수와 분획, 알부민, 총 단백질 검사를 시행한다. 과거 총 단백을 기준으로 한 여출액(transudate)/삼출액(exudates) 분류는 정확성이 55%에 불과하였다. 이를 보완하기 위해 개발된 방법이 같은 날에 측정된 혈청과 복수의 알부민 농도차(serum-ascites albumin gradient, SAAG)이다. 이는 문맥압 항진여부에 따라 복수의 원인을 감별하는 방법으로¹⁶ 간경변증으로 문맥압이 항진되면 단백질농도가 낮은 여출성 복수가 발생하는 특징을 이용한 검사법으로 문맥압이 높을수록 SAAG가 커진다. 따라서 SAAG가 1.1 g/dL 이상이면 문맥압항진증을 시사하며 그 정확도는 97%이다.¹⁷ 문맥압항진증과 복수형성의 다른 원인을 동시에 가진 경우에도 SAAG는 1.1 g/dL 이상이다. 이외에 SAAG가 1.1 g/dL 이상인 질환으로는 심부전, 협착성 심장막염 등과 같은 후동양혈관(post-sinusoid)의 이상을 들 수 있으며 이들 질환에

Table 1. Ascitic Fluid Laboratory Data

Routine	Optional	Unusual	Unhelpful
Cell count & differential	Culture in blood culture bottle	Acid-fast bacteria smear/culture	pH
Albumin	Glucose	Cytology	Lactate
Total protein	Lactate dehydrogenase	Triglyceride	Cholesterol
	Amylase	Bilirubin	Fibrinogen
	Gram's stain	Adenosine deaminase	Glycosaminoglycans

서는 복수 총 단백치가 2.5 g/dL 이상이라는 차이가 있다. 복강 내에 악성종양이나 결핵성 복막염에 의한 복수는 단백질 농도가 높은 삼출성 복수로 SAAG가 1.1 g/dL 미만이다. 신증후군(nephrotic syndrome)은 SAAG가 낮지만 복수단백이 2.5 g/dL 이하인 것이 감별점이다.

복수감염이 의심되면(발열, 복통, 원인불명 뇌증, 산혈증, 질소혈증, 저혈압 또는 저체온증 등) 복수를 천자하여 바로 혈액배양용기에 넣어 배양한다. 복수의 중성구수가 250개/mm³ 이상인 환자에서 재래식 방법을 이용한 복수의 배양률은 50%에 불과하지만 복수천자 후 바로 혈액배양용기에 복수를 넣어 배양한 경우에는 80%의 배양률을 보인다.¹⁸ 소변 시험지검사(urine dipstick)를 이용하면 복수 내 중성구를 검출하는데 2분 정도면 충분하지만 민감도가 45% 정도에 불과하다.¹⁹ 증상이 없는 환자에서 세균배양은 불필요하므로 외래에서 치료목적으로 반복적인 복수천자를 하는 환자의 경우에는 혈구수와 분획만을 검사하여도 충분하다.²⁰

복수 내 총 단백, lactate dehydrogenase (LDH), 포도당의 확인은 2차성 복막염과의 감별에 도움이 되며 복수의 carcinoembryonic antigen (CEA)이 5 ng/mL를 초과하거나 alkaline phosphatase (ALP)가 240 U/L를 초과하면 위장관 천공을 시사한다.

세포진 검사와 결핵균 도말 및 배양검사는 매우 의심되는 상황에서만 시행하도록 권고된다. 특히 복수천자 후 세포진 검사를 3차례 연속해서 하면 민감도는 96.7%에 이르지만 신선복수 50 mL를 천자 후 바로 검사실로 가져가 검사해야 한다. 복수에서 결핵균 도말의 민감도는 0%이며 배양검사의 민감도도 50%에 불과하다.²¹ 따라서 복강경을 이용한 조직검사와 결핵균배양이 더욱 유용하다.

Cancer antigen 125 (CA125)는 복수나 흉수를 동반한 남자 환자에서도 증가할 수 있으며 복수가 조절되면 감소한다.²² 따라서 복수 환자에서 CA125 상승이 있어도 수술적 치료를 고려할 필요가 없으며 복수환자에서 혈청 CA125의 측정은 권고되지 않는다.

5. 복수의 치료

간경변환자에서 복수가 동반되지 않으면 중앙생존기간이 6년 이상으로 알려져 있으나 복수가 동반되면 그 기간이 짧아져 이뇨제로 조절되는 복수라 하여도 중앙생존기간은 5년 정도이며 난치성 복수인 경우는 1년 미만으로 줄어들고 간신증후군 1형의 경우에는 2주에 불과하다.

복수 원인의 판정은 성공적인 치료에 있어 필수적이며 알코올성 간손상의 경우 금주를 하면 가역적인(reversible) 회복을 보이는 반면 B형 간염이나 자가면역간염에 의한 경우는 가역 정도가 떨어진다. Child-Pugh 등급 C의 알코올성 간경변증 환자도 금주를 하면 3년 생존율이 75%에 이르는 음

주를 지속하면 대부분 3년 내 사망한다.²³ 또한, SAAG가 1.1 g/dL 미만이면 일반적으로 문맥압항진증과 관련이 없으며 염분제한과 이뇨제에 반응이 없는 반면 SAAG가 1.1 g/dL 이상이면 문맥압항진증에 의한 복수로 염분제한과 이뇨제에 반응한다.

복수치료에 근간이 되는 것은 1) 염분섭취제한(나트륨 1일 2,000 mg, 88 mmol, 소금(NaCl)으로는 5.0 g)과 2) 경구이뇨제이다. 염분섭취제한과 적절한 이뇨제 투여로 90%의 환자에서 복수조절이 가능하다. 심한 부종이 있을 때 1일 체중감량의 제한은 없으나 말초부종이 있는 경우 하루 1 kg, 말초 부종이 없으면 하루 최대 0.5 kg이 적절하다.²⁴

간경변증의 합병증인 복수가 발생하면 불량한 예후와 연관성이 있으므로 간이식을 준비해야 하는 지표가 된다.

1) 비약물적인 복수조절

체내 나트륨 축적이 수분의 저류와 복수를 유발하므로 저염식이 복수조절의 근간이다. 엄격한 염분제한은 복수조절을 빠르게 하지만 식욕을 떨어뜨려 영양결핍을 초래할 수 있으므로 체내 나트륨균형을 유지하여야 한다. 수분의 배출은 염분의 배출에 따른 수동적인 과정으로²⁵ 수분의 섭취제한은 이론적으로 불필요하다. 저염식에 대한 순응도는 체중변화와 소변을 통한 나트륨 배설량(urinary sodium excretion)으로 확인할 수 있으므로 예측보다 체중의 감소가 불충분하면 소변 내 나트륨 배설량을 측정하면 도움이 된다.²⁶ 임의뇨(spot urine) 나트륨 농도는 변화가 심하고 전체 소변배출량은 알기 곤란하므로 진단적 가치가 떨어진다. 24시간 소변을 수집하여 소변 내 소듐을 측정하면 좀 더 정확한 정보를 얻을 수 있지만 소변수집이 번거롭고 불충분한 소변수집을 할 수 있어 소변 내 크레아티닌을 확인하여(남성: 15 mg/kg of body weight/day 이상, 여성: 10 mg/kg of body weight/day 이상) 제대로 소변을 모았는지 검정하여야 한다. 하지만 이 역시도 간경변증 환자의 근육량이 적기 때문에 소변수집 정도를 정확히 판단하기 어렵다. 설사와 발열을 동반하지 않은 간경변증 환자에서 소변을 통하지 않는 나트륨의 배설량은 10 mmol/일 미만으로²⁷ 소변을 통한 나트륨 배설량이 78 mmol/일 이상(1일 섭취 나트륨, 88 mmol - 소변을 통하지 않는 나트륨 배설 10 mmol/일)이 되도록 유지하는 것이 치료의 목적이다. 임의뇨에서 칼륨의 배설량보다 나트륨 배설량이 많으면, 즉 임의뇨 나트륨/칼륨농도비가 1 이상일 때 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol/일 이상인 상황을 반영하며 정확도는 90% 정도이므로²⁸ 24시간 소변검사의 단점을 극복할 수 있다. 한 번도 복수가 발생하지 않았다면 저염식을 해도 복수발생에 대한 예방효과는 없다.

혈청 나트륨이 120-125 mmol/L 미만으로 떨어지면 전통적으로 수분섭취를 하루 1.0-1.5 L로 제한하지만 반드시 필

요한 것은 아니며 정확한 권고안도 없는 실정이다. 간경변증에서 발생하는 저나트륨혈증은 희석에 의한 경우가 대부분으로 증상이 없지만 혈청 나트륨이 110 mmol/L 이하가 되거나, 매우 빠르게 혈청 나트륨이 감소하면 저나트륨혈증의 증상이 나타난다.

안정은 레닌-안지오텐진-알도스테론 축(renin-angiotensin-aldosterone axis) 및 교감신경계 활성 감소로 나트륨배설 및 소변량 증가에 도움이 될 것으로 보여 초기 복수조절을 위해 권유할 수 있으나 이러한 효과는 일시적이며 실용적이지 않고 뚜렷한 효과가 입증된 바도 없다. 또한 지속적인 안정은 오히려 근위축 등을 초래할 수 있다.

2) 약물에 의한 복수조절

염분제한만으로 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 이상 되는 경우는 10-15%에 불과하며 중등도 이상의 복수에서는 염분섭취제한만으로 관리하기보다 염분섭취는 어느 정도 허용하더라도 이뇨제의 투약을 병행하는 것이 선호된다.

이뇨제의 작용은 신장의 염분보유기능을 차단하여 염분배출을 증가시키고 이에 의해 수동적인 수분배설을 촉진하는 것이다. 사구체에서 여과된 나트륨은 근위세뇨관에서 상당 부분(70%) 재흡수되며, 10-25%가 헨레 고리의 비후 상행각에서 재흡수된다. 루프이뇨제는 이곳에 작용하여 나트륨 및 칼륨의 재흡수를 차단하여 강력한 이뇨효과를 나타낸다. 이후 2-3% 정도가 피질부 원위세뇨관에서 알도스테론 작용에 의하여 재흡수되며 소변 성분을 결정하는 최종 조정자 역할을 한다. Spironolactone은 알도스테론 길항제로 나트륨 재흡수를 차단하여 나트륨을 배설시키고 칼륨 배설은 억제하게 된다. 루프이뇨제인 furosemide의 이뇨효과가 더욱 강력하지만 간경변성 복수는 이차 고알도스테론혈증에 의해 발생하는 것으로 말단 세뇨관과 집합관에서 나트륨을 강력하게 재흡수하여 수분저류가 일어나는 것이므로 알도스테론 길항제인 spironolactone이 더욱 효과적이다.²⁹

알도스테론 길항제는 혈류를 통하여 직접 작용하기 때문에 세뇨관으로의 분비가 필요 없으므로 신혈류량이 감소된 간경변증에서 효과적이다.³⁰ 반감기가 길고 작용시간이 늦으므로 3-5일 간격으로 용량조절을 한다. 하루 1회 50-100 mg으로 시작하여 1일 최대 400 mg까지 증량할 수 있다. 과거에는 spironolactone 단독 투여로 이뇨제 투약을 시작하도록 하였으나 고칼륨혈증을 초래할 수 있고 반감기가 길어 spironolactone 단독투여는 소량의 복수만이 있는 경우에만 이용한다.³¹ 혈청 칼륨 농도가 5.5 mEq 이상 상승하면 용량을 줄이며, 6 mEq 이상되면 사용을 중지한다. 항안드로겐 효과로 남성에서 성욕감퇴, 발기부전, 여성형 유방과 유방통이 발생할 수 있으며 통증을 동반하는 여성형 유방이 발생하면 spironolactone 대신 1/10 용량의 amiloride (10-40 mg/

일)로 대체할 수 있으나 이뇨효과는 떨어진다.³²

루프이뇨제인 furosemide 효과는 혈액 내 약물농도가 아니라 세뇨관과 헨레고리 비후상행각내의 농도에 따라 결정되므로 신혈류량이 감소된 간경변증에서 furosemide는 단독 투여 시 spironolactone에 비해 효과가 떨어진다. 또한 루프이뇨제의 투여로 나트륨 재흡수를 차단하여 나트륨 배설을 촉진하였어도 간경변증에 의한 2차성 고알도스테론혈증에 의해 배설된 나트륨은 결국 원위세뇨관에서 재흡수되고 작용시간이 짧아서 약제가 작용하지 않는 동안에 반동작용으로 나트륨 재흡수가 오히려 심해질 수 있다. 따라서 최대용량의 spironolactone 투여에도 복수가 조절되지 않거나 spironolactone 단독치료 후 발생한 고칼륨혈증의 치료 및 예방을 위해 furosemide를 병용 투여한다.

알도스테론 작용이 완전히 차단된 상태를 확인하기 위해서는 혈중 알도스테론 농도를 직접 측정할 수도 있지만 측정이 쉽지 않고 약제투여로 인한 변화가 발생할 수 있는 단점이 있다. 피질부 원위세뇨관에서의 칼륨 배설량을 나타내는 지표로 transtubular potassium gradient (TTKG, urine/plasma [K⁺]/urine/plasma [osmolality])가 있는데, 이것은 수질부 집합관에서 항이뇨 호르몬의 작용으로 일어나는 수분의 재흡수를 소변과 혈장의 삼투압 농도비로 보정한 것이다. TTKG가 3.5 이하이면 알도스테론 활성도가 없다고 추정되므로 spironolactone 투여로 TTKG가 3.5 이하로 감소되었음에도 불구하고 복수조절이 되지 않으면 furosemide를 추가할 수 있다. TTKG보다 정확도는 떨어지지만 임의의 Na/K 농도비가 4.8 이상인 경우 알도스테론 활성도가 완전히 차단되었음을 시사한다.³³

Furosemide는 1일 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 증량하며 혈청 칼륨 농도가 3.5 mEq 이하로 감소하면 용량을 줄이거나 중지한다. 간경변환자에서 정맥을 통한 주입 시 혈관수축으로 사구체투과율이 급격히 감소할 수 있으며 경구투여 시 생체이용률이 좋지 때문에 경구투여가 선호된다.³⁴ 작용시간이 긴 새로운 루프이뇨제인 torasemide를 furosemide의 1/4 용량으로 교체 투여할 수 있다.

간경변증의 복수조절을 위한 이뇨제 투여방법으로는 단독요법과 복합요법이 있다. Spironolactone을 우선 단독 투여한 후 난치성 복수에서 furosemide를 첨가하는 방법을 이용하면 이뇨작용이 느리기는 하지만 약물용량조절이 덜 필요하다는 점때문에 외래환자에서 유용할 것이라는 연구가³⁵ 있었다. 또 다른 연구에서는 치료효과가 빠르다는 점때문에 처음부터 병합투여를 권고하였다.³⁶ 결론으로 대개의 환자에서 결국 병합투여가 필요하다는 점과 치료반응이 빠르다는 점때문에 일반적으로 spironolactone 100 mg과 furosemide 40 mg을 1일 1회 아침에 병합투여하도록 권고하고 있으며 외래환자의 경우에는 spironolactone 단독투여로 치료를 시

작한다. 체중의 감소가 불충분하고 임의뇨 나트륨/칼륨비가 1을 초과하거나 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol을 초과하면 하루 88 mmol 이상의 나트륨을 섭취하는 상태로 염분제한을 하여야 한다. 이와는 달리 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 미만인 상태라면 이뇨제를 증량해야 한다. 이뇨제 증량은 3-5일 간격으로, 100:40 비율로 동시에 하면 칼륨치를 정상적으로 유지할 수 있으며 과도한 반응을 보이면 furosemide 용량을 먼저 조절한다. 1일 최대용량은 spironolactone 400 mg, furosemide 160 mg으로 하루 1회 아침에 투여하는 것이 순응도가 높다.

이 외의 이뇨제로는 triamterene, metolazone, hydrochlorothiazide 등이 있으며 spironolactone과 furosemide로 조절되지 않는 난치성 복수에 hydrochlorothiazide를 투여한 연구가³⁷ 있으며 새로운 aldosterone 길항제인 eplerenone의³⁸ 효과에 대해서는 아직 연구가 부족하다.

알부민을 매주 25 g 주입하고 이후 2주마다 주입하면 이뇨제 단독치료군에 비해 생존율 향상이 있으나³⁹ 비용효과 측면에서 분석해 보아야 한다.

이뇨제의 투여는 혈청 나트륨 및 혈청 크레아티닌에 의해 조절해야 하는데, 조절되지 않거나 반복되는 간성혼수, 염분섭취제한에도 불구하고 혈청 나트륨이 120 mmol/L 미만, 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이상인 경우에는 이뇨제 투여를 중단하고 일반적으로 수분을 제한하며 혈장증량제 투여를 하는 등 다른 치료방법을 고려해야 한다. 이뇨제 투여 후 유효혈류량 감소에 의해 근육경련이 발생할 수 있으며 심한 경우 이뇨제를 줄이거나 중지해야 하고 일부 환자에서는 알부민이 효과적이다.⁴⁰

복수 때문에 입원한 환자가 임상적으로 확실한 복수가 없다면 퇴원할 수 있지만 퇴원을 결정하기에는 불충분하므로 조기 퇴원을 위해서는 퇴원 후 1주 이내에 외래진료를 시작하는 것이 이상적이며 외래환자의 경우 임상소견, 체중, 기립성 저혈압, 혈청 전해질, 혈액요소질소, 크레아티닌을 검사해야 한다.

3) 긴장성 복수의 조절

대량복수천자(large volume paracentesis)는 복수의 형성을 초래하는 기저질환을 교정하는 방법이 아니지만 조속히 증상을 완화시킬 수 있다. 따라서 복부팽만으로 인해 섭식이 곤란하거나 호흡이 불편하면 복수천자로 증상을 완화시킨 후 유지요법을 시행해야 한다. 하지만 반응이 아무리 빠르다 하여도 모든 복수환자에서 1차 치료로 시행하는 것은 아니라는 점은 명심해야 한다.

대량복수천자를 하면 혈관 내 수분이 복강으로 이동하면서 유효혈액량이 감소하여 순환장애(circulatory dysfunction)가 발생할 가능성이 높고⁴¹ 유효혈액량이 감소하면 신혈류

량이 줄면서 간신증후군이 발생하기도 한다. 이러한 천자 후 순환장애를 방지하기 위해 혈장증량제를 투여하게 된다. 하지만, 복수천자 후에 10 g/L의 알부민을 주입한 군에 비해 알부민을 투여하지 않은 군에서 전해질, 혈장 레닌, 혈청 크레아티닌의 변화가 의미있게 있었지만 임상적인 유병률과 사망률의 차이는 없었으며⁴² 복수천자 후 혈장 레닌의 상승이 있는 환자의 여명은 짧아진다는 연구가 있으나 혈장증량제 투여를 하지 않으면 생존율이 짧아진다는 증거는 부족하다. 또한 대량복수천자 후 발생하는 혈관수축계의 활성화는 혈관 내 용적의 감소와 관련이 없다는 보고도 있다.⁴³ 알부민 주입은 오히려 알부민 붕괴(degradation)를 증가시키고 고비용이라는 단점이 있으며^{44,45} *in vitro* 검사에서 배양액 내 알부민 농도를 올리면 알부민 합성도 감소되었다는 결과와 함께 생리식염수 또는 알부민 주입을 시행한 연구결과(SAFE trial)에서도 두 군 간에 28일 치명률의 차이는 없었다.⁴⁶ 이와 같이 알부민 주입이 반드시 필요한 지에 대해서는 논란이 있지만 5 L 이상의 대량 복수천자 시에는 복수 1 L당 8-10 g의 알부민 주입을 권장하며 4-5 L 미만의 복수천자 시에는 천자 후 순환장애의 위험이 매우 낮다. 5 L 미만의 복수천자 시에 Dextran-70, hydroxyethylstarch 등의 합성 혈장증량제로 대체 가능하지만 가능한 알부민 투여가 권고된다.⁴⁷

국내에서는 5%, 20%, 25% 알부민이 있으나 모두 등장액이라는 점때문에 5% 알부민에는 25% 알부민에 비해 소듐 부하량이 5배라는 점은 주의해야 한다.

대량복수천자 후에 저염식을 유지하고 체중을 측정하면서 이뇨제 용량을 조절하여야 하는데⁴⁸ 이뇨제를 추가하여도 천자 후 순환장애 빈도가 더 증가하지는 않는다.

6. 난치성 복수

간경변증에 의한 복수는 염분섭취제한과 이뇨제 투여로 대부분 조절되지만 10% 정도는 난치성 복수로 진행된다. 난치성 복수란⁴⁹ 1) 염분섭취제한과 최대용량의 이뇨제(1일 400 mg spironolactone과 160 mg furosemide)에도 불구하고 조절되지 않거나, 2) 복수천자 후에도 바로 재발하는 경우를 말한다. 비스테로이드 항염증제인 프로스타글란딘 저해제는 소변 소듐 배설을 저해하고 질소혈증을 초래할 수 있으며⁵⁰ 이뇨제에 반응하던 환자를 난치성 복수환자로 전환시킬 수 있으므로 사용을 제한하여야 한다. 난치성 복수는 이뇨제 저항성(diuretic resistant)과 이뇨제 불응성(diuretic intractable)의 두 가지 형태가 있다. 1) 이뇨제 저항성 복수는 4일 동안 소듐 섭취제한과 최대량의 이뇨제 투여에도 불구하고 체중감소가 1일 200 g 미만이고 소변의 나트륨배설이 섭취량보다 적은 상태이며, 2) 간성뇌증, 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL 초과, 혈청 소듐 120 mmol/L 미만 또는 혈

청 칼륨 6 mmol/dL 초과, 혈청 칼륨 3 mmol/dL 미만 등 이뇨제로 인한 합병증으로 인해 충분한 용량의 이뇨제를 투여하기 곤란한 경우는 이뇨제 불응성 복수이다. Furosemide 80 mg을 정맥 주입하면 신장관류(perfusion)를 감소시켜 복수를 동반한 간경변증 환자에서 질소혈증을 초래할 수 있지만 8 시간 내 소변 나트륨배설량이 50 mmol 미만이면 이뇨제 저항성으로 그 이상이면 이뇨제 감수성으로 판정할 수 있으므로 이뇨제 저항성 복수 환자를 좀 더 빠른 시점에 찾아낼 수 있는 장점이 있지만⁵¹ 급성 신부전의 발생가능성이 있으므로 안전성을 고려하여 시도하여야 한다.

난치성 복수의 치료법으로는 간이식을 고려하여야 하며 곤란한 경우에는 반복적인 복수천자, 경경정맥 간 내 문맥 간정맥 단락술(transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, TIPS), 복강정맥 단락술(peritoneovenous shunt) 등을 시도할 수 있다.

난치성 복수환자는 6개월 내 21%가 사망하고 중앙생존기간도 1년 이내이므로 간이식을 반드시 고려하여야 한다.⁵²

반복복수천자는 쉽고 안전한 방법으로 이론적으로 소변을 통한 나트륨 배출이 없어도 2주에 1번만 시행하여도 복수조절이 가능하다. 복수의 소듐 농도는 혈장과 동일하므로 만약 6 L의 복수천자를 하면 약 780 mmol (130 mmol/L×6 L)의 나트륨이 제거된다. 따라서 하루 88 mmol 미만의 소듐을 섭취한다면 소변 이외의 소듐 소실분 10 mmol/일을 뺀 78 mmol이 매일 체내에 축적되더라도, 즉, 소변을 통한 소듐의 배설이 전혀 없더라도 10일 간은 지낼 수 있으며 10 L의 복수천자를 시행하면 약 1,300 mmol의 나트륨이 제거되므로 약 17일 간을 지낼 수 있다. 저염식을 제대로 하지 못한다면 이론적인 계산보다 빈번하게 복수천자를 하여야 하며 이뇨제 투여에 반응이 있는 경우에는 복수천자 간격을 연장할 수 있다. 반복복수천자는 단백질 손실로 인한 영양결핍과 함께 감염위험을 증가시킨다.⁵³ 난치성 복수에서 대량복수천자 및 알부민 투여가 권고되지만 생존율은 높이지 않는다. 대량 복수 천자의 빈도를 줄이기 위해서는 복수 천자 후 이뇨제를 투여하지만, 이뇨제에 의한 심각한 부작용이 있거나 충분한 양의 이뇨제를 사용하였음에도 24시간 소변 나트륨 배설량이 30 mmol 이하이면 이뇨제 투여를 중지한다.⁵⁴

TIPS는 대량복수천자에 비해 치명률이 높다는 보고가 있으나 대상군이 적고 시술이 개발된 초기의 연구결과라는 점을 고려해야 한다.⁵⁵ 반복적인 복수천자와 TIPS를 비교한 연구결과를 보면 복수의 조절에는 TIPS가 우월하다는 것이 공통된 결과이다. 다변량분석에서 TIPS군의 생존율 향상을 확인하였고⁵⁶ 다른 연구에서는 간신증후군의 예방효과가 있다고 결론지었다. 하지만 비용도 많이 들고 간성뇌증의 발생률은 유사하더라도 뇌증의 정도가 TIPS군에서 더욱 심하

게 발생하였다는 점과⁵⁷ TIPS군에서 간성뇌증이 심하게 나타나 삶의 질에 영향이 없었다는⁵⁸ 점은 치료방침을 결정할 때 고려해야 한다. 최근의 연구에서는 TIPS군에서 이식을 하지 않는(transplantation-free) 생존율이 향상되지만 간성뇌증의 발생 가능성은 유사하다고 하였다.⁵⁹ 또한 polytetrafluoroethylene 부착형 인공관이 개발된 이후 막미부착형의 개방기간(patency) 1년에 비해 2배 이상 연장되어 2년 생존율이 향상되었다.

TIPS를 시행하면 단락형성으로 인해 문맥계에서 유래한 NO와 같은 혈관확장물질이 동맥계로 유입되고 혈류량이 증가한 결과로 혈류과역동순환(hyperdynamic circulation) 상태가 악화될 수 있다. 간경변증 환자의 심구출률(cardiac ejection fraction)은 대개 70-75% 이상이고⁶⁰ 심구출이 50-60% 정도이고 심이완 기능이상(diastolic dysfunction)이 있으면 TIPS 후 심부전발생 고위험군이고 생존율이 감소하므로⁶¹ 일반적으로 심구출률이 60% 이상이면 TIPS 시술이 가능할 것으로 판단된다.

TIPS 시술 후 이뇨제 저항성 상태가 이뇨제 감수상태로 변할 수 있으므로 TIPS 후 이뇨제 투여 용량을 조절하여야 한다.

복강정맥단락술(LeVeen 또는 Denver)은 1970년대에 유행한 시술로 범발성 혈관 내 응고증 등의 치명적 합병증때문에 최근 선택되는 치료 방법은 아니지만 복수천자, 간이식, TIPS에 적절하지 않은 환자에서 시도할 수 있다.

최근 시도되는 치료법으로는 1) 새로 발생한 복수 또는 난치성 복수환자에서 매주 50 g의 알부민을 주입하는 방법이 있으며,⁶² 2) 혈장 norepinephrine이 300 pg/mL을 초과하며 복수가 동반된 간경변환자에서 0.075 mg clonidine을 하루 2회 경구 투여하여 별 다른 합병증 없이 복수를 조절한 예비연구가⁶³ 있었고, 3) 알부민과 복수천자를 시행한 군과 clonidine과 spironolactone을 투여한 군을 비교하였을 때 후자 군에서 입원이 덜 필요함을 확인하였다.⁶⁴ 이 외에 octreotide를 피하 주사하여 신기능과 혈액동학적 개선과 함께 레닌과 알도스테론 활성도를 감소시킨 시도도 있었다.⁶⁵

7. 저나트륨혈증

만성 저나트륨혈증은 복수를 동반한 간경변증에서 흔히 볼 수 있으며 과도한 이뇨제 사용으로 발생할 수도 있다. 하지만 심한 저나트륨혈증은 드물어 복수를 동반한 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 혈청 나트륨이 120 mmol/L 이하인 경우는 1.2%이며 125 mmol/L 이하인 경우도 5.7%에 불과하다.⁶⁶ 저나트륨혈증이 동반되면 예후도 불량하며 고질소혈증과 저혈압이 동반되면 말기 저나트륨혈증이라고 한다. 하지만 저나트륨혈증 자체보다 고농도 나트륨을 보충하여 신속히 전해질 균형을 조절하는 것이 더욱 위

험하며 고농도 나트륨을 보충하지 않더라도 간이식술과 같이 저나트륨 혈증이 매우 빠르게 교정되는 상황이 더욱 심각한 문제를 초래한다. 따라서 간이식 전 저나트륨혈증이 있었던 환자에서는 간이식 후 신경학적 손상 등의 발생에 대해 주의를 기울여야 한다.

특별한 원인 없이 발생하는 저나트륨혈증의 기전은 유효 혈액량이 감소되면서 arginine vasopressin (AVP)의 분비가 증가되어 체내 나트륨 총량은 증가되었음에도 불구하고 수분축적이 더 심해져 희석성 저나트륨혈증이 발생하는 것이다. 저나트륨혈증을 교정하기 위해 나트륨을 투여하면 수분저류가 더 심해지고 이뇨제를 중단하고 수분섭취를 제한하여 수분과잉상태를 교정하여야 한다.⁶⁷

Vasopressin 2 수용체 길항제(vaptan)가 저나트륨혈증 치료에 효과적이라는 보고가 있는데 이 약제는 일반적으로 알려진 이뇨제와는 달리 수분만을 배출하는 약제(aquaretic drugs)로 생존을 연장시키지는 분명하지 않다. Conivaptan은 정맥을 통해 주입하는 약제로 정상혈량(euvolemic) 또는 과잉혈량(hypervolemic) 저나트륨혈증을 입원상태에서 면밀히 관찰하며 치료할 수 있도록 승인된 약제이다.⁶⁸ Tolvaptan은 혈청 나트륨이 130 mmol/L 미만인 환자에 투여하는 경구약제이지만⁶⁹ 혈청 나트륨이 120 mmol/dL 이하에서도 효과가 있는지 또는 부작용이 없는 지에 대해서는 확실하지 않다. Satavaptan이 간경변증 환자의 복수조절에 효과가 있으나 정맥류 출혈 빈도와 사망률을 증가시킨다는 보고도 있으므로⁷⁰ 좀 더 많은 연구가 필요하다. Angiotensin 전환효소 저해제와 같은 다양한 약제가 이론적으로는 복수의 치료에 효과를 보일 것으로 기대했으나 실제 임상에서 효과는 실망스러운 수준이다.

간신증후군

진행된 간경변증 또는 급성 간부전 환자에서 발생할 수 있는 가역적, 기능성 신부전인 간신증후군은 간경변증 환자에서 매년 8% 정도 발생한다.⁷¹ 중앙생존기간이 I형 간신증후군은 2주, II형 간신증후군은 6개월에 불과할 정도로 불량한 예후를 보이고 저절로 회복되는 경우는 드물기 때문에 간이식을 적극적으로 고려해야 한다. 간이식대상자 선정에 혈청 크레아티닌이 포함되어 있는 the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 점수제가 채택된 이후 신기능이상으로 간이식을 시행 받는 환자가 증가되었고 이로 인해 사망률이 감소되었다.⁷²

1. 간경변증에 동반되는 신기능이상

신혈관수축은 간신증후군 발생의 가장 중요한 병태생리기전이다.⁷³ 간질환이 진행되면서 유효혈류량이 감소하면

레닌-안지오텐진-알도스테론 축과 교감신경계와 같은 전신혈관 수축계가 활성화된다. 이러한 보상작용이 전신유효혈액량 및 혈압유지에는 도움이 되지만 신혈관을 수축시켜 관류혈액량을 감소시킴으로써 사구체 여과율도 감소하게 된다. 신장에 해부학적 손상 없이 기능적으로 발생하는 신부전 외에도 간경변증에서 혈청 크레아티닌이 상승하는 원인은 다양하다. 복수를 동반한 간경변증환자에서 급성 신부전의 원인으로 가장 흔한 것은 급성 신세뇨관괴사(acute tubular necrosis, ATN)로 41.7%에 해당하며 전신성신부전(pre-renal failure)이 38%, 간신증후군이 20%, 후신성신부전(post-renal failure)이 0.3%를 차지한다.⁷⁴

소변에서 granular cast가 관찰되거나 소변 나트륨배설분획(fractional excretion of sodium, FENa)이 1.0% 이상인 경우, 또는 신부전 발생 전 혈액량 감소나 패혈성 쇼크가 있었으면 급성 신세뇨관괴사의 가능성이 높다. 바이러스 감염에 의한 사구체 신염이나 이뇨제 투여로 인한 손상, 신독성 약제 및 NSAID 투여로 인한 신독성, 위장관 출혈이나 설사 등으로 인해 혈액량이 감소해도 신기능이상이 발생할 수 있다. 간신증후군이 자연적으로 발생하기도 하지만 절반 정도에서는 세균감염(57%), 위장관 출혈(36%), 대량복수천자(7%)와 같은 유발인자 하나 이상을 확인할 수 있다. 간경변이 심한 환자에서 세균전이(bacterial translocation)가 발생하고⁷⁵ 이로 인해 TNF- α , IL-6과 같은 proinflammatory cytokines와 NO같은 혈관확장물질의 생산이 증가하면서 유효혈액량을 감소시켜 간신증후군을 초래할 수 있다.

2. 간신증후군의 진단과 임상형

2007년 개정된 간신증후군의 주진단 기준은 다음과 같다 (Table 2).⁷⁶ 1) 복수를 동반한 간경변증, 2) 혈청 크레아티닌 >1.5 mg/dL, 3) 적어도 2일 간 이뇨제를 중단하고 알부민 주입(체중 1 kg 당 1 g, 1일 최대 100 g)을 함에도 불구하고 혈청 크레아티닌의 개선(1.5 mg/dL 이하)이 없을 때, 4) 쇼크 상태가 아니며, 5) 신독성 약물을 투여받고 있지 않으며, 6) 신실질 질환(1일 500 mg을 초과하는 단백뇨, 고배율에서 적혈구가 50개를 초과하는 혈뇨, 정상 초음파 소견)이 없어야 한다. 2일 이상 이뇨제를 중단하고 체중 1 kg당 1 g의 알부민(최대 100 g/day)을 투여하여 혈액량을 증가시키는데도 불구하고 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 감소되지 않으면 간신증후군으로 진단할 수 있다. 최근에는 중심정맥압을 3 cm H₂O 이상이 되도록 알부민을 주입하는 방법을 쓰기도 한다.⁷⁷

신부전 발현 속도와 정도에 따라 2가지 임상유형이 있다. I형 간신증후군은 2주 이내에 혈청 크레아티닌이 2배 이상 상승하여 2.5 mg/dL를 넘거나 24시간 크레아티닌 청소율이 최초보다 50% 이상 감소하여 20 mL/분 미만이다. I형은 신

Table 2. Criteria for Diagnosis of Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis

Cirrhosis with ascites
Serum creatinine >1.5 mg/dL
Absence of shock
Absence of hypovolemia as defined by no sustained improvement of renal function (creatinine decreasing to <133 mmol/L) following at least 2 days of diuretic withdrawal (if on diuretics), and volume expansion with albumin at 1 g/kg/day up to a maximum of 100 g/day
No current or recent treatment with nephrotoxic drugs
Absence of parenchymal renal disease as defined by proteinuria <0.5 g/day, no microhaematuria (<50 red cells/high powered field), and normal renal ultrasonography

Table 3. Types of Response to Treatment Using Vasoconstrictors

Complete response (Reversal of HRS)	Decrease of serum creatinine to below 1.5 mg/dL
Relapse of HRS	Recurrence of renal failure (creatinine >1.5 mg/dL) after discontinuation of therapy
Partial response	Decrease in serum creatinine to ≥50% of its pre-treatment value, without reaching a level below 1.5 mg/dL
No response	No decrease of serum creatinine or decrease to <50% of its pre-treatment value, with a final level above 1.5 mg/dL

HRS, hepatorenal syndrome.

기능 장애뿐 아니라 전신순환계 기능이상을 포함한 다장기 기능부전으로 진행되는 경우가 많으며, II형 간신증후군은 난치성 복수와 동반하여 혈청 크레아티닌이 서서히 증가하는 특징이 있으며 감염이나 다른 유발인자에 의해 I형으로 진행할 수 있다.

3. 간신증후군의 치료

간신증후군을 유발한 원인을 제거 또는 교정하거나 기저 간질환을 치료함으로써 간기능 회복을 도모하고 집중치료로 성공적인 간이식을 시행하는 것이 가장 바람직하다.

1) 간신증후군의 약물적인 치료

내장혈관 확장과 전신 유효혈액량 감소가 간신증후군의 병인이므로 전신혈관을 수축시키고 전신 유효혈액량을 증가시키고 동시에 신혈관확장을 유도하면 효과적인 치료가 된다.⁷⁸

혈관 수축제로는 바소프레신 유사체인 terlipressin, 소마토스타틴 유사체인 octreotide와 알파 아드레날린 작용제인 noradrenaline, midodrine 등이 있다. 혈관수축제 투여 후 반응에(Table 3) 따라 용량조절 및 투여기간의 조절이 필요하다. 대부분의 연구에서 혈관 수축제를 알부민과 병용하면 치료 효과가 증대되었다고 하나 무작위 연구결과가 부족하다. 일반적으로 알부민은 체중 1 kg 당 1 g을 첫날에 투여하고 이어서 하루 20-40 g을 주입한다. 가능하면 중심정맥압을 측정하여 4-10 mmHg로 유지하고 4시간 소변량을 100

mL 이상이 되도록 한다.

혈관벽에 존재하는 V1 바소프레신 수용체에 작용하여 혈관수축을 유발하는 terlipressin은 가장 많이 이용되는 혈관수축제로 처음에는 0.5-1.0 mg을 4-6시간 간격으로 투여 개시하며 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL로 감소될 때까지 하루 1.5-12 mg까지 증량하여 7-15일 간 투여한다.⁷⁹ 그러나 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL에 도달한 후에도 계속 투여하는 것이 신기능의 호전을 더 가져올 지에 대해서는 알려져 있지 않다. Terlipressin은 메타분석에서 간신증후군을 회복하는데 52%의 효과를 보여 주었다.⁸⁰ I형 간신증후군환자를 대상으로 terlipressin을 투여하였을 때 위약군에 비해 투여 2주 후 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 미만인 환자의 비율에 차이가 있었으나(p=0.059) 생존율의 차이는 없었다.⁸¹ 간신증후군의 치료 중단 후 약 50%에서 재발이 나타나고 반응군은 재발 시 재치료에도 효과가 있다. 대부분 연구가 이미 허혈성 심질환이나 동맥질환 환자를 제외하였음에도 불구하고 terlipressin을 중단해야 하는 허혈성 부작용이 13%에서 보고되므로 약물주입기간 중 복통 등이 발생하면 허혈성 부작용을 고려하여야 한다.

Terlipressin을 알부민과 병용 투여하면 I형 간신증후군 환자의 60-75% 정도에서 효과가 있으며 생존율 향상에도 도움이 된다고⁸² 하였으나 알부민 단독투여군에 비해 신기능 호전이 있음에도 불구하고 생존율 차이는 없었다는 보고도 있다.⁸³ Terlipressin과 알부민으로 I형 간신증후군을 치료할 때 치료 전 빌리루빈과 치료 초기 평균혈압상승으로 치료반

응을 예측할 수 있다.⁸⁴ 치료 전 혈청 빌리루빈이 10 mg/dL 이상이면 치료반응이 13%에 불과하지만 10 mg/dL 미만이면 67%에서 반응을 보인다($p=0.001$). 또한 치료 3일째 평균 혈압이 5 mmHg 이상 상승하면 73%에서, 그렇지 못하면 36%에서만 반응을 보였다($p=0.037$). 이를 이용하면 치료반응이 불량할 것으로 예측되는 환자에서 초기에 다른 치료로 전환을 고려할 수 있다. 간신증후군에서 알부민과 terlipressin을 병용투여하면 이식 후 합병증 발생이 줄어들어 간이식 결과가 향상되므로⁸⁵ 간이식 전에 terlipressin 투여를 고려해야 한다.

알과 아드레날린 작용제도 혈관벽의 평활근 세포에 존재하는 알과 아드레날린 수용체에 작용하여 혈관 수축을 유발한다. Norepinephrin은 평균 동맥압을 10 mmHg 이상 올릴 수 있도록 0.5-3.0 mg을 정맥 주입한다. 소규모 연구이기는 하지만 norepinephrine과 알부민을 투여하여 I형 간신증후군의 83%를 회복시킬 수 있었다.⁸⁶ Midodrine은 1일 3회 경구 투여하는 약제로 초기에 7.5 mg으로 시작하여 평균동맥압이 15 mmHg 이상 상승하지 않으면 12.5 mg으로 증량한다.

소마토스타틴 유사체인 octreotide는 다른 혈관수축제와는 달리 혈관 평활근 세포에 직접 영향을 주지 않고 내장 혈관에서 기원하는 혈관 확장 펩타이드의 일부를 억제하여 내장 혈관을 수축시킨다. 100 μ g을 하루 3회 피하주사하고 필요에 따라 200 μ g까지 증량할 수 있다. 하지만 octreotide 단독 치료로는 간신증후군에 효과적이지 않아 midodrine의 병용투여가 필요하다.⁸⁷ 5명의 환자를 대상으로 매일 10-20 g의 알부민을 20일 간 주입하면서 octreotide 200 μ g을 하루 3번 피하주사하고 12.5 mg midodrine을 하루 3번 경구 투여하여 평균혈압을 15 mmHg 상승시킨 결과⁸⁸ dopamine과 알부민을 주입한 8명에 비해 향상된 성적을 보여 주었다. 또한 알부민, octreotide, midodrine을 병합 투여한 60명의 환자를 알부민 단독 투여군 21명과 비교한 결과 치명률이 감소하였고⁸⁹ TIPS 후에 이들 약제를 병합 투여하면 신기능과 나트륨배설의 개선이 있었다.⁹⁰

새로운 약제를 포함한 기존의 약제를 이용한 잘 계획된 무작위배정 연구결과가 나오기까지는 현재 이용되는 약제를 이용하여야 한다. 따라서 I형 간신증후군 환자에서 알부민, octreotide, midodrine의 투여를 고려하며 신속한 간이식을 위한 준비를 해야 한다.

2) 간신증후군의 비약물적인 치료

간이식을 제외한 비약물적인 치료로는 신기능 대체요법(renal replacement therapy)과 TIPS가 있다. 비대칭 간질환이 혈액동학적으로 불안정하므로 혈액투석이 곤란한 경우가 많지만 간이식전 전해질 균형을 유지하고 질소혈증을 조절하기 위해 시행할 수 있다. 지속적 동정맥 혈액여과(continuous arterio-venous hemofiltration/hemodialysis, CAVH), 지

속적 정정맥 혈액여과(continuous venovenous hemofiltration/hemodialysis, CVVH)는 일반적인 혈액투석에 비해 저혈압을 덜 초래하지만⁹¹ CVVH는 투석간호사가 계속 관찰해야 하는 단점이 있다.⁹² 이식을 시행하지 않으면 실망스러운 결과를 보여 주었지만⁹³ 혈액투석이나 지속적 정정맥 혈액여과(continuous venovenous hemofiltration/hemodialysis, CVVH)를 시행받은 30명의 간신증후군 환자 중 8명에서 30일 이상 생존하였다.⁹⁴ 이 외에 인공간기술(molecular adsorbent recycling system, MARS)도 간신증후군 치료에 이용되고 있으나 아직 논란이 많다.⁹⁵

간신증후군에서 TIPS는 문맥압을 낮추어 신혈류량을 증가시키는 원리로 시도되며 일부 환자에서 사구체여과율의 호전을 보이기도 하였다. 실제로 II형 간신증후군환자에서 terlipressin 치료 후 TIPS를 시행한 11명 중 9명에서 신기능의 의미있는 회복이 있었으며⁹⁶ II형 간신증후군을 동반한 18명의 이식대기환자에서 TIPS를 시행하였을 때 8명에서는 복수가 소실되었고 10명에서는 복수천자가 필요없는 상황으로 개선되었다.⁹⁷ 하지만 연구결과가 불충분하며 TIPS 후 심각한 간성뇌증이 발생할 수 있으므로 II형 간신증후군에서 복수천자를 한 달에 3회 이상 시행해야 하거나, 복수천자를 견디지 못하거나 효과가 없으면 TIPS를 고려할 수 있고, 이미 간성뇌증이 자주 발생하거나, 빌리루빈이 높고 Child-Pugh 등급이 높은 경우에는 시도하지 않는 것이 바람직하다.

간신증후군 환자는 비록 소수만 포함되었지만 복수를 동반한 간경변증 환자군에서 복강정맥단락술은 생존율을 향상시키지 못했다.⁹⁸

4. 간신증후군의 예방

신손상의 방지를 위해 과다한 이뇨제 사용을 회피하고 NSAIDs 등 신독성 약제의 사용을 피해야 한다. 특히 위장관 출혈은 혈류량 부족으로 신부전의 위험을 높이며 자발성 세균성 복막염의 발생가능성을 높이므로 예방적인 항생제를 투여하여야 한다. SBP 발생 고위험군에서 하루 1회 norfloxacin 400 mg을 장기간 경구 투여하면 SBP와 간신증후군의 발생빈도가 낮아지고 생존율이 향상된다.⁹⁹ 세균전이가 내장혈관확장을 악화시켜 유효혈액량을 감소시킨다는 병리기전을 고려하여 selective intestinal decontamination을 유도함으로써 혈관확장물질의 생성을 줄이고 혈액동학적인 이상을 호전시키는 것이 기전이다.¹⁰⁰ 또한 SBP가 발생한 이후에는 항생제와 함께 알부민을 투여하여 간신증후군 발생을 감소시킬 수 있다.

심한 알코올성 간염에서 pentoxifylline 투여는 간신증후군으로의 진행을 줄일 수 있다.¹⁰¹

자발성 세균성 복막염

1. 진단 및 감별진단

복수를 동반한 간경변증 환자에서 입원시 복수천자를 하면 12%에서 확인될 정도로 복수감염은 매우 흔하다. 따라서 복수로 입원하는 환자에서는 복수천자를 시행해야 하며 복통, 발열, 뇌증, 신부전, 산혈증, 말초혈액 백혈구 증가 등 감염이 의심되는 환자에서는 반복적인 복수천자가 필요하다.

복수천자검사 없이 복수감염여부를 임상적 진단하는 것은 불충분하므로 반드시 복수분석을 하여야 한다. Dipstick 검사와 복수의 자동 세포측정기(automated cell count)가 복수감염의 조기진단을 향상에 도움을 줄 수 있다.

복수 천자액 검사에서 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN) 수치와 복수 세균 배양 검사 결과를 바탕으로 복수 감염을 분류할 수 있다(Table 4).

1) 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)

복강 내에 장천공이나 농양과 같은 수술적인 치료가 필요한 뚜렷한 질환이 없으면서 복수 내 절대 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상이며 복수천자액 배양에서 세균이 배양되는 경우이다.

2) Culture-negative neutrocytic ascites (CNNA)

SBP의 아형으로 복수 세균 배양검사서 균은 자라지 않으나 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상인 경우이다.¹⁰² SBP와 임상경과 및 예후, 재발 및 생존율은 동일하므로 SBP와 같이 간주하고 치료한다. 항생제 투여 전 8시간 간격으로 복수천자를 시행한 전향적 연구에서 PMN수가 증가되고 배양-양성인 복수가 자발적으로 배양-음성으로 변하는 경우는 8%에 불과하였다.¹⁰³ 반면 CNNA를 항생제 투여 전 연속적으로 복수천자로 확인하면 34.5%에서 배양 양성으로 변한다.¹⁰⁴

3) Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (MNNB)

복수 세균 배양 검사에서 균이 자라지만 복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 미만인 경우로 복수 내 세균의 상재화(colonization)를 의미한다. 항생제투여를 하지 않아도 복수를 재천자하여 추적 검사하면 62%의 환자에서 복수 세균 배양검사가 음전되지만, 초기에 증상과 증후가 동반한 경우에는 SBP로 진행할 가능성이 높다.

4) 이차성 세균성 복막염(secondary bacterial peritonitis)

복강 내 수술적인 방법으로 치료가 가능한 뚜렷한 감염의 원인, 즉 장천공이나 복강 내 농양 등에 의해서 복수의 이차적인 감염이 생긴 경우이다. 증상과 증후만으로 SBP와의 감별할 수 없으나 복수천자결과 및 항생제 투약 후 반응에 의해 감별에 도움을 받을 수 있다.¹⁰⁵ 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상이며 복수 세균 배양 검사에서 양성인(흔히 2개 이상의 미생물, 특히 혐기균 혹은 진균) 환자에서 복수의 총 단백이 1 g/dL 초과, glucose 50 mg/dL 미만, LDH가 혈청 농도의 정상상한선 초과인 경우 중에서 2가지 이상에 해당하면 진단할 수 있다. 이러한 기준은 장천공환자에 있어 민감도 100%이지만 특이도는 45%에 불과하다. 복수의 CEA가 5 ng/mL를 초과하거나 ALP가 240 U/L를 초과하는 것도 위장관 천공을 시사하는 것으로 민감도는 92%이며 특이도는 88%이다. 하지만 이런 기준은 비천공성(non-perforation) 2차성 복막염의 예측에는 유용하지 않다.

복수 내 총 단백, LDH, glucose의 기준만으로 비천공 2차성 복막염의 진단 민감도는 50%에 불과하며 추적 복수천자를 48시간 후에 시행하여 다형핵 호중구수를 검사하는 것이 도움이 된다. SBP에서 적절한 항생제를 투여하였다면 48시간 후에 다형핵 호중구수는 치료 전에 비해 감소하지만 비천공 2차성 복막염에서는 적절한 치료에도 불구하고 다형핵 호중구가 증가한다.

2차성 복막염에서는 3세대 cephalosporin 항생제와 함께 혐기성균에 대한 항생제를 추가하고 수술적인 치료를 하여야 한다.

Table 4. Classification of Infected Ascites

Type of infection	PMN/ mm^3	Culture
Spontaneous bacterial peritonitis	≥ 250	Positive (usually monomicrobial)
Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites	< 250	Positive
Culture-negative neutrocytic ascites	≥ 250	Negative
Secondary bacterial peritonitis	≥ 250	Positive (polymicrobial)
Polymicrobial bacterascites	< 250	Positive

경험적인 항생제 투여를 하였음에도 48-72시간 후 추적 복수 천자액 검사에서 복수 PMN이 치료 전보다 오히려 증가하면 이차성 세균성 복막염 혹은 치료실패로 간주하며 기존의 항생제 이외에 추가적으로 혐기성 세균에 대한 약제를 선택하는 것이 바람직하며 원인을 밝히기 위한 추가 검사가 필요하다.

5) Polymicrobial bacterascites

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

2. 치료

1) 경험적인 항생제 투여

SBP 환자의 생존율을 향상시키기 위해서는 조기 진단이 필요하고 일단 복수검사에서 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 이상이면 복수배양 검사 결과를 기다리지 말고 경험적인 항생제 치료를 가능한 신속히 시작하는 것이 필수적이다.¹⁰⁶ 이는 복수 내 세균배양결과가 나올 때까지 치료를 미루면 감염으로 인해 생명을 잃을 수 있기 때문으로 복수 내 다형핵 호중구수 측정을 통해 빠르게 진단하고 신속한 경험적인 항생제 치료를 시행하여야 한다. 복수 내 PMN 수가 증가하는 것은 복강 내 대식세포가 침범한 세균을 사멸시키는 1차 방어선에 이상이 생겼음을 의미한다. 복강 내 출혈, 복강 내 압파종, 궤양염, 복강결핵 등 다형핵 호중구 상승을 초래할 다른 상황이 없는 상황에서 항생제투여를 하지 않고 혈액배양용기에서 복수를 배양해야만 세균배양을 확인할 수 있다.

복수의 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 을 넘지는 않으나 복수 배양검사에서 균이 자라는 MNNB의 38%에서 SBP로 진행할 수 있으며, 이러한 경우에는 감염의 증상 및 징후를 동반하는 경우가 대부분이므로 복수가 동반된 간경변증 환자에서 발열, 복통, 원인을 알 수 없는 뇌증 등 감염이 의심되면 복수 내 다형핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 미만이어도 복수배양결과를 기다리며 경험적인 항생제를 투여하여야 한다.¹⁰⁷

알코올성 간염은 약간 특별하여 발열, 백혈구 증다증, 복통 등이 생길 수 있어 SBP처럼 보일 수도 있고 SBP가 발생할 수도 있다. 말초혈액 백혈구 증가가 있어도 복수 내 다형핵 호중구 증가가 동반되지는 않으므로¹⁰⁸ 복수 내 백혈구 증가가 있다면 SBP로 판정해야 한다. 발열과 말초혈액백혈구 증가가 동반된 알코올성 간염환자에서 복수감염이 의심되면 경험적인 항생제 투여를 개시해야 하며 48시간 후 복수, 혈액, 소변 배양검사에서 세균이 자라지 않으면 항생제 투여를 종료한다.

2) 항생제의 선택

복수감염이 의심되는 환자에서 항생제 감수성 검사 결과가 나오기 전까지는 광범위 항생제의 투여가 적절하다. SBP가 의심되는 환자에서 3세대 cephalosporin계 항생제인 cefotaxime이 ampicillin과 tobramycin을 병용투여한 군에 비해 우월한 성적을 보여 cefotaxime 또는 유사한 3세대 cephalosporin이 1차 선택약제로 사용된다.¹⁰⁹ Cefotaxime은 주요 3대 원인균인 E. coli, Klebsiella pneumoniae 그리고 pneumococcus를 포함한 전체 균주의 95%에 어느 정도 효과가 있다. Cefotaxime 2 g을 매 8시간마다 정맥주입하는 것이 표준용량으로, 10일 투여에 비해 5일 투여도 효과적이며¹¹⁰ ampicillin과 aminoglycoside에 비해 신독성이 적기는 하지만 신기능에 따라 용량을 조절해야 한다. Cefotaxime을 대체하여 SBP 치료제로 사용할 수 있는 항생제로는 ceftriaxone, cefonicid 등이 있으며 이들의 치료성적도 매우 우수하다. Ceftriaxone 1 g을 하루 2회 5일 간 정맥투여하는 것이 CNNA에 효과적이었지만 강력한 단백부착능때문에 단백질이 낮은 복수에 침투하는 능력에 제한이 있다.¹¹¹ Amoxicillin-clavulanic acid (Augmentin)의 치료효과도 매우 우수하며 특히 이 항생제의 장점은 비록 전체 SBP의 약 5% 내외의 원인이지만 enterococcus에 의한 감염에도 효과가 좋다는 것이다.

3) 경구용 항생제

구토, 쇼크, 2등급 이상의 간성뇌증, 혈청 크레아티닌이 3 mg/dL를 초과하는 경우가 아닌 경우에는 ofloxacin 400 mg을 하루 2회, 평균 8일 간 투여하면 cefotaxime 투여와 유사한 성적을 보였으나 전체 SBP 환자 중 61%만이 이 기준에 합당하였고 모든 환자는 입원한 상태에서 치료받았으므로 이 결과를 보편화하기는 곤란하다.¹¹² Quinolone 예방투여를 받지 않은 환자에서 ciprofloxacin을 정맥주입 후 경구용으로 전환하면 ceftazidime을 정맥주입한 군에 비해 비용효과면에서 효과적이지만¹¹³ 이미 quinolone 예방투여를 하였다면 내성균에 감염되었을 가능성이 높으므로 다른 치료약제를 투약하여야 한다.

4) 알부민 주입병행

Cefotaxime 단독 투여군에 비해 환자 체중 1 kg당 1.5 g을 알부민을 6시간마다 주입하고 48시간 후부터는 체중 1 kg당 1.0 g으로 감량하여 cefotaxime과 병용투여하면 간신증후군 발생을 예방할 수 있으며 사망률이 29%에서 10%로 감소하였다.¹¹⁴ 기전은 확실하지 않으나 순환계 기능 향상 및 항산화 효과 등이 관여한다고 추정된다. 최근의 연구에서는 혈청 크레아티닌이 1 mg/dL를 초과하거나, 혈액 요소 질소(BUN)가 30 mg/dL를 초과, 또는 총 빌리루빈이 4 mg/dL를

초과하는 경우에만 알부민 주입을 권고하고 있으며¹¹⁵ 알부민이 hydroxyethylstarch에 비해 우월한 효과를 보였다.¹¹⁶

3. 추적 복수 천자

SBP 환자에서 다형핵 호중구가 감소하고 무균상태가 된 것을 확인할 수 있지만 전형적인 SBP에서는 치료 반응이 매우 좋으므로 추적복수검사는 대개 필요하지 않다.¹¹⁷ 반대로 증상과 증후, 복수성분, 치료반응이 비특이적인 경우에 48시간 후에 추적복수천자를 시행하여 반응여부를 재평가하여야 한다.

4. 자발성 세균성 복막염의 예방

SBP 발생의 고위험군은 복수 내 총 단백이 1.0 g/dL 미만, 정맥류 출혈, SBP의 기왕력이 있는 환자로 예방적인 항생제 투여가 효과적이다.¹¹⁸ Selective intestinal decontamination (SID)은 장내 흡수율이 낮은 경구용 항생제를 투약하여 혐기성 균과 그람 양성균은 보존하는 반면 그람 음성균의 성장을 억제하여 고위험군에서 SBP 발생을 예방하는 방법이다. 과거에는 그람 음성균주가 SBP 원인의 대부분이었으나 SID가 고위험군에서 일반화된 후에는 상대적으로 streptococcus pneumoniae 혹은 enterococcus와 같은 그람 양성균이 증가하였고¹¹⁹ quinolone 내성 그람음성균이 증가하였음은 SID의 제한점이다. 다행히 quinolone에 내성을 지닌 균주는 cefotaxime에 감수성이 있다.¹²⁰

20년 전에 정맥류 출혈로 입원한 환자의 사망률은 43%이었지만 최근에는 15%로 감소하였으며 항생제가 가장 큰 공헌을 하였음이 프랑스의 연구에서 밝혀졌다.¹²¹ 정맥류 출혈환자에서도 7일 간 norfloxacin 400 mg을 하루 2회 경구 투여하면 감염을 방지할 수 있으며¹²² 활동성 출혈이 있으면 ofloxacin 400 mg을 매일 정맥주입하는 것으로 대체할 수 있다.¹²³ 경구용 norfloxacin 보다는 7일간 ceftriaxone 1 g을 매일 정맥주입하는 것이 우월한 효과를 보이므로¹²⁴ 위장관출혈이 있는 간경변증 환자에서 세균감염을 방지하기 위해서는 ceftriaxone 1 g을 7일 간 정맥주사하거나 하루 2차례 norfloxacin 400 mg을 하루 2번 경구투여하도록 권고한다. Norfloxacin이나 trimethoprim/sulfamethoxazole으로 SID하는 것이 생존율에 도움이 되지 않는다는 결과도 있지만 메타분석결과 위장관출혈을 동반한 간경변증 환자에서 SID를 시행하면 9.1%의 생존율 향상을 확인하였다.¹²⁵ 경화요법보다는 활동성출혈이 위험인자로 작용하기 때문에 정맥류 경화요법과 관련된 감염을 방지하기 위해 비경구적인 항생제 투여를 하는 것은 권장되지 않는다.¹²⁶

복수 내 단백질이 낮거나 SBP 기왕력이 있는 환자에서 norfloxacin 400 mg을 매일 경구 투여하면 SBP를 예방할 수 있고¹²⁷ norfloxacin이나 trimethoprim/sulfamethoxazole으로

SID 하는 것은 비용효과측면에서도 추천된다.¹²⁸ 복수 내 단백질이 1 g/dL 이하이거나 빌리루빈이 2.5 mg/dL 이상인 환자를 대상으로 입원기간 동안에만 norfloxacin을 투여한 군에 비해 지속적으로 투여한 군에서 SBP의 발생이 감소하였으나 내성균주 발생위험이 높다.¹²⁹ 또한 복수 내 단백질이 1.5 g/dL 미만인 환자 중 1)혈청 크레아티닌 ≥ 1.2 mg/dL, 2) BUN ≥ 25 mg/dL, 3)혈청 나트륨 ≤ 130 mEq/L, 4) Child-Pugh 9점 이상이며 빌리루빈이 3 mg/dL 이상인 경우 중 하나 이상에 해당하는 환자, 즉 SBP 발생 고위험군에서 norfloxacin과 위약을 무작위 배정하여 투여한 결과 norfloxacin 투여군에서 SBP와 간신증후군의 예방과 생존율 향상이 있었으므로 위장관출혈이 없더라도 위의 기준에 합당한 환자에서 norfloxacin이나 trimethoprim/sulfamethoxazole을 지속적으로 투여하는 것은 바람직하다.

2배 용량의 trimethoprim/sulfamethoxazole을 매주 5회 투여하거나 매주 750 mg의 ciprofloxacin을 경구 투여하여 효과적으로 SBP를 예방하였다는 연구결과가 있으나¹³⁰ 간헐적인 투약은 매일 투약에 비해 효과가 열등하며 내성을 초래할 가능성이 높으므로 매일 투약이 선호된다.¹³¹

간이식 후 진균감염의 원인으로 지속적인 ciprofloxacin 투여가 제시되고 있으나 간이식대기자에서 SID의 감염예방에 대한 무작위 대조연구가 없다.

5. 자발성 세균성 복막염의 예후

SBP로 인한 사망률은 20-40% 정도로 현저히 감소하였지만 장기간 생존율은 매우 낮으며 기저 간질환의 심각성과 SBP의 재발로 인해 SBP에서 회복되어도 1년, 2년 생존율은 30%, 20%에 불과하므로 SBP로부터 회복된 간경변증 환자도 간이식을 고려해야 된다.

결론

간경변증의 3대 합병증으로는 정맥류출혈, 간성뇌증, 복수가 있으며 이 중 복수는 대상 간경변 환자도 질환이 진행됨에 따라 10년 내 60%에서 발생할 정도로 가장 흔하다. 또한 간경변증에서 복수가 발생되면 1년 및 2년의 사망률은 각각 40%, 50%에 이를 정도로 예후가 불량하지만 복수와 관련된 희석성 저나트륨혈증, 복막염, 간신증후군 등이 동반되면 더욱 불량하며 생존기간의 단축을 의미하게 되므로 간이식을 고려해야 한다.

기존의 이뇨제 외에 vaptan 계열의 새로운 이뇨제가 개발되었으며, 다양한 혈관수축제의 병합치료 및 알부민 주입과 quinolone계 항생제를 이용한 SID는 물론 TIPS, 지속혈액여과 등의 비약물적인 치료 방법의 개발 등으로 인해 과거에 비해 치료성적이 획기적으로 호전되었지만 생존율 향상에

대해서는 아직 연구가 필요하다.

참고문헌

- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, et al. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:435-440.
- Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-1827.
- O'Grady JG. Clinical disorders of renal function in acute liver failure. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:383-393.
- 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.
- Hwangbo Y, Jung JH, Shim J, et al. Etiologic and laboratory analyses of ascites in patients who underwent diagnostic paracentesis. *Korean J Hepatol* 2007;13:185-195.
- Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical exam in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982;247:1164-1166.
- Arroyo V, Ginès P, Planas R, Rodés J. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of ascites in cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. *Oxford textbook of Clinical Hepatology*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999:697-731.
- Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-2261.
- Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:366-368.
- Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525-529.
- Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
- Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046.
- Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-1654.
- Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983;102:260-273.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
- Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2811-2812.
- Nousbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, et al. Diagnostic accuracy of the multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275-1281.
- Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
- Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24:1408-1412.
- Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, et al. Cancer antigen 125: a sensitive marker of ascites in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1613-1618.
- Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
- Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.
- Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
- Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2006:1935-1964.
- Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the

- liver. *J Clin Invest* 1950;29:1491-1499.
28. Stiehm AJ, Mendler MH, Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na/K ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion [Abstract]. *Hepatology* 2002;36:222A.
29. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-968.
30. Plamer BF. Pathogenesis of ascites and renal salt retention in cirrhosis. *J Investig Med* 1999;47:183-202.
31. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-1685.
32. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72-79.
33. Lim YS, Lee HY, Yoon JH, Han JS, Kim CY. The usefulness of monitoring of transtubular potassium gradient and spot urine [Na] / [K] ratio in the management of cirrhotic ascites. *Korean J Hepatol* 2000;6:12-23.
34. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987;92:1859-1863.
35. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
36. Mazza E, Angeli P, Fasolato S, et al. Sequential versus "ab initio" combined diuretic treatment of moderate ascites in cirrhotic patients: final results of a randomized controlled multicenter clinical study [Abstract]. *Gastroenterology* 2007;132:A796.
37. McHutchison JG, Pinto PC, Reynolds TB. Hydrochlorothiazide as third diuretic in cirrhosis with refractory ascites. *Hepatology* 1989;10:719.
38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
39. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, 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.
40. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264-273.
41. 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.
42. Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al. Randomized study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
43. Salo J, Ginès A, Ginès P, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:645-653.
44. Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA. Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. *J Clin Invest* 1992;89:1755-1760.
45. Rothschild MA, Oratz M, Evans C, Schreiber SS. Alterations in albumin metabolism after serum and albumin infusions. *J Clin Invest* 1964;43:1874-1880.
46. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1247-1259.
47. European Association for the Study of the Liver; Ginès P, Angeli P, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
48. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
49. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-176.
50. Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215-222.
51. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 2001;33:28-31.
52. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, 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.
53. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, et al. Long-term clinical out-

- come of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1215-1222.
54. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
 55. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, 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.
 56. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
 57. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
 58. Sanyal AJ, Genning C, Reddy RK, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
 59. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-834.
 60. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-1137.
 61. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19:129-132.
 62. Trotter J, Pieramici E, Everson GT. Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci* 2005;50:1356-1360.
 63. Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006;44:844-849.
 64. Lenaerts A, Codden T, Henry JP, Legros F, Ligny G. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1137-1142.
 65. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, Tsianos EV. Octreotide in the treatment of refractory ascites of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:118-121.
 66. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
 67. Kim BH. Decompensated cirrhosis: ascites & hepatorenal syndrome. *Korean J Hepatol* 2010;16(2 suppl):S59-S72.
 68. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thulavath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-191.
 69. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
 70. Ginès P, Wong F, Watson H, et al. Clinical trial: short-term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatraemia—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:834-845.
 71. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
 72. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant*. 2006;6:2651-2659.
 73. 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.
 74. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-243.
 75. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-433.
 76. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
 77. Péron JM, Bureau C, Gonzalez L, et al. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2702-2707.

78. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-1290.
79. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.
80. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935-944.
81. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
82. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
83. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
84. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219-226.
85. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.
86. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380.
87. Kiser TH, Fish DN, Obritsch MD, Jung R, MacLaren R, Parikh CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1813-1820.
88. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-1697.
89. 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.
90. Wong F, Pantera L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
91. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563-568.
92. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997;336:1303-1309.
93. Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons V, Williams R. Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol* 1977;8:287-292.
94. Witzke O, Baumann M, Patschan D, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1369-1373.
95. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286.
96. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal function in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368.
97. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, 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.
98. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. Veterans Administration Cooperative Study on Treatment of Alcoholic Cirrhosis with Ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-1638.
99. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
100. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:186-193.
101. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007339.
102. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-1211.
103. McHutchison JG, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Surawicz CM, Owen RL, eds. *Gastrointestinal and Hepatic Infections*. Philadelphia, PA: Saunders, 1994: 455-475.
104. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a

- variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
105. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
106. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:399-407.
107. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
108. Antillon MR, Runyon BA. Effect of marked peripheral leukocytosis on the leukocyte count in ascites. *Arch Intern Med* 1991;151:509-510.
109. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-462.
110. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course vs long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized controlled trial of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737-1742.
111. Baskol M, Gursoy S, Baskol G, Ozbakir O, Guven K, Yucesoy M. Five days of ceftriaxone to treat culture negative neutrocytic ascites in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:403-405.
112. Navasa M, Follo A, Llovet JM, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
113. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75-84.
114. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
115. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
116. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627-634.
117. Akriviadis EA, McHutchison JG, Runyon BA. Follow-up paracentesis is not usually necessary in patients with typical spontaneous ascitic fluid infection. *Hepatology* 1997;26:288A.
118. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-481.
119. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
120. Ortiz J, Vila C, Soriano G, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29:1064-1069.
121. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-659.
122. Soriano G, Guarner C, Tomás A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
123. Blaise M, Paterson D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-38.
124. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
125. Bernard B, Grangé JD, Khac N, 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.
126. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 1993;18:290-294.
127. Ginès P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
128. Younossi ZM, McHutchison JG, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997;27:295-298.
129. Novella M, Solà R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-536.

130. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22: 1171-1174.
 131. Terg R, Llano K, Cobas SM, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998;29:437-442.
-