

REVIEW ARTICLE

## 문맥압 항진증을 동반한 간경변증 환자에서의 급성 신손상

김소미, 송일한

단국대학교 의과대학 내과학교실

### Acute Kidney Injury in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension

So Mi Kim and Il Han Song

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Acute kidney injury (AKI) is one of the most common manifestations encountered in clinical practice. It is associated with high morbidity and mortality in cirrhotic pre- and post-transplantation patients. Hepatorenal syndrome (HRS), a special form of AKI in cirrhotic patients, was recognized as a consequence of renal vasoconstriction from systemic/renal hemodynamic alterations developed in advanced cirrhosis with portal hypertension. Recently, multiple factors—such as infection/inflammation, underlying glomerulonephritis, bile cast, or increased abdominal pressure—have been considered to contribute to renal dysfunction in cirrhotic patients, which were presumed to induce HRS. Moreover, in addition to changing the definition of AKI in the nephrologic guidelines, the new AKI definition for early diagnosis and intervention based on characteristics of liver cirrhosis has been proposed in an international meeting. This article provides a comprehensive and recent review of AKI definition, laying out the topics in accordance with the pathophysiologic mechanisms and therapeutic interventions of AKI in cirrhotic patients with portal hypertension. (**Korean J Gastroenterol 2016;68:237-244**)

**Key Words:** Acute kidney injury; Hepatorenal syndrome; Liver cirrhosis; Portal hypertension

## 서론

급성 신손상(acute kidney injury)이란 신장 기능이 급격히 저하되어 대사성 노폐물이 체내에 축적되는 상태로, 환자의 이환율과 사망률을 증가시킬 뿐만 아니라 의료비용적 측면에서 사회적 부담이 큰 중요한 질병이다. 간경변 환자에서 급성 신손상은 흔하게 발생하는 합병증 중 하나로 입원 환자의 약 20%에서 발생하는 것으로 알려져 있고,<sup>1-3</sup> 비대상성 간경변 뿐만 아니라 간 이식에서도 사망률에 영향을 미치는 독립적인 인자임이 보고 되었다.<sup>4-6</sup> 간경변에서는 신전(prerenal), 신성(intrarenal) 및 신후(postrenal) 등 모든 종류의 신손상이 발생할 수 있으나, 그 중에서도 심한 간기능 저하와 문맥압 항진으로 인한 신장의 혈액학적 변화를 특징으로 하는 독특한 형

태의 신손상인 간신증후군(hepatorenal syndrome)이 강조되어 왔다.<sup>7,8</sup> 하지만 기존에 간신증후군으로 여겨지던 신손상이 최근 단순한 혈관운동성 신손상(vasomotor nephropathy)이 아닌 감염/염증, 사구체/세뇨관 이상, 담즙 원주 및 복압 상승 등 복합적인 요소들이 연관되어 있음이 밝혀지고 있다.<sup>9-11</sup> 그 동안 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 그룹,<sup>12</sup> Acute Kidney Injury Network (AKIN)<sup>13</sup> 및 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)<sup>14</sup> 등에서 표준화된 급성 신손상 진단기준을 잇달아 발표함에 따라, 간경변 환자에서도 급성 신손상을 어떻게 분류하고 치료할 것인가에 대한 논의가 지속되었고, 2015년에 간경변 환자의 급성 신손상에 대한 수정된 International Club of Ascites의 임상지침(ICA-AKI)<sup>15</sup>이 발표되었다. 이 종설에서는 최근에 발표된 표

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 송일한, 31116, 천안시 동남구 망향로 201, 단국대학교병원 내과

Correspondence to: Il Han Song, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea. Tel: +82-41-550-3924, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: ihsong21@dankook.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

준화된 급성 신손상의 진단기준을 알아보고, 간경변 환자에서 논의된 급성 신손상의 정의 및 임상지침을 소개하고자 한다. 또한 문맥압 항진증이 동반된 간경변 환자에서 급성 신손상을 일으키는 고전적인 원인 이외의 다른 요인, 병태 생리 및 치료법 등을 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 급성 신손상의 정의

급성 신손상은 지난 수십 년간 급성 신부전(acute renal failure)이라는 명칭으로 불려 왔으나, 급성 신부전이라는 용어가 정상 신기능과 대비되는 신대체 요법(renal replacement therapy)을 필요로 할 만큼의 중증 신부전이라는 이분법적인 의미로 쓰여지면서 다양한 단계의 신기능 저하를 구분하는 데 한계가 있었다. 또한 약 40개 이상의 각기 다른 급성 신부전에 대한 정의들로 인해 표준화된 진단 및 치료 체계를 구축하는 데 어려움이 있었다. 따라서 2004년 ADQI 그룹에서 처음으로 혈청 크레아티닌, 사구체 여과율 및 소변량 등 세가지 지표를 설정하고, 이들의 변화에 따라 신손상 정도를 'Risk', 'Injury' 및 'Failure' 등 세 단계로 분류하였고, 신기능 소실 기간에 따라 'Loss', 'End-Stage Kidney Disease'로 세분화하여 첫 글자를 딴 RIFLE 진단기준을 발표하였다.<sup>12</sup> RIFLE 진단기준에서는 급성 신손상을 혈청 크레아티닌이 최근 7일 이내에 기저치의 1.5배 이상 상승한 경우, 사구체 여과율이 25% 이상 감소한 경우, 또는 소변량이 6시간 동안 0.5 mL/kg/hr 미만으로 감소한 경우 등으로 정의하였고, 이러한 정의는 간경변 환자를 포함하여 중환자실 입원환자나 인공 호흡기 치료 환자 등 여러 중증의 임상상황에서 사망률과 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다.<sup>16-18</sup> 하지만 이후 RIFLE 진단기준의 민감도가 낮다는 주장이 제기됨에 따라, 2007년 AKIN 그룹에서 RIFLE 진단기준을 수정한 새로운 진단기준을 발표하였다.<sup>13</sup> AKIN 진단기준에서는 급성 신손상 진단 시 충분한 수분 보충이 이루어졌는지 혹은 요로 폐색은 없는지에 대한 원인 평가가 강조되었고, 급성 신손상 지표 중 사구체 여과율은 급성 신손상시 부정확성을 이유로 배제되었으며, 기저 혈청 크레아티닌이 없는 경우, 입원 시 48시간 이내에 최소 두 차례 혈청 크레아티닌을 측정하도록 하였다. 또한 급성 신손상 정의에 48시간 이내 0.3 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌이 상승한 경우를 추가하였고, 'Risk', 'Injury', 'Failure' 세 단계를 각각 1, 2, 3단계(stage)로 변경하였으며, 신대체 요법이 필요한 모든 상황을 3단계로 명시해 급성 신손상의 진단과 분류를 간편하고 용이하게 하였다. RIFLE이나 AKIN 두 진단기준이 사망과 같은 임상결과를 예측하는 좋은 지표로 널리 받아들여지고 있으나<sup>19-21</sup> 실제 임상분야나 보건 역학연구 분

야에서 통일된 기준이 필요하였고, 이후 2012년 KDIGO에서 두 진단기준을 통합한 새로운 진단기준을 제시하였다.<sup>14</sup> KDIGO 진단기준에서는 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌 증가, 기저 혈청 크레아티닌보다 1.5배 이상 증가, 혹은 6시간 동안 0.5 mL/kg/hr 미만의 소변량 감소를 급성 신손상으로 정의하였다. 현재 다양한 임상 상황에서 KDIGO 진단기준의 유용성이 입증되고 있으나,<sup>22-24</sup> 아직 간경변 환자에서의 대규모 전향적 연구는 없는 상황이다.

### 2. 간경변에서 급성 신손상 평가 시 고려할 사항

위에서 기술한 급성 신손상의 정의를 간경변 환자에 그대로 적용하기에는 몇 가지 문제점이 있다. 첫째, 급성 신손상 정의의 지표로 사용되는 혈청 크레아티닌과 소변량은 간경변 환자에서 신기능을 제대로 반영하지 못한다는 점이다. 간경변 환자의 경우 근감소증(sarcopenia), 영양 불량(malnutrition), 그리고 단백질 식이 제한 등으로 기본 근육량이 감소된 경우가 많고, 간 기능 저하로 인하여 크레아티닌의 전구물질인 크레아틴 합성이 감소되어 있다. 반면에 신세뇨관으로의 크레아티닌 배출은 증가되고 부종으로 인한 크레아티닌의 혈청 내 희석이 일어나, 혈청 크레아티닌이 낮게 측정될 수 있다.<sup>25,26</sup> 또한 혈청 크레아티닌을 측정하는 Calorimetric Jaffe 분석법은 빌리루빈과 같은 비 크레아티닌 색소에 의해 간섭을 받기 때문에,<sup>27</sup> 간경변과 같은 만성 간질환에서 혈청 크레아티닌을 지표로 한 신장 기능은 과대평가(overestimation)되기 쉽다. 그리고 문맥압 항진증이 동반된 간경변 환자에서는 복수나 말초 부종 등 체액 분포이상이 생기고 이뇨제를 복용하는 경우도 흔해 소변량 자체로 전신 체액량 및 신기능을 정확히 예측하는 것은 불가능하다. 둘째, 간경변에서 발생하는 급성 간부전의 대표적인 형태인 간신증후군의 정의에 따른 딜레마이다. 간신증후군은 신손상의 임상 양상과 경과에 따라 두 타입으로 나뉜다. 1형 간신증후군은 2주 내에 혈청 크레아티닌이 기저치의 2배 이상이며 2.5 mg/dL 이상 상승한 경우로 정의되며, 대부분 급격히 악화되는 임상 경과를 보인다. 반면에 2형 간신증후군은 혈청 크레아티닌이 1.5-2.5 mg/dL 정도로 상승하며, 1형과 비교하여 천천히 진행되는 임상 경과를 보인다.<sup>28</sup> 따라서 RIFLE, AKIN 및 KDIGO 등의 기준에 의해 급성 신손상을 진단받은 간경변 환자들 일부에서 신기능 저하가 있다 하더라도 1형 간신증후군 진단기준인 혈청 크레아티닌 2.5 mg/dL에 도달하지 못하는 경우가 있다. 또한 만성 신손상을 동반한 간경변 환자에서 신기능 저하가 발생한 경우나 2형 간신증후군 발생 후 신기능 저하가 3개월 이상 지속되는 경우 등은 급성 신손상으로서의 간신증후군과 만성 신질환의 정의가 서로 상충되어 분류를 어렵게 한다.<sup>29</sup>

**Table 1.** A Comparison of the Diagnostic Criteria of AKI in General Population and Cirrhotic Patients

	RIFLE	AKIN	KDIGO	ICA-AKI
Definition	↑ sCr×1.5 within 7 days or ↓ GFR >25% or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 6 hr	↑ sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) within 48 hr or ↑ sCr ≥150-199% within 48 hr or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 6 hr	↑ sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) within 48 hr or ↑ sCr×1.5 time baseline to have occurred within 7 days or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 6 hr	↑ sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) within 48 hr or ↑ sCr×1.5, baseline to have occurred within 7 days
Staging	Risk ↑ sCr×1.5 within 7 days or ↓ GFR >25% or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 6 hr  Injury ↑ sCr×2 or ↓ GFR >50% or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 12 hr  Failure ↑ sCr×3 or GFR >75% or ↓ baseline	Stage 1 ↑ sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) within 48 hr or ↑ sCr ≥150-199% within 48 hr or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 6 hr  Stage 2 ↑ sCr ≥200-229% within 48 hr or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 12 hr  Stage 3 ↑ sCr ≥300% or ↓ baseline	Stage 1 ↑ sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) within 48 hr or ↑ sCr×1.5 baseline to have occurred within 7 days or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 6 hr  Stage 2 ↑ sCr×2 or ↓ UO <0.5 mL/kg/hr for 12 hr  Stage 3 ↑ sCr×3 or ↓ baseline	Stage 1 ↑ sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) within 48 hr or ↑ sCr×1.5 baseline to have occurred within 7 days  Stage 2 ↑ sCr×2  Stage 3 ↑ sCr×3 or ↓ baseline ↑ sCr ≥353.6 μmol/L (4.0 mg/dL) with ↑ sCr 44.2 μmol (0.5 mg/dL) ↓ UO <0.3 mL/kg/hr for 24 hr or anuria for 12 hr Initiation of RRT
Outcomes	Loss of kidney function Complete loss > 4 weeks End-stage kidney disease Complete loss > 3 months	Initiation of RRT	Response to treatment No response No regression of AKI Partial response Regression of AKI stage with reduction of sCr ≥26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) Full response Return to sCr to a value within 26.5 μmol/L (0.3 mg/dL) of base-line value	

AKI, acute kidney injury; RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease; AKIN, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; ICA, International Club of Ascites; sCr, serum creatinine; GFR, glomerular filtration rate; UO, urine output; RRT, renal replacement therapy.

### 3. 간경변에서 급성 신손상 진단기준

위에 기술한 문제점들을 고려하여, 2012년 ADQI-ICA 그룹은 간경변에서 발생하는 급성 신손상의 정의 및 분류에 관한 진단기준을 발표하였다. ADQI-ICA 그룹은 간경변 환자에서도 급성 신손상, 만성 신질환에서의 급성 신손상 병발, 및 만성 신손상 등으로 단계를 구분하여 기술하였으며, 급성 신손상 진단시 AKIN 진단기준을 적용하였다. 또한 간신증후군 대신 간신질환(hepato-renal disorders)이라는 보다 포괄적인 용어를 사용하였다.<sup>30</sup> 이후 2015년 ICA 그룹에서 KDIGO 진단기준을 받아들여 수정된 임상지침을 새로이 발표하였다 (Table 1). ICA는 급성 신손상을 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상으로 증가하거나 7일 이내에 기저치의 50% 이상 증가된 경우로 정의하였고, 각각의 단계에 따른 치료 알고리즘도 추가하였다. 또한 2단계 이상의 급성 신손상 발생 시, 기존의 간신증후군의 진단 및 치료 지표로 사용되던 혈청 크레아티닌의 절대 기준값에 도달하지 않았더라도 조속히 알부민과 혈관 수축제를 투여할 것을 권고하였다. 이러한 새로운 ICA 임상지침은 진행성 간경변 환자에서 조기에 급성 신손상을 진단하고, 문맥압 항진증으로부터 발생하는 혈관운동성 신손상에 대한 조속한 처치를 가능하게 하여, 향후 신손상에 따른 이환율과 사망률의 임상 결과를 개선시킬 것으로 기대되고 있다.<sup>15</sup>

### 4. 간경변에서 급성 신손상의 병태생리(Fig. 1)

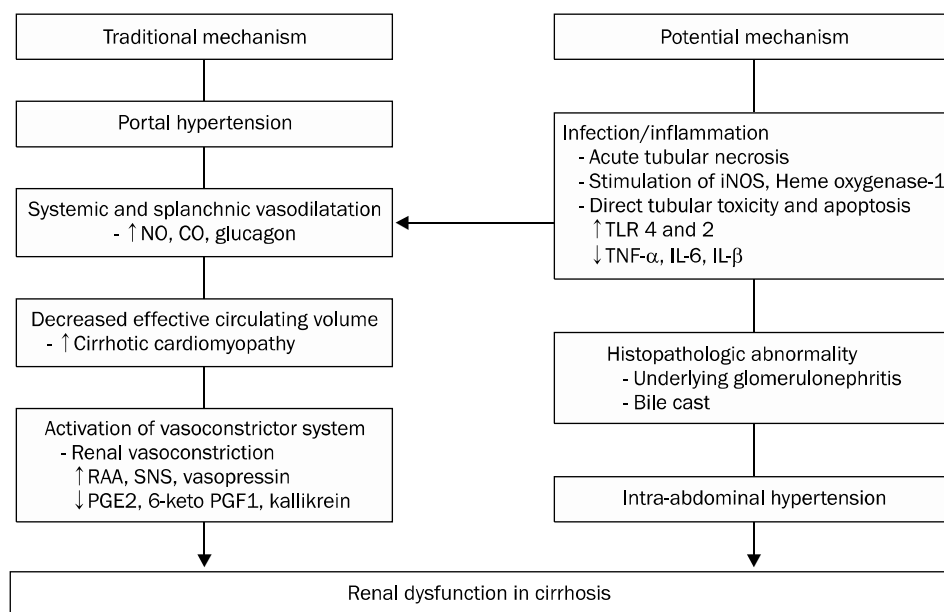
#### 1) 신혈역학의 변화

신혈역학의 변화는 고전적인 간신증후군의 발생기전으로

설명되고 있으나 그 병태생리가 완전히 규명된 것은 아니다. 간기능 저하와 문맥압 항진에 의한 혈액학적 변화가 신손상을 유발하는 주요기전으로는 1) 문맥압 항진에 의한 내장혈관의 이완, 2) 유효 혈장량의 감소로 인한 심박출량 저하, 3) 심박출량 감소에 따른 보상작용으로 신경 호르몬계 변화 및 신혈관 수축 인자의 분비에 따른 신혈류량 감소 등으로 요약할 수 있다.<sup>7,31-33</sup> 비대상성 간경변에서 문맥압 항진이 진행되면 산화질소(nitric oxide), 일산화탄소(carbon monoxide) 및 글루카곤 등 혈관이완 물질이 분비되어 내장동맥이 이완된다. 이는 유효 혈장량의 감소로 이어지며 심장은 초기에는 구축력을 증가시켜 심박출량을 유지하지만, 신경 호르몬계의 활성화, 혈관 수축 인자 분비 및 지속적인 물리적 압력 등에 의해 간경변성 심근병증이 유발되어 결국 심박출량이 저하된다.<sup>31,33</sup> 이러한 지속적인 혈장량 감소는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템과 교감신경계를 활성화시키고, 바소프레신을 포함한 혈관 수축 인자들의 분비로 이어지게 된다. 초기에는 프로스타글란딘, 칼리크레인과 같은 혈관 이완 인자들이 분비되어 신혈류량이 유지되지만, 궁극적으로는 신혈관이 수축되며 신손상이 발생하게 된다. 이러한 간경변 환자의 병태생리는 간신증후군 발생 시 혈관수축제를 투여함으로써 문맥압 항진을 개선시켜 궁극적으로 신혈류량을 증가시키는 치료의 근간이 되었다. 하지만, 비대상성 간경변 환자의 약 40%에서 혈관수축제를 통한 치료에 효과적으로 반응하지 않는다고 보고되어 있어, 이러한 고전적인 병태생리 이외의 신손상을 유발하는 다른 요소들이 연관되어 있음을 시사한다.<sup>33,34</sup>

#### 2) 감염 및 염증

감염 또는 염증은 간경변 환자에서 급성 신손상을 일으키



**Fig. 1.** Traditional and potential mechanisms of the development of acute kidney injury in cirrhotic patients with portal hypertension. NO, nitric oxide; CO, carbon monoxide; iNOS, inducible NO; TLR, toll like receptor; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; RAA, renin-angiotensin-aldosterone; SNS, sympathetic nervous system; PGE2, prostaglandin E2; 6-keto PGF1, 6-keto-prostaglandin F1.

는 가장 흔한 원인 중의 하나이다. 감염에 의한 신손상은 주로 신장 허혈에 의해 발생하는 급성 세뇨관 괴사(acute tubular necrosis)의 형태로 나타나며, 이는 감염에 의한 전신 및 국소 혈액학적 변화와 면역-매개 세포독성 기전이 연관되어 있다. 일반적으로 세균은 toll-like receptor (TLR)-2, 4 등을 통해 단핵구에 인식되며, 이러한 수용체 결합은 tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 6 및 interleukin 1- $\beta$  등과 같은 전염증성(proinflammatory) 사이토카인 분비를 활성화시킨다. 이는 전사인자 nuclear factor kappa-B를 통해 nitric oxide synthase 합성을 자극하는 것으로 이어지고, 심구축력을 감소시키고 혈관을 이완시켜 궁극적으로 세뇨관의 허혈성 손상을 야기한다.<sup>35-37</sup> 또한 실험연구에 따르면 간경변 쥐 모델에서 감염이 있는 경우 TLR-4가 상향 조절되면서 신세뇨관 세포의 세포자멸사를 유도하는 것으로 보고되어 있다.<sup>37</sup> Thabut 등<sup>9</sup>의 임상 연구에서도 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)이 동반된 간경변 환자에서 신손상이 유의하게 증가하였고, norfloxacin을 예방적으로 사용한 환자에서 신손상 및 사망률이 개선됨을 보고하였다. 이러한 결과는 감염이 간경변 환자에서 급성 신손상을 일으키는 주요 요인임을 시사하고 있고, 이러한 이유로 최근 발표된 ICA 지침에서도 간경변 환자에서 자발성 세균성 복막염이나 출혈이 발생한 경우 항생제를 통한 적극적인 감염 조절을 강조하고 있다.

### 3) 사구체 신질환

간경변 환자에서 경미한 단백뇨나 혈뇨는 종종 볼 수 있는 소견이나, 출혈과 같은 합병증 발생 가능성 때문에 적극적인 신장 조직검사를 진행하는 경우는 흔하지 않다. 간신증후군의 병태생리에 의하면 신장의 기본구조는 정상이어야 하며, 실제로 몇몇 간신증후군 환자의 부검에서 사구체를 포함한 신장의 구조적 이상은 없었다고 보고된 바 있다. 하지만 간경변 환자의 경우 사구체 신염을 동반하는 경우는 드물지 않다. B형 간염의 경우 막성 사구체 신염과 연관되어 있는 경우가 흔하며, C형 간염은 막중식성 사구체 신염의 원인으로 알려져 있다.<sup>38,39</sup> 또한 알코올성 간경변은 IgA 신증, 월슨 병이나 원발성 담도성 간경변에서는 간질성 신염이 병발될 가능성이 높다고 보고되어 있다.<sup>40</sup> 따라서 간경변 환자에서 단백뇨나 혈뇨 등의 소변검사 이상이 있는 경우 조직검사를 통해 확진하지 못 할지라도 간경변의 원인에 따른 사구체 신염의 동반 가능성을 생각해야 하며, 간경변 진행 시 신손상을 가속화시키는 원인 중 하나로 고려되어야 한다.

### 4) 담즙 원주 신손상(bile cast nephropathy)

진행성 간경변 환자에서 증가된 빌리루빈 또는 담즙은 신세뇨관 세포에 직접적인 독성을 나타내 세뇨관 손상을 일으킬 수 있다. 또한 세뇨관 자체의 낮은 산도와 담즙 자체의 불수용

성 때문에 결정이 쉽게 생길 수 있고, 이것이 긴 세뇨관을 거치면서 담즙 원주를 형성하여 궁극적으로 세뇨관 폐쇄를 유발하기도 한다. van Slambrouck 등<sup>10</sup>의 연구에 따르면 40명의 간경변 환자를 부검해 본 결과, 전체 55%에서 세뇨관에 담즙 원주가 관찰되었으며, 그 중 간신증후군으로 진단된 환자에서는 85%의 높은 담즙 원주 형성률을 보였다. 또한 담즙 원주 신손상 발생에 빌리루빈 수치가 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다. Nazar 등<sup>33</sup>의 연구에 따르면 빌리루빈이 높은 경우, 간신증후군 치료로 terlipressin을 투여해도 약물 반응이 효과적이지 않음을 보고한 바 있다. 이러한 연구들은 상승된 빌리루빈 또는 담즙으로 인해 발생한 담즙 원주 신손상이 간경변 환자의 급성 신손상의 원인이 될 수 있음을 시사한다.

### 5) 복압 상승

복압 상승이란 간경변 환자에서 불응성 복수에 의해 복압이 12 mmHg 이상 증가하는 경우로 정의된다. 불응성 복수를 동반한 간경변 환자의 경우 약 11%에서 간신증후군이 발생한다고 알려져 있다. Umgelter 등<sup>41</sup>은 19명의 중환자실 간신증후군 환자를 대상으로 복수천자를 시행하여, 복압을 평균 22 mmHg에서 9 mmHg로 낮추었을 때 사구체 여과율이 호전됨을 보고하였다. 다른 실험 연구에서도 10 mmHg 이상의 복압을 보인 쥐에서 요소나 크레아티닌 등 신기능의 혈청 지표들이 악화되었고, 신장 조직검사에서 신혈관의 울혈, 간질의 부종 및 염증 세포 침윤 등이 확인되었다.<sup>42</sup> 이러한 결과들은 간경변 환자의 복압 상승 시 신정맥의 압력증가로 인한 울혈, 간질 및 세뇨관의 부종 및 염증 등으로 인하여 신손상이 초래될 수 있음을 보여준다.

## 5. 간경변에서 급성 신손상의 치료

### 1) 일반적인 접근

급성 신손상이 발생한 경우, 우선 원인을 파악하여 가역적인 원인을 교정하여야 하며, 환자의 개별적인 임상 상황에 따라 치료해야 한다. 일반적으로 급성 신손상 시에는 원인 인자 교정 외에 수액 보충, 전해질 불균형 교정, 동반된 합병증의 치료 등 보존적 요법이 우선하며, 필요 시 신대체 요법을 시행하게 된다.

### 2) 치료 가이드라인에 의한 접근

ICA-AKI 지침에 따르면, 간경변 환자에서 급성 신손상이 발생한 경우 신손상 1단계에서는 일차적으로 신독성 약제, 혈관이완제, 비스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug), 이뇨제 등과 같은 약물을 중단하고, 감염이 있는 경우 즉시 항생제를 투여하도록 하였다. 또한 체액 손실이 있는 경우 정질(crystalloid) 수액, 알부민, 혈액 제제 등을 투여하여 적극적으로 혈장량을 늘릴 것을 권고하였다. 이러한 일차적 치료 후 반응에 따라 신손상 단계를 재조정하고, 악화된 경우

2단계에 준해 치료하도록 하였다. 급성 신손상 2 단계 이상의 환자에서는 2일간 연속적으로 1 g/kg/day (최대 100 g/day)의 알부민을 정주하고, 반응이 없는 경우에는 terlipressin과 같은 혈관 수축제 투여를 권고하였다.<sup>15</sup> 이러한 ICA-AKI 임상 지침은 급성 신손상 진단 시, 신전 혹은 신성 신손상 요소를 교정하고 혈관 수축제를 조기에 투여하여 문맥압 항진에 의한 신손상을 효과적으로 감소시킬 수 있으리라 기대되나, 아직 전문가적 견해에 머물러 있어 앞으로 대규모의 전향적 연구를 통한 입증에 필요하다.

### 3) 신대체 요법

상기 약물 치료에도 불구하고 간경변 환자가 요독 증상, 체액 과다, 불응성 고칼륨혈증 및 대사성 산증 등을 보이게 되면 신대체 요법이 필요하다. 그러나 이들 환자들은 유효 혈장량의 부족으로 혈압 저하가 빈번하며, 혈소판 감소, 프로트롬빈 시간의 증가에 따른 출혈 위험 및 뇌압 상승 등으로 효과적인 혈액 투석이 어려운 경우가 종종 있다. 지속적 신대체 요법 (continuous renal replacement therapy, CRRT)은 통상적인 혈액 투석이 힘든 만성 간질환, 특히 비대상성 간경변 환자에서 고려해 볼 수 있는 신대체 요법 중 하나이다. Wong 등<sup>43</sup>은 급성 신손상을 동반한 102명의 간이식 대기자들에게 CRRT를 포함한 신대체 요법을 시행했을 경우, 30%에서 간이식을 받거나 경과가 호전되었음을 보고하여 비대상성 간경변 환자에서 신대체 요법의 유용성을 주장하였다. 하지만 아직까지 간이식 대기자에서 간신증후군 동반 시 사망률이 높으므로 신대체 요법의 유용성에 대해서는 논란이 있다. 인공 간이라 불리는 간 보조장치로는 molecular adsorbent recirculating system (MARS), extracorporeal liver assist device, bio-artificial Liver, bio-artificial Liver Support System, modular extracorporeal liver support 등이 있다. 그 중 MARS는 현재 가장 많이 이용되는 알부민을 이용한 투석 보조장치로서, 실제로 간이식 대기자에 MARS를 적용한 후 간성 뇌증, 신기능 및 평균 동맥압 등이 호전되었다는 보고가 있다.<sup>44,45</sup> 몇몇 소규모 연구에서는 환자의 생존율 향상에 도움이 된다는 주장도 있으나,<sup>46,47</sup> 최근 발표된 메타 분석에서는 생존율을 유의하게 증가시키지는 못하는 것으로 나타났다.<sup>48</sup> 하지만 MARS는 급성 신손상을 동반한 비대상성 간경변 환자에서 간이식까지의 가교역할을 할 수 있는 대체요법으로 시도해 볼 수 있는 선택이라 할 수 있다.

## 결 론

문맥압 항진증을 동반한 간경변에서 발생하는 급성 신손상은 간이식 전, 후 모두에서 환자의 이환율과 사망률을 높이는 심각한 질환이다. 지금까지 간신증후군으로 일컬어져 온 비대

상성 간경변의 급성 신손상은, 문맥압 항진으로부터 발생하는 이차적인 신혈역학 변화에 의한 손상만이 강조되면서 감염/염증, 사구체 신질환, 담즙 원주 신손상 및 복압 항진 등 신기능 저하에 관여하는 다른 요인들에 대해서는 간과된 측면이 많다. 가능성 있는 다양한 요인들에 의한 신손상의 병태생리가 규명되어야 할 것이다. 최근 급성 신손상에 대한 표준화된 정의에 따라 새롭게 수정된 ICA-AKI 임상지침은 문맥압 항진증-동반 간경변 환자의 진단과 치료에서 좀더 명확하고 신속한 접근을 가능하게 하였다. 향후 이러한 임상지침에 근거한 진단과 치료가 실질적으로 환자의 예후에 얼마나 영향을 미치는 지에 대한 전향적 연구가 진행되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2006;65:28-33.
2. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
3. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-2210.
4. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944-1953.
5. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, O'Beirne J, Burroughs AK. Cirrhotics admitted to intensive care unit: the impact of acute renal failure on mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:744-750.
6. Weismüller TJ, Negm A, Becker T, et al. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transpl Int* 2009;22:970-978.
7. Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:460-467.
8. Baraldi O, Valentini C, Donati G, et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol* 2015;4:511-520.
9. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872-1882.
10. van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013;84:192-197.
11. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725-732.
12. 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 in-

- formation technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
  14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
  15. Angeli P, Ginès P, Wong F, 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.
  16. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-1843.
  17. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1921-1930.
  18. Tinti F, Umbro I, Meçule A, et al. RIFLE criteria and hepatic function in the assessment of acute renal failure in liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1233-1236.
  19. Valette X, du Cheyron D. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining "acute kidney insufficiency" in critically ill patients. *J Crit Care* 2013;28:116-125.
  20. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482-489.
  21. Karapanagiotou A, Dimitriadis C, Papadopoulos S, et al. Comparison of RIFLE and AKIN criteria in the evaluation of the frequency of acute kidney injury in post-liver transplantation patients. *Transplant Proc* 2014;46:3222-3227.
  22. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:848-854.
  23. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X; Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:R144.
  24. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, et al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: a comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep* 2016;6:23022.
  25. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988;39:465-490.
  26. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis: difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:969-978.
  27. Dimeski G, McWhinney B, Jones B, Mason R, Carter A. Extent of bilirubin interference with Beckman creatinine methods. *Ann Clin Biochem* 2008;45:91-92.
  28. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
  29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.
  30. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702-709.
  31. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
  32. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81-95.
  33. 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.
  34. Cavallin M, Piano S, Romano A, 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.
  35. Grangé JD, Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:567-570.
  36. Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013;33:398-409.
  37. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 2012;56:1047-1053.
  38. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular diseases associated with hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:343-351.
  39. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. *Clin Nephrol* 2010;74:446-456.
  40. Tissandié E, Morelle W, Berthelot L, et al. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases. *Kidney Int* 2011;80:1352-1363.
  41. Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Crit Care* 2008;12:R4.
  42. Chang Y, Qi X, Li Z, et al. Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2523-2528.
  43. 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.
  44. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004;10:1109-1119.
  45. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36:949-958.
  46. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents re-

- circulating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-297.
47. Schmidt LE, Sørensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:1034-1039.
48. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004;10:1099-1106.