

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

# 2017년 대한간학회 복수 및 관련 합병증 진료 가이드라인 소개: 2011년 가이드라인과 어떻게 달라졌는가?

서연석

고려대학교 의과대학 내과학교실

## 2017 Korean Association for the Study of the Liver (KASL) Clinical Practice Guidelines for Ascites and Related Complications: What Has Been Changed from the 2011 KASL Clinical Practice Guidelines?

Yeon Seok Seo

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Ascites is a common complication in patients with liver cirrhosis and is the most common cause of hospitalization in these patients. The development of ascites is associated with a poor prognosis in patients with liver cirrhosis with a higher mortality rate than in those without ascites. Furthermore, the presence of cirrhotic ascites is related to the development of various serious complications, such as refractory ascites, spontaneous bacterial peritonitis, acute kidney injury, and hepatorenal syndrome. Therefore, early detection and appropriate management for the development of ascites and their complications is very important in these patients. Recently, there have been significant revisions in the diagnostic criteria and treatment of cirrhotic ascites and their complications. This manuscript reviews these revisions. (*Korean J Gastroenterol* 2018;72:179-187)

**Key Words:** Liver cirrhosis; Ascites; Hypertension, portal; Acute kidney injury; Guideline

## 서론

간경변성 복수는 간경변증 환자에서 흔히 발생하는 합병증으로 대상성 간경변증으로 진단된 후 10년 내에 50%에서 발생하며<sup>1</sup> 간경변증으로 입원한 환자의 가장 흔한 원인이다.<sup>2</sup> 또한 간경변증 환자에서 복수가 발생한 후 1년 및 5년 사망률은 각각 15% 및 44%로 복수의 발생은 이들 환자의 불량한 예후를 시사한다.<sup>3</sup> 대한간학회는 2005년 대한간학회 간경변증 합병증 치료 가이드라인을 공포한 후 2011년 간경변증 진료 가이드라인을 개정하였으며,<sup>4</sup> 2017년에는 간경변증 합병증 중 복수 및 관련 합병증에 대한 진료 가이드라인을 재개정하였

다.<sup>5</sup> 2011년 개정시 간경변증의 다양한 합병증 중 복수의 진료 가이드라인에는 이전 가이드라인과 비교하여 별다른 변화가 없었다. 그러나 최근 복수 및 관련 합병증의 진단과 치료, 특히 급성 신손상 및 간신증후군의 진단기준 및 치료, 병원내 감염 자발성 세균성 복막염의 치료 지침에 대한 많은 변화가 있었으며 이에 따라 2017년 진료 가이드라인에도 이에 대한 현저한 개정이 있어 소개하고자 한다.

Received September 19, 2018. Revised September 28, 2018. Accepted September 28, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 서연석, 02841, 서울시 성북구 인촌로 73, 고려대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Yeon Seok Seo, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea. Tel: +82-2-920-6608, Fax: +82-2-953-1943, E-mail: drseo@korea.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4171-6331>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. 간경변성 복수

간경변성 복수의 진단과 치료 부분에서는 이전의 진료 가이드라인에서 크게 개정된 부분은 없으며, 진료와 치료에 대한 진료 가이드라인을 요약하면 다음과 같다.

#### 1) 간경변성 복수의 진단

복수가 의심되는 경우 육안적 관찰을 통하여 복부의 팽만 정도 및 팽만의 대칭성 등을 확인하며, 복부 타진을 통하여 옆구리탁음(flank dullness) 및 이동탁음(shifting dullness) 유무를 관찰한다. 또한, 압통 및 반발통 유무를 확인하여 감염 유무를 예측할 수 있다. 또한 복부 초음파 검사나 복부 전산화 단층촬영(CT) 등 영상 검사를 이용하는 경우 100 mL 정도의 소량의 복수도 확인할 수 있다.<sup>6</sup>

복수의 심한 정도는 복부의 팽만 정도에 따라 분류하며, 복수로 인한 임상적 증상이 없고 복수의 존재를 신체 검사를 통하여 확인할 수 없으면서 복부 초음파 검사 등 영상 검사로만 확인이 가능한 경우는 grade 1, 복부의 대칭적 팽만으로 시진 및 촉진으로도 쉽게 복수의 존재를 확인할 수 있는 경우는 grade 2 그리고 육안적으로 현저한 복부 팽만을 보이는 대량 혹은 긴장성 복수는 grade 3으로 분류한다. 복수의 진단에 가장 빠르고 효과적인 검사는 복수천자이며,<sup>7,8</sup> 이를 통하여 복수의 원인 감별<sup>9</sup> 및 감염 여부<sup>8</sup>를 확인할 수 있다. 따라서 grade 2 이상의 복수가 처음 진단되거나 복수가 악화되어 입원한 경우, 복수의 감염이 의심되는 경우, 그리고 간경변성 합병증(위식도 정맥류 출혈, 간성뇌증, 급성 신손상 등)이 발생한 경우에는 진단적 복수천자를 시행할 것을 권장하고 있다.<sup>5</sup> 복수천자 시 기본적으로 시행해야 할 검사는 세포 수와 분획(cell count and differential), 알부민 및 총 단백질 농도이며,

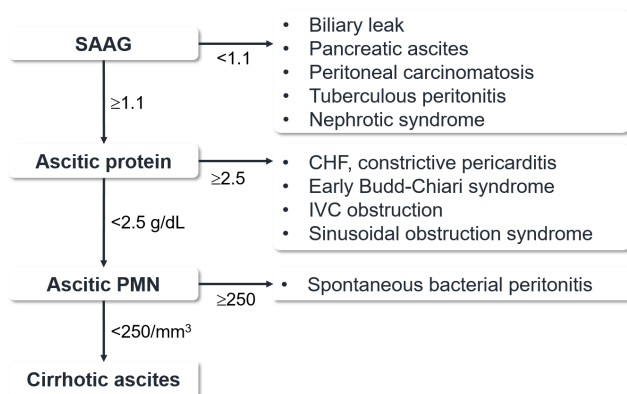
또한 복수천자와 동시에 혈청 알부민을 측정하여 혈청 알부민 농도에서 복수 알부민 농도를 뺀 값인 혈청-복수 알부민 차 (serum-ascites albumin gradient, SAAG)를 구할 수 있도록 하여야 한다. SAAG는 문맥압항진증에 의하여 발생한 복수의 진단에 유용하며, 이 값이 1.1 g/dL 이상이면 문맥압항진증에 의한 복수를 시사하며, 정확도는 약 97%이다(Fig. 1).<sup>9</sup>

#### 2) 간경변성 복수의 치료

간경변성 복수 환자에서도 다른 만성 간질환 환자와 같이 원인 간질환에 대한 치료를 기본적으로 시행해야 한다. 즉, 알코올성 간경변증에서의 금주, B형 또는 C형 바이러스 성 간염에 의한 간경변증에서 항바이러스 치료 등이 시행되어야 한다.

복수의 조절을 위한 치료로는 염분 섭취 제한, 이뇨제 투여 및 치료적 복수천자가 있다(Fig. 2). 저염식은 복수 조절을 용이하게 하며, 권장하는 하루 염분 섭취량은 5 g (나트륨 2 g/day, 88 mEq/day) 이하이다. 그러나 염분 섭취를 너무 엄격하게 제한하는 경우 음식 섭취 감소에 의한 영양결핍이 유발될 수 있어 권장하지 않으며,<sup>10</sup> 저염식에 순응하지 못하는 환자에 대하여는 적당량의 염분을 허용하면서 이뇨제를 증량함으로써 복수를 조절하는 것이 더 좋다.

간경변성 복수의 치료를 위하여 대표적으로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제와 루프이뇨제이다. 간경변성 복수 환자에서는 레닌-안지오텐신 체계가 항진되어 이차성 고알도스테론 혈증이 발생하여 말단 세뇨관과 집합관에서 나트륨과 수분을 재흡수한다. 따라서 이와 같은 병리 기전을 차단하는 알도스테론 길항제가 간경변성 복수 환자에서 기본적인 이뇨제로 사용된다. 알도스테론 길항제로 가장 많이 사용되는 약제는 spironolactone으로 반감기가 길고 작용 시간이 늦어 안정 농도에 도달하는데 3-4일이 소요된다. 하루 50-100 mg으로 시작하여 3-5일 간격으로 용량을 조절하며 최대 하루 용량은 400 mg이다. 고칼륨혈증, 여성형 유방, 유방통, 성욕 감퇴, 발기부전 등이 합병증으로 나타날 수 있다.<sup>11</sup> Amiloride는 spironolactone에 비하여 이뇨 효과는 떨어지나 항안드로젠 작용이 적어 spironolactone 사용에 의한 여성형 유방 및 유방통이 있는 경우 대체하여 사용할 수 있으며, spironolactone



**Fig. 1.** Algorithm for the differential diagnosis of ascites. SAAG, serum-ascites albumin gradient; CHF, congestive heart failure; IVC, inferior vena cava; PMN, polymorphonuclear leukocyte.

Grade 1	Low sodium diet		
Grade 2	Low sodium diet	Diuretics	
Grade 3	Low sodium diet	Diuretics	Therapeutic paracentesis

**Fig. 2.** Treatment of cirrhotic ascites according to the grades of ascites. Grade 1, minimal ascites, which can be detected only by an imaging study, such as abdominal ultrasound; grade 2, moderate ascites which can be identified easily by a visual inspection and palpation; and grade 3, massive or tense ascites with profound distension of the abdomen.

투여량의 1/10 용량으로 사용한다.<sup>12</sup> 이와 달리 루프이뇨제는 헨레고리의 비후 상행각에서 Na-K-2Cl 수용체를 차단하여 이뇨 작용을 나타낸다. 대표적인 루프이뇨제인 furosemide는 spironolactone에 비하여 작용 시간이 빠르나, 간경변성 복수 환자에서 루프이뇨제를 단독으로 사용하는 경우 루프이뇨제에 의하여 재흡수되지 않은 나트륨의 상당 부분이 말단 세뇨관에서 재흡수되어 이뇨 효과가 떨어지므로 권장되지 않으며, 알도스테론 길항제와 함께 사용하여야 한다. 부작용으로 저칼륨혈증을 유발할 수 있으나 알도스테론 길항제와 함께 사용하는 경우 알도스테론 길항제에 의한 고칼륨혈증을 교정할 수 있다는 장점이 있다. 하루 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 증량할 수 있다.

복부가 과도하게 팽만된 긴장성 복수 환자에서는 빠른 증상의 호전을 위하여 대량의 복수를 한번에 배액하는 치료적 복수천자를 사용한다. 대량의 복수가 제거되면서 감소된 복강내 압력으로 혈관에서의 수분이 빠르게 복강 내로 이동하면 유효 혈류량(effective arterial blood volume)이 감소하여 급성 신손상 등 합병증을 유발할 수 있으므로 대량복수천자 시에는 제거되는 복수 1리터 당 8 g의 알부민을 정맥 투여하는 것을 권장한다.<sup>5</sup>

## 2. 난치성 복수

염분 섭취 제한과 최대 용량의 이뇨제(spironolactone 400 mg/day 및 furosemide 160 mg/day) 사용에도 복수가 조절되지 않고 복수천자 후에도 바로 재발하거나(이뇨제 저항성) 이뇨제로 인한 합병증으로 충분한 용량의 이뇨제를 투여하지 못하여 복수를 조절할 수 없는 경우(이뇨제 불응성) 난치성 복수로 정의한다.<sup>13</sup> 난치성 복수의 치료로 가장 권장되는 치료는 반복적인 대량복수천자이다. 대량복수천자의 빈도를 줄이기 위해서는 저염식을 유지하여야 한다. 하루 염분 5 g 이하의 저염식을 섭취하는 경우 하루 88 mEq 이하로 나트륨 섭취를 줄일 수 있다. 앞서서도 언급한 바와 같이 대량의 복수가 제거되면서 감소된 복강내 압력으로 혈관에서의 수분이 빠르게 복강 내로 이동하면 유효 혈류량이 감소하여 급성 신손상 등 합병증을 유발할 수 있으므로 대량복수천자 시에는 제거되는 복수 1리터 당 8 g의 알부민을 정맥 투여하는 것을 권장한다.<sup>5</sup>

간내 간정맥과 문맥을 stent로 연결하여 문맥압을 낮춰주어 문맥압항진증에 의한 합병증을 완화시키는 치료인 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)이 난치성 복수 환자에서 반복적 대량복수천자에 비하여 복수의 재발이 적고 생존율이 향상된다고 보고되었다.<sup>14</sup> 그러나 TIPS 시술 후 30-50%에서 간성뇌증이 발생하며 치료 비용이 더 많이 들고 침습적 치료 방법이라는

단점이 있다. 또한 심장의 이완 장애가 있는 환자에서 TIPS를 시행하면 이완기 심부전에 빠질 가능성이 높으며, 그로 인하여 기대 여명도 줄어든다.<sup>15</sup> 신기능이 저하되어 있는 환자, 특히 투석 환자의 경우 TIPS의 효과가 떨어질 수 있다.<sup>16</sup> 난치성 복수 환자는 6개월내 21%가 사망하고 중앙 생존 기간도 1년 이내이므로 간이식을 고려해야 한다.<sup>17,18</sup>

## 3. 자발성 세균성 복막염

자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)은 간경변증과 복수가 있는 환자에서 뚜렷한 복강내 감염 원인이 없는 상태에서 발생하는 복수의 세균 감염을 의미하며, 복수가 동반된 간경변증 환자의 20-30%에서 발생하고,<sup>8,19</sup> 약 20%의 사망률을 보인다.<sup>20</sup> 따라서 빠른 진단과 적절한 치료가 환자의 예후 향상을 위하여 중요하다.

### 1) 진단

복수를 동반한 간경변증 환자에서 발열, 복통, 구토 등 복막염의 징후가 있거나 원인이 불분명한 간기능 악화, 신기능 악화, 또는 간성뇌증이 발생한 경우에는 SBP의 발생을 의심하여 복수천자를 시행하며,<sup>21</sup> 복수천자 결과에서 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN)가 250/mm<sup>3</sup> 이상일 때 SBP로 진단할 수 있다. 이전의 전향적 연구에서 감염의 증상 및 징후가 있는 환자는 PMN이 250/mm<sup>3</sup> 미만이라도 SBP로 진행되는 경우가 많았다.<sup>22</sup> 따라서 열, 복통 등과 같은 감염의 증상이 있거나 원인이 불분명한 간기능 악화, 신기능 악화, 또는 간성뇌증 등이 동반되는 경우에는 복수의 PMN이 250/mm<sup>3</sup> 미만이라도 배양 검사 결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료를 시작하는 것이 좋다.

감염성 복수 환자의 약 5%는 장 천공이나 농양과 같은 이차성 세균성 복막염 환자이며,<sup>23</sup> 이차성 세균성 복막염은 50-80%의 높은 사망률을 보여<sup>24,25</sup> 신속한 수술적 치료가 필요한 경우가 많으나, 간경변증 환자에서 불필요한 개복술은 사망률을 높일 수 있으므로 SBP와 이차성 세균성 복막염의 감별은 매우 중요하다.<sup>26</sup> 복수의 PMN 수가 수천 이상으로 증가하고, 그람 염색과 배양에서 여러 개의 균주가 배양되고, 복수내 총 단백질량이 1 g/dL 이상, 복수내 LDH가 혈청내 LDH의 정상 상한치 이상, 복수내 포도당 수치가 50 mg/dL 이하이거나 적절한 항생제 치료 48시간 이후 시행한 복수천자 검사에서 PMN 수가 치료 전보다 감소하지 않으면 이차성 세균성 복막염을 의심할 수 있다.<sup>24</sup> 또한 복수내 CEA가 5 ng/mL을 초과하거나 alkaline phosphatase가 240 IU/L을 초과한 경우 천공에 의한 이차성 세균성 복막염의 진단에 도움이 될 수 있다.<sup>27</sup>

## 2) 치료

SBP의 치료에서 지역사회 획득(community acquired) SBP와 병원내 감염 SBP는 원인균주와 치료 반응 및 예후에 상당한 차이를 보이므로 둘을 분리하여 기술해보면 다음과 같다. 지역사회 획득 SBP의 경우 SBP로 진단되면 복수의 균 배양 및 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 즉시 경험적 항생제 치료를 시작한다. 이때 경험적 항생제로는 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus*가 주된 원인균이므로, 이 균주들을 포함한 대부분의 원인균에 효과적인 3세대 세팔로스포린 계열의 항생제가 권장된다. 경험적 항생제로 치료하다가 복수나 혈액 배양 검사에서 균이 배양되는 경우 그 균의 종류 및 항생제 감수성 결과에 따라 항생제를 교체할 수 있다. SBP는 대부분 항생제에 잘 반응하고 치료 효과가 좋으므로, 치료 반응 평가를 위한 재복수천자는 필요하지 않으나, 치료에도 증상의 호전이 없거나 이차성 복막염이 의심되는 경우에는 재복수천자를 시행하는 것이 좋다. 경험적 항생제를 2일간 투여한 후 복수내 PMN이 치료 전에 비하여 25% 이상 줄지 않으면 치료 실패로 판정하며,<sup>28</sup> 이와 같은 경우 extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 생성균주나 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterococcus, pseudomonas 등 세팔로스포린으로 치료가 되지 않는 균주를 표적으로 항생제를 교체해야 한다.

병원에 입원하여 48-72시간 이상 경과한 후 SBP가 발생하는 경우 병원내 감염 SBP로 정의한다.<sup>29,30</sup> 병원내 감염 SBP는 3세대 세팔로스포린에 대한 내성률이 높고, 그람 양성균과 다약제 내성균의 빈도가 높아 지역사회 감염 SBP에 비하여 높은 사망률을 보인다.<sup>31</sup> 병원내 감염 SBP 환자들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서는 경험적 항생제를 ceftazidime을 사용할 때보다 meropenem+daptomycin을 사용하였을 때 더 좋은 효과를 보였다.<sup>29</sup> 그러므로 병원내 감염 SBP의 경우 감염의 중증도, 다약제 내성균 감염의 위험인자, 지역별 역학을 고려하여 경험적 항생제를 선택해야 하며,<sup>32,33</sup> 다약제 내성균 감염의 위험인자로는 병원내 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력 등이 있다.<sup>30,34</sup> 따라서 중증의 감염 상태이거나 다약제 내성균의 위험인자를 가진 환자에서는 경험적 항생제로 carbapenem±glycopeptide 사용을 고려하며, 내성 발생을 줄이기 위해서는 48-72시간 후 재평가를 통하여 하향 조정을 하는 것이 필요하다.<sup>32</sup>

SBP 환자의 30-40%에서 신기능 장애가 발생하며,<sup>35,36</sup> 이는 환자의 사망률 증가에 영향을 준다.<sup>37</sup> 이전 연구 결과, SBP 환자에서 cefotaxime 정주 치료와 함께 진단시 1.5 g/kg, 3일째 1.0 g/kg의 알부민을 함께 투여한 군에서 cefotaxime 정주 치료만 한 군에 비하여 간신증후군의 발생(10% vs. 33%)

과 사망률(10% vs. 29%)이 감소하였다.<sup>38</sup> 혈청 빌리루빈이 4 mg/dL 이상이거나 혈청 크레아티닌이 1.0 mg/dL 이상인 환자에서 신기능 장애 발생 위험이 높으므로 이들 환자에서 알부민 치료가 도움이 될 수 있다.<sup>39</sup>

## 4. 급성 신손상 및 간신증후군

급성 신손상(acute kidney injury)은 비대상성 간경변증으로 입원한 환자의 20% 정도에서 발생하는 간경변증의 흔한 합병증의 하나로,<sup>40</sup> 급성 신손상의 발생은 이들 환자의 예후와 밀접하게 연관되어 있다.<sup>37,41,42</sup> 간경변증 환자에서의 급성 신손상은 크게 기능적 손상(functional injury)과 구조적 손상(structural injury)으로 구분할 수 있다. 간경변증 환자의 급성 신손상의 70%는 기능적 손상으로, 주로 위장관 출혈, 세균 감염, 이뇨제 과다 사용, 다량의 복수천자, lactulose 과량 사용에 의한 설사, 또는 베타차단제에 의한 저혈압 등에 의한 신혈류 감소에 의한다.<sup>43</sup> 기능적 손상은 간경변증에서 흔히 동반되는 혈액동학 변화에 의한다.<sup>44</sup> 즉, 간경변증 및 문맥압항진증에 의한 장간동맥 및 전신혈관 이완(splanchnic and systemic vasodilatation)으로 유효 혈류량이 감소하여 교감 신경계와 레닌-안지오텐신계 등을 활성화시키고 기능적인 신기능의 장애를 일으킨다.<sup>45</sup> 이러한 상황은 결과적으로 복수나 수분 저류, 저나트륨혈증을 유발하여 신장으로의 혈류량이 감소하고 신동맥을 수축시켜 신손상을 유발하는 것으로 알려져 있으며,<sup>45</sup> 더 심해질 경우 간신증후군으로 진행하게 된다.<sup>36,46,47</sup> 기능적 손상 환자의 70%는 충분한 수분 보충으로 회복이 되는 전신성 고질소혈증(prerenal azotemia)이며, 나머지 30%는 수분 보충에 반응하지 않는 간신증후군으로 알려져 있다.<sup>40</sup> 간경변증 환자의 급성 신손상의 나머지 30%는 구조적 손상으로 바이러스 감염에서 흔히 보이는 membranous glomerulonephritis나 membranoproliferative glomerulonephritis 등의 사구체병증(glomerulopathy) 또는 급성요세관괴사(acute tubular necrosis)에 의한다. Acute tubular necrosis는 위장관 출혈, 이뇨제 과량 사용이나 다량의 복수천자에 의한 상대적 저혈압, 또는 항생제나 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), CT 조영제에 의하여 발생할 수 있다.<sup>43,48</sup>

복수의 진료에 대한 2017년 대한간학회 진료 가이드라인 개정에서 가장 큰 변화가 있었던 부분이 바로 급성 신손상 및 간신증후군의 진단 및 치료 분야이다. 특히 급성 신손상의 경우는 이전까지의 가이드라인에서는 다루어지지 않았던 내용으로 이번 개정판에서 처음 기술되었다. 급성 신손상 및 간신증후군의 진단 및 치료에 대한 내용을 정리 및 요약해보면 아래와 같다.

### 1) 급성 신손상 및 간신증후군의 진단

급성 신손상의 고전적인 정의는 혈청 크레아티닌이 기저치에 비하여 50% 이상 증가하여 1.5 mg/dL을 초과하는 경우이다.<sup>13</sup> 그러나 간경변증 환자에서는 근육량의 감소로 인하여 근육에서의 creatine으로부터 크레아티닌의 생산이 감소하고,<sup>49,50</sup> 신세뇨관에서의 크레아티닌 분비가 증가하며,<sup>51</sup> 혈청 빌리루빈 수치가 높은 경우에서는 혈청 크레아티닌 수치의 측정이 실제보다 낮게 되어<sup>52</sup> 혈청 크레아티닌 값을 근거로 신기능을 평가하는 경우 실제 신기능보다 더 기능이 좋은 것처럼 보일 수 있어 급성 신손상 발생을 조기에 진단하지 못하여 치료 효과를 떨어뜨릴 수 있다는 의견이 제기되었다. 이에 대하여 2004년 Acute Dialysis Quality Initiative Group에서 Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, and End-stage renal disease (RIFLE) criteria를 제시하였는데, 여기서는 혈청 크레아티닌 및 요량의 변화를 기준으로 급성 신손상을 3단계로 분류하였다.<sup>53</sup> RIFLE criteria는 1.5 mg/dL이라는 고정된 기준치를 사용하지 않고 1주일 이내 혈청 크레아티닌이 1.5배 이상 증가하는 경우를 급성 신손상으로 정의하고 있다.<sup>53</sup> 이후 RIFLE criteria의 급성 신손상 진단에 대한 민감도가 높지 않다는 주장이 제기되었으며, 이에 대하여 Acute Dialysis Quality Initiative Group과 여러 신장 및 중환자의학 전문가들이 협력하여 Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria를 제시하였다.<sup>54</sup> RIFLE criteria로 평가하였을 때 동일한 stage에 머무를 정도의 미세한 혈청 크레아티닌의 증가도 예후 악화와 관련이 있었기 때문에<sup>55</sup> 이 criteria에서는 미세한 혈청 크레아티닌의 증가를 반영하여 급성 신손상 진단의 민감도를 높이기 위하여 RIFLE criteria의 기준인 혈청 크레아티닌의 1.5배 이상의 상승과 함께 혈청 크레아티닌이 48시간 이내 0.3 mg/dL 이상 증가하는 경우도 급성 신손상의 진단기준에 포함시켰다.<sup>54</sup> 이후 2012년 Kidney Disease Improving Global Outcome에서는 RIFLE 및 AKIN criteria를 결합한 지침을 제시하였으며, 여기서는 혈청 크레아티닌이 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 급성 신손상으로 정의하였다.<sup>56</sup> RIFLE, AKIN 및 Kidney Disease Improving Global Outcome criteria는 여러 연구들을 통하여 그 유용성이 확인되었으나 이 기준을 간경변증 환자에 그대로 적용할 수 있는지는 확실하지 않으며, RIFLE 및 AKIN criteria 모두 요량의 감소를 급성 신손상의 진단 및 staging에 이용하고 있으나 간경변증 환자에서는 신기능의 악화 없이도 요량이 감소할 수 있고, 신기능의 변화가 없이 이뇨제의 사용 또는 증량으로 요량이 증가할 수 있다는 문제점이 있다.<sup>57</sup> 따라서 최근 International Club of Ascites (ICA)에서는 급성 신손상의 새로운 진단기준을 제시하였는데,

여기서는 요량의 변화를 급성 신손상의 진단기준에 포함하지 않았으며, 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비하여 50% 이상 증가하는 경우를 급성 신손상으로 정의하였다.<sup>58</sup> 이때 혈청 크레아티닌의 기저치는 3개월 이내의 측정값이 있는 경우 가장 최근의 수치를 기저치로 사용하며, 이전 측정값이 없는 경우에는 입원 당시의 수치를 기저치로 사용하도록 하고 있다.<sup>58</sup>

급성 신손상의 경우와 비슷하게 간신증후군의 진단기준에도 몇 차례 변화가 있었다. 1996년에 ICA에서 처음으로 간신증후군의 진단에 관한 기준을 제시하였으며,<sup>13</sup> 2007년에 보다 진단 방법이 명확해지고 동반된 감염증 등을 포함시키는 개정안이 발표되었다.<sup>59</sup> 2007년에 개정된 간신증후군 진단기준의 특징은 다음과 같다. (1) 크레아티닌 제거율(creatinine clearance)은 시행 방법이 복잡하고 신기능을 측정하는데 정확도가 떨어지기 때문에 배제하였다. (2) 세균 감염이 있는 상황에서 발생한 신부전을 포함하였다. (3) 혈장량의 보충은 생리식염수가 아니라 알부민의 정맥주사를 이용한다. (4) 이전 진단기준에서 부가기준은 검사의 예민도와 특이도가 낮아 생략하였다. 그러나 2007년 개정된 진단기준에서도 2주 이내 혈청 크레아티닌의 두 배 이상 증가하여 2.5 mg/dL 이상으로 되는 경우를 간신증후군의 진단기준으로 하고 있어, 간신증후군의 회복을 기대할 수 있는 terlipressin 등 혈관 수축제와 알부민 치료의 시작 시기가 너무 늦어질 수 있다는 의견이 제기되었으며, 이전 연구에서 간신증후군의 치료 시작 때의 혈청 크레아티닌이 높을수록 치료 반응이 떨어지는 것은 이러한 의견을 뒷받침한다고 하겠다.<sup>60,61</sup> 이에 따라 2015년 ICA에서 새롭게 제시한 간신증후군의 진단기준에서는 혈청 크레아티닌의 기준치를 없애고 ICA의 급성 신손상 진단기준에 따른 급성 신손상이 있는 간경변증 복수 환자에서 이뇨제 중단 및 혈장증량에도 반응하지 않는 경우를 간신증후군의 진단기준으로 정의하였으며, stage 2 이상인 경우 혈관 수축제 및 알부민 치료를 시작하도록 권고하고 있어, 좀 더 빠른 시점에 치료를 시작할 수 있도록 하였다.<sup>58</sup>

### 2) 급성 신손상 및 간신증후군의 치료

간경변증에 동반되는 급성 신손상의 치료적 접근은 신손상의 원인, 유발 요인의 유무, 다른 장기의 기능 저하 및 동반 질환의 유무에 따라 다르며, 이를 확인하기 위한 과정이 선행되어야 한다. 신 실질이 아닌 기능적 손상의 경우 원인 인자의 제거를 통하여 호전될 수 있으며, 치료 초기에 급성 신손상을 일으킬 수 있는 가역적인 유발인자를 우선 교정하는 것이 필요하다. 구조적 손상을 감별하기 위하여 단백뇨와 혈뇨에 대한 확인이 필요하고, 신독성 약제나 방사선 조영제 등에 의한 신손상의 가능성을 확인 및 약제를 중단해야 한다. 또한

NSAIDs, 혈관 확장제의 투여 여부도 확인하여 중단하는 것이 필요하고, 이뇨제의 경우 용량을 줄이거나 중단해야 한다. 급성 신손상 1단계에서 혈장량이 부족한 경우 crystalloid 수액, 알부민, 혈액 제제 등을 투여하여 적극적으로 혈장량을 늘려주어야 하며, 세균 감염이 의심되는 경우 즉시 항생제를 투여해야 한다. 이러한 일차적 치료에 반응하여 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 0.3 mg/dL 증가 이내의 범위로 회복이 되면 입원 기간 중에는 2-4일, 퇴원 후에는 2-4주의 간격으로 6개월간 혈청 크레아티닌을 중점적으로 추적 검사하는 것이 필요하다.<sup>62</sup> 일차적 치료에도 불구하고 신손상이 급성 신손상 2, 3단계로 악화되는 경우, 또는 급성 신손상 2, 3단계로 내원한 경우에는 이뇨제를 중단해야 하며, 2일간 연속적으로 혈장량 증가를 위한 치료와 함께 1 g/kg/day (최대 100 g/day)의 알부민을 정주하고,<sup>59,63</sup> 이후 치료 반응이 없고 간신증후군에 합당하다면 알부민과 함께 terlipressin과 같은 혈관 수축제 투여를 고려해야 한다.<sup>58</sup> Terlipressin은 간경변증 환자에서 증가된 내장 혈관의 혈액을 내장 혈관의 수축을 통하여 다른 주요 장기로의 순환으로 이동시킴으로써 보상성으로 항진된 교감신경계를 안정시키고 신장으로의 혈류와 관류를 호전시킨다. 전향적 무작위 대조 연구들에서 terlipressin과 알부민의 병합 요법은 신기능의 개선 효과를 나타내었으며, 약 27-44%에서 간신증후군의 회복을 보여 알부민 단독 요법에 비하여 우월한 효과를 보였다.<sup>64-66</sup> 한편, 최근에 허혈성 부작용을 줄이기 위하여 terlipressin의 bolus 투여와 지속주입 (continuous infusion)을 비교한 연구에서 부작용 발생은 62.1%와 35.3%로 지속주입한 경우 유의하게 적었으며, 투여되는 terlipressin의 총량도 지속주입의 경우 더 적었던 반면, 치료 반응은 64.9%와 76.5%로 양 군 간에 차이가 없는 것으로 나타나, 향후 본 약제 투여 방법에 대한 추가 연구 및 고려가 필요하다.<sup>67</sup>

약물 치료에도 불구하고 간경변증 환자가 요독 증상, 체액 과다, 불응성 고칼륨혈증 및 대사성 산증 등을 보이게 되면 신대체 요법(renal replacement therapy)의 고려가 필요하다. 그러나 이들 환자들은 유효 혈장량의 부족과 혈액학적 불안정, 출혈 위험 등으로 효과적인 혈액 투석이 어려운 경우가 많다. 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy)은 통상적인 혈액 투석이 힘든 경우에 고려하여 볼 수 있다. 급성 신손상을 동반한 102명의 간이식 대기자들에게 continuous renal replacement therapy를 포함한 신대체 요법을 시행하였을 경우, 30%에서 간이식을 받거나 경과가 호전되었다는 보고가 있어, 비대장성 간경변증 환자에서 신대체 요법이 간이식 전의 가교적 치료로서의 유용성은 있을 수 있음을 보였다.<sup>68</sup> 그러나 신대체 요법 자체가 간신증후군을 회복시키는 것은 아니기 때문에, 간이식을 전제로 하지 않는 신대

체 요법은 생존율 향상에 도움이 되지 않는다.

간신증후군의 치료에 있어 유일하게 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이다. 그러나 이식 전 신기능의 저하는 이식 후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.<sup>69,70</sup> 간이식 후 신기능의 회복은 약 50-75%에서 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>71,72</sup> 간이식 전 신기능 저하의 기간은 이식 후 신기능 회복 예측에 있어서 중요한 인자로, 이식 전에 14일 이상 신대체 요법을 받은 경우에는 이식 후에도 신기능이 회복되지 못할 가능성이 높으며, 매일 6%의 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>72</sup> 이는 장기간의 허혈에 따른 신장의 구조적 변화와 관련 있는 것으로 추정되며, 최근에는 간이식 전 4주 이상 신대체 요법 치료를 받은 경우에는 간과 신장을 동시에 이식할 것을 권고하고 있다.<sup>73</sup> 간이식 후 간신증후군으로부터 회복된 환자의 경우 6개월에서 1년 사이의 생존율이 90% 이상으로 좋은 예후를 보인다.<sup>72,74</sup> 그러나 이식 후에도 신기능이 회복되지 못한 경우에는 1년 생존율이 60%까지 감소하므로,<sup>72</sup> 간신증후군 환자가 약물 치료에 반응하지 않을 때는 가능한 조기에 간이식을 시행하여야 한다.

## 결론

최근 복수 및 관련 합병증의 진단 및 치료에 대한 진료 가이드라인에 많은 변화가 있었으며, 변화된 부분은 대부분 급성 신손상 및 간신증후군의 진료 및 치료와 병원내 감염 SBP의 치료 분야에 집중되어 있다. 급성 신손상 및 간신증후군의 진료 및 치료의 경우 간경변성 복수를 동반한 환자에서 급성 신손상 및 간신증후군을 더 빨리 진단하여 신손상의 정도가 조금이라도 경한 상태에서 치료를 시작함으로써 치료 효과 및 환자의 예후를 최대화하기 위한 노력으로 생각된다. 이와 비슷하게 병원내 감염 SBP의 경우 지역사회 획득 SBP에 비하여 SBP 진단 후 주로 사용되는 경험적 항생제인 3세대 세팔로스포린계 약물에 잘 반응하지 않는 내성균이나 그람 양성균에 의한 감염이 많으며 예후가 불량하기 때문에 그런 군주에 더 효과적인 광범위 항생제를 경험적 항생제로 사용함으로써 이런 환자들의 예후를 호전시키기 위한 시도로 생각된다. 그러나 이와 같은 진료 가이드라인의 변화가 있더라도 많은 부분이 아직까지는 보험급여 인정기준에 포함되지 않아 실제로 임상에서 이를 적용하는데 상당한 제약이 있을 것으로 생각되며, 이러한 가이드라인의 변화에 맞추어 보험급여 인정기준도 바뀌어 나가기를 희망해 본다. 또한, 앞으로도 여러 연구를 통하여 간경변성 복수 환자들의 불량한 예후를 호전시키기 위한 많은 시도들이 있어야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
2. 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.
3. 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.
4. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18:1-21.
5. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: ascites and related complications. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:230-277.
6. Kuiper JJ, de Man RA, van Buuren HR. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:183-193.
7. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
8. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.
9. 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.
10. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
11. Santos J, Planas R, Pardo A, 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.
12. 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.
13. 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.
14. Rössle M, Ochs A, Güllberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
15. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19:129-132.
16. Michl P, Güllberg V, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: effects in patients with organic or functional renal failure. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:654-658.
17. Seo JH, Kim SU, Park JY, 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.
18. 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.
19. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-358.
20. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multi-organ failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
22. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):710-715.
23. Soriano G, Castellote J, Alvarez 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.
24. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
25. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* 1984;4:447-450.
26. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132:1261-1269.
27. 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.
28. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International ascites club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
29. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.
30. Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-1561.
31. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, 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.
32. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019-2031.
33. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
34. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297-310.
35. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after sponta-

- neous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
36. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
  40. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
  41. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, 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.
  42. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753-762.
  43. 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.
  44. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:382-391.
  45. 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.
  46. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
  47. 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.
  48. 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.
  49. Orlando R, Floreani M, Padriani 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.
  50. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
  51. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
  52. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23 (Pt 1):1-25.
  53. 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.
  54. 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.
  55. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-1605.
  56. 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.
  57. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111-117.
  58. Angeli P, Gines 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. *Gut* 2015;64:531-537.
  59. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
  60. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, 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.
  61. Rodríguez E, Elia C, Solà E, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014;60:955-961.
  62. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-137.
  63. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:167.
  64. 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.
  65. 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.
  66. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, 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.
  67. 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.
  68. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal fail-



- ure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;68:362-370.
69. 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.
  70. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.
  71. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:478-482.
  72. 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.
  73. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2012;16:R23.
  74. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17:1328-1332.