

REVIEW ARTICLE

급성 신손상 및 간신증후군

김문영, 서연석¹

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 고려대학교 의과대학 내과학교실¹

Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome

Moon Young Kim and Yeon Seok Seo¹

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Acute kidney injury (AKI) is common in patients with liver cirrhosis, occurring in 13-20% of patients hospitalized with decompensated cirrhosis, and is significantly associated with the prognosis. The development and progression of AKI is an independent predictive factor for mortality in these patients. If AKI develops, the renal function declines progressively even if AKI is improved later, the patients have a poorer prognosis compared to those who have not developed AKI. In addition, in patients without appropriate treatment or no improvement with the initial treatment, AKI often progress to hepatorenal syndrome (HRS), which is associated with significant morbidity and mortality. Therefore, early detection and appropriate management for the development of AKI is very important in these patients. Recently, there have been significant revisions in the diagnostic criteria and treatment of AKI and HRS; this manuscript reviews these changes. (*Korean J Gastroenterol* 2018;72:64-73)

Key Words: Liver cirrhosis; Hypertension portal; Acute kidney injury; Hepatorenal syndrome

서론

급성 신손상(acute kidney injury)은 비대상성 간경변증으로 입원한 환자의 20% 정도에서 발생하는 흔한 합병증의 하나로,¹ 급성 신손상의 발생은 이들 환자의 예후와 밀접한 연관성을 가지며,^{2,4} 간경변증 환자에서 급성 신손상의 악화는 사망의 독립적 예측인자이다.^{4,5} 또한 급성 신손상에서 회복되더라도 이후 신기능이 점진적으로 감소하며, 급성 신손상이 발생하지 않았던 환자에 비하여 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.⁶ 급성 신손상에 대한 적절한 치료를 하지 않거나 치료에 반응하지 않는 경우 간신증후군(hepatorenal syndrome)으로 진행할 수 있다.⁷ 1형 간신증후군의 경우 평균

생존 기간이 1개월 정도이고, 2형 간신증후군의 경우 6개월 정도로 전체 환자의 20% 정도만이 6개월 이상 생존할 수 있는 것으로 알려져 있을 만큼 예후가 매우 불량하다. 간신증후군의 치료 중 장기간 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이 유일하나, 이식 전 신기능의 저하는 이식 후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.⁸ 간신증후군이 동반되지 않은 간이식 3년 후 생존율이 80%에 이르는데 반하여 간신증후군이 있었던 경우에는 생존율이 60% 정도로 떨어지며 이식 후 혈액투석을 필요로 하는 경우도 더 자주 발생한다.⁹ 따라서 이식 전에 신기능을 호전시키는 것이 중요하다.

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

Received July 12, 2018. Revised July 26, 2018. Accepted July 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

Financial support: None. Conflict of interest: None.

손상으로, 주로 위장관 출혈, 세균 감염, 이뇨제 과다 사용, 다량의 복수천자, lactulose 과량 사용으로 인한 설사, 또는 베타차단제에 의한 저혈압 등에 의한 신혈류 감소에 기인한다.¹⁰ 최근 연구에서는 좌심실 이완기 기능부전(left ventricular diastolic dysfunction)¹¹ 또는 상대적 부신기능부전(relative adrenal insufficiency)이 있는 경우^{12,13} 간신증후군의 발생이 현저히 증가한다고 보고하였다. 기능적 손상은 간경변증에서 흔히 동반되는 혈액동맥 변화에 의한다.¹⁴ 즉, 간경변증 및 문맥압항진증에 의한 장관동맥 및 전신 혈관 이완(splanchnic and systemic vasodilatation)으로 유효 혈류량(effective arterial blood volume)이 감소하여 교감신경계와 레닌-안지오텐신계 등을 활성화시키고 기능적인 신기능의 장애를 일으킨다.¹⁵ 이러한 상황은 결과적으로 복수나 수분 저류, 저나트륨혈증을 유발하여 신장으로의 혈류량이 감소하고 신동맥을 수축시켜 신손상을 유발하는 것으로 알려져 있으며,¹⁵ 더 심해질 경우 간신증후군으로 진행하게 된다.¹⁶⁻¹⁸

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.¹ 간경변증 환자의 급성 신손상의 나머지 30%는 구조적 손상으로 바이러스 감염에서 흔히 보이는 membranous glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis 등의 사구체병증(glomerulopathy) 또는 급성요세관괴사(acute tubular necrosis)에 의한다. 급성요세관괴사는 위장관 출혈, 이뇨제 과다 사용이나 다량의 복수천자에 의한 상대적 저혈압, 또는 항생제나 NSAID, CT 조영제에 의하여 발생할 수 있다.^{10,19} 최근 연구에서 보면 조영제를 이용한 CT를 시행한 환자에서 그렇지 않은 환자보다 급성 신손상의 발생이 현저히 높았으며(8.8% vs. 3%, $p=0.01$), 복수, 여성 및 CT 시행전 혈청 크레아티닌이 높은 경우가 급성 신손상 발생의 위험인자였다.²⁰

최근 급성 신손상 및 간신증후군의 진단과 치료에서 상당한 변화가 있어 2017년 대한간학회의 간경변증 진료가이드라인 중 복수 및 관련 합병증 부분에서 가이드라인 개정이 있었기에 본고에서는 어떤 변화가 있었고 그 변화의 의미가 무엇인지 짚어보고자 한다.

본 론

1. 진단기준

1) 급성 신손상

급성 신손상의 고전적인 정의는 혈청 크레아티닌(serum

creatinine)의 변화를 기준으로, 기저치에 비하여 50% 이상 증가하여 1.5 mg/dL을 초과하는 경우를 급성 신손상으로 진단하였다.²¹ 그러나 간경변증 환자에서는 혈청 크레아티닌을 신기능 평가에 사용하는데 문제가 있다는 의견이 제기되었는데, 이는 간경변증 환자에서 근육량의 감소로 인하여 근육 유래 크레아티닌의 생성이 감소하고,^{22,23} 신세뇨관에서의 크레아티닌 분비가 증가하며,²⁴ 혈청 빌리루빈(bilirubin) 수치가 높은 경우에서는 혈청 크레아티닌 수치의 측정이 실제보다 낮게 되어²⁵ 혈청 크레아티닌 값을 근거로 신기능을 평가하는 경우 실제 신기능보다 더 기능이 좋은 것처럼 보일 수 있다는 점 때문이다. 또한, 수일 또는 수주 동안의 혈청 크레아티닌의 변화를 고려하지 않고 1.5 mg/dL라는 하나의 기준치로 평가하면 신손상이 급성인지 만성인지를 구분할 수 없다는 점도 문제점으로 지적되었다.²⁶

이에 대하여 2004년 Acute Dialysis Quality Initiative group에서 RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, and End-stage renal disease) criteria를 제시하였는데, 여기서는 혈청 크레아티닌 및 요량의 변화를 기준으로 급성 신손상을 3단계로 분류하였다.²⁷ RIFLE criteria는 1.5 mg/dL라는 고정된 기준치를 사용하지 않고 1주일 이내 혈청 크레아티닌이 1.5배 이상 증가하는 경우를 급성 신손상으로 정의하고 있다.²⁷ RIFLE criteria가 중환자실에 입원한 간경변증 환자의 원내 사망 예측에 유용함이 보고된 바 있다.^{28,29} 이후 RIFLE criteria가 급성 신손상 진단에 대한 민감도가 높지 않다는 주장이 제기되어 Acute Dialysis Quality Initiative group과 여러 신장 및 중환자의학 전문의들이 협력하여 Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria를 제시하였다.³⁰ RIFLE criteria로 평가하였을 때 동일한 stage에 있게 되는 혈청 크레아티닌의 미세한 증가도 예후 악화와 관련이 있었기 때문에³¹ 이 criteria에서는 미세한 혈청 크레아티닌의 증가를 검출하여 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.³⁰ AKIN criteria 역시 간경변증 환자의 예후 예측에 유용함이 보고된 바 있다.^{4,32} 이후 2012년 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)에서는 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.³³ 최근 한 연구에서는 중환자실에 입원한 242명의 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 KDIGO criteria가 RIFLE 및 AKIN criteria에 비하여 예후 예측에 더 유용하였다고 보고하

였다.³⁴

RIFLE, AKIN 및 KDIGO criteria는 여러 연구들을 통하여 그 유용성이 확인되었으나 이 기준을 간경변증 환자에 그대로 적용할 수 있는지는 확실하지 않다. 또한 RIFLE 및 AKIN criteria 모두 요량의 감소를 급성 신손상의 진단 및 staging에 이용하고 있으나, 간경변증 환자에서는 신기능의 악화가 없이도 요량이 감소할 수도 있고 신기능의 변화 없이 이뇨제의 사용 또는 증량으로 요량이 증가할 수 있다.³⁵ 따라서 최근 International Club of Ascites (ICA)에서는 급성 신손상의 새로운 진단기준을 제시하였는데, 여기서는 요량의 변화는 급성 신손상의 진단기준에 포함되지 않으며, 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비하여 50% 이상 증가하는 경우를 급성 신손상으로 정의하였다(Table 1).²⁶ 이때 혈청 크레아티닌의 기저치는 3개

월 이내의 측정값이 있는 경우 가장 최근의 수치를 기저치로 사용하며, 이전 측정값이 없는 경우에는 입원 당시의 수치를 기저치로 사용하도록 하고 있다.²⁶ 입원 전 측정값이 없는 경우 Modification of Diet in Renal Disease 공식에서 사구체 여과율(glomerular filtration rate)을 75 mL/min으로 대입하여 역으로 혈청 크레아티닌을 계산하여 기저치로 이용하는 방법이 있으나,³³ Modification of Diet in Renal Disease 공식과 같은 혈청 크레아티닌을 이용한 glomerular filtration rate 계산식이 간경변증 환자에서 신기능을 평가하는데 정확하지 않으며,³⁶ 간경변증 환자에서 이와 같은 방법을 이용한 급성 신손상 진단이 정확하지 않음이 보고되어 권장되지 않는다. 이 기준을 이용하여 급성 신손상을 진단하였을 때 간경변증 및 세균 감염으로 입원한 337명에서 30일 사망을 예측하는데 우월하였다.³⁷

Table 1. Serum Creatinine Level for the Diagnosis of Acute Kidney Injury in the RIFLE, AKIN, KDIGO, and ICA-AKI Criterie

	RIFLE ²⁷	AKIN ³⁰	KDIGO ³³	ICA-AKI ²⁶
Definition	Increase in sCr to ≥ 1.5 times baseline within 7 days	Increase in sCr by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or increase in sCr ≥ 1.5 times baseline within 48 hours	Increase in sCr by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or increase in sCr ≥ 1.5 time baseline within 7 days	Increase in sCr by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or increase in sCr ≥ 1.5 time baseline within 7 days
Staging				
Stage 1	(Risk) sCr increase 1.5-1.9 times baseline	sCr increase 1.5-1.9 times baseline or sCr increase ≥ 0.3 mg/dL	sCr increase 1.5-1.9 times baseline or sCr increase ≥ 0.3 mg/dL	sCr increase ≥ 0.3 mg/dL or sCr increase 1.5-2 times baseline
Stage 2	(Injury) sCr increase 2.0-2.9 times baseline	sCr increase 2.0-2.9 times baseline	sCr increase 2.0-2.9 times baseline	sCr increase >2 and ≤ 3 times baseline
Stage 3	(Failure) sCr increase ≥ 3 times baseline or sCr increase ≥ 4.0 mg/dL with an acute increase of at least 0.5 mg/dL	sCr increase ≥ 3 times baseline or sCr increase ≥ 4.0 mg/dL with an acute increase of at least 0.5 mg/dL	sCr increase ≥ 3 times baseline or sCr increase ≥ 4.0 mg/dL	sCr increase >3 times baseline or sCr increase ≥ 4.0 mg/dL with an acute increase ≥ 0.3 mg/dL or initiation of renal replacement therapy

RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, and End-stage renal disease; AKIN, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; ICA-AKI, international club of ascites-acute kidney injury; sCr, serum creatinine.

Table 2. Diagnostic Criteria of HRS of the International Club of Ascites in 1996²¹

Major criteria
1) Chronic or actue liver disease with advanced hepatic failure and portal hypertension
2) Low glomerular filtration rate, as indicated by serum creatinine of >1.5 mg/dL or 24 hour creatinine clearance <40 mL/min
3) Absence of shock, ongoing bacterial infection, and current or recent treatment with nephrotoxic drugs, absence of gastrointestinal fluid losses (repeated vomiting or intense diarrhea) or renal fluid losses (weight loss >500 g/day for several days in patients with ascites without peripheral edema or 1,000 g/day in patiens with peripheral edema)
4) No sustained improvement in renal function (decrease in serum creatinine to 1.5 mg/dL or less or increase in creatinine clearance to 40 mL/min or more) following diuretic withdrawal and expansion of plasma volume with 1.5 L of isotonic saline
5) Proteinuria <500 mg/day and no ultrasonographic evidence of obstructive uropathy or parenchymal renal disease
Additional criteria
1) Urine volume <500 mL/day
2) Urine sodium <10 mEq/L
3) Urine osmolality greater than plasma osmolality
4) Urine red blood cells <50 per high-power field
5) Serum sodium concentration <130 mEq/L

HRS, hepatorenal syndrome.

2) 간신증후군

진행된 간경변증에서 기능적인 신부전 발생은 대개 두 가지 형태로 나타난다. 하나는 상대적으로 드물지만 강력한 신장혈관의 수축으로 인하여 유효 혈액량의 보충에도 불구하고 회복이 되지 않는 간신증후군 1형이며, 다른 하나는 비교적 서서히 진행하며 중등도의 신기능 이상을 보이는 간신증후군 2형이다.

급성 신손상의 경우와 비슷하게 간신증후군의 진단기준에도 몇 차례 변화가 있었다. 1996년에 ICA에서 처음으로 간신증후군의 진단에 관한 기준을 제시하였으며(Table 2),²¹ 2007년에 보다 진단 방법이 명확해지고 동반된 감염증 등을 포함시키는 개정안이 발표되었다(Table 3).⁷ 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 크레아티닌이 두 배 이상 증가하여 2.5 mg/dL 이상으로 되는 경우를 간신증후군 1형의 진단기준으로 하고 있어, 간신증후군의 회복을 기대할 수 있는 terlipressin 등 혈관 수축제와 알부민 치료의 시작 시기가 너무 늦어질 수 있다는 의견이 제기되었으며, 이전 연구에서 간신증후군 1형의 치료 시작 때의 혈청 크레아티닌이 높을수록 치료 반응이 낮았음은 이러한 의견을 반영한다고 하겠다.^{38,39}

이에 따라 2015년 ICA에서 새롭게 제시한 간신증후군의 진단기준에서는 혈청 크레아티닌의 기준치를 없애고 ICA의 급성 신손상 진단기준에 따른 급성 신손상이 있는 간경변성 복수 환자에서 이뇨제 중단 및 혈장 증량에도 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(Table 4). 또한 이전까지는 간신증후군을 1형과 2형으로 분류하였으나 이번 개정에서는 과거 2형 간신증후군은 만성 신질환의 한 형태로 분류하였고, 과거 1형 간신증후군의 개념만을 간신증후군이라고 하여 더이상 1형 및 2형 간신증후군이란 분류는 사용하지 않게 되었다.²⁶

2. 급성 신손상의 예방

간경변증 환자에서 신기능 저하를 막는 방법은 혈장량의 감소 혹은 혈관 확장을 억제하는 것이다. 혈장량의 감소를 줄이기 위해서는 이뇨제를 조심스럽게 사용하여야 하며 지나친 설사를 하지 않도록 lactulose의 용량도 조절한다. 대량 복수 천자 후 알부민은 생리식염수나 dextran보다 신기능의 저하를 예방하는데 도움이 된다.⁸ 또한, 급성 세뇨관 괴사를 예방하기 위하여 aminoglycoside계 항생제나 비스테로이드성 진통제의 사용을 피하는 것이 좋다. 자발성 세균성 복막염이 있는 간경변증 환자에서 알부민 및 항생제의 사용은 간신증후군의 발생을 낮출 수 있다.⁸ 단백의 농도가 낮거나(<1.5 g/dL) 신기능 저하(혈청 크레아티닌 ≥ 1.2 mg/dL, 혹은 BUN ≥ 25 mg/dL, 혹은 혈청 Na ≤ 130 meq/L)를 보이는 환자에서 경

Table 3. Diagnostic Criteria of HRS of the International Club of Ascites in 2007⁷

- 1) Cirrhosis with ascites
- 2) Serum creatinine >1.5 mg/dL
- 3) No improvement of serum creatinine (decrease to a level of 1.5 mg/dL) after at least 2 days with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin; the recommended dose of albumin is 1 g/kg of body weight per day up to a maximum of 100 g/day
- 4) Absence of shock
- 5) No current or recent treatment with nephrotoxic drugs
- 6) Absence of parenchymal kidney disease as indicated by proteinuria >500 mg/day, microhematuria (>50 red blood cells per high-power field), and/or abnormal renal ultrasonography

HRS, hepatorenal syndrome.

Table 4. Diagnostic Criteria of Hepatorenal Syndrome by the International Club of Ascites in 2015²⁶

- 1) Diagnosis of cirrhosis and ascites
- 2) Diagnosis of AKI according to ICA-AKI criteria
- 3) No response after 2 consecutive days of diuretic withdrawal and plasma volume expansion with albumin 1 g/kg bodyweight
- 4) Absence of shock
- 5) No current or recent use of nephrotoxic drugs (NSAIDs, aminoglycosides, iodinated contrast media, etc)
- 6) No macroscopic signs of structural kidney injury, defined as:
 - absence of proteinuria (>500 mg/day)
 - absence of microhematuria (>50 RBCs per high power field)
 - normal findings on renal ultrasonography

ICA-AKI, international club of ascites-acute kidney injury; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; RBCs, red blood cells.

구용 norfloxacin의 사용이 간신증후군의 발생을 줄이고 3개월 생존율을 증가시켰다.⁸ 심한 급성 알코올성 간염 환자(Maddrey's discriminant factor ≥ 32)에서 corticosteroid보다 pentoxifylline의 투여가 생존율을 향상시켰는데, 이는 pentoxifylline이 신기능 보호작용이 있어 상대적으로 간신증후군이 적게 발생하였기 때문으로 생각되었다.⁸ 그러나 심한 알코올성 간염에서 prednisolone 및 pentoxifylline의 효과를 비교하기 위한 대규모 이중맹검 무작위 대조실험에서는 pentoxifylline 투여가 사망률이나 급성 신손상 발생에 영향을 주지 못하였다.⁴⁰ 최근 연구에서는 rifaximin의 장기 투여가 간경변증 환자에서 급성 신손상과 간신증후군의 발생을 줄여줄 수 있다고 보고하였다.^{41,42} 그러나 간성뇌증 치료에 대한 lactulose 단독요법과 lactulose 및 rifaximin 병합요법을 비교하는 이중맹검 무작위 대조실험에서는 rifaximin 병합요법이 간성뇌증의 호전 및 사망률 감소에 효과적이었으나 간신증후군 발생에는 영향을 주지 못하였다.⁴³

3. 급성 신손상 및 간신증후군의 치료

1) 급성 신손상의 일반적 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 원인인자의 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 중단되어야 한다. 또한 non-steroidal anti-inflammatory drugs, 혈관 확장제의 투여 여부도 확인하여 중단하는 것이 필요하고, 이뇨제의 경우 용량을 줄이거나 중단하여야 한다. 급성 신손상 1단계에서 혈장량이 부족한 경우 crystalloid 수액, 알부민, 혈액 제제 등을 투여하여 적극적으로 혈장량을 늘려주어야 하며, 세균 감염이 의심되는 경우 즉시 항생제를 투여하여야 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. 일차적 치료에도 불구하고 신손상이 급성 신손상 2, 3단계로 악화되는 경우, 또는 급성 신손상 2, 3단계로 내원한 경우에는 이뇨제는 중단되어야 하며, 이후 2일간 연속적으로 혈장량 증가를 위한 치료와 함께 1 g/kg/day (최대 100 g/day)의 알부민을 정주하고, 치료 반응이 없고 간신증후군에 합당하다면 알부민과 함께 terlipressin과 같은 혈관 수축제 투여를 고려하여야 한다. 이러한 기준에 따른 치료적 접근은 급성 신손상의 유형을 감별하고 간신증후군을 조금 더 일찍 진단하고 적극적으로 치료하는데 도움이 될 것으로 기대되나, 대규모의 전향적 임상 연구를 통한 근거 확립이 더 필요하다. ICA에서는 급성 신손상 악화, 호전, 치료 반응을 무반응, 부분반응, 완전반응으로 Table 5와 같이 정의하였다.

2) 약물 치료

(1) 알부민

알부민은 정상인 혈장 단백질의 60%를 차지하며, 음전하를 띠고 있어 나트륨을 끌어당기고 이를 통하여 수분을 끌어당기는 고삼투압(osmotic pressure) 효과를 갖는다.⁴⁴ 따라서 알부민 투여는 급성 신손상과 혈장량 부족과의 관련성 여부를 판단함에 있어 유용한 평가방법이 될 수 있다. ICA에서는 알부민을 체중 1 kg 당 1 g (최대 하루 100 g)을 2일간 투여하여, 간신증후군 발생 여부를 판단하는 중요한 지표로 활용하고 있다.²⁶ 또한 알부민은 free cysteine moiety (cys-34)를 가지고 있어 항산화 효과와 scavenging properties를 나타내고, 전염증성 싸이토카인, 세균의 부산물(bacterial products), 활성산소 등을 흡수, 제거하는 기능을 가지고 있다.⁴⁵ 알부민 투여는 간경변증의 급성 비대상성 악화에 동반된 급성 신손상 환자들에서 신혈류를 향상시키며 이는 이차적으로 항진된 교감신경계를 완화시키는 효과를 갖는다.⁴⁶ 자발성 세균성 복막염시 항생제와 알부민의 병합요법은 항생제 단독요법에 비하여 신혈류의 호전은 물론 생존율의 향상도 보이는 것으로 알려져 있다.⁴⁷⁻⁴⁹ 한편 자발성 세균성 복막염 이외의 감염증이 동반된 간경변증 환자의 경우에는, 193명의 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 항생제와 알부민의 병합요

Table 5. Definitions of Treatment Response²⁶

Progression	Progression of AKI to a higher stage and/or need for RRT	
Regression	Regression of AKI to a lower stage	
Treatment response	No response	No regression of AKI
	Partial response	Regression of AKI stage with a reduction of sCr to ≥ 0.3 mg/dL above the baseline value
	Full response	Return of sCr to a value within 0.3 mg/dL of the baseline value

AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy; sCr, serum creatinine.

법은 항생제 단독요법에 비하여 신손상 발생까지의 시간은 늦었지만, 3개월째 누적 신손상 발생률이나 사망률에는 차이가 없었던 반면 알부민 투약군의 8.3%에서 폐부종이 발생하여 알부민 과량 투약은 주의하여야 한다고 보고되었다.⁵⁰ 비록 알부민 단독으로는 간신증후군의 호전을 기대하기 어렵지만,^{51,52} 알부민은 앞서 언급한 항염, 항산화 효과와 면역반응을 조절하고 내피세포의 안정화 효과로 인하여 혈관 수축제의 작용을 돕는 효과를 한다.⁵³

(2) 혈관 수축제

혈관 수축제는 간신증후군 치료의 중심을 이루고 있으나, 간신증후군 발생 이전의 급성 신손상에서의 투약의 효용성에 대하여는 아직 자료가 부족하다. Vasopressin의 유도체인 terlipressin은 혈관벽의 평활근 세포에 존재하는 V1 vasopressin 수용체에 작용하여 혈관 수축을 유발한다. 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 병합요법은 신기능의 개선 효과를 나타내었으며, 약 27-44%에서 간신증후군의 회복을 보여 알부민 단독요법에 비하여 유의한 효과를 보였다.^{52,54,55} 그러나 상기 연구들에서 terlipressin과 알부민의 병합요법은 대조군에 비하여 생존율의 향상을 보여주지 못하였고, 이는 terlipressin 투여군에서도 간신증후군으로부터 회복되지 못하는 경우가 많았기 때문으로 생각된다. 감염증과 연관된 간신증후군의 경우, 9일간의 terlipressin과 알부민 병합요법을 받은 18명 중 12명에서 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 미만으로 감소하였고, 감염증의 호전과 평균 혈압의 상승이 신기능 회복의 독립인자로 평가되었는데, 이는 곧 전신염증 및 순환장애의 해소가 신기능의 회복에 중요한 요소임을 시사하는 것이라 할 수 있다.³⁹ Terlipressin이 간신증후군의 치료에 있어서 가장 좋은 근거 중심의 치료제이지만 아직 미국을 포함한 세계 여러 나라에서 사용이 허가되지 않았다. 본 약제의 부작용은 많게는 30% 정도까지 보고되고 있으며 복통, 설사와 함께 비교적 드물게 나타나지만, 손발 끝의 허혈성 부작용이나 저나트륨혈증, 서맥 등의 부정맥이 나타날 수 있다는 점을 고려하여야 한다.⁵⁶ 간신증후군의 치료에 있어서 terlipressin의 적절한 용량이나 사용 기간에 관한 연구는 부족하다. 일반적으로 terlipressin 투여는 0.5-2.0 mg을 4-6시간마다 정맥 주사하며 약물 투여 3일이 경과하여도 혈청 크레아티닌이 25% 감소하지 않으면 4시간 간격으로 최대 2 mg/회까지 증량한다. 치료 반응 환자에서 요량의 증가는 terlipressin 투여 12-24시간 내에 일어나며 사구체여과율의 증가는 수일에 걸쳐 서서히 나타난다.

간신증후군이 회복될 때까지 혹은 15일까지 유지요법을 시행할 수 있다. 최근에 허혈성 부작용을 줄이기 위하여 terlipressin을 한 번에(bolus dose) 투여와 지속 주입(continuous infusion)을 비교한 연구에서, 부작용 발생은 62.1%와 35.3%로 지속 주입한 경우 유의하게 적었으며, 투여되는 terlipressin의 총량도 지속 주입의 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.⁵⁷ 한편, terlipressin 치료 반응의 예측은 임상적으로 중요한데, terlipressin 치료 후 평균 혈압의 상승은 좋은 예후인자였으며, 치료 전 고빌리루빈혈증(10 mg/dL 초과)이 심한 경우, 혈청 크레아티닌 5 mg/dL 이상이었던 경우에는 나쁜 예후인자였다.^{38,55,58} 739명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구들의 체계적 문헌고찰에서, terlipressin은 위약에 비하여 단기 사망률 감소와 연관성이 있었고(OR, 0.65; 95% CI, 0.41-1.05), midodrine과 octreotide 병합에 비하여 간신증후군 회복에 우월한 효과를 보였다(OR, 26.25; 95% CI, 3.07-224.21). Terlipressin 사용 후 16% (5-20%)의 환자에서 약제 중단 후 간신증후군의 재발이 관찰되었으며, 8% (범위, 4-22%)에서는 심각한 부작용으로 약을 지속할 수 없었다.⁵⁹

전신 혈관 수축제인 norepinephrine과 midodrine은 평균 동맥압을 증가시키고 이를 통하여 신장 관류압을 호전시키는 작용을 한다. 간신증후군에 대한 norepinephrine과 terlipressin의 무작위 비교 연구에서 norepinephrine은 terlipressin과 유사한 효과와 부작용을 보여주었다.^{60,61} Norepinephrine과 알부민의 병합 치료는 midodrine, octreotide, 알부민 병합요법 치료보다 더 나은 효과를 보이는 것으로 보고되었다.^{59,62} 따라서 복미와 같이 terlipressin의 사용이 승인되지 못한 지역에서는 norepinephrine의 투여를 권고하고 있으나, norepinephrine 효과를 보고한 무작위 대조군 연구들은 작은 규모의 비능가 연구들이라는 제한점이 있다. 본 약제의 사용은 중환자실에서 심장에 대한 모니터링을 필요로 하는 경우가 많아, 우리나라와 같이 terlipressin 사용이 가능한 지역에서는 우선적으로 고려되지는 않는다. Norepinephrine은 시간당 0.5-3.0 mg으로 지속 주입하며, 중환자실에서 평균 동맥압 10 mmHg 상승을 목표로 용량을 조절한다.⁶³

Midodrine은 alpha-adrenergic 효과를 통하여 평균 동맥압을 올리는 효과를 갖는다. 내장 혈관의 비특이적 혈관 수축제인 octreotide 및 알부민과의 병합요법은 간신증후군에서 의미 있게 신기능을 호전시켰으며,⁶⁴⁻⁶⁶ 일부 연구에서는 비치료군에 비하여 유의한 생존율 향상을 보여,^{65,66} 복미지역에서는 이 병합요법을 간신증후군 환자에서 사용할 수 있는 방법으로 권고되고 있다. 그러나 무작위 대조군 연구에서 terli-

pressin과 알부민 병합에 비하여 신기능의 호전 효과가 낮았고,⁶⁷ 최근 체계적 문헌고찰에서도 terlipressin 요법은 midodrine과 octreotide 병합요법에 비하여 간신증후군 회복에 우월한 효과를 보여(OR, 10.0; 95% CI, 1.5-50.0),⁶⁹ 우리나라와 같이 terlipressin이 사용 가능한 지역에서는 midodrine과 octreotide 병합요법이 간신증후군의 일차 치료제로 고려되지 않는다. Midodrine은 7.5-12.5 mg을 하루 세 번 경구로 투약하며, 평균 동맥압 15 mmHg 상승을 목표로 조절한다. Octreotide는 100-200 mg을 하루 세 번 피하 주사한다.⁶³

3) 비약물적 치료

약물 치료에도 불구하고 간경변증 환자가 요독 증상, 체액 과다, 불응성 고칼륨혈증 및 대사성 산증 등을 보이게 되면 신대체 요법(renal replacement therapy, RRT)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, CRRT)은 통상적인 혈액 투석이 힘든 경우에 고려하여 볼 수 있다. 급성 신손상을 동반한 102명의 간이식 대기자들에게 CRRT를 포함한 신대체 요법을 시행하였을 경우, 30%에서 간이식을 받거나 경과가 호전되었다는 보고가 있어, 비대상성 간경변증 환자에서 신대체 요법이 간이식 전의 가교적 치료로서의 유용성은 있을 수 있음을 보였다.⁶⁸ 그러나 신대체 요법 자체가 간신증후군 회복을 시키는 것은 아니기 때문에, 간이식을 전제로 하지 않는 신대체 요법은 생존율 향상에 도움이 되지 않으며, 결국 불량한 임상적 경과를 지속하는 것뿐일 수 있다.

1998년 1형 간신증후군 환자 7명에서 transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)를 시행한 결과, 6명에서 신기능 회복 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 평균 생존 기간이 4.7개월이었으며, 90일 이내 7명 중 4명이 사망하여 안정성과 유용성을 평가하는 데에는 한계가 있었다.⁶⁹ 초기 연구들에서 TIPS는 간신증후군의 치료에 있어 혈중 크레아티닌의 감소와 생존율의 향상을 보였다고 보고되었다.^{70,71} TIPS 적용 전에 혈관 수축제와 같은 약물 치료를 선행하는 것이 신기능 개선에 더 도움이 된다는 보고도 있다.⁶⁴ 간신증후군을 type 1과 type 2로 나누어 분류하였을 때, TIPS는 비교적 신기능이 안정적인 type 2에서 type 1보다 더 좋은 효과를 보이는 것으로 보고되었다.⁷² 그러나 TIPS를 혈관 수축제 등 치료와 비교한 무작위 대조군 연구 결과가 없고, 간성뇌증의 위험을 높이고, 전신 동맥의 이완을 통하여 전신 혈압을 낮출 수 있으며, 신장 관류압을 낮춤으로써 신기능을 더욱 악화시킬 가능성이 있으며, TIPS의 효용을 보고한 대부분의 연구는 비교적 간기능이 유지되고 있는 잘 선택된 환자들만을 대상으로

하고 있어 해석 및 적용에 주의를 요한다.^{73,74}

인공간이라 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. MARS는 알부민을 이용한 투석 보조장치로, 다양한 싸이토카인들과 세균 부산물들을 흡수·제거함으로써 내장 및 전신 혈관의 이완을 유지함에 도움이 되며, 이를 통하여 신장으로의 혈류 회복과 신기능의 호전을 가져올 것으로 기대되었다. 실제 초기 연구들에서 MARS는 혈청 크레아티닌의 감소를 보여주었으나,^{75,76} 이는 실제 신기능의 호전이 아닌 단지 투석에 의한 혈청 크레아티닌의 제거에 의한 효과로 밝혀졌다.⁷⁷

4) 간이식

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.^{9,78} 간이식 후 신기능의 회복은 약 50-75%에서 나타나는 것으로 알려져 있다.^{79,80} 간이식 전 신기능 저하의 기간은 이식 후 신기능 회복을 예측함에 있어서 중요한 인자로, 이식 전에 14일 이상 신대체 요법을 받은 경우에는 신기능이 회복되지 못할 가능성이 높으며, 매일 6%의 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다.⁸⁰ 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.⁸¹ 간이식 후 간신증후군으로부터 회복된 환자의 예후는 좋으며, 6개월에서 1년 사이의 생존율이 90% 이상인 것으로 보고되고 있으며,^{80,82} 이는 이식 전 간신증후군에 대한 약물 치료 여부와 관련이 없었다. 그러나 이식 후에도 신기능이 회복되지 못한 경우에는 1년 생존율이 60%까지 감소하므로,⁸⁰ 간신증후군 환자가 약물 치료에 반응하지 않을 때는 가능한 조기에 간이식을 하여야 한다. 간이식에 있어서 사체 간이식과 생체 간이식 간에는 신기능 회복에 대한 성적의 차이가 없다.^{83,84}

결론

급성 신손상은 간경변증 환자에서 흔하게 발생하는 합병증이며, 급성 신손상의 발생은 환자의 예후와 밀접한 영향을 가진다. 그러므로 이들 환자에서 급성 신손상이 발생하지 않는지 잘 감시하고 발생한 경우 적절한 치료를 신속하게 하는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 간경변증 환자에서 급성 신손상이 발생한 경우 이뇨제를 감량 또는 중단하여야 하며 신독성 약물이 투여되고 있는지 확인하여야 한다. 간신증후군

으로 진단된 경우 알부민 투여 및 terlipressin 등 혈관 수축제를 사용할 것을 권장하고 있으나, 이러한 치료가 생존 기간을 증가시키는가에 대하여는 아직 확실한 증거가 없는 상태이다. 따라서 간신증후군이 발생한 환자에서는 간이식을 심각하게 고려하여 보아야 하겠다.

REFERENCES

- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
- 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;34:671-676.
- 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.
- 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.
- Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1657-1665.
- Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-137.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
- Tan HK, Marquez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant type 2 hepatorenal syndrome is associated with persistently impaired renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2015;99:1441-1446.
- 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.
- Warner NS, Cuthbert JA, Bhoire R, Rockey DC. Acute kidney injury and chronic kidney disease in hospitalized patients with cirrhosis. *J Investig Med* 2011;59:1244-1251.
- Ruiz-del-Arbol L, Achécar L, Serradilla R, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013;58:1732-1741.
- Acevedo J, Fernández J, Prado V, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013;58:1757-1765.
- Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative adrenal insufficiency in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2017;62:1067-1079.
- Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:382-391.
- 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.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
- 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.
- 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.
- 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.
- Filomia R, Maimone S, Caccamo G, et al. Acute kidney injury in cirrhotic patients undergoing contrast-enhanced computed tomography. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4836.
- 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.
- 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.
- Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
- 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.
- Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23 (Pt 1):1-25.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1639-1647.
- 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.
- 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.

32. Tu KH, Jenq CC, Tsai MH, et al. Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011;36:445-450.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Francoz C, Prié D, Abdelrazek W, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 2010;16:1169-1177.
37. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013;145:1280-1288.e1.
38. 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.
39. 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.
40. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-1628.
41. Dong T, Aronsohn A, Gautham Reddy K, Te HS. Rifaximin decreases the incidence and severity of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3621-3626.
42. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:450-455.
43. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-1463.
44. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:43-51.
45. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-1846.
46. Garcia-Martinez R, Noiret L, Sen S, Mookerjee R, Jalan R. Albumin infusion improves renal blood flow autoregulation in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute kidney injury. *Liver Int* 2015;35:335-343.
47. 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.
48. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
49. de Araujo A, de Barros Lopes A, Rossi G, et al. Low-dose albumin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: should we change the standard treatment? *Gut* 2012;61:1371-1372.
50. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822-830.
51. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-835.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:236-243.
57. 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.
58. 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.
59. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94-102.
60. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1689-1697.
61. Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293-1298.
62. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e107466.
63. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Corrigendum to "management of the critically ill patients with cirrhosis: a multidisciplinary perspective". *J Hepatol* 2016;65:452.
64. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
65. 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.

66. Skagen C, Einstein M, Lucey MR, Said A. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:680-685.
67. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567-574.
68. 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.
69. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
70. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.
71. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295.
72. Senzolo M, Cholongitas E, Tibballs J, Burroughs A, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1143-1150.
73. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
74. Trebicka J. Emergency TIPS in a child-pugh B patient: when does the window of opportunity open and close? *J Hepatol* 2017; 66:442-450.
75. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24-31.
76. 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.
77. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010;59:381-386.
78. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.
79. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:478-482.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Goldaracena N, Marquez M, Selzner N, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation provides comparable recovery of renal function in patients with hepatorenal syndrome: a matched case-control study. *Am J Transplant* 2014;14:2788-2795.
84. Lee JP, Kwon HY, Park JI, et al. Clinical outcomes of patients with hepatorenal syndrome after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1237-1244.