

Hepatorenal Syndrome

중앙대학교 의과대학 내과학교실

강응택·유석희

서론

Hepatorenal syndrome(이하 HRS)은 진행된 간 질환을 갖고 있는 환자에서 주로 발생하는 동맥순환과 내인성 혈관활성계의 현저한 이상을 동반한 급성 신부전으로 간경변증외에도 알코올성 간염, 전격성 간부전 또는 전이성 암 등 급성 또는 만성 간질환에서도 나타날 수 있다^{1,2}. 대부분의 환자들은 임상적으로나 생화학적 검사 또는 조직학적으로 신장의 손상없이 신부전을 경험하기 때문에 신장의 기능적 이상이 원인으로 생각되고 있다. 이러한 기능적 이상은 최근 20여년간에 많은 연구가 이루어져 왔으며 현재는 HRS가 특정환자에게 새롭게 이환된 질환이라기 보다는 간손상이 진행됨에 따라 전신순환계에서는 소동맥이 현저히 확장되어 저항이 감소하고 동맥압이 감소하며 신장에서는 혈관수축이 현저하여 신관류의 감소가 극심해진 상태로 이해되고 있다³.

역사

19세기 Frerichs는 간질환에 의한 것으로 생각되는 복수가 있는 환자에서 핏뇨가 동반되었음을 보고한 바 있으며 Austin Flint는 신부전을 동반한 간경변환자에서도 사후검시시 신장에는 특이적인 조직소견이 없다는 것을 밝혀 HRS이 기능적장애라는 근거를 제시하였다고 한다. 1956년 Hecker와 Sherlock은 처음으로 9명의 간질환환자에서 신부전이 발생하였을 때 단백뇨 없이 요중 소디움배설이 매우 적다고 보고하였으며, 이후 점차 HRS가 독립적인 임상증후군으로 인정받기 시작하였다⁴.

간질환에 이환중인 환자에서의 신부전의 원인은 기능적 이상이라는 것은 HRS 환자의 신장을 만성신부전환자에게 이식하였을 때 신기능이 회복되고, 또한

HRS 환자에게 간이식을 시행하였을 때 신기능이 회복되기도 하여 더욱 뒷받침되었다^{5,6}. 이후 1960년대와 1970년대를 거쳐 청소술 등을 이용한 여러가지 방법에 의하여 이러한 기능적 이상이 연구되어 왔다.

간과 신장

간질환 환자에서는 GFR이 감소하여 있어도 질환의 원인에 관계없이 임상적으로 발견되지 않는 수가 많다. 혈청 urea와 creatinine이 상당히 감소하여 있으며 이는 간질환 자체의 특성과 오랜기간 투병과정에서 초래된 영양부족과 근육량감소와 관련이 있다¹. 따라서 혈장 creatinine이 정상범위내에 있어도(1-1.3mg/dL) 근육량에 따라 실제 GFR은 20mL/min에서부터 100mL/min 이상까지 다양할 수 있다. 혈장 urea도 예측하기 곤란하다. 환자의 urea생산이 혈저히 줄어들어 있으면 혈장 urea는 낮게 측정되며, urea생산이 증가되면 혈장 creatinine에 비교하여 상대적으로 높게 검사될 수도 있다. 진행된 간질환이나 HRS에서 흔히 소디움과 수분의 재흡수가 증가하는데 이때 근위세뇨관에서 urea의 재흡수도 증가되어 혈장 urea가 부적절하게 상승한다.

일반환자에서 creatinine 청소율은 비교적 잘 GFR을 반영한다. 이는 24시간 요를 이용하므로서 creatinine 생산이 감소하면 배설도 감소하기 때문이다. 그러나 신부전환자에서 creatinine 청소율은 신장에서 creatinine 분비가 증가함에 따라 실제 GFR 보다 높게 계산될 수 있다⁷. 실제로 이눌린 청소율이 50 mL/min 이하인 경우 creatinine 청소율을 이보다 50% 이상 높게 측정되며 이눌린 청소율이 32mL/min 이하인 경우에는 2배 이상으로 높게 측정된다⁸.

간질환 환자에서 혈장 urea와 creatinine의 사용에는 이러한 제약이 있어 많은 연구자들이 비침습적 방법으로 신장의 혈류를 측정할 수 있는 방법이 필요하

Table 1. Known and Postulated Mechanism that may Contribute to the Renal Failure of Liver Disease¹²⁾

I. Hormonal
A. Activation of the renin-angiotensin system
B. Alterations in renal eicosanoids
C. Enhanced nitric oxide production
D. Elevated plasma endothelin levels
E. Endotoxemia
F. Relative impairment of renal kallikrein production
G. Diminished atrial natriuretic peptides
H. Vasoactive intestinal peptide
I. Glomerulopressin deficiency
II. Neural and hemodynamic
A. An increase in sympathetic nervous system activity
B. Alterations in intrarenal blood flow distribution

게 되었고 duplex Doppler 초음파검사가 주목을 받게 되었다. Resistive index가 0.70 이상인 경우 신혈관이 수축되었다고 받아들여지며 실제로 resistive index가 높은 환자들에서 임상적 HRS의 발생빈도가 유의하게 높아 중요한 검사로 받아들여지고 있다^{9, 10)}.

병태기전

간질환 환자에서 splanchnic vasodilation은 신기능 저하에 매우 중요하다. 간질환이 심해질수록 심박출량은 점차 증가하고 전신의 혈관저항은 감소하여 혈압이 감소한다. 반대로 신혈관이나 대퇴동맥의 혈관저항은 증가하는데 이는 혈압이 감소함에 따라 renin-angiotensin system과 교감신경계가 활성화되는 것과 부분적인 관련이 있다. Splanchnic circulation의 혈관저항은 감소하는데 여기에는 nitric oxide의 역할이 연구되고 있다^{11, 12)}.

심한 신기능 장애에도 불구하고 병리학적 이상은 미미하고 일정하지도 않다. 또한 신세뇨관기능은 유지되어 요농축능이 비교적 정상을 유지하며 소듐 재흡수도 유지되어 경우에 따라서는 하루배설량이 10 mEq 이하일 수도 있다¹⁻³⁾.

HRS에서 신혈관의 수축에 의한 신혈류량은 특징적으로 감소한다. 선택적 신동맥조영술을 시행하면 interlobar & proximal arcuate artery의 beading

& tortuosity가 관찰되며 피질부 음영이 명확하지 않고 피질의 혈관들도 잘 조영되지 않는다. ¹³³Xenon washout technique도 신혈류량의 감소와 혈류분포의 변화를 보여주며 ¹³³Xenon 소멸상에서도 불규칙적 wash out 곡선과 유속의 감소를 보여준다¹¹⁾. Para-aminohippuric acid 청소술, duplex Doppler 초음파등으로도 신혈류량의 감소가 증명된다.

이러한 신혈관의 현저한 수축에도 불구하고 전신순환계의 혈관저항은 낮아 동맥압이 낮아진다. 따라서 많은 연구자들은 복수와 신기능이상을 동반한 간경변에서 신장과 전신순환의 혈류를 국소적으로 조절하는 여러 인자에 대하여 연구가 되고 있다(Table 1).

이들 중 혈관수축과 혈관이완에 관계되는 인자들을 살펴본다.

1. Vasoconstrictor factors

1) Renin-angiotensin system

간질환의 진행에 따라 혈장 renin이 정상적으로 불활성화되지 않아 증가하기도 하지만 HRS 환자에서는 신장에서 renin이 많이 생산되기 때문이라고 믿어진다. Renin 기질인 alpha-2-globulin의 합성이 간에서 감소하는 경우에도 혈장 renin이 증가하기도 한다. Angiotensin도 증가하여 신혈관을 수축시키고 GFR을 감소시킨다. 외부에서 angiotensin II를 투여하여도 신혈류 및 GFR이 현저히 감소하며 여과분획도 크게 증가함이 보고되었다^{1, 12)}.

2) Sympathetic nervous system

간질환이 진행됨에 따라 유효혈장량이 감소하면 좌심방의 압력수용체가 감지하여 미주신경의 구심신경로와 중추신경계를 거쳐 궁극적으로는 신장으로 가는 교감신경계가 자극된다. 그 결과 신혈관이 수축하고 GFR은 감소하게 된다. 실제로 방사선동위원소를 이용한 신경전달물질 연구에서 간경변증 환자의 혈장내 norepinephrine의 증가가 간질환에 의한 청소술 감소때문이 아니고 생산이 늘어나기 때문임을 증명되었다^{1, 12, 13)}.

3) Arginin vasopressin(AVP)

AVP는 신혈관을 수축시키며 복수를 동반한 간경변 환자에서 혈장 농도가 증가하고 상승정도가 신혈류량과 GFR의 감소와 관계가 있다고 알려져 있다¹⁴⁾.

4) Endothelin(ET)

ET는 강력한 혈관수축물질로서 스스로 또는 AVP나 angiotensin II 등의 혈관수축물질로 자극된 Ca⁺⁺ 유리를 더욱 조장한다. ET가 간이나 신장에서 국소적 생산이나 이들 장기에서 ET 수용체의 발현은 일정하지 않다. 그러나 실험동물에서 신질환의 진행에 따라 혈장 ET는 감소하지만 요중 ET는 유의하게 증가한다고 보고되었다¹⁵⁾. 앞으로 ET 길항물질 또는 수용체 차단물질을 이용한 연구가 진행중이다¹⁶⁾.

5) Adenosine

다른 혈관계에서와는 달리 adenosine은 신혈관은 강력히 수축시키고 angiotensin II에 대한 구심동맥의 반응을 증가시켜 GFR을 감소시킨다. 신장에서의 adenosine 합성과 조직내 농도는 산소의 수요가 증가하거나 산소결핍 상황에서 증가한다. HRS에서 소듐 재흡수가 증가하고 신혈류량이 감소하므로 adenosine의 합성이 증가할 것으로 추정되지만 아직 직접적인 증거는 없다¹⁷⁾.

6) Eicosanoids

간질환이 진행됨에 따라서 혈관확장성 prostaglandin보다 혈관수축성 thromboxane이 상대적으로 더 많이 증가하여 신허혈을 유발할 가능성도 있다. Arachidonic acid의 대사산물중 20-HETE는 신장의 혈관을 강력히 수축시키는데 간경변 환자에서 이들의 요중 배설이 현저히 증가되어있고 복수를 동반한 경우에는 특히 많이 증가된다고 한다. 또한 요중 20-HETE 양은 신혈류량의 감소와 연관이 있어 이들이 간질환의 경과에 따라 신기능 저하에 관여할 가능성이 높아보인다¹⁸⁾.

7) Endotoxin

증명되지는 않았지만 내독소가 간질환 환자에서는 간에서 제대로 제거되지 않아 신혈관 수축에 관여할 수 있으며 endothelin, false neurotransmitter, 신장의 교감신경계 활성화 등도 연구되고 있다. 신장의 교감신경계는 간의 sinusoidal pressure가 증가하면 hepatorenal reflex가 증가함에 따라 활성화 될 수 있다¹⁹⁾.

2. Vasodilator factors

1) Prostaglandins

복수를 동반한 간질환 환자에서 indomethacin 또는 ibuprofen 등을 투여하면 GFR과 신혈류량이 현

저히 감소한다. 그러나 감소의 정도는 환자의 소듐 저류 정도에 따라 차이가 있어 소듐저류가 현저하면 GFR도 많이 감소한다²⁰⁾. 간경변증 환자의 신장은 많은 양의 prostaglandin을 생산하는데 이는 일종의 보상기전으로 약물등에 의해 이 기전이 파괴되면 심각한 신기능 장애가 초래될 수 있다고 믿어진다. 반대로 비교적 잘 보상된 간경변증 환자에서는 소듐 저류가 심하지 않으며 따라서 prostaglandin 합성 억제제에 의한 신기능손상은 현저하지 않다²¹⁾.

2) Nitric oxide(NO)

HRS에서 NO의 영향에 대한 직접적인 연구는 아직 없다. 복수를 동반한 간경변 쥐에서는 NO synthase 억제물질을 투여하면 보상성으로 prostaglandin의 합성이 증가하기 때문에 신혈류량과 GFR에 특별한 변화가 없다. 그러나 NO synthase 억제물질과 비스테로이드성 소염제를 함께 투여하면 현저한 신혈관 수축과 GFR의 감소를 초래한다²²⁾.

3) Natriuretic peptide family

여기에는 atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, urodilantin 등이 포함된다. 간경변 쥐에서 HS-142-1로 natriuretic peptide 수용체 A와 B를 모두 차단하면 동맥혈압에 관계없이 현저한 신혈관 수축을 일으킨다. Natriuretic peptide가 어디서 주로 합성되는지 알려져 있지 않으며 실제로 HRS에서 어떻게 기여하는지도 연구중이다^{23, 24)}.

진 단

급성 또는 문맥고혈압증을 동반한 만성 간질환 환자에서 수일에서 수주간에 걸쳐 점차 혈장 creatinine이 1.5mg/dL 이상으로 증가하고, 다른 분명한 신기능 장애의 원인이 없는 경우 HRS으로 의심할 수 있으며 요중 소듐농도가 10mEq/L 이하면서 요삼투질농도가 혈장의 그것보다 높은 경우 강력히 뒷바침된다¹⁻⁴⁾. 이 경우 혈장량을 늘려주거나 이뇨제투여를 중단하여도 신기능이 회복되지 않으면 HRS의 가능성이 더욱 크다.

HRS의 진단기준은 Table 2와 같다. 이 진단기준에서 주기준이 모두 만족되어야 HRS로 진단할 수 있다.

HRS의 진단에는 체액감소에 의한 신전성 신부전, 사구체신염, 혈관염, 급성세뇨관괴사, 그리고 약물에

Table 2. Diagnostic Criteria of Hepatorenal Syndrome According to the International Ascites Club³⁾

Major criteria
1. Low GFR, as indicated by serum creatinine greater than 1.5mg/dL or 24 hour creatinine clearance lower than 40mL/min.
2. Absence of shock, ongoing bacterial infection, fluid losses and current treatment with nephrotoxic drugs.
3. No sustained improvement in renal function (decrease in serum creatinine to 1.5mg/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 liters of a plasma expander
4. Proteinuria lower than 500mg/day and no ultrasonographic evidence of obstructive uropathy or parenchymal renal disease.
Additional criteria
1. Urine volume lower than 500mL/day
2. Urine sodium lower than 10mEq/L
3. Urine osmolality greater than plasma osmolality
4. Urine red blood cell than 50/HPF
5. Serum sodium concentration lower than 130 mEq/L

의한 신독성은 간질환 환자들이 흔히 경험하는 신부전증을 감별하여야만 한다.

간경변환자는 aminoglycoside 항생제사용, 방사선 조영제, 패혈증, 또는 위장관 출혈로 종종 급성 세뇨관괴사를 경험한다. 자세한 병력을 얻는 것이 중요하며 혈장 크레아티닌 상승이 급격히 상승할 때 의심할 수 있다. HRS으로 인한 장기간의 신장의 허혈성 영향이 실제 급성 세뇨관괴사를 유발할 수 있는지는 알려져 있지 않다²⁵⁾. 급성 세뇨관괴사와 신전성 신부전을 감별하는데 사용이 되던 기존의 임상검사들이 간질환환자에서는 더 이상 도움이 되지 않을 수도 있다. 예를 들면 급성 세뇨관괴사에서 소듐의 배설분획이 2% 이상이며 과립세포 또는 상피세포 원주가 요침사에서 관찰되지만 간질환환자에서는 질환 자체에 동반되는 신장의 허혈성 영향 때문에 소듐 배설분획이 1% 이하로 유지될 수 있고 심한 황달이 동반되는 경우 이러한 원주들이 요침사에서 관찰되기 때문이다^{3, 23)}.

HRS도 신전성 질환의 일종으로 신장은 조직학적으로 정상이다. 그러나 위장관 등을 통한 출혈이나 이뇨제 또는 비스테로이드성 소염제 등에 의해 신장관류가 감소할 수도 있다. 따라서 HRS을 진단할 때에는 이러한 신독성 약물의 중단 또는 체액보충등으로도 신기능이 회복되지 않아야 HRS으로 진단할 수 있다^{3, 23)}.

HRS의 감별진단은 신부전의 예후를 결정하는데 매우 중요하다. 급성 세뇨관괴사나 다른 신전성 신부전들은 가역적이지만 HRS의 경우에 예후는 매우 나빠 대부분의 환자가 신부전이 발생한 후 수주내 사망하고 만다. 간성 뇌증이 흔히 동반되며 대개 위장관 출혈등의 간질환의 합병증이 사망원인이 된다²⁶⁾.

임상 양상

간경변증 환자에서 HRS는 비교적 흔한 합병증으로 복수치료를 입원한 환자의 7-15%가 경험한다. 진행된 간질환으로 간부전에 빠지는 환자들은 50% 가까이 HRS를 경험하게 된다. Table 3은 HRS의 유발인자들을 기술한 것이다. 과거부터 잘 알려진 간기능을 나타내는 소견들인 bilirubin, albumin, prothrombin time, Child-Pugh classification 등은 포함되지 않는다.

임상적으로 HRS는 핏뇨, 양성 요침사, 매우 낮은 소듐 배설분획율 등이 특징이며 혈장 creatinine은 점진적으로 상승한다. 혈장 creatinine은 경우에 따라 하루에 0.1mg/dL 정도씩만 상승하기도 하며 일정기간 안정이 되거나 드물게는 약간 회복되기도한다. 신부전은 점진적으로 시작되지만 위장관 출혈, 감염 또는 지나친 이뇨 등에 의해 갑자기 발생하기도 한다. 특발성 세균성 복막염은 HRS을 유발하기도 하지만 어느정도의 산부전이 있는 환자에 더 잘 세균성복막염이 생기기도 한다.

229명의 복수를 동반한 간경변 환자를 대상으로한 전향적연구에서 HRS은 1년내 18%, 5년내 39%에서 발생한다고 보고하였다. 저소듐혈증 환자와 혈장 레닌활성도가 높은 환자가 특히 위험하다²⁶⁾.

신관류 및 신기능저하가 많은 형태의 중증 간질환 환자에서 관찰되지만 원발성 biliary cirrhosis의 경우에는 비교적 드물다고 보고되었다. 원발성 biliary cirrhosis에서는 소듐 저류, 복수, HRS 등이 모두

Table 3. Parameters Associated with a High Risk of Hepatorenal Syndrome Development in Nonazotemic Cirrhotic Patients with Ascites²²⁾

Previous episodes of ascites
Absence of hepatomegaly
Poor nutritional status
Moderately reduced GFR
Moderately increased BUN
Moderately increased serum creatinine
Low serum sodium
High serum potassium
Low urinary sodium excretion
Low baseline plasma osmolality
High baseline urine osmolality
High plasma renin activity
Low arterial pressure
Reduced free water excretion after water load
Increased plasma norepinephrine
Presence of esophageal varices

드물며 이는 저류된 담즙염(bile salt)이 소듐 배설을 촉진시키고 신혈관을 확장시키는 역할과 관계가 있을 것으로 추정하고 있다²³⁾.

환자의 임상경과에 따라 HRS의 임상상은 2가지로 구분할 수 있다(Table 4).

I형 HRS는 급속히 진행되며 평균 혈장 BUN, creatinine은 각각 90mg/dL과 4mg/dL에 이른다. 그러나 다른 신부전에 비해 고포타슘 혈증이나 대사성 산증은 심하지 않다. 알코올성 간경변 환자에서 잘 나타나며 간기능도 비교적 급격히 악화된다. 이들 중 약 50%는 특별한 유발인자 없이 HRS가 나타나며 나머지에서는 대개 세균감염, 위장관출혈, 대량의 복수천자, 수술 등의 유발인자들과 관계가 있다. 특별성 세균성 복막염을 경험한 환자들의 15%가 HRS에 빠지게 된다²⁷⁾.

II형 HRS는 중등도의 점진적인 GFR의 감소가 특징이며 평균 혈장 BUN, creatinine은 각각 50 mg/dL, 2mg/dL에 이른다. 비교적 간기능이 보존되어 있어 주로 이뇨제에 반응하지 않는 난치성 복수가 임상적으로 문제가 된다.

치 료

진행된 간경변 또는 난치성인 복수를 동반한 진행된 간질환 환자에서는 항상 HRS의 발생가능성을 인

Table 4. Clinical Classification of Hepatorenal Syndrome²³⁾

Type I. Hepatorenal syndrome
Rapidly progressive reduction of renal function as defined by a doubling of the initial serum creatinine to a level greater than 2.5mg/dL or a 50% reduction of the initial 24 hour creatine clearance to a level lower than 20 mL/min in less than two weeks
Type II. Hepatorenal syndrome
When the renal failure does not have rapidly progressive course.

식하고 조기에 원인 또는 유발인자가 될 수 있는 임상상황을 찾아내어 제거해 주어야만 신부전의 발생을 예방할 수 있다. 가장 일반적인 요인으로는 대량의 복수를 천자할 때 혈청알부민 등으로 혈장량을 늘려 주는 것으로 이는 HRS의 발생을 낮춘다고 확인되었다. 또한 대량의 복수를 동반한 간질환 환자에서 특별성복막염의 가능성이 높을 때에는 예방적으로 항생제를 투여하는 것도 합병증을 예방하는데 이론적으로는 도움이 될 수 있다.

1. 보존적 치료

1) Vasodilators

GFR이 점진적으로 감소하는 간경변 초기에는 교감신경계 억제제인 clonidine을 경정맥으로 투여하므로써 GFR을 25%까지도 증가시킬 수 있으나 지속적으로 경구투여하여도 교감신경계 활성도는 낮게 유지되지만 GFR은 지속적으로 유지되지 않는다¹³⁾.

Prostaglandin을 포함한 여러가지 혈관확장제제가 신장내 혈관저항을 감소시킬 목적으로 사용되어 왔다. 그러나 간경변증인 환자에서 경구로 misoprostol 또는 경정맥 또는 신장내로 prostglandin을 투여시 일시적회복에도 불구하고 신기능이 유지되지는 않았다^{28, 29)}.

저용량의 dopamin 정주 역시 신혈류량은 약간 늘리지만 GFR은 회복되지 않았다^{26, 30)}.

Endothelin A receptor 길항제인 BQ123을 투여하여 HRS 환자에서 신기능이 회복되었다는 보고도 있으나 향후 controlled study가 필요할 것으로 생각된다¹⁶⁾.

2) Vasoconstrictors

Norepinephrine, metaraminol, angiotensin II 등 혈관수축제를 복수를 동반한 간경화 환자에게 투여하면 혈관저항이 증가하고 동맥압이 증가하고 cardiac index는 감소한다. 그러나 실제 용량으로 단기간 사용하여서는 신혈류량과 GFR이 일시적으로만 상승한다. 이는 이 혈관수축제들이 신혈관에도 영향을 미치거나 혈관수축계가 지속적으로 활성화되어 있기 때문으로 생각된다.

항이노호르몬과 유사한 orniopressin은 주로 splanchnic circulation을 수축시킨다. Orniopressin을 진행된 간질 환 환자에게 투여하면 평균동맥압이 상승하고 혈장 renin 활성도와 norepinephrine 농도가 감소하며 신혈류량과 GFR이 증가하며 소듐 배설과 요량도 증가하는 등 많은 전신 및 신장 순환계의 기능이 회복되지만 일시적이다. 일부에서는 orniopressin, norepinephrine 등을 신혈관 확장 용량의 dopamine이나 prostacyclin을 함께 투여하기도 하였으나 역시 지속적으로 신기능을 회복시킬 수는 없었다. HRS 환자에서 혈관확장제 대신 albumin을 orniopressin과 함께 3일 동안 사용하였을 때에는 renin-angiotensin system과 교감신경계의 활성도가 감소하며 atrial natriuretic peptide의 분비량이 증가하였다. 그러나 신기능이 현저히 회복되지는 않았으며 허혈성 부작용 때문에 치료를 중단하여야 하는 환자도 발생하여 주의가 필요하다^{31, 32}.

2. 증저적 치료

1) Peritoneovenous shunt

복강내의 복수를 전신순환으로 돌려보내면 심박출량이 증가하고 유효혈액량이 증가하며 심박출량이 증가한다. 혈관수축계의 활성도 감소하고 소듐 배설이 증가하면서 일부환자에서는 신혈류량과 GFR이 증가하기도 한다. 그러나 환자들의 생존을 연장시키지는 못하였다²³.

2) Portosystemic shunt

Portacaval 문합은 일부 HRS 환자에서 신기능을 회복시키기도 하지만 진행된 간질환자에서는 수술 자체의 위험도 때문에 일반적 치료로 이용되지는 않는다. 그러나 이러한 방법으로 간의 내압을 감소시키면 경우에 따라 HRS을 예방할 수도 있다고 한다. 정맥류 출혈의 치료목적으로 portosystemic shunt

또는 경화요법을 받은 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 문합술시 복수와 HRS의 발생율이 유의하게 낮았다고 한다. 그러나 간성 뇌증이 많이 발생하고 전반적인 환자의 생존율은 증가시키지 못했다.

최근에는 비교적 비침습적으로 문맥고혈압을 경감시키는 방법으로 transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS)이 관심을 모으고 있다. 이는 경정맥을 통해 스스로 확장되는 금속 stent를 간정맥과 간내 문맥정맥 사이에 삽입하는 방법으로 간성뇌증과 stent의 폐쇄가 가장 흔한 합병증이다. 이러한 위험에도 불구하고 TIPS는 고전적 치료에 반응하지 않는 식도정맥류 출혈 환자에서 시행되고 있다. HRS 환자에서의 TIPS의 유용성은 잘 알려져 있지 않으나 일부 연구에서는 TIPS를 시행하면 2주내 GFR이 2배 증가하고 6-8주에 걸쳐 점차 소듐 배설이 증가하는 등 점차 신기능이 회복되었다고 한다. 그러나 신기능이 회복되지 않은 환자들은 6주내 모두 사망하였다. TIPS를 시행받은 HRS 환자들의 3개월 생존율은 75%였으며 6개월과 12개월 생존율은 각각 68%와 56%였다^{33, 34}. TIPS의 유용성에 대하여는 아직 대단위 연구가 필요하며 궁극적으로는 간이식이 시행될 수 있을 때까지 임시방편으로 사용될 수 있다.

3) Dialysis

HRS에서 투석은 전통적으로 효과가 없는 것으로 알려져 있으나 일부 환자에서 혈액투석을 시행하면서 신기능이 회복되는 경우도 있다. 그러나 다른 신부전에 비하여 비보상성 간경변 환자는 혈액동학적으로 불안정하여 합병증의 빈도가 높고 사망률도 간부전의 정도에 따라 결정되기 때문에 한시적으로만 이용되고 있다. 그러나 급성 또는 가역적인 간손상에 신부전이 동반되었을 때에는 적극적으로 투석을 시행한다. 이는 간기능이 회복되면서 신기능도 같이 회복되기 때문이다¹². 혈액동학적으로 불안정한 환자에서는 동정맥 혈액여과도 선택적으로 사용되고 있다.

4) Liver transplantation

간이식은 이론적으로는 간기능과 신기능을 모두 정상화시킬 수 있으므로 이상적인 치료이다^{6, 35, 36}. HRS 환자에서 간이식을 수행하면 이식직후에 일시적으로 신기능이 저하되며 30% 이상의 환자는 당분간 투석치료를 받아야 한다. 이러한 이식후 신기능저하는 HRS 없이 간이식을 받은 환자에서보다 더 심하며 이식전에 신기능이 저하된 환자에서 cyclo-

sporin을 포함한 면역억제제의 신독성에 더욱 민감하기 때문이라고 생각된다. 따라서 일부 이식센터에서는 이식후 48-72시간이 경과하여 신기능이 회복되면 cyclosporin 을 투여하기도 한다. 이후에는 대부분의 환자는 약 6주간에 걸쳐 점차 신기능의 회복을 경험하게 된다^{12, 37, 38)}. 1-7%의 환자는 신기능이 계속 저하되어 말기신부전으로 진행되어 지속적으로 투석을 필요로 한다.

질환자제의 위중함에도 불구하고 간이식을 받은 HRS 환자의 생존율은 매우 좋아 3년 생존율이 60%에 이른다. 이러한 생존율은 HRS이 없이 이식을 받은 환자의 생존율 70-80%와 비슷하며 이식을 받지않은 경우 생존가능성이 거의 없는 것과는 비교가 되지 않는다.

참 고 문 헌

- 1) Epstein M: Hepatorenal syndrome. In: Epstein M (ed): The kidney in liver disease, 4th ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996. pp. 75-108
- 2) Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kid Int* 53 (Suppl 66):S47-S53, 1998
- 3) Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 23:164-176, 1996
- 4) Hecker R, Sherlock S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 2:1121-1125, 1956
- 5) Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 280:1367-1371, 1969
- 6) Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, Starzl TE: Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 289:1155-1159, 1973
- 7) Papadakis MA, Arieff AI: Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 82:945-952, 1987
- 8) Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Alberino F, Gatta A: Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Int Med* 154:201-205, 1994
- 9) Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A: Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 17:219-224, 1993
- 10) Maroto A, Gines A, Salo J, Claria J, Gines P, Anibarro L, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J: Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: Prognostic value of resistive index. *Hepatology* 20:839-844, 1994
- 11) Epstein M, Perk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, Merrill JP: Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 49:175-185, 1970
- 12) Epstein M: Hepatorenal syndrome: Emerging perspectives. *Sem Nephrol* 17:563-575, 1997
- 13) Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinski H, Lambert G, Jones P, Crotty B, Colman J, Willett I: Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Int Med* 116:446-455, 1992
- 14) Gavras I, Gavras H: Role of vasopressin in hypertensive disorders. In: Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management, 2nd ed. New York, Raven Press, 1995, pp. 789-800
- 15) Benigni A, Perico N, Gaspari F, Zoja C, Bellizzi L, Gabanelli M, Remuzzi G: Increased renal endothelin production in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol* 260:F331-339, 1991
- 16) Soper CPR, Latif AB, Bending MR: Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin A antagonist. *Lancet* 347:1842-1843, 1996
- 17) Perez GO, Oster JR: A critical review of the role of dialysis in the treatment of liver disease, in Epstein M (ed): The kidney in liver disease (ed 1). New York, NY, Elsevier, 1978, pp. 325-336
- 18) Sacerdoti D, Balazy M, Angeli P, Gatta A, McGiff JC: Eicosanoid excretion in hepatic cirrhosis. Predominance of 20-HETE. *J Clin Invest* 100:1264-1270, 1997
- 19) Salo J, Francitorra A, Follo A, Navasa M, Gines A, Jimenez W, Gines P, Arroyo V, Rivera F, Rodes J: Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume. *J Hepatol* 22:389-398, 1995
- 20) Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Perez-Ayuso RM, Rivera F, Rodes J: Sym-

- pathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 13:271-278, 1983
- 21) Quintero E, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Camps J, Gaya J, Guevara A, Rodamilans M, Rodes J: Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Nephron* 42:298-303, 1986
 - 22) Ros J, Claria J, Jimenez W, Bosch-Marce M, Angeli P, Arroyo V, Rivera F, Rodes J: Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 22:915-920, 1995
 - 23) Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 17:233-247, 1997
 - 24) Angeli P, Jimenez W, Arroyo V, Mackenzie HS, Zhang PL, Claria J, Rivera F, Brenner BM, Rodes J: Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 20:948-954, 1994
 - 25) Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, Rodes J: Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2 microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 82:97-105, 1982
 - 26) Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, Rodes J: Incidence, predictive factors, and prognosis of the heparorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105:229-236, 1993
 - 27) Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodes J: Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20:1495-1501, 1994
 - 28) Fevery J, Cutsem EV, Nevens F, Steenberg W, Verberckmoes R, De Groote J: Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol and albumin administration. *J Hepatology* 11:153-158, 1990
 - 29) Arroyo V, Gines P: Prostaglandins and the treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatology* 11:142-144, 1990
 - 30) Burnardo DE, Baldus WP, Maher FT: Effect of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 58:524-531, 1970
 - 31) Salo J, Gines A, Quer JC, Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Gines P, Bataller R, Planas R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J: Renal and neurohumoral changes following simultaneous administration of systemic vasoconstrictors and renal vasodilators in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 25:916-923, 1996
 - 32) Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, Laggner A, Grimm G, Gerbes AL: Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 101:1060-1067, 1991
 - 33) Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein K, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Eng J Med* 332:1192-1197, 1995
 - 34) Brensing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T: Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 349:697-698, 1997
 - 35) Wood RP, Ellis D, Starzl TE: The reversal of the hepatorenal syndrome in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 205:415-419, 1987
 - 36) Gunning TC, Brown MR, Swygert TH, Goldstein R, Husberg BS, Klintmalm GB, DiBona G, Paulsen AW, Ramsay MA, Gonwa TA: Perioperative renal function in patients undergoing orthotopic liver transplantation. A randomized trial of the effects of verapamil. *Transplantation* 51:422-427, 1991
 - 37) Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB: Longterm survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome. Experience in 300 patients. *Transplantation* 51:428-430, 1991
 - 38) Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS: Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 59:361-365, 1995