

## 간신증후군

서울대학교 의과대학 보라매병원 신장내과

이 정 표

### Hepatorenal Syndrome

Jung Pyo Lee

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Hepatorenal syndrome is a functional renal failure occurred in end-stage liver disease. It is regarded as one of the most serious complications of liver disease; commonly occur in patients with cirrhosis or acute liver failure. Pathophysiologically, portal hypertension induced vasoconstriction in the renal cortex reduces glomerular filtration rate. There are no intrinsic renal diseases or histological abnormalities. In most patients, the natural course of the renal failure leads to fatal consequences, even though various treatment options have been provided. Liver transplantation and combination therapy of albumin and vasopressin analogs can restore the damage of the blood vessel. (Korean J Med 2016;90:384-388)

**Keywords:** Hepatorenal syndrome; Cirrhosis; Renal failure; Transplantation; Terlipressin

#### 서 론

신 기능 이상은 간경화 환자에서 중요한 문제이다. 이러한 신 기능 이상은 복수 생성에 중요한 역할을 할 뿐 아니라, 간경화 환자들의 예후 인자로도 매우 중요하여 간 이식의 선별 기준이 된다. 간신증후군(hepatorenal syndrome)은 순환 기능 부전으로 인해 말기 간 질환에서 흔하게 발생하는 발생하는 가역적인 신부전이다[1]. 간 질환의 합병증 중 가장 심한 것의 하나로 간주되며, 일반적으로 급성 간부전과 복수성 간경화 환자에서 발생한다. 병태 생리학적으로 간신증후군에서 신장 기능 장애는 내인성 신장 질환이 없이 조직학적으로는

정상이거나 아주 약간의 이상 소견만 관찰되며, 신장 피질의 혈관 수축으로 인해 신장내 나트륨의 저류와 사구체 여과율의 감소, 핏뇨가 발생하는 것으로 이해되고 있다[2]. 일반적으로 대부분의 환자에서 이와 같은 형태의 신부전의 자연 경과 는 치명적인 결과에 이르게 된다. 알부민과 바소프레신 유도체의 병합 치료, 간 이식에 의해 혈관 손상이 회복될 수 있는 것으로 알려져 있다.

#### 병리 생태학적 기전

간신증후군은 간경화, 간문맥 고혈압 및 복수가 있는 상황

Correspondence to Jung Pyo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea

Tel: +82-2-870-3206, Fax: +82-2-870-2826, E-mail: nephrolee@gmail.com

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에서 일반적으로 발생한다. 신장내 혈관 수축과는 반대로 신장 외의 혈관들은 혈관이 확장되는데, 이것은 간 질환으로 인한 간문맥내 저항의 증가로 인한 장내 미세 혈관 확장 및 말초 혈관의 확장으로 이해되고 있다[2]. 말초 혈관내 저항의 감소에 대한 보상 반응으로 혈류량이 증가되고 심박출량의 증가되어 실제 간경화 환자에서 혈액 순환이 항진되어 나타난다. 이와 함께 신장내 혈류량 저하는 레닌-안지오텐신-알도스테론계와 교감신경계를 지속적인 활성화시키고 항이뇨호르몬의 분비를 증가시킨다. 이것은 신장 혈관 수축, 신장 관류 및 사구체 여과율 감소를 더욱 진행시키게 된다.

### 간신증후군의 진단 기준 및 유형

간신증후군의 개념은 19세기부터 이미 발견되어 Flint [3]에 의해서도 기술된 바 있으며, 20세기에 들어 이에 대한 기술이 구체화되기 시작했다. 1956년 Hecker와 Sherlock [4]은 9명의 진행성 간 질환 환자들에서 단백뇨가 없는 신기능 이상과 핏뇨, 저나트륨혈증, 저나트륨요증이 동반된 증후군을 발표한 바가 있었다. 모든 환자들은 병원 내에서 사망하였으며, 사망 후 소견에서 신장 조직은 정상이었다. 국제적인 진단 기준에 대한 합의는 1978년 이탈리아 Sassari에서 열린 학회에서 처음 시도되었으나 세계적으로 인정받지 못하고 일부에만 국한된 채 끝나고 말았다[5]. 마침내 1996년 International Ascites Club (IAC)에서 국제적으로 인정된 다음의 진단 기준이 채택되었다[5].

#### 주기준(major criteria)

- (1) 문맥압 항진증과 중증 간부전을 동반한 급성 및 만성 간 질환
- (2) Glomerular filtration rate (GFR) 감소(혈청 크레아티닌 > 1.5 mg/dL 또는 24시간 크레아티닌 청소율 < 40 mL/분)
- (3) 쇼크나 진행하는 세균 감염, 신독성 약제에 의한 치료 병력이 없을 것, 위장관계 수분 손실(복수가 있지만, 말초 부종은 없는 환자에서는 수일 동안 체중 감소 > 500 g/일, 또는 말초 부종이 있는 환자에서는 체중 감소 > 1,000 g/일)이 없을 것
- (4) 이뇨제를 끊고, 1.5 L의 등장성 생리식염수 주입으

로 혈장 체액량을 늘린 후에도 신 기능의 점진적인 호전(혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 감소하거나 크레아티닌 청소율 40 mL/분 이상으로 증가)이 없음

- (5) 단백뇨 < 500 mg/dL이고 초음파에서 폐쇄성 요로 병증이나 실질성 신 질환의 증거가 없음

#### 부기준(additional criteria)

- (1) 요량 < 500 mL/일
- (2) 요나트륨 < 10 mEq/L
- (3) 요삼투질 농도 > 혈장 삼투질 농도
- (4) 요적혈구 < 50/고배율
- (5) 혈청 나트륨 농도 < 130 mEq/L

이 진단 기준은 실제 임상 상황에 맞게 2007년 다음과 같이 개정되었다[6]. 이 개정에서는 진단 기준에서 크레아티닌 청소율 기준을 삭제하였고, 폐혈증성 쇼크가 없는 경우 활동성 감염이 있어도 진단 기준에 합당하도록 바꿨으며, 체액량 증량 방법을 알부민으로 변경하고 부기준을 제외하는 변화가 있었다.

- (1) 간경화 및 복수
- (2) 혈청 크레아티닌 > 1.5 mg/dL
- (3) 이뇨제를 끊고, 알부민 주입으로 혈장 체액량을 늘린 2일 후까지 신 기능의 점진적인 호전(혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 감소)이 없음. 이때 알부민은 하루 1 g/kg부터 최대 100 g/일까지 투여하도록 권유함.
- (4) 쇼크가 없을 것
- (5) 현재 또는 최근에 신독성 약제 사용력이 없을 것
- (6) 신 질환(단백뇨 > 500 mg/일, 현미경적 혈뇨(> 50/고배율), 초음파상 신장 이상 소견)이 없을 것

간신증후군의 신부전의 속도와 정도에 따라 두 유형으로 나뉜다. 제1형 간신증후군은 혈중요소질소(BUN)와 혈청 크레아티닌이 발생 후 수일 내에 급속도로 상승하는 급속 진행성 신부전이 특징이다(2주 내에 혈청 크레아티닌의 2배 상승

하여 2.5 mg/dL 초과) [6]. 제2형 간신증후군은 일반적으로 수주에서 수개월간 지속되는 만성적인 상황이며, 안정되거나 천천히 진행성 경과의 증등도의 신부전을 특징으로 한다 (혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 초과 2.5 mg/dL 이하) [6]. 제2형 간신증후군은 일반적으로 천천히 진행하며 난치성 복수를 동반한다. 경우에 따라 제1형 증후군으로 진행하여 악화될 수 있다. 제1형 간신증후군은 제2형 간신증후군보다 중증이며 진행성 핏뇨, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증이 함께 나타나기도 한다. 평균 생존 기간도 제1형 간신증후군 환자는 1개월로 제2형 간신증후군의 6.7개월에 비해 나쁘다[7].

## 역 학

간신증후군 발병 확률은 IAC 진단 기준 전인 1993년 Ginès 등[8]에 의하면 간경화 및 복수를 가진 234명의 환자의 추적 연구에서 1년 18%, 5년 39%였다. 개정 후인 2010년 Montoliu 등[9]은 개정된 기준을 이용하여 263명의 간경화 및 복수를 가진 환자들에서 추적 관찰을 하여 평균 41개월 추적 관찰 동안 49%의 환자들에서 신 기능 이상이 발생하고, 1년 발생률은 7.6%임을 보고한 바 있다.

## 간신증후군 악화 및 유발 인자

제1형 간신증후군은 간혹 자발적으로 발생하기도 하지만 대부분의 환자에서 여러 악화 인자들에 의해서 발생한다. 이러한 악화 인자로는 세균 감염, 급성 알코올성 간염, 위장관 출혈, 심한 설사, 급격한 이뇨, 다량의 복수 천자 등이 포함된다[2,10].

가장 흔한 유발 요인은 자발성 복막염이다. 자발성 복막염이란 복강내 감염 병소 없이 복수에 감염이 발생하는 것을 일컬으며 주로 장내 그람 음성균에 의해 발생한다[6]. Follo 등[11]에 따르면 감염의 적절한 치료에도 불구하고 28%의 자발성 복막염 환자들에서 간신증후군이 발생한다고 하였다. 자발성 복막염이 간신증후군을 유발하는 주요 기전은 염증성 사이토카인(IL-6, TNF)과 endotoxin의 증가로 인한 NO를 비롯한 혈관 확장 물질의 생성 증가, 폐혈증 유도 심근병증에 의한 심박출량 감소이다[12]. 두 번째로 흔한 유발 요인은 혈장 보충 없이 시행하는 다량의 복수 천자이다[13].

## 예 후

간신증후군의 예후는 매우 좋지 않은데 평균 생존 기간이 1주일 미만인 제1형뿐만 아니고, 제2형 증후군도 단순히 복수만 동반된 간경화 환자들에 비해서 그 예후가 현저히 떨어진다[6,7]. 간신증후군의 예후 인자 중 가장 중요한 것이 간신증후군의 아형과 model for end-stage liver disease (MELD) 스코어이다[7]. MELD 스코어는 간 이식의 우선 순위를 정하기 위해 국제적으로 개발된 3개월 사망 예측 인자로 다음과 같은 식에 의해 계산된다.

$$\text{MELD score} = 9.6 \times \log_e (\text{creatinine mg/dL}) + 3.8 \times \log_e (\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 \times \log_e (\text{international normalised ratio, INR}) + 6.4$$

## 치 료

### 혈관수축제(vasoconstrictor therapy)

간신증후군의 주된 발생 기전이 장내 혈관의 확장과 혈류량의 감소이기 때문에 혈관수축제나 체액량 증량은 유효동맥혈액량을 늘리고, 신장의 혈류를 개선시키는 등의 병리 생리학적인 호전을 기대할 수 있다. 이 약제들은 현재 제1형 간신증후군에서 1차 약제로 사용되고 있다. The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) work group도 현재 알부민으로 혈류량 팽창 요법과 혈관수축제 병합 요법을 제1형 간신증후군에서 1차 약제로 권유하고 있다[14]. 혈관수축제로는 바소프레신 유도체인 omipressin, terlipressin과 noradrenaline, midodrine, octreotide가 사용되고 있다. Terlipressin과 omipressin은 혈관 평활근 세포에 존재하는 V1 바소프레신 수용체에 작용하여 혈관 수축을 유발하며, noradrenaline과 midodrine은 역시 혈관 평활근 세포의 알파 아드레날린 수용체에, octreotide는 혈관 확장 펩타이드를 억제하여 혈관의 수축을 유발한다. 바소프레신 유도체는 현재 유럽과 우리나라에서 알부민과 함께 간신증후군의 1차 약제로 사용되고 있다. Omipressin은 허혈성 부작용으로 인하여 최근에는 terlipressin이 주로 사용되고 있다. Terlipressin과 알부민 병합 요법은 무작위 대조군 임상 시험과 메타분석들에서 제1형 간신증후군 환자의 40-50%의 신기능을 호전시켰다[15]. 이것은 알부민 단독 치료에 비해서도 우수하였다. 일반적으로 terlipressin의 투여 방법은 0.5-2.0 mg을 4-6시간마다 정맥 주사한다. 치료 효능까지 중간 기간은

치료 시작 후 2주째 나타났다. 치료 시작 초기 3일째 bilirubin < 10 mg/dL, MAP  $\geq$  5 mmHg인 경우 치료 효과가 우수하다 [16,17]. 치료 중단 후 약 20% 환자들에서 재발하며[6], 심혈관 질환이나 뇌혈관 질환 등의 혈관 질환 환자들에서는 권유되지 않는다. 단기 생존율을 기대할 수 있으나 장기 생존율은 크게 호전시키지 못했다[18,19]. 다만 간 이식 대기 환자에서 이식을 받기 전까지 가교 역할을 할 수 있을 것이다. 제2형 간신증후군에 있어서는 그 효과가 상반되게 나타나고 있어서 추가 연구가 필요할 것으로 보인다. 아직 북미를 비롯한 여러 나라에서 허가를 받지 못한 상황이며, 다른 약제에 비해서 고가라는 숙제가 여전히 존재한다. 다른 혈관수축제들인 noradrenaline, midodrine, octreotide 등은 terlipressin에 비해서 약가가 저렴하다는 장점이 있고 현재 북미에서 허가되어 사용되고 있다. 하지만 효과 면에서는 그 유효성이 분명하지 않다.

#### 경정맥 간내문맥정맥 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)

TIPS는 간문맥과 간정맥을 연결하는 스텐트를 간 내에 거치시킴으로써 간문맥압을 낮추고 정맥내 혈류량을 증가시키는 치료이다. 이것은 동맥의 underfilling을 호전시키고 레닌-안지오텐신-알도스테론계와 교감신경계 활성을 낮추는 효과가 있다. 하지만 많은 간신증후군 환자들에서는 간 기능 악화 및 간성 뇌증의 위험 때문에 치료 대상이 되지 않는다. 현재 일반적으로 PT-INR > 2, bilirubin > 5 mg/dL, Child-Pugh 스코어 > 11, 심폐질환이 동반된 경우는 금기 대상이다. Brensing 등[20]은 41명의 환자 중 31명(제1형 14명, 제2형 17명)에서 TIPS를 시행하였고 서서히 신 기능이 호전되었다고 보고하였다. 3개월째 생존율은 81%였으며, 1년째 생존율은 48%였다. Testino 등[21]이나 Guevara 등[22]도 각각 제1, 2형 간신증후군에서 신 기능을 호전시킬 수 있음을 보고하였다. 그러나 The ADQI work group은 제1형 증후군에서는 유효성 부족으로 TIPS를 1차 치료 요법으로 권고하지 않고 있으며, 제2형 증후군에서 난치성 복수를 가진 환자에서 사용해볼 수 있을 것 같다고 권고하고 있다[14].

#### 신대체 요법(renal replacement therapy)과 molecular adsorbent recirculating system (MARS)

간신증후군에서 신대체 요법은 장기 생존율을 향상시키지 못하였다. 다만 간 이식 대기자들에서 혈관수축제에 반응이 없고 TIPS의 금기인 경우, 대사성산증, 고칼륨혈증, 요독

증, 체액과다 등이 있는 경우에 시행하는 것을 고려해볼 수 있다[2]. The ADQI work group에서도 간 이식을 적극적으로 고려하는 경우나 급성 가역적 원인이 있는 경우를 제외하고는 투석 치료를 하지 않도록 권고하고 있다[14].

MARS는 알부민을 이용한 투석 방법으로 간부전 환자들에서 독소를 배설함으로써 간세포 회복과 재생에 도움이 될 것으로 기대하며 사용되는 인공 간 보조 장치이다. 이 장치는 간신증후군의 병태생리학 기전에 관여하는 물질인 NO, TNF 등의 사이토카인 등의 제거도 할 수 있어 간신증후군 환자의 치료에도 시도되었다. 초기에 Mitzner 등[23]에 의해 수행되었던 소규모 연구에서 신 기능 호전이 관찰되었다. 최근 유럽 19개 센터들에서 시행되었던 대규모 무작위 연구인 RELIEF 연구에서 95명의 MARS 사용군과 94명의 표준 치료군을 비교하였을 때, MARS가 일시적인 간, 신, 뇌 기능의 호전을 보였지만 생존율을 향상시키지는 못했다(odds ratio: 0.87, 95% confidence interval 0.44-1.72) [24]. 향후 추가 연구들이 더 필요할 것이다.

#### 간 이식(liver transplantation)

간 이식은 간 기능 부전으로 인하여 발생한 간신증후군에서 간을 치료하여 신장을 회복시킬 수 있는 근본적인 치료 방법이다. 간 이식은 신장 기능뿐 아니고 환자의 장기 생존율을 크게 향상시킬 수 있다. 하지만 간신부전이 있는 환자들의 이식 후 성적은 간신부전이 없는 환자들에 비해 좋지 않다. 최근 우리는 단일기관에서 시행된 간 이식 환자에서 간신증후군에 관한 연구를 발표하였는데, 간신증후군이 동반되었던 환자들에서 간신증후군이 없던 환자들에 비해 3년 생존율이 76.6% vs. 85.3%로 유의하게 낮았다[25]. 이와 같은 연구 결과는 외국의 다른 연구 결과와 비슷한 결과를 나타내었다[26,27]. 현재까지 대부분의 연구들은 뇌사 이식을 대상으로 진행되었으나 우리는 48명의 생체 간 이식 환자와 23명의 뇌사 이식 성적을 비교하였을 때 나쁘지 않은 오히려 초기 생존율에 있어 더 우수한 경향을 나타내었다[25]. 생체 간 이식의 경우 이식 수술의 난이도 면에서 쉽지 않지만, 계획된 수술이 가능하고, 장기 허혈 시간을 감소시키고, 젊은 공여자로부터의 수술이 가능하고 현재까지 성적으로 미루어 뇌사 이식에 견줄 수 있을 만큼 비교적 안전하게 시행될 수 있다는 점 등으로 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

**중심 단어:** 간신증후군; 간경화; 신부전; 이식; Terlipressin

## REFERENCES

1. Gines P, Rodes J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. Malden: Blackwell Science, 1999.
2. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-1827.
3. Flint A. Clinical Report on Hydro-Peritoneum, based on an analysis of forty-six cases. *Am J Med Sci* 1863;45:306-339.
4. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;268:1121-1125.
5. 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.
6. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
7. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-1289.
8. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
9. Montoliu S, Ballesté B, Planas R, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 616-622; quiz e80.
10. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066-1079.
11. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
12. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-725.
13. Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
14. 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.
15. Moreau R, Lebrech D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43:385-394.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Breising 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.
21. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1753-1755.
22. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28: 416-422.
23. 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.
24. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-1162.
25. 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.
26. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51:428-430.
27. 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.