

간경변 환자의 예후와 연관있는 신기능 지표

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 예방의학교실*

서정인 · 백순구 · 김재우 · 임대욱 · 박용순 · 김현수 · 이동기 · 권상욱 · 장세진*

Abstract

Renal Function Indices Predicting the Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis

Jeong Ihn Seo, M.D., Soon Koo Baik, M.D., Jae Woo Kim, M.D.,
Dae Wook Rhim, M.D., Yong Soon Park, M.D., Hyun Soo Kim, M.D.,
Dong Ki Lee, M.D., Sang Ok Kwon, M.D., and Sei Jin Chang, Ph.D.*

Department of Internal Medicine, Preventive Medicine*, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Korea

Background/Aims: Renal dysfunction commonly develops in patients with established liver disease. The assessment of renal function is of clinical importance in patients with cirrhosis and ascites. Renal function indices such as glomerular filtration rate and the plasma renin activity (PRA) could be better predictors of survival than the parameters usually used to estimate liver function including Child-Pugh score. This study was designed to find whether renal function indices are useful in determining the prognosis concerned with the survival of patients with liver cirrhosis. **Methods:** A total of 110 patients was selected and followed for 89 weeks. As indices reflecting renal function, creatinine clearance rate, PRA, aldosterone concentration, and the pulsatility index (PI) and resistive index (RI) by Doppler ultrasonography were measured. The prognostic values of these indices were determined by comparison and analysis according to survival or death of the patients. For the statistics, univariate and multivariate analysis was done. **Results:** Child-Pugh score (≥ 10), creatinine clearance rate (< 80 mL/min), plasma aldosterone concentration (≥ 15 ng/dL), PRA (≥ 8 ng/mL/hr), renal PI (≥ 1.15) and RI (≥ 0.7) were prognostic indicators in univariate analysis ($p < 0.05$). Multivariate analysis disclosed two independent survival predictors of creatinine clearance rate (< 80 mL/min) (OR: 5.37, 95% CI: 2.09-13.82) and plasma aldosterone concentration (≥ 15 ng/dL) (OR: 3.65, 95% CI: 1.09-12.18). **Conclusion:** Various renal function indices are closely related to the survival of patients with liver cirrhosis. Creatinine clearance rate and plasma aldosterone concentration are especially important prognostic factors in predicting the survival of patients with liver cirrhosis. (Korean J Hepatol 2001;7:140-146)

Key Words: Liver cirrhosis, Prognosis, Renal function, Doppler ultrasonography

- ◇ 접수 2001년 4월 13일; 수정본 접수 2001년 5월 9일; 승인 2001년 5월 11일
- ◇ Abbreviations: PI, pulsatility index; PRA, plasma renin activity; RI, resistive index.
- ◇ 책임저자 : 백순구, 강원도 원주시 일산동 162 원주의과대학 부속 원주기독병원 소화기내과 (우) 220-701
Phone: 033) 741-0932; FAX: 033) 745-6782; E-mail: skbaik@wonju.yonsei.ac.kr

※ 본 연구는 2000년 미국 소화기병 학회에서 연재 발표되었음.

서 론

현재 임상에서 간경변의 진행정도를 평가하고 예후를 예측하는데는 Child-Pugh 분류가 가장 널리 사용되고 있으나, 실제로 분류에 주관적일 수 있으며 변별력이 부족하고, 간기능 이외의 요소들이 배제되어 있어 단기 예후를 예측하는 데는 부족한 점이 있다.^{1,2} 특히 우리나라에서도 간이식이 말기 간질환 환자의 중요한 치료방법으로 대두되고 있어 이식의 대상이 되는 말기 간경변 환자의 예후를 좀 더 정확히 예측할 수 있는 임상적 지표가 필요한 실정이다.

간경변 환자에서 복수 생성 및 수분저류는 유효혈장량 감소, 레닌-안지오텐신계와 교감 신경계의 과활성화와 같은 전신 혈액학적 변화와 관련 있다.³⁻⁵ 이러한 전신 혈액학의 지속적 변화는 전신 혈관계의 수축을 자극하게 되어 신기능 장애를 유발할 수 있다.^{3,6} 간경변 환자의 전신 혈액학적 변화와 신기능 장애는 초기 간경변 환자보다는 말기 간경변으로 진행할수록 더욱 심화되므로, 복수 생성의 병인 뿐만 아니라 환자의 예후를 반영하는 지표이기도 하다.^{7,8} 따라서 환자의 예후를 평가하는데 있어 Child-Pugh 분류 외에 신기능과 혈액학적 변화를 반영하는 지표들 또한 중요하며 레닌 활성도, 소변내 소디움 배설, 사구체 여과율과 같은 신기능을 반영하는 지표가 간기능의 측정정보보다도 간경변 환자의 예후를 반영하는데 더욱 정확하다고 보고된 바 있다.^{3,9} 이에 저자들은 임상에서 비교적 간편하면서도 비용이 저렴하며 비침습적인 신기능 관련 지표들 중에서 간경변의 단기 예후를 반영할 수 있는 지표가 있는지 알아보려고 하였으며, 이들 신기능 지표들이 현재 가장 널리 사용되는 Child-Pugh 분류와 비교하여 간경변 환자의 예후를 판정함에 있어 유용한지 밝혀보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

총 110명의 간경변 환자를 대상으로 1997년 12월부터 1999년 9월까지 89주간의 추적연구를 시행하였다. 간경변 환자의 평균연령은 51.2 ± 9.9 세였

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Subjects

Characteristic	Patients(n=110)
Age (year)	51.2±1.0
Sex(M:F)	93:17
Etiology of cirrhosis	61.8% (68/110)
Alcohol	23.6% (26/110)
HBV or HCV	9.1% (10/110)
Combined	5.4% (6/110)
Others	
Child-Pugh class	
A	32.7% (36/110)
B	34.6% (38/110)
C	32.7% (36/110)
Survival	76.4% (84/110)
Death	23.6% (26/110)

HBV, hepatitis B virus ; HCV, hepatitis C virus.

으며, 성별로는 남자와 여자가 각각 93명과 17명이었다. 대상자의 Child-Pugh 분류 결과는 A군이 36명, B군 38명 그리고 C군이 36명이었다. 대상환자는 추적기간 중 모두 26명이 사망하였다(표 1).

2. 방법

간경변의 진단은 조직 검사 혹은 임상적, 생화학적 검사를 기초로 하였으며, 간성혼수가 있거나 신독성이 있는 약제를 사용한 환자는 대상에서 제외하였다. 모든 대상자는 Child-Pugh 점수와 함께 신기능을 반영하는 인자로 크레아티닌 청소율, 혈장 레닌 활성도, 혈장 알도스테론 농도, 도플러 초음파를 이용한 신동맥의 박동지수[pulsatility index: (peak systolic velocity - end diastolic velocity) / mean velocity]와 저항지수[resistive index: (peak systolic velocity - end diastolic velocity) / peak systolic velocity]를 측정하였다.^{7,10} 초음파 검사는 Aloka사 SSD-1700의 3.5 MHz convex probe를 이용하여 양측 신장의 엽간동맥(interlobar artery)에서 각각 3회 이상 박동지수와 저항지수를 측정하여 그 값을 평균하였다(그림 1). 생존에 영향을 미칠 수 있는 기준점(cut value)을 파악하기 위해 각 인자들에서 여러 가지

A

B

Figure 1. (A) In the cirrhotic patient with Child A, Doppler ultrasonography showed that PI was 0.859 and RI was 0.669. (B) In the cirrhotic patient with Child C, Doppler ultrasonography showed that PI was 2.481 and RI was 0.852.

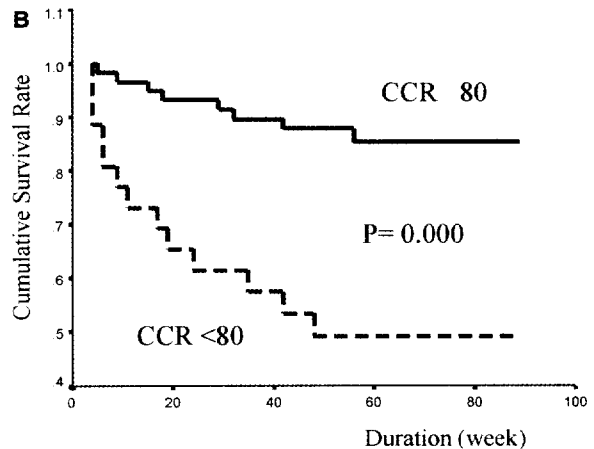
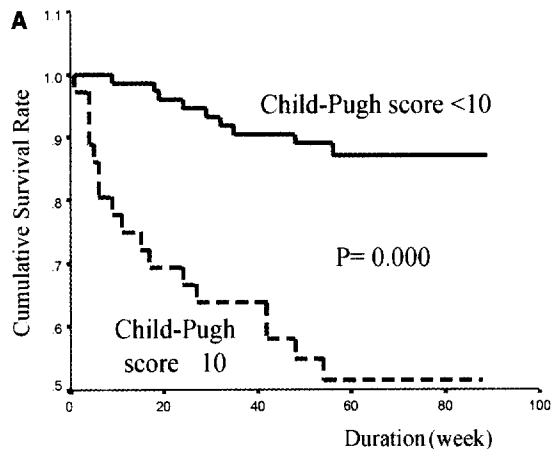


Figure 2. (A) Comparison of cumulative survival rates according to the value of 10 of Child-Pugh score. (B) Comparison of cumulative survival rates according to the value of 80 mL/min of creatinine clearance rate (Ccr).

기준점에 대해서 생존 유무를 분석하였고, 이중 통계학적으로 가장 설명력이 높았던 경우를 각 인자들의 기준점으로 설정하였다.

3. 통계 분석

기준점을 이용한 신기능 반영 인자들의 생존에 미치는 영향을 알아보기 위하여 단일 변량 및 다변량 분석을 실시하였다. 단일 변량 분석은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고, 다변량 분석은 Cox 회귀 분석(Cox proportional hazard regression analysis)을 이용하였다. 통계 분석은 SPSS 7.5 version을 사용하였다.

결 과

Child-Pugh 점수, 크레아티닌 청소율, 혈장 알도스테론 농도, 혈장 레닌 활성도, 신혈류 박동지수 및 저항지수를 변수로 단일 변량 분석을 이용하여 대상 환자의 생존율을 분석하였다. Child-Pugh 점수는 10점 이상인 군이 10점 미만인 군보다 생존율이 낮았다($p=0.000$)(그림 2A). 크레아티닌 청소율은 80 mL/min 미만인 군이 80 mL/min 이상인 군에 비해 낮은 생존율을 보였다($p=0.000$)(그림 2B). 혈장 알도스테론 농도의 경우 15 ng/dL 이상인 군이 15 ng/dL 미만인 군에 비해 생존율이 낮았

Table 2. Results of Prognostic Value by Univariate and Multivariate Analysis

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Log-Rank test	p-value	Odds ratio	95% CI
Child-Pugh score ≥ 10	19.71	0.000	2.89	0.97-8.60
Ccr < 80 mL/min	14.92	0.000	5.37	2.09-13.82
Aldosterone ≥ 15 ng/dL	20.83	0.000	3.65	1.09-12.18
Renin ≥ 8 ng/mL/hr	5.06	0.025	1.65	0.50-5.41
Renal RI ≥ 0.7	6.08	0.014	0.90	0.22-4.22
Renal PI ≥ 1.15	4.08	0.043	1.02	0.25-4.22

CI, confidence interval; Ccr, creatinine clearance rate; RI, resistive index; PI, pulsatility index.

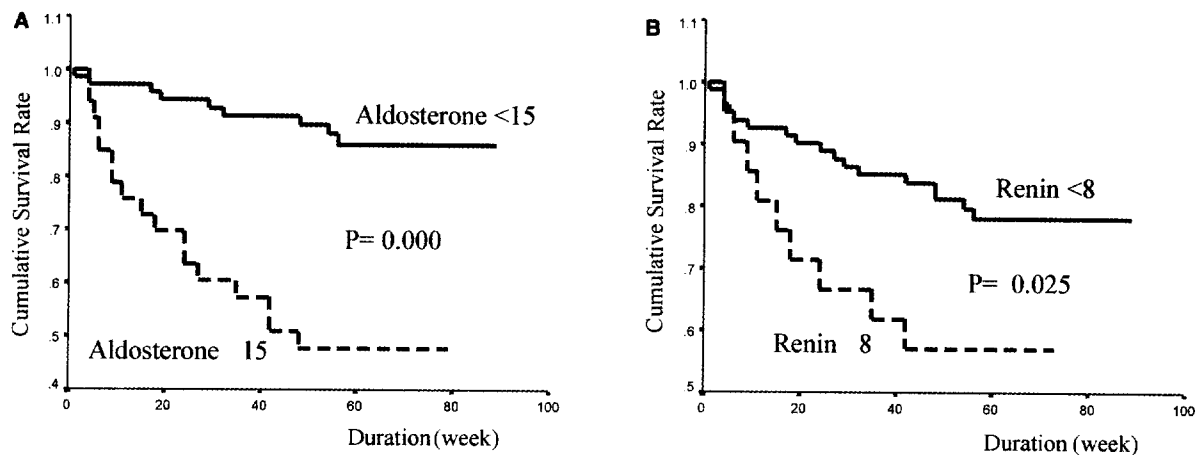


Figure 3. (A) Comparison of cumulative survival rates according to the value of 15 ng/dL of aldosterone. (B) Comparison of cumulative survival rates according to the value of 8 ng/dL of renin.

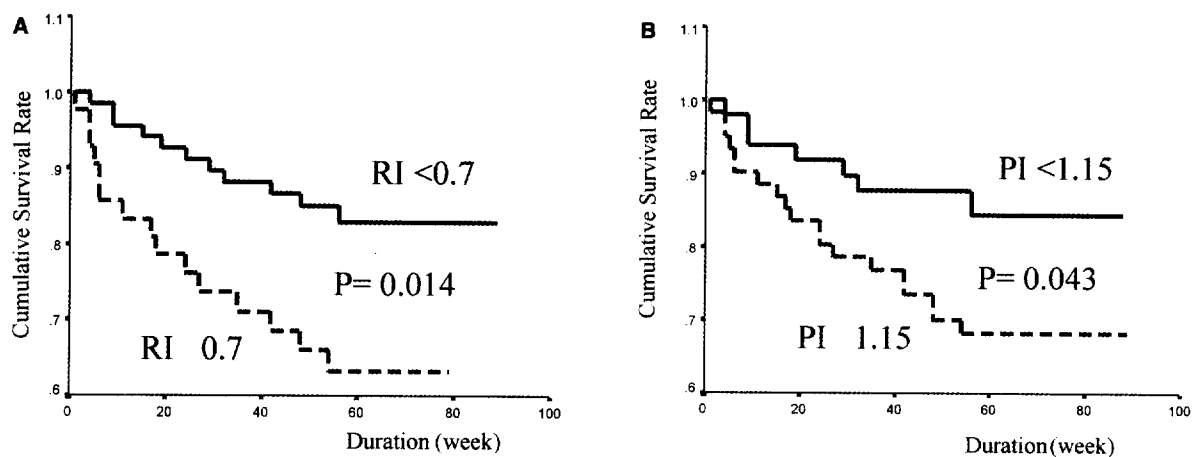


Figure 4. (A) Comparison of cumulative survival rates according to the value of 0.7 of renal resistive index (RI). (B) Comparison of cumulative survival rates according to the value of 1.15 of renal pulsatility index (PI).

으며($p=0.000$)(그림 3A), 혈장 레닌 활성도는 8 ng/mL/hr 이상인 군이 8 ng/mL/hr 미만인 군보다 생존율이 낮았다($p=0.025$)(그림 3B). 신동맥 저항

지수의 경우는 0.7 이상인 군이 0.7 미만인 군에 비해 생존율이 낮았으며($p=0.014$)(그림 4A), 박동지수는 1.15 이상일 경우가 생존율이 더 낮았다($p=0.043$)

(그림 4B). 다변량 분석 결과 사망에 미치는 위험도가 가장 높았던 인자는 크레아티닌 청소율로 기준점 80 mL/min 이상인 경우에 비해 80 mL/min 미만인 경우가 사망할 가능성이 약 5.4배 높았다 (OR: 5.37, 95% CI: 2.09-13.82). 그 다음 유의한 변수로 혈장 알도스테론 농도가 15 ng/dL 미만인 경우에 비해 15 ng/dL 이상인 경우에 사망할 가능성이 약 3.7배 높았다(OR: 3.65, 95% CI: 1.09-12.18)(표 2).

고 찰

신기능과 전신 혈역학을 측정하는 방법은 심박출량, 전신 혈관저항, 혈장 레닌 활성도, 알도스테론 농도, 노르에피네프린 농도, 소변 소듐 농도, 사구체 여과율, 혈청 크레아티닌 농도, 도플러 초음파를 이용한 저항 및 박동지수의 측정 등 여러 가지가 있다.^{3,6,7,9,11} 본 연구에서는 비침습적이고 비용이 저렴하여 임상에서 비교적 편리하게 사용할 수 있는 검사들만을 모아 예후와 상관관계를 알아봄으로써, 실제로 상관관계가 있는 인자들을 환자에게 적용할 때도 간편하고, 유용하게 이용하고자 하였다. 이에 침습적이며 항상성이 부족한 검사들을 제외하고, 기존의 잘 알려진 Child-Pugh 점수를 포함한 6가지 지표를 간경변 환자의 예후 판정에 적용하였다. 사구체 여과율은 신기능을 정확히 평가할 수 있는 방법 중 하나로 사구체 모세혈관의 압력과 혈류량에 의해 영향을 받는다. 사구체 여과율을 구하는 방법은 inulin 제거율을 측정하는 것이지만 일반적인 임상병리 검사로는 inulin 농도를 측정할 수 없어 임상에서 사용하지는 않는다.¹² 크레아티닌 청소율은 실제 사구체 여과율과의 차이가 미미하고 비교적 쉽게 측정할 수 있어, inulin 제거율을 대신하여 사구체 여과율을 평가하는데 임상에서 널리 사용하는 방법이다.^{12,13} 간경변 환자에서는 간기능 장애와 영양상태 불량으로 근육위축이 있어 실제로 사구체 여과율이 감소해 있음에도 불구하고 혈청 크레아티닌치는 정상인 경우가 대부분이며, 크레아티닌 청소율 또한 혈청 크레아티닌치와는 반비례하므로 실제 사구체 여과율 보

다 높게 측정될 수 있다.¹⁴ 간경변 환자에서 사구체 여과율이 50 이하인 경우에 생존 예후가 불량했다고 보고된 바 있는데,³ 본 연구에서 크레아티닌 청소율이 50보다는 높은 80 이하인 경우에 예후가 나빴던 이유가 크레아티닌 청소율이 실제 사구체 여과율 보다 높게 측정되기 때문으로 판단된다. 간경변 환자에서 신기능 이상은 신장조직의 병리학적이상이 아니라, 유효 혈장량의 감소로 인해 신혈관이 수축하게 되고, 이에 따라 신혈류가 감소하여 발생하는 기능적 신부전이다.^{10,15} 따라서 신기능 장애를 평가하는 방법은 신혈류나 신혈관 수축정도를 측정하는 것이다. 신혈관 수축을 알 수 있는 방법은 관혈적 혈관조영술이지만 침습적인 방법이므로 임상에서 실질적 유용성은 없다. 그러나 도플러 초음파는 비침습적인 방법으로 혈관의 저항을 측정함으로써 신혈관의 수축정도를 간접적으로 파악할 수 있어 간경변 환자의 신기능 장애의 정도를 평가하는데 시도되어 왔다.^{7,8,10} 도플러 초음파를 이용하여 신혈관 저항을 측정하는 방법은 저항지수와 박동지수의 측정이다.^{7,10} 저항지수는 산출방법이 간편한 반면 신혈관 저항이 매우 높은 경우에는 신기능 장애 판단에 도움이 되지 않는다. 그러나 박동지수는 산출에 평균속도를 사용함으로써 간신증후군과 같이 신혈관 저항이 커져 이완기 최저속도가 0에 가까운 경우라도 신기능을 평가할 수 있다.⁷ 본 연구에서는 단일변량 분석에서 저항지수가 0.7 이상인 경우와 박동지수가 1.15 이상인 경우에 생존예후가 불량하였으나 다변량 분석에서 독립 예후 인자는 아니었다. 그러나 복수를 동반하지 않는 보상성 간경변 환자에서조차 생화학적 신기능 검사는 정상이지만 실제 혈관조형술을 시행하면 신혈류 감소를 관찰할 수 있다고 한다. 따라서 도플러 초음파 검사가 정확도와 재현성의 한계가 있을지라도, 비침습적으로 혈관의 저항을 측정할 수 있다는 장점 때문에 앞으로도 간경변 환자의 신기능 평가를 위해 지속적인 시도와 노력이 있을 것으로 기대한다.

간경변 환자에서 특히 복수를 동반한 경우에 레닌-안지오텐신-알도스테론계는 활성화 되어있다. 이는 말초 혈관저항 감소에 따른 유효 혈장량 부족

으로 인해 발생하는 이차적 현상이며, 복수와 수분 저류를 유발하게 된다.¹⁶ 따라서 혈청 레닌 활성도와 알도스테론의 농도를 측정하는 것이 전신 혈액학적 변화를 반영할 수 있다.⁹ 본 연구에서는 레닌 활성도와 알도스테론 농도가 각각 8 ng/mL/hr 이상과 15 ng/dL 이상인 군에서 그 이하인 군에 비해 예후가 불량하였다. 특히 다변량 분석에서 알도스테론 농도가 15 ng/dL 이상인 경우는 독립예후 인자로 밝혀졌다. 알도스테론 농도는 주로 활성화된 레닌-알도스테론계에 의해 증가되지만, 이외에도 신기능 장애와 관련 있는 저나트륨혈증이나 고칼륨혈증 또는 심방성 나트륨이뇨인자에 의해서도 알도스테론의 분비가 증가한다.¹⁷ 이러한 이유로 레닌 활성도보다도 알도스테론 농도가 더욱 신기능 장애나 전신 혈액학적 변화를 잘 반영하며 예후 인자로서 가치가 더 있었던 것으로 생각된다.

저자들은 간경변 환자에서 Child-Pugh 분류 외에 비교적 임상에서 간편하게 구할 수 있는 신기능을 반영하는 지표들 중에 생존을 예측하는데 도움을 줄 수 있는 예후 인자를 찾고자 하였다. 이들 중 크레아티닌 청소율과 혈장 알도스테론 농도가 다변량 분석에서 생존과 관련 있는 독립 예후 인자로 밝혀졌다. 최근 제한적이지만 간이식 수술이 말기 간경변 환자의 치료로 각광 받고 있다. 간 이식을 예정하고 있는 간경변 환자에서 본 연구의 단기 예후를 반영하는 신기능 인자들이 간 이식의 시기를 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

목적: 간경변 환자의 신기능 장애는 신장조직의 병리학적 이상보다는 동맥혈관 확장에 따른 유효혈장량 부족과 레닌-안지오텐신계 및 교감 신경계의 활성화와 같은 전신혈액학 변화에 의해 이차적으로 발생하며, 특히 말기 간경변 환자에서 흔히 나타난다. 따라서 신기능과 같은 간기능 외적 요소의 측정이 간경변 환자의 생존 예후를 반영할 수 있다. 저자들은 임상에서 경제적이고 비교적 간편하게 측정할 수 있는 신기능을 반영하는 지표 중에 간경변 환자의 생존을 예측할 수 있는 예후 인자가

있는지 알아보려고 하였다. **대상과 방법:** 1997년 12월부터 1999년 9월까지 총 110명의 간경변 환자를 대상으로 89주간의 추적연구를 통해 Child-Pugh 점수와 함께 신기능을 반영하는 검사로 크레아티닌 청소율, 혈장 레닌 활성도, 혈장 알도스테론 농도 및 도플러 초음파를 이용한 신동맥의 박동지수와 저항지수를 측정하여, 생존 유무에 따른 비교 분석을 시행함으로써 상가지표들의 예후적 가치를 평가하였다. **결과:** 단일 변량 분석에서 Child-Pugh 점수(10점 이상), 크레아티닌 청소율(80 mL/min 미만), 혈장 레닌 활성도(8 ng/mL/hr 이상), 알도스테론 농도(15 ng/dL 이상), 신장 동맥 저항지수(0.7 이상), 박동지수(1.15 이상)가 의미 있는 생존 예측 인자였고($p < 0.05$), 다변량 분석에서는 크레아티닌 청소율(80 mL/min 이하)(OR:5.37, 95% CI: 2.09-13.82)과 알도스테론 농도(15 ng/dL 이상)(OR:3.65, 95% CI: 1.09-12.18)가 독립생존 예측 인자로 나타났다. **결론:** Child-Pugh score와 함께 신기능을 반영하는 여러 지표들이 89주간 추적한 간경변 환자의 생존 예후와 연관이 있으며, 이 중 크레아티닌 청소율과 혈장 알도스테론 농도는 간경변 환자의 예후 판정에 중요한 관련인자로 생각한다.

색인단어: 간경변, 생존 예측, 신기능, 도플러 초음파

참 고 문 헌

1. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
2. 이효석, 김진욱. 간경변증의 자연경과 및 예후지표. 김부성 편찬. 간경변. 서울: 군자출판사, 2000:17-26.
3. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.
4. Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, Christensen NJ. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 1982;2:304-310.
5. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Renin, aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979;9:69-73.

6. Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al. Sympathetic 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* 1983;13:271-278.
7. 백순구, 김광현, 정연수 등. 간경변증 환자에서 도플러 초음파를 이용한 신장동맥의 박동지수(pulsatility index) 측정. *대한초음파의학회지* 2000;19:71-76.
8. Maroto A, Ginès A, Saló J, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: Prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20:839-844.
9. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltrán J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94:198-201.
10. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17:219-224.
11. 백순구, 최윤중, 권상욱 등. 도플러 초음파를 이용한 간경변증 환자의 복부 및 전신 혈역학에 대한 연구. *대한소화기학회지* 2000;35:466-474.
12. 강신욱. 신기능의 평가. 연세대학교 신장질환연구소 편찬. 신장학. 서울:의학문화사, 1999:180-187.
13. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease : Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner and Rector's the Kidney. Philadelphia: Saunders, 2000:1129-1142.
14. Schuster VL, Seldin DW. Renal Clearance. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. The Kidney: physiology and pathophysiology. New York: Raven Press, Ltd., 1992:943-978.
15. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis: the role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-184.
16. 백순구, 김영주, 박중화 등. 경정맥 간내 정맥문맥 단락술이 간경변증의 전신 혈역학에 미치는 영향. *대한소화기학회지* 2001; 37:21-25.
17. Bernardi M, Trevisani F, Caraceni P. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Philadelphia: Blackwell, 1999:175-181.