<국외논문 논평(The Korean Journal of Hepatology Elsewhere)>

1형 간신증후군을 가진 간경변증 환자의 치료에서 Terlipressin과 알부민 복합요법에 대한 반응의 예측인자

가천의과학대학 내과학교실

권 오 상

Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome

Oh Sang Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon University College of Medicine, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M,
Pepin MN, Marinelli M, et al.
Hepatology 2010;51:219-226.

간신증후군은 진행된 간경변증의 중요 합병증으로 사망뿐만 아니라 간이식 후에도 예후에 영향을 미칠 수 있는 중요한 질환이다. 간신증후군의 발생 기전은 문맥압항진증에 의해 내장혈관이 확장되고 이에 의해 유효순환 혈액량의 감소로 전신적인 혈관수축제들이 활성화됨으로써 일어난다. 이는 신혈관의 수축을 유발하여 신장으로 가는 혈액량을 감소시킴으로써 간신증후군을 발생시킨다. 간신증후군의 치료로는 간이식, 혈관수축제, 경정맥 간내 문맥-전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)등이 있으나 실제로 임상에서

많이 사용하는 방법은 혈관수축제와 혈장확장제의 복합요법이다. Vasopressin 유도체인 terlipressin은 혈관수축제의 하나로 간신증후군의 발생을 유발하는 내장혈관의 확장을 억제하여 간신증후군을 치료하는 약제이다. 알부민과 함께 사용하여 간신증후군의 치료에 좋은 효과를 보이나 약 반수의 환자들에서만 반응을 보인다.¹ 현재 간신증후군의 치료에서 좋은 반응을 보일 수 있는 예측인자로 Child-Pugh score, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, 기저 혈청 크리아티닌, 기저 혈압 등이 알려져 있다. 그러나 기존의 연구들은 규모가 작거나, 후향적이고, terlipressin 외의 다른 치료제도 사용했기 때문에 terlipressin과 알부민의 복합치료 반응에 대한 예측인자 연구는 아직 미흡하다.²⁻⁶

요약: Nazar 등은 1형 간신증후군에서 terlipressin과 알부민의 복합요법에 의해 좋은 반응을 보일 수

Key words: Cirrhosis; Hepatorenal syndrome; Terlipressin

◇ Abbreviation: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase, MELD, model for end stage liver disease

◇ Corresponding author: Oh Sang Kwon, E-mail: osshsjuj@yahoo.co.kr; Phone: 032) 460-3778; Fax: 032) 460-3408

주소: 인천광역시 남동구 구월동 1198번지, 가천의과학대학교 길병원 내과학 교실 (우)405-760

있는 인자들을 알아보기 위해 이 연구를 계획하였다. International Ascites Club에서 정의한 1형 간신증후군⁷에 합당한 39명의 환자가 모집되었다. 치료 프로토콜은 3일간 0.5~1 mg의 terlipressin을 4시간 간격으로 정주하였고 알부민은 첫 24시간 동안은 몸무게 kg당 1 g을 정주하였고 이후에는 하루 40 g을 사용하였다. 첫 3일 동안 혈청 크레아티닌이 치료 전에 비해 25% 이상 감소하지 않는 경우 terlipressin 용량을 최대 4시간당 2 mg까지 증량하였다. 치료 종료는 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 까지 감소하거나 15일간 사용한 시점이었다. 알부민은 중심 정맥압을 측정하며 양을 조절하였는데 중심 정맥압이 10~15 cm가 되도록 하였다.

환자들의 평균 나이는 56세, 남자가 29명, 여자가 10명이었다. 환자들의 평균 Child-Pugh score는 11, MELD score는 30, 혈청 크레아티닌은 3.7 mg/dL였다. 18명(46%)의 환자가 반응을 보였는데 이중 16명은 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 감소하였고 나머지 2명은 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 감소하지는 않았으나 치료 전에 비해 50% 이상 호전을 보였다. 반응군은 평균 혈압 상승, plasma renin activity 감소, aldosterone 감소, norepinephrine 감소, atrial natriuretic factor의 증가가 동반되어 전반적인 순환기 계통의 호전을 보였다. Terlipressin과 알부민의 복합요법에 반응을 보인 군은 비반응군에 비해 혈청 빌리루빈이 낮고, AST가 낮고, ALT가 낮고, MELD score가 낮고, 백혈구 수가 적고, 소변량이 많았다. 그러나 혈청 크레아티닌이나 동맥압은 차이가 없었다. 다변량 분석에서는 혈청 빌리루빈만이 유의한 차이를 보이는 인자였다. 예를 들어, 빌리루빈이 10 mg/dL 이상인 경우 13%만이 반응을 보였으나 10 mg/dL 이하인 경우 67%가 반응을 보였다. 초기 평균 혈압은 치료 반응 예측인자가 아니었으나 치료 후 3일째 측정된 평균 혈압이 5 mmHg 이상 증가하는 경우는 다변량 분석에서 반응의 중요한 예측인자였다. 치료 3일째 평균 혈압이 5 mmHg 이상 상승하는 경우 73%에서 반응을 보였으나 5 mmHg 이상 상승하지 않는 경우 36%에서만 반응을 보였다. 또한 초기 혈청 크레아

티닌은 반응의 예측인자가 아니었으나 치료 3일째 측정된 크레아티닌의 감소가 1 mg/dL 이상인 경우에는 다변량에서 중요한 반응 예측인자였다. 치료 3일째 크레아티닌이 1 mg/dL 이상 감소하는 경우 80%에서 반응을 보였으나 그렇지 않은 경우에는 36%만이 반응을 보였다.

논평: 이 연구에서 terlipressin과 알부민 복합요법의 반응 예측인자로 Child-Pugh score나 MELD score 대신 빌리루빈이 중요한 인자로 확인되었는데 그 의미에 대해서는 설명이 부족하다. 빌리루빈이 Child-Pugh score나 MELD score 계산 시 공통으로 들어가는 항목이기 때문에 다변량 분석에서 이들 중 한 가지만 넣어 분석했으면 의미 있는 인자로 나왔을 가능성이 있다. 초기 동맥압이나 혈청 크레아티닌보다는 치료 3일경에 호전되는 동맥압의 상승과 혈청 크레아티닌의 호전이 중요한 반응 예측인자였다. 그러나 치료 후 이러한 소견이 보이지 않는다해서 투약을 중지하는 것은 옳지 않다. 왜냐하면 약 1/3의 환자가 이 기준에 맞지 않더라도 결국 반응을 보이거나 또는 terlipressin의 용량을 증가시킴으로써 반응을 보였기 때문이다.

약 반수의 환자는 반응을 보이지 않았는데, terlipressin의 용량을 올리더라도 별 도움이 되지 않았다. 그 이유는 첫째, 심한 간부전의 경우 외부에서 투여한 혈관수축제에 대해 전신순환계나 내장혈관계의 반응이 무디어져 있고,⁸ 둘째, terlipressin은 심박동의 서맥을 유도할 뿐만 아니라 심혈관을 수축시켜 좌심실의 기능부전을 유발하여 심박출량의 감소를 유발하기 때문이다.⁹ 이 외에도 잠복감염이나 동반된 부신피질기능부전 등을 치료 무반응의 원인으로 생각하고 있으며, 향후 이러한 원인에 대한 연구와 대책이 필요하다.

이 연구의 프로토콜은 실제로 우리나라에서 적용하기 어려운 점이 많다. 첫째, terlipressin의 보험기준이 우리나라에서는 하루 4 mg이지만 여기서는 3~6 mg을 사용하였고 우리나라에서는 증량을 할 수 없지만 여기서는 최대 12 mg까지 증량이 가능하였기 때문이다. 둘째, 알부민의 용량을 여기서와 같이 고용량을 쓰기가 현실적으로 힘들다. 아직

terlipressin의 적정 용량이나 증량 방법에 대한 가이드라인이 제시되어 있지 않다. 일반적으로 Child-Pugh score가 높을수록 많은 용량이 필요하지만¹⁰ 환자 개개인별로 많은 차이가 있을 것이다. 향후 환자의 혈액학적 데이터 등을 기반으로 한 세부적인 용량 증감 기준이 마련되어야 한다.¹¹

심혈관계 질환이 있는 경우, 나이가 70세 이상인 경우, 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 경우 terlipressin의 사용을 자제하여야 하는데 이러한 경우를 제외하더라도 평균적으로 약 15%에서 허혈성 장애가 발생한다.¹¹ 이 연구에서는 11명(28%)에서 terlipressin과 알부민 복합요법에 의한 부작용이 발생되었다. 5명에서 순환계의 과부하, 2명에서 내장의 허혈성 장애, 2명에서 일과성 부정맥, 한 명에서 급성 심근경색증과 내장의 허혈성 장애, 다른 또 한 명에서 허에 허혈성 장애가 발생하였다. 알부민의 사용량이 많아서인지 평균 빈도보다 많은 환자에서 부작용이 발생하였다. Terlipressin과 알부민의 복합요법으로 간신증후군을 치료할 때에는 반드시 심혈관계 부작용에 대한 숙지가 필요하다.

Terlipressin과 알부민의 복합요법이 1형 간신증후군 환자에서 생존율을 높인다는 것은 여러 연구를 통해 잘 알려져 있으며,¹¹ 이 치료에 반응하는 경우 간이식 후에도 더 나은 생존율과 더 적은 합병증이 보고되었다.¹² 이 연구에서는 치료 후 3개월 경과한 시점에 28명(72%)의 환자가 사망하였고, 4명의 환자는 간이식 수술을 시행받았으며, 5명의 환자는 생존하였고, 2명의 환자는 추적관찰이 되지 않았다. 치료 후 3개월 시점에서 반응군의 생존율은 44%였으나 비반응군의 생존율은 14%로 반응군에서 유의하게 생존율이 높았다.

결론적으로, 향후 terlipressin과 알부민 복합요법에 있어 그 용량을 증감할 가이드라인이 필요하며 이와 더불어 무반응군에 대한 연구도 진행되어야 한다. 또한 치료 시 발생할 수 있는 각종 부작용에 대한 숙지와 대처가 필요하다.

참고문헌

1. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935-944.
2. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
3. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499-505.
4. Neri S, Pulvirenti D, Malaguamera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-835.
5. 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.
6. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
7. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.
8. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-376.
9. Medel J, Boccara G, Van de Steen E, Bertrand M, Godet G, Coriat P. Terlipressin for treating intraoperative hypotension: can it unmask myocardial ischemia? *Anesth Analg* 2001;93:53-55.
10. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
11. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.
12. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome: A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.

색인단어: 간신증후군, 간경변증, Terlipressin