

간세포암종 환자에서 간동맥화학색전술 후 급성 신부전의 빈도 및 위험인자

계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과, 진단방사선과¹

장병국 · 이승현 · 정우진 · 박경식 · 조광범
황재석 · 김영환¹ · 최진수¹ · 권중혁¹

Abstract

Incidence and risk factors of acute renal failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma

Byoung Kuk Jang, M.D., Seung Hyun Lee, M.D., Woo Jin Chung, M.D.,
Kyung Sik Park, M.D., Kwang Bum Cho, M.D., Jae Seok Hwang, M.D.,
Young Hwan Kim, M.D.¹, Jin Soo Choi, M.D.¹, Jung Hyeok Kwon, M.D.¹

Department of Internal Medicine and ¹Diagnostic Radiology,
Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is a major modality in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Acute renal failure (ARF) may occur after TACE because of underlying liver cirrhosis and the presence of radiocontrast agent. However, the data available regarding this complication are variable and limited. The aim of this study was to determine the incidence and associated risk factors of ARF after TACE. **Methods:** From January 2001 to December 2004, a total of 632 procedures were performed in 377 patients. Of these, the cases with high creatinine levels (≥ 2 mg/dL) before TACE and with incomplete medical records were excluded, which resulted in 463 procedures in 319 patients (256 males and 63 females; age 58.7 ± 9.9 years, mean \pm SD) being examined for this study. Various clinical and radiological data before and after the procedure were reviewed retrospectively. **Results:** ARF occurred following 15 (3.2%) of the 463 procedures within 7 days of TACE. Univariate analysis revealed that serum albumin levels ($P=0.025$), Model for End-Stage Liver Disease score ($P=0.001$), the distribution of Child-Pugh class ($P=0.027$), and the proportions of patients with ascites ($P<0.001$), using diuretics ($P=0.010$), and with a serum creatinine level ≥ 1.5 mg/dL ($P=0.023$) differed significantly between patients with or without ARF after TACE. In multivariate analysis, the presence of ascites ($P=0.005$; odds ratio, 5.297) and serum creatinine level ≥ 1.5 mg/dL ($P=0.007$; odds ratio, 7.358) were independently associated with the development of ARF. **Conclusions:** The incidence of ARF after TACE was 3.2%, and the presence of ascites and an abnormal baseline serum creatinine level were the risk factors for ARF. (*Korean J Hepatol* 2008;14:168-177)

Key words: Acute renal failure; Transcatheter arterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma

◇ Received October 30, 2007; revised May 2, 2008; accepted May 12, 2008

◇ Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ARF, acute renal failure; HCC, hepatocellular carcinoma; ICG, indocyanine green; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; PT, prothrombin time; PVT, portal vein thrombosis; TACE, transcatheter arterial chemoembolization

◇ Corresponding author: Jae Seok Hwang, E-mail: gastro@dsmc.or.kr; Phone: (053) 250-7734; Fax: (053) 250-7088

주소: 대구광역시 중구 동산동 194번지 계명대학교 동산의료원 소화기내과 (우)700-712

※ 본 연구는 2006년도 계명대학교 비사연구기금과 보건 의료기술 인프라 개발사업(A050021) 간경변증 임상연구센터의 연구비 지원으로 이루어졌음

서 론

현재까지 간세포암종의 치료로는 수술적 절제가 가장 좋은 방법이지만 대부분의 환자에서 간경변증을 동반하고 있어 기저 간기능이 저하되어 있고, 진단 당시 다발성 병변을 가지거나 혈관침범을 동반하여 수술적 절제가 불가능한 경우가 많아 비수술적 치료법, 특히 간동맥화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization)이 시행되는 경우가 많다. 국내의 한 보고에 의하면 간세포암종 환자의 73.4%에서 암 진단 시 TNM stage(대한간암연구회의 원발간암 병기분류¹)가 III 또는 IV로 진행되어 있었으며, 간기능의 저하로 인하여 수술을 시행할 수 없어 48.2%의 환자에서 간동맥화학색전술이 간세포암종에 대한 일차 치료로 시행되었다.² 그러나 간동맥화학색전술은 시술 후 여러 가지 부작용이 발생할 수 있으며,³⁻⁷ 그 중 신부전은 간경변증 환자에서 비교적 흔한 합병증으로 위장관 출혈, 자발복막염, 이노제의 과다 복용, 다량의 복수천자, 신독성 약제 등이 그 원인으로 잘 알려져 있다.⁸⁻¹² 그리고 다른 혈관조영검사와 마찬가지로 간동맥화학색전술 시행 시 사용되는 조영제 또한 신혈관 수축과 직접적인 신손상을 통해 급성 신부전을 유발할 수 있으며, 특히 고령, 기존의 신기능장애, 당뇨병성 신증 등이 위험인자로 알려져 있다.^{8,13,14} 그 밖에 간동맥화학색전술 시 사용되는 항암제 및 시술 후 동반될 수 있는 다른 합병증도 급성 신부전의 원인이 될 수 있다. 따라서 간경변증을 동반한 간세포암종 환자에서 간동맥화학색전술은 급성 신부전의 위험인자로 생각되나 현재까지 급성 신부전의 빈도 및 유발인자가 잘 알려져 있지 않으며, 또한 국내 환자를 대상으로 한 연구는 보고되지 않았다. 이에 저자들은 간세포암종 환자에서 간동맥화학색전술 시술 후 급성 신부전 발생의 위험인자와 발생률을 알아보려고 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2004년 11월까지 계명대학교 동산의료원 소화기내과에서 간세포암종으로 진단받고 총 623회의 간동맥화학색전술을 시술한 환자들 377명의 의무기록을 조사하였다. 그리고 이들 중 간동맥화학색전술 시술 전 기저 크레아티닌 수치가 2 mg/dL 이상인 경우와 급성 신부전 발생 유무를 판단할 수 없었던 경우를 제외한 후, 최종 319명의 환자에서 시행된 463회의 간동맥화학색전술 시술 예를 대상으로 시술 후 1주 이내에 발생한 급성 신부전의 위험인자와 발생률을 후향적으로 분석하였다.

간세포암종의 진단은 대한간암연구회에서 제시한 간세포암종 진료 가이드라인에 따라 이루어졌다.¹ 즉, 1) 간생검을 통해 조직 소견으로 확인된 경우, 2) Hepatitis B surface (HBs) 항원이나 Hepatitis C virus (HCV) 항체 양성, 간경변증 등의 위험인자가 있으면서 알파태아단백(alpha-fetoprotein)이 400 ng/mL 이상이고, 나선식 복부전산화단층촬영, 역동 조영증강자기공명영상, 또는 간동맥혈관조영술 중 한 가지 이상의 영상검사에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우, 혹은 3) 위험인자가 있으면서 위의 세 가지 영상검사들 중 두 가지 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우에 간세포암종으로 진단하였다. 간세포암종의 병기는 대한간암연구회의 TNM 병기분류(일본간암연구회의 TNM 병기분류 4판과 동일)를 적용하였다.¹

간동맥화학색전술의 시술 대상은 간기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B이면서 단발 또는 다발성의 고혈관성 결절형 종양이거나, 한 엽에 국한된 미만형 종양인 경우와 Child-Pugh 등급 C이면서 한 엽에 국한된 고혈관성 결절 종양인 경우, 혹은 환자가 수술을 거부하는 경우로 하였다. 간기능이 Child-Pugh 등급 C이고 혈청 총 빌리루빈이 3 mg/dL 이상이면서 종양의 범위가 한 분절에 국한되지 않은 경우와 측부혈관이 없는 주문맥종양혈전증이 동반되고 종양의 범위가 한 분절에 국한되지 않은 경우, 조절되지 않는 전신적인 세균감염이 있는 경우 등은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

간세포암종으로 진단받은 대상 환자들에서 간동맥화학색전술 시술 전후의 의무기록을 후향적으로 조사하여 간동맥화학색전술 시술 전후의 임상양상, 검사실 소견, 방사선 소견, Child-Pugh 등급, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 점수 등을 통계적으로 분석하여 급성 신부전의 발생 빈도와 급성 신부전을 유발하는 데 영향을 미치는 위험인자에 대해 분석하였다. 급성 신부전은 간동맥화학색전술을 시술한 후 1주 이내에 크레아티닌 수치가 시술 전 기저 수치의 50% 이상 증가되어 1.5 mg/dL 이상으로 상승한 경우와, 시술 전 신기능장애(1.5 mg/dL ≤ Cr < 2.0 mg/dL)가 있었던 환자에서 기저 크레아티닌 수치보다 50% 이상 증가한 경우로 정의하였다.^{8,12}

모든 대상 환자에서 간동맥조영술 시 조영제는 저삼투성 비이온성 조영제를 사용하였으며, 간동맥화학색전술 시술 방법은 먼저 간동맥조영술을 시행하여 간암의 공급혈관을 찾은 후 미세도관을 공급혈관까지 진입시킨 다음 화학색전술을 시행하였다. 공급혈관이 미세도관으로도 선택이 되지 않을 경우는 분절동맥 부위에서 화학색전술을 시행하였다. 시술 후 간부전의 가능성 때문에 총 간동맥 부위나 좌, 우 주간동맥 모두에서 화학색전술을 시행한 경우는 없었다. 화학색전술 시 사용한 약제는 독소루비신(doxorubicin)과 리피오돌(lipiodol)을 혼합하여 사용하였으며 약제를 투여 후 일시적인 색전물질인 gelfoam 스폰지로 공급혈관을 막았다. 사용한 약제의 용량은 직경 1 cm 종양인 경우 독소루비신 10 mg(종양의 지름의 10배에 해당하는 양을 사용)을 사용하였으며 종양의 지름이 5 cm 이상인 경우라도 약제의 부작용을 예방하기 위해 최대용량 50 mg을 넘지는 않았다. 리피오돌의 경우 종양의 지름과 비례해서 사용하였으며(1 cm 인 종양의 경우 1 cc) 폐합병증을 예방하기 위해 최대 20 cc를 초과하지는 않았다. Gelfoam의 용량은 공급혈관이 충분히 막힐 정도까지 주입하는 것을 원칙으로 하였으나 시술 전 환자의 간기능 등을 고려하여 적절히 조절하였다.

3. 통계 분석

통계 처리는 Statistical Package for Social Science for Window TM release 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) 프로그램을 이용하여 시술 전후 연속변수의 비교에는 Student's *t*-test 검정, 빈도 변수의 비교에는 Pearson chi-square test 와 Fisher's exact test를 시행하였다. 다변량 분석에는 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 이용하였으며, 생존 분석은 시간종속 Cox 회귀모형(time-dependent Cox regression analysis)을 이용하였다. 평균은 평균±표준편차로 제시하였으며, *P* 값은 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

319명의 대상 환자 중 남자는 256명, 여자는 63명이었고 연령은 29세부터 86세까지 분포하였으며 평균 연령은 58.7±9.9세였다. 간세포암종의 원인 질환으로 B형간염 192명(60.2%), C형간염 35명(11.0%), 알코올간질환 25명(7.8%), 원인 미상 67명(21.0%)이었다(표 1). 319명의 대상 환자에서 시행된 총 463회의 시술 전 환자의 Child-Pugh 등급은 A가 286예(61.8%), B가 135예(29.2%), C가 20예(4.3%), 분류가 되지 않는 경우 22예(4.8%)로 A가 가장 많았다. 그리고 시술 전 크레아티닌 수치는 정상범위(Cr < 1.5 mg/dL)인 경우가 443명(95.7%),

Table 1. Baseline characteristics of patients (n=319)

Age, years*	58.7±9.9 (29-86)
Gender	
Male	256 (80.3%)
Female	63 (19.7%)
Underlying liver disease	
Chronic hepatitis B	192 (60.2%)
Chronic hepatitis C	35 (11.0%)
Alcoholic liver disease	25 (7.8%)
Other or unknown	67 (21.0%)

*Mean±SD (range).

Table 2. Baseline characteristics of the group with or without acute renal failure after transcatheter arterial chemoembolization (total cases=463)

Characteristics	with ARF (n=15)	without ARF (n=448)	P-value
Age, years*	55.0±8.8	58.0±10.3	0.261 [†]
Gender			0.552 [‡]
Male	11/15 (73.3%)	357/448 (79.7%)	
Female	4/15 (26.7%)	91/448 (20.3%)	
Underlying disease			0.656 [‡]
CHB	8/15 (53.3%)	247/448 (61.2%)	
CHC	2/15 (13.3%)	53/448 (11.8%)	
Alcoholic	2/15 (13.3%)	33/448 (7.4%)	
Other or unknown	3/15 (20.1%)	88/448 (19.6%)	
Child-Pugh class			0.027 [‡]
A	6/13 (46.1%)	280/428 (65.4%)	
B	4/13 (30.8%)	131/428 (30.6%)	
C	3/13 (23.1%)	17/428 (4.0%)	
DM			0.212 [‡]
Present	6/14 (42.9%)	115/448 (25.7%)	
Absent	8/14 (57.1%)	333/448 (74.3%)	
Ascites			0.000 [‡]
Present	10/15 (66.7%)	98/444 (21.9%)	
Absent	5/15 (33.3%)	346/444 (77.1%)	
Diuretics			0.010 [‡]
Use	9/15 (60.0%)	123/448 (27.5%)	
Not use	6/15 (40.0%)	325/448 (72.5%)	
Antibiotics (aminoglycoside)			0.085 [‡]
Use	3/9 (33.3%)	46/392 (11.7%)	
Not use	6/9 (66.7%)	346/392 (88.3%)	
Session of TACE*	1.1±1.9	1.2±1.8	0.782 [‡]
Previous TACE			0.295 [‡]
Absent	10/15 (66.7%)	220/437 (50.3%)	
Present	5/15 (33.3%)	217/437 (49.7%)	
Dose of doxorubicin, mg*	41.3±9.9	35.8±14.8	0.053 [‡]

*Mean±SD, [†] Fisher's exact test, [‡] Student *t*-test.

TACE, transcatheter arterial chemoembolization; UICC, international union against cancer; CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; ARF, acute renal failure; DM, diabetes mellitus.

시술 전 신기능장애가 있는 경우($1.5 \text{ mg/dL} \leq \text{Cr} < 2.0 \text{ mg/dL}$)가 20명(4.3%)이었다. 그리고 치료 당시 간세포암종의 TNM 병기는 병기 I이 63예(13.6%), II가 186예(40.2%), III이 162예(35.0%), IV-A가 44예(9.5%), IV-B가 8예(1.7%)였다.

2. 간동맥화학색전술 후 급성 신부전의 발생빈도 및 발생한 환자의 특성

급성 신부전은 간동맥화학색전술 시술 후 1주일 이내에 총 463예 중 15예에서 발생하여 3.2%의 발생률을 보였고, 이 중 남자 11예(73.3%), 여자 4예

Table 3. Laboratory findings of the group with or without acute renal failure after transcatheter arterial chemoembolization (total cases=463)

Variables*	with ARF (n=15)	without ARF (n=448)	P-value
BUN (mg/dL)	16.3±7.5	14.7±5.3	0.441 [†]
Creatinine (mg/dL)	1.1±0.3	1.0±0.2	0.106 [†]
Number with Cr ≥ 1.5 mg/dL	3/15 (20.0%)	17/448 (3.8%)	0.023 [‡]
Total protein (g/dL)	6.6±0.9	6.8±0.8	0.342 [†]
Albumin (g/dL)	3.1±0.6	3.5±0.7	0.025 [†]
Total bilirubin (mg/dL)	2.5±3.2	1.3±1.2	0.171 [†]
Prothrombin time (INR)	1.4±10.3	1.4±1.3	0.964 [†]
Child-Pugh score	7.46±2.4	6.3±1.5	0.078 [†]
MELD score	12.7±5.9	8.1±5.5	0.001 [†]
ICG R15	28.5±21.3	144.2±1962.5	0.853 [†]
α-fetoprotein (ng/mL)	13,812.5±23,314.9	6,236.4±25,396.7	0.309 [†]

*Means±SD, [†] Student *t*-test, [‡] Fisher's exact test

MELD, Model for End-Stage Liver Disease; ICG, indocyanine green; INR, international normalized ratio; ARF, acute renal failure.

(26.7%)였다. 원인 질환으로는 B형간염 8예(53.3%), C형간염 2예(13.3%), 알코올간질환 2예(13.3%), 원인을 알 수 없는 경우 3예(20.2%)였다. Child-Pugh 등급은 A등급 6예(46.2%), B등급 4예(30.8%), C등급 3예(23.1%)였으며, 급성 신부전이 발생하지 않은 군은 A등급 280예(65.4%), B등급 131예(30.6%), C등급 17예(4.0%)로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.027$). 그리고 시술 전 복수가 있었던 경우가 15명 중 10명(66.7%)으로 급성 신부전이 발생한 군에서 발생하지 않은 군보다 유의하게 많았으며($P<0.001$), 시술 전 이뇨제를 사용한 환자도 급성 신부전이 발생한 군에서 9예(60.0%), 급성 신부전이 발생하지 않은 군이 123예(27.5%)로 급성 신부전이 발생한 군에서 유의하게 많았다($P=0.010$). 그 외 간동맥화학색전술 시행 횟수 및 이전 시술 여부와 시술 시 사용한 독소루비신 용량은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 2).

3. 급성 신부전 발생군의 검사실 소견

급성 신부전이 발생한 군과 급성 신부전이 발생하지 않은 군의 시술 전 혈중 알부민 수치는 $3.1±0.6$ g/dL와 $3.5±0.7$ g/dL로 급성 신부전이 발생한

군에서 유의하게 낮았으며($P=0.025$), MELD 점수의 평균은 $12.7±5.9$ 와 $8.1±5.5$ 로 급성 신부전이 발생한 군에서 유의하게 높았다($P=0.001$). 그리고 시술 전 신기능장애가 있었던 경우도 급성 신부전이 발생한 군에서 발생하지 않은 군보다 유의하게 많았다($P=0.023$). 그 외에 혈청 총 bilirubin 수치, indocyanine green (ICG) 수치, prothrombin time (PT), AFP 수치, 소변 내 알부민 유무 등은 모두 유의한 차이가 없었다(표 3).

4. 급성 신부전 발생군의 방사선 소견

간세포암종의 TNM 병기는 급성 신부전이 발생한 군은 병기 II가 6예(40.0%), III이 8예(53.3%), IV-A가 1예(6.7%)였고, 병기 I과 IV-B는 없었으며, 급성 신부전이 발생하지 않은 군은 I이 63예(14.1%), II가 180예(40.2%), III이 154예(34.4%), IV-A가 43예(9.6%), IV-B 8예(1.8%)로 두 군 간에 차이는 없었다($P=0.452$), 또한, 병기 I, II와 III, IV로 나누어 분석하여서도 두 군간에 차이는 없었다($P=0.303$). 종양의 개수는 평균 $2.4±2.5$ 개였고, 가장 큰 종양의 크기는 평균 $4.5±2.7$ cm였다. 간문맥종양혈전이 4예(26.7%)에서 관찰되었다. 방사

Table 4. Radiologic findings of the group with or without acute renal failure after transcatheter arterial chemoembolization (n=463)

Variables	with ARF (n=15)	without ARF (n=448)	P-value
TNM stage*			0.452 [†]
I	0/5 (0%)	63/448 (14.0%)	
II	6/15 (40.0%)	180/448 (40.2%)	
III	8/15 (53.3%)	154/448 (34.4%)	
IV-A	1/15 (6.7%)	43/448 (9.6%)	
IV-B	0/15 (0%)	8/448 (1.8%)	
Number of tumors [†]	2.4±2.5	2.2±2.3	0.793 [§]
Largest tumor size (mm) [†]	45.0±26.8	45.7±63.6	0.965 [§]
Sum of 3 largest tumor size (mm) [†]	52.3±23.7	57.5±67.3	0.766 [§]
Presence of PVT	4/15 (26.7%)	98/448 (21.9%)	0.751 [†]
TNM stage Group*			0.303
Stage I & II	6/15 (40.0%)	243/448 (54.2%)	
Stage III & IV	9/15 (60.0%)	205/448 (45.8%)	

*According to the 4th version of TNM staging of Japanese Liver Cancer Study Group, [†] Mean±SD, [‡] Fisher's exact test, [§] Student's *t*-test, ^{||} Pearson chi-square test.

PVT, portal vein thrombosis; UICC, international union against cancer; ARF, acute renal failure.

Table 5. Logistic regression analysis for risk factors associated with acute renal failure after transcatheter arterial chemoembolization

	P-value	Odds ratio	95.0% CI for odds ratio	
			Lower	Upper
Presence of ascites	0.005	5.297	1.664	16.863
Baseline Creatinine ≥ 1.5 mg/dL	0.007	7.358	1.727	31.352

CI, confidence interval.

선 소견상 급성 신부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(표 4).

5. 간동맥화학색전술 후 급성 신부전의 위험인자

단변량 분석에서 시술 전 혈중 알부민 수치($P=0.025$), Child-Pugh 등급($P=0.027$), 시술 전 복수 유무($P=0.000$), MELD 점수($P=0.001$), 시술 전 신기능장애 유무($P=0.023$), 시술 전 이뇨제 사용 유무($P=0.010$)가 급성 신부전과 연관된 인자로 나타났다. 이 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행한 결과 시술 전 복수 유무($P=0.005$; odds ratio, 5.297)와 시술 전 신기능 장애($P=0.007$; odds ratio, 7.358)가 급성 신부전 발생의 독립적인 인자였다(표 5).

6. 급성 신부전이 발생한 군의 경과

급성 신부전이 발생한 15예 중 3예가 급성 신부전의 진행과 합병증으로 사망하여 20% (3/15)의 사망률을 보였으며, 이 3예의 생존기간은 각각 6일, 16일, 27일이었다. 나머지 환자는 간동맥화학색전술 후 급성 신부전이 발생하였으나 모두 회복되어 퇴원하였으며, 그 후 간동맥화학색전술과 관계없이 식도정맥류 출혈(2명), 간세포암종의 진행(3명), 간세포암종 복막 내 파열(1명), 간부전(2명) 등의 원인으로 사망하였으며, 1명은 타 병원으로 전원되어 생존 여부가 확인되지 않았고, 분석 때까지 생존한 경우가 2명이었다. 급성 신부전이 발생한 군의 중앙생존기간은 2.2±1.4개월이었고, 발생하

Table 6. Survival analysis using time-dependent Cox regression model according to acute renal failure after transcatheter arterial chemoembolization

	P-value	Hazard ratio	95.0% CI for hazard ratio	
			Lower	Upper
ARF	0.000	18.434	5.941	57.192
ARF×time in month	0.049	0.750	0.563	0.999

ARF, acute renal failure; CI, confidence interval.

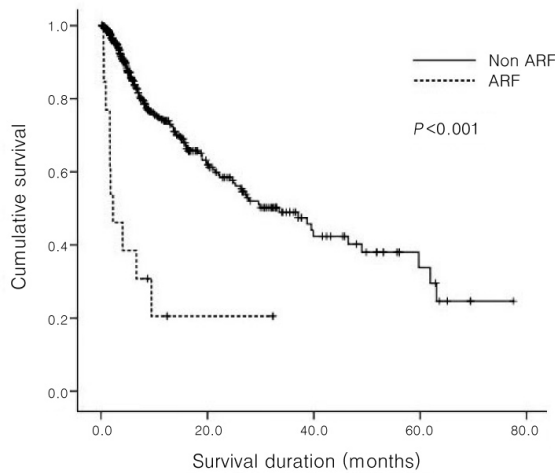


Figure 1. Cumulative survival curves after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with or without acute renal failure (ARF), as determined by time-dependent Cox regression analysis. The cumulative survival rate after TACE was significantly lower in the ARF group than in the non-ARF group. This survival curve showed that the hazard ratio according to ARF after TACE changes with time.

지 않은 군의 중앙생존기간은 33.5±4.6개월로 유의한 차이가 있었으며($P < 0.001$)(그림 1), 시간에 따라 급성 신부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이에 위험비(hazard ratio)가 감소하였다(표 6) ($P = 0.049$).

고 찰

간동맥화학색전술은 수술적 절제가 불가능한 간세포암종 환자의 치료 방법으로 널리 시행되고 있으나 시술 후 다양한 합병증이 발생할 수 있다. 발생할 수 있는 심각한 합병증으로는 급성 폐색전증, 담도계의 경색, 파종성 혈관내응고(disseminated

intravascular coagulation), 패혈증, 간농양, 담낭의 괴사 경색, 급성 신부전, 급성 간부전, 소화성 궤양 출혈 등이 보고되고 있다.³⁻⁷ 이 중 급성 신부전 빈도는 후향연구에서는 23.8%, 동일한 기관에서 시행한 전향연구에서는 8.6%로 보고되었다.^{6,7} 이 두 연구에 있어 발생률의 차이는 후향연구에서 파악되지 않았던 간동맥화학색전술 외에 다른 원인이 전향연구에서는 제외되었을 가능성이 있으며, 또한 시기적으로 전향연구가 후향연구보다 최근에 이루어져 간동맥화학색전술의 기술 향상이 영향을 미쳤을 것으로 추정된다. 하지만 이번 연구에서는 총 463예 중 15예에서 발생하여 3.2%의 발생률을 보여 기존의 보고보다 발생률이 낮았으며, 간경변을 동반하지 않은 환자에서 조영제를 사용 후 발생하는 신부전의 빈도와 큰 차이가 없었다.^{13,15} 이는 본 연구가 간동맥화학색전술을 시행한 모든 환자에서 시술 후 7일까지 신기능을 정기적으로 측정하지 못한 후향연구의 한계를 갖고 있어 증상이 없는 일시적 급성 신부전이 상당수 제외되었을 가능성이 높아 실제 급성 신부전의 빈도는 더 높았을 것으로 생각된다. 그러나 만약 지속적인 신부전이 동반되었다면 이후 추적 검사나 증상의 발현으로 인해 신부전의 발생이 확인되었을 것이므로 실제 제외된 환자는 대부분 저절로 호전된 일시적 급성 신부전일 가능성이 높아 임상적인 의미는 없을 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 모든 환자에서 비교적 부작용이 적은 것으로 알려진¹⁶ 저삼투성 비이온성 조영제를 사용하여 조영제 종류에 따른 차이는 없었으나, 조영제에 의한 신부전의 중요한 인자 중의 한 가지인 조영제 사용량을 후향적으로는 정확히 평가할 수가 없어 큰 제약을 가진

다. 하지만 조영제 사용량을 간접적으로 추정할 수 있는 항암제 및 리피오돌 혼합물의 양과 중앙의 크기 및 수를 비교하였을 때 급성 신부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이에 큰 차이가 없어 결론을 내기는 힘들으나 두 군 간에 의미 있는 차이는 없을 것으로 추정되며 향후 전향연구가 필요하다. 그 외 급성 신부전의 원인으로 잘 알려진 신독성을 가진 aminoglycoside 계열의 항생제 사용은 의무 기록을 검토하여 사용 유무를 비교하였으나 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다($P=0.085$).

앞서 다른 연구에서는 간동맥화학색전술 후 급성 신부전의 위험인자로 이전의 간동맥화학색전술의 유무, Child-Pugh 등급 B, 심한 색전 후 증후군의 동반 유무 등을 보고하였으나,^{6,7} 본 연구에서는 시술 전 복수 유무($P<0.001$), MELD 점수($P=0.001$), 시술 전 이노제 사용 유무($P=0.010$), 시술 전 신기능장애 유무($P=0.023$), 시술 전 혈중 알부민 수치($P=0.025$), Child-Pugh 등급($P=0.027$)이 급성 신부전과 연관된 인자로 나타났으며, 이 인자들을 다변량 분석으로 분석한 결과 시술 전 복수 유무($P=0.005$; odds ratio, 5.297)와 시술 전 신기능장애 유무($P=0.007$; odds ratio, 7.358)가 급성 신부전 발생의 독립적인 인자였다. 급성 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 간경변증의 심한 정도가 급성 신부전 발생의 독립적 위험인자로 밝혀졌고,¹⁰ 자발복막염을 동반한 간경변증 환자에서는 간경변증의 심한 정도와 자발복막염 발생 당시 신기능장애가 제1형 간신증후군의 위험인자로 나타났는데,¹² 본 연구에서는 간경변증의 심한 정도를 나타내는 Child-Pugh 등급($P=0.027$), MELD 점수($P=0.001$)가 간동맥화학색전술 후 급성 신부전의 위험인자로 나타났지만 다변량 분석에서는 독립적 위험인자로 나타나지 않았으며, 복수의 유무와 시술 전 신기능장애 유무만이 독립적 위험인자로 나타났다. 비록 다변량 분석에서 기저 신기능의 정도가 통계적 유의성을 보이지는 않았지만 앞으로 좀더 연구가 필요하리라 생각된다.

복수를 동반한 간경변증 환자에서 신전질소혈증

(prerenal azotemia)이 잘 발생하는 것으로 알려져 있는데, 이는 이런 환자에서 이미 저혈압, 신혈관 수축, 신혈류 감소 등의 심각한 순환계의 변화가 동반되어 있는 경우가 많기 때문이다.^{8,17} 그리고 조영제에 의한 급성 신부전은 만성 신부전, 당뇨병, 유효 동맥 혈액량이 감소된 경우에 잘 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 이와 같은 사실들을 고려할 때, 복수를 동반한 간경변증 환자는 정상 신기능을 보이더라도 유효 동맥 혈액량이 감소되어 있고 또한 만성 신기능장애나 당뇨병을 동반한 경우가 많아 조영제에 의한 급성 신부전이 발생할 가능성은 높은 것으로 생각되지만 아직 명확히 밝혀진 바는 없다.⁸ 본 연구에서도 급성 신부전의 전체 발생빈도는 높지 않았으나 복수를 동반한 환자에서 유의하게 시술 후 급성 신부전의 발생률이 높아 시술 전 신기능장애 유무와 함께 복수 유무가 간동맥화학색전술 후 급성 신부전 발생의 독립적 위험인자로 나타났다. 하지만 간세포암종을 동반하지 않은 간경변증 환자에서 조영제 주입 후 사구체 여과율 및 신손상을 평가하는 지표에 큰 변화가 없었다는 보고가 있어, 단순히 간경변증이 존재한다는 사실만으로 조영제에 대한 위험을 내포하는 것은 아닌 것으로 생각된다.¹⁹ 또한 간동맥화학색전술의 경우에는 조영제도 사용하지 않지만 색전술 후 발생하는 중앙괴사로 인해 신기능에 영향을 미치는 다양한 매개체의 분비 등도 예상되므로 단순히 조영제만 사용하는 경우와는 신부전 발생의 양상 및 기전에 차이가 있을 것으로 생각된다. 그 밖에 본 연구에서는 시술 전 이노제의 사용 유무가 급성 신부전의 위험인자로 나타났으나 다변량 분석 시 독립적 위험인자는 아니었으며, 이는 시술 전 복수가 있었던 환자가 주로 이노제를 복용하고 있었기 때문으로 생각된다.

한편, 다른 연구에서 보고한 바와는 다르게 본 연구에서는 당뇨병의 유무에 따른 신부전 발생률의 유의한 차이는 없었다. 그러나 당뇨병의 유무를 단순히 당뇨병의 병력과 공복 시 혈당만으로 평가하였고 당뇨병의 조절 정도 및 식후 고혈당이 주증후인 환자에 대한 고려가 없어 당뇨병에 대한 정확

한 평가가 되지 않았을 것으로 생각되어 결론을 내기는 어렵다. 그리고 간동맥화학색전술의 평균 시행 횟수 및 이전 시술 시행 여부도 타 연구와는 달리 본 연구에서는 신기능에 유의한 영향을 미치지 못하였으며, 종양의 크기, 간문맥침범 등 다른 중앙인자들 또한 신부전 발생 유무와 유의한 연관성을 보이지 않아 간세포암종 자체가 급성 신부전 발생에 미치는 영향은 적을 것으로 생각된다.

간세포암종 환자에서 간동맥화학색전술 시술 후나 간경변증 환자에서 다른 원인으로 급성 신부전이 발생한 환자의 생존기간은 발생하지 않은 환자보다 유의하게 짧은 것으로 알려져 있다.^{6-8,10} 본 연구에서도 급성 신부전이 발생한 환자군의 중앙생존기간은 2.2±1.4개월로, 발생하지 않은 군의 33.5±4.6개월보다 유의하게 짧았으며($P<0.001$), 신부전으로 인한 사망위험도는 발생 후 시간 경과와 더불어 감소하였다($P=0.049$).

결론으로 본 연구의 결과로 미루어 간세포암종을 동반한 간경변증 환자에서 복수를 동반하거나 신기능장애가 있는 경우 간동맥화학색전술 후 급성 신부전이 발생할 가능성이 있으며 이들의 생존기간이 유의하게 짧다. 따라서 시술 전 치료방법의 결정 시 주의가 필요하며 간동맥화학색전술 시술 후에는 환자의 치료에 세심한 주의가 필요하다. 마지막으로 이번 연구는 후향적으로 시행되어 많은 제한점을 가지고 있으며 향후 더 많은 수를 대상으로 한 전향연구가 필요하다.

요 약

목적: 간동맥화학색전술은 간세포암종 환자에서 수술적 절제가 불가능한 경우 시행할 수 있는 중요한 치료법 중의 하나이다. 하지만 시술 후 여러 가지 합병증이 발생할 수 있으며, 그 중 급성 신부전은 기저 질환인 간경변증과 방사선 조영제에 의해서도 발생할 수 있다. 이 연구는 간동맥화학색전술 후 발생하는 급성 신부전의 빈도와 이와 연관된 위험인자에 대하여 알아보고자 하였다. **방법:** 2001년 1월부터 2004년 11월까지 간세포암종으로 진단받

고 간동맥화학색전술을 받은 환자들 중 시술 전 혈청 크레아티닌 수치가 2 mg/dL 이상이거나 급성 신부전 발생 유무를 판단할 수 없었던 경우를 제외한 총 319명의 환자에서 시행된 463회의 간동맥화학색전술 시술 예를 대상으로 급성 신부전의 발생률과 위험인자를 후향적으로 분석하였다. 급성 신부전은 간동맥화학색전술을 시술한 후 1주 이내에 크레아티닌 수치가 기저치의 50% 이상 증가하여 1.5 mg/dL 이상으로 상승한 경우와, 시술 전 신기능장애가 있었던 환자로서($1.5 \text{ mg/dL} \leq \text{Cr} < 2.0 \text{ mg/dL}$) 크레아티닌 수치가 기저치보다 50% 이상 증가한 경우로 정의하였다. **결과:** 급성 신부전은 간동맥화학색전술 시술 후 1주 이내에 총 463예 중 15예에서 발생하여 3.2%의 발생률을 보였고, 이 중 남자 11예(73.3%), 여자 4예(26.7%)였다. 단변량 분석에서 시술 전 복수 유무($P<0.001$), MELD 점수($P=0.001$), 시술 전 이뇨제 사용 유무($P=0.010$), 시술 전 신기능장애 유무($P=0.023$), 시술 전 혈중 알부민 수치($P=0.025$), Child-Pugh 등급($P=0.027$) 이 급성 신부전과 연관된 인자로 나타났으며, 이 인자들을 대상으로 다변량 분석을 시행한 결과 시술 전 복수($P=0.005$; odds ratio, 5.297)와 시술 전 신기능장애($P=0.007$; odds ratio, 7.358)의 존재가 급성 신부전 발생의 독립적인 위험인자였다. 급성 신부전이 발생한 환자군의 중앙생존기간은 2.2±1.4개월이었고, 발생하지 않은 군의 중앙생존기간은 33.5±4.6개월로 유의한 차이가 있었다($P<0.001$). **결론:** 간동맥화학색전술 시술 후 급성 신부전의 발생률은 3.2%로 비교적 높지 않았으며, 시술 전 복수와 신기능장애의 존재가 시술 후 급성 신부전 발생의 위험인자였다.

색인단어: 급성 신부전, 간동맥화학색전술, 간세포암종

참고문헌

1. The general rules for the study of primary liver cancer. 2nd ed. Seoul: The Korean Liver Cancer Study Group, 2004.

2. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004;10:288-297.
3. Kuroda C, Iwasaki M, Tanaka T, Tokunaga K, Hori S, Yoshioka H, et al. Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Angiographic study. Radiology* 1983;149:85-89.
4. Katsushima S, Oi H, Nakagawa K, Iida Y, Hidaka A, Hatabu H, et al. Hepatic neoplasms: effects of transcatheter arterial embolization on coagulation and fibrinolysis. *Radiology* 1990;174:747-750.
5. Katsushima S, Inokuma T, Oi H, Okamura J, Higashi T, Takeuchi R, et al. Acute hepatic failure following transcatheter arterial embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 1997;58:189-195.
6. Huo TI, Wu JC, Huang YH, Chiang JH, Lee PC, Chang FY, et al. Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:999-1007.
7. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. *Liver Int* 2004;24:210-215.
8. Moreau R, Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-243.
9. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
10. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-676.
11. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
12. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, 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.
13. Schrader R. Contrast material-induced renal failure: an overview. *J Interv Cardiol* 2005;18:417-423.
14. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499.
15. Kim YS, Song SW, Ku YM, Song HH, Yoon SA, Song HC, et al. Clinical characteristics and risk factors of contrast dye nephrotoxicity in patients performing arteriography. *Korean J Nephrol* 2004;23:248-255.
16. Cavaliere G, Arrigo G, D'Amico G, Bernasconi P, Schiavina G, Dellafiore L, et al. Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1987;46:128-133.
17. Moreau R, Gaudin C, Hadengue A, Braillon A, Roulot D, Bacq Y, et al. Renal hemodynamics in patients with cirrhosis: relationship with ascites and liver failure. *Nephron* 1993;65:359-363.
18. Arroyo V, Gines 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.
19. Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646-651.