

ORIGINAL ARTICLE

임상에서 비정맥류 상부위장관 출혈의 지혈클리프 단독치료와 복합치료의 지혈술 비교: 관찰연구는 무작위 연구의 성과와 다른가?

이수현, 정진태¹, 이동욱¹, 하창윤², 박경식³, 이시형⁴, 양창현⁵, 박윤선⁶, 전성우

경북대학교 의과대학, 대구가톨릭대학교 의과대학¹, 경상대학교 의과대학², 계명대학교 의과대학³, 영남대학교 의과대학⁴, 동국대학교 의과대학⁵, 순천향대학교 의과대학⁶ 내과학교실

Comparison on Endoscopic Hemoclip and Hemoclip Combination Therapy in Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding Patients Based on Clinical Practice Data: Is There Difference between Prospective Cohort Study and Randomized Study?

Su Hyun Lee, Jin Tae Jung¹, Dong Wook Lee¹, Chang Yoon Ha², Kyung Sik Park³, Si Hyung Lee⁴, Chang Heon Yang⁵, Youn Sun Park⁶, and Seong Woo Jeon

Departments of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu¹, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju², Keimyung University School of Medicine, Daegu³, Yeungnam University College of Medicine, Daegu⁴, Dongguk University School of Medicine, Gyeongju⁵, Soonchunhyang University College of Medicine, Gumi⁶, Korea

Background/Aims: Endoscopic hemoclip application is an effective and safe method of endoscopic hemostasis. We conducted a multicenter retrospective study on hemoclip and hemoclip combination therapy based on prospective cohort database in terms of hemostatic efficacy not in clinical trial but in real clinical practice.

Methods: Data on endoscopic hemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) were prospectively collected from February 2011 to December 2013. Among 1,584 patients with NVUGIB, 186 patients treated with hemoclip were enrolled in this study. Subjects were divided into three groups: Group 1 (n=62), hemoclip only; group 2 (n=88), hemoclip plus epinephrine injection; and group 3 (n=36), hemoclip and epinephrine injection plus other endoscopic hemostatic modalities. Primary outcomes included rebleeding, other therapeutic management, hospitalization period, fasting period and mortality. Secondary outcomes were bleeding associated mortality and overall mortality.

Results: Active bleeding and peptic ulcer bleeding were more common in group 3 than in group 1 and in group 2 ($p < 0.001$). However, primary outcomes (rebleeding, other management, morbidity, hospitalization period, fasting period and mortality) and secondary outcomes (bleeding associated mortality and total mortality) were not different among groups.

Conclusions: Combination therapy of epinephrine injection and other modalities with hemoclips did not show advantage over hemoclip alone in this prospective cohort study. However, there is a tendency to perform combination therapy in active bleeding which resulted in equivalent hemostatic success rate, and this reflects the role of combination therapy in clinical practice. (Korean J Gastroenterol 2015;66:85-91)

Key Words: Gastrointestinal hemorrhage; Endoscopic hemostasis

Received March 23, 2015. Revised June 16, 2015. Accepted July 13, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 전성우, 41404, 대구시 북구 호국로 807, 칠곡경북대학교병원 위암센터

Correspondence to: Seong Woo Jeon, Gastric Cancer Center, Kyungpook National University Medical Center, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea. Tel: +82-53-200-2602, Fax: +82-53-200-2027, E-mail: sw-jeon@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 론

상부위장관 출혈 시 내시경 지혈술은 초치료로 사용되어 왔으며, 현재까지 상부위장관 출혈의 다양한 지혈 방법에 대해 많은 발전이 있었다. 현재 임상에서 자주 응용되는 내시경 지혈술은 전기응고술(electrocoagulation), 국소 약물주사요법, 국소 분무요법 및 물리적 지혈요법(mechanical hemostasis)으로 크게 분류된다. 각각의 방법은 장단점을 가지고 있는데, 그 중 에피네프린 주입요법은 성공률이 높은 지혈법이나 주변 조직을 많이 손상시키고 장천공 등의 부작용이 발생할 수 있다. 지혈클리프(hemoclip) 적용 요법은 궤양성 출혈의 지혈에 있어 효과적으로, 몇몇 메타분석에서 주사요법보다 안전성 면에서나 효능적인 면에서 더 우월한 것으로 나타났다^{1,2} 주변 조직의 손상 없이 시행할 수 있는 지혈법이다. 하지만 출혈하는 혈관에 접근하는 것이 주사요법보다 어렵고 출혈이 지속되거나 피떡(blood clot)으로 인해 출혈 중인 혈관이 보이지 않는다면 시술하기 어렵다는 것이 단점이다.³ 이로 인해 에피네프린을 주입하여 출혈 중인 혈관을 육안으로 확인한 후 지혈클리프를 적용하는 방법을 임상에서 많이 택하고 있으나, 이렇게 두 가지 요법을 병합하는 것이 지혈클리프 단독으로 적용하는 지혈법에 비해 효과면에서 더 우월하다는 무작위 대조군 시험(randomized controlled trial) 결과는 아직 미미하다.³⁻⁵

소화성 궤양 출혈의 지혈에 대한 연구 중 지혈클리프 단독요법과 지혈클리프 병합요법을 비교한 몇 개의 연구가 있다. 이들 연구에서는 지혈클리프 단독요법과 병합요법의 효과비교 시 병합요법이 더 우월하다는 결과는 없었다.³⁻⁵ 하지만 임상연구의 결과는 항상 실제 임상 결과와 일치하지는 않는다.⁶⁻⁸ 즉 임상연구에서 지혈클리프 단독요법이 병합요법과 치료효과가 동일하다 하더라도 그 결과가 진료 현장에 그대로 적용되지는 않는다는 것이다.

이 연구는 지혈클리프를 이용한 비정맥류 상부위장관 출혈에서 내시경 지혈술을 비교한 전향적 관찰연구로, 진료현장에서 어떻게 지혈클리프 사용이 시행되고 있으며 그 치료성적이 어떠한지 살펴보고, 정맥류 출혈을 제외한 상부위장관 출혈에서 지혈클리프를 이용한 내시경 지혈술의 적용 특성 및 치료성적에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 계획 및 대상

대구와 경북 지방에서 7개, 경남 지방에서 1개의 2차 및 3차 병원이 참여하였다. 7개의 대구 경북 지방 병원 중 4개는 3차 수련병원, 3개는 비 3차 수련병원이었다고 경남 지방의 병원은 3차 수련병원이었다. 2011년 2월부터 2013년 12월까지 상부위장관 출혈을 주소로 내원하여 내시경 지혈술을 시행받은 환자의 자료를 전향적으로 수집하였다. 이 연구는 Clinical Research Information Service (cris.nih.go.kr/KCT0000514)에 등록하여 진행되었다.

토혈, 흑색변, 실신, 혈변, 상복부 통증, 호흡곤란, 어지러움, 의식 변화, 빈혈 등의 상부위장관 출혈이 의심되는 임상증상을 보이는 모든 환자는 응급실이나 외래를 통해 입원하였고, 내시경을 시행하였다. 이 중에서 내시경으로 상부위장관 출혈이 증명되고 내시경 지혈술 중 지혈클리프를 적용한 환자군을 등록시켰다.

제외 기준으로는 (1) 위식도 정맥류 또는 간문맥항진으로 인한 위병변 출혈, (2) 출혈병소가 명확하지 않은 출혈, (3) 내원 당시 혈소판 수 <50,000/mL, 프로트롬빈 시간 연장 >3초(정상범위 10-14초), (4) 데이터 누락으로 하였다. 최종적으로 186명이 등록되었다(Fig. 1).

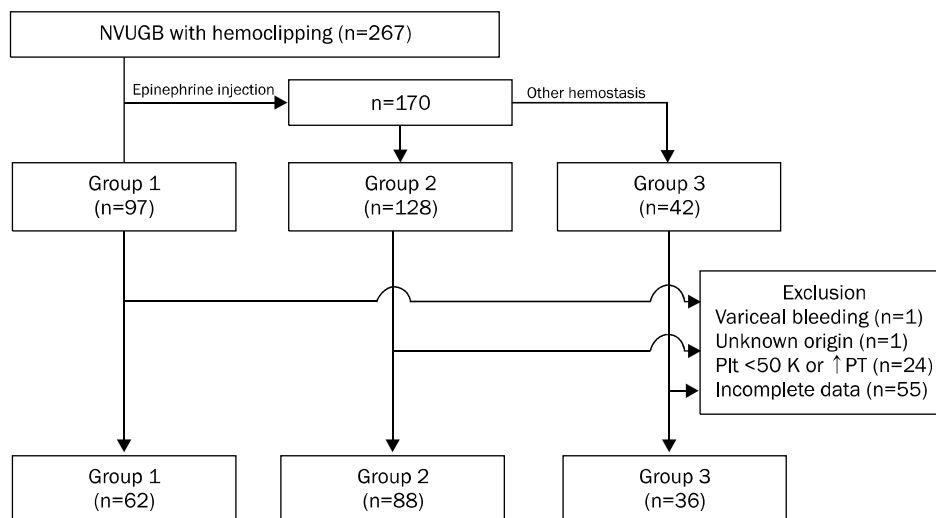


Fig. 1. Overall schema of patient enrollment. Group 1, treated by hemoclippping only; group 2, treated by hemoclippping plus epinephrine injection; group 3, treated by hemoclippping and epinephrine injection plus other endoscopic hemostatic modalities. NVUGIB, non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Plt, platelet.

2. 환자 및 그룹 분류

총 186명의 환자를 세 군으로 나뉘었다. 1군은 지혈클립만 단독 적용(n=62), 2군은 지혈클립과 에피네프린 국소주입요법을 병합(n=88), 3군은 지혈클립과 에피네프린 국소주입요법의 병합과 함께 다른 내시경 지혈술을 적용한 환자로 나누었다(n=36).

3. 자료 수집

내시경 시 보이는 출혈 양상은 Forrest 분류법에 따라 분류하였으며 이 중 Forrest Ia와 Ib를 현성 출혈로 분류하였다. 내원 당시 측정된 혈압도 확인하였으며 저혈량 쇼크는 평균 혈압 < 60 mmHg 및 맥박 > 100회/분으로 정의하였다. 1차 치료성적은 재출혈 여부, 내시경 지혈술 후 내시경 지혈술 외 추가적인 지혈술 시행 여부, 전체 입원기간 및 금식기간과 30일간의 이환율과 사망률로 하였으며, 2차 치료성적은 출혈 연관 사망률과 전체 사망률로 정하였다. 재출혈의 정의는 내시경 지혈술 후 토혈, 흑색변, 혈변 등의 증상이 재발하거나, 시술 후 회복 또는 상승된 혈색소 수치에서 2 g/dL 이상 감소가 보이는 경우, 또는 2차 내시경을 시행하였을 때 현성 출혈이 증명된 경우로 하였다. 또한, 이번 연구에서 재출혈은 위장관 출혈로 입원하여 초기 내시경 지혈술 후 30일 동안에 재발한 출혈로 제한하였다. 내시경 지혈술 외 추가 지혈술 시행 여부는 초기 내시경 지혈술 후 시술의 실패 또는 재출혈 등으로 인해 수술이나 혈관조영술을 통해 지혈을 시도한 경우로 정의

하였다. 또 Rockall score (RS)를 구해서 각 군 간의 예후를 측정하고 비교하였다. 내시경 성공 여부에 따른 치료성적을 비교하였으며 성공 및 실패의 기준은 내시경 지혈술 시행 시 시술자의 관점에서 1점에서 4점(1: perfect, 2: good, 3: moderate, 4: inadequate)으로 점수화하여, 분석 시 1, 2점은 성공으로 분류하였으며 3, 4점은 실패로 분류하였다.

4. 통계 분석

1군에서 3군의 분류는 지혈클립을 이용한 지혈술을 기본으로 하여 내시경 지혈술이 하나씩 추가가 되는 것으로, 순위적으로 구분되는 3가지 독립군으로 볼 수 있다. 각 군 간의 비교를 위해 종속변수가 연속변수(나이, 혈색소, 사용한 지혈클립의 수, 전체 입원기간, 금식기간)인 경우 일원배치 분산분석(one-way analysis)을 사용하였으며, 성별, 현성 출혈 유무와 같은 범주형 변수는 선형 대 선형 결합(linear by linear association) 분석법을 사용하여 결과를 도출하였다.

일원배치 분산분석법에서 유의성은 p값이 < 0.05일 경우로 하여, 세 군 중 두 군 또는 세 군 모두 평균이 같지 않음을 뜻하였다. 선형 대 선형 결합 분석법에서도 p값이 < 0.05일 때 유의한 경우로 하였다.

결 과

1. 인구학적 특성

각 군 간 기본 특성은 Table 1에 제시되어 있다. 각 군 간

Table 1. Patient Baseline Characteristics

	Group 1 (n=62)	Group 2 (n=88)	Group 3 (n=36)	p-value
Age (yr)	61.21±16.039	63.23±16.335	60.58±17.480	0.639
Sex (male)	50 (80.6)	70 (79.5)	28 (77.8)	0.738
Hemoglobin (g/dL)	9.752±3.0410	9.108±2.7630	8.117±2.9418	0.028
Number of clip	2.98±1.694	2.83±1.503	3.14±2.416	0.660
EGD finding				
Upper GI ulcer (GU+DU)	33 (53.2)	73 (83.3)	32 (88.9)	<0.001
Gastric ulcer	26 (41.9)	50 (56.8)	23 (63.9)	0.026
Duodenal ulcer	7 (11.3)	23 (26.1)	9 (25.0)	0.060
Mallory-Weiss tears	15 (24.2)	2 (2.3)	2 (5.6)	<0.001
Dieulafoy	12 (19.4)	11 (12.5)	0 (0)	0.006
Angiodysplasia	1 (1.6)	1 (1.1)	4 (2.2)	0.270
Gastric cancer	1 (1.6)	1 (1.1)	0 (0)	0.473
Hypo-volemic shock ^a	26 (41.9)	39 (44.3)	20 (55.6)	0.225
Active bleeding ^b	9 (14.5)	25 (28.4)	17 (47.2)	<0.001
Forrest IIa, IIb bleeding	31 (50.0)	49 (55.7)	14 (38.9)	0.538
Forrest IIc, III bleeding	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0.844
Endoscopic hemostatic success	62 (100)	85 (96.6)	35 (97.2)	0.270

Values are presented as mean±SD or n (%).

Group 1, treated by hemoclip only; group 2, treated by hemoclip plus epinephrine injection; group 3, treated by hemoclip and epinephrine injection plus other endoscopic hemostatic modalities.

EGD, endogastroduodenoscopy; GI, gastrointestinal; GU, gastric ulcer; DU, duodenal ulcer.

^aDefined mean blood pressure below < 90 mmHg or heart rate above > 100 beat/min; ^bwhich is Forrest Ia or Forrest Ib bleeding.

나이, 성별, 사용한 지혈클리프의 수는 통계적으로 유의하게 차이를 보이지 않았지만, 혈액색의 수치는 1군과 3군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.021$). 또한 저혈량 쇼크와 성공적 내시경 지혈술 달성 여부는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, 내원 후 처음 시행한 초기 내시경 소견에서 현성 출혈의 빈도는 통계적으로 유의하게 1군보다는 2군에서, 2군보다는 3군에서 더 증가하는 것으로 나타났다($p < 0.001$).

각 군 간 초기 내시경 소견에서 출혈의 원인 병소에 대해 살펴보면 십이지장궤양의 비율은 통계적으로 유의하지는 않았지만 1군보다는 2군이, 2군보다는 3군이 더 많은 경향을 보였으며, 위궤양은 통계적으로 유의하게 1군에서 3군으로 갈수록 많은 것으로 나타났다($p = 0.026$). 이와는 반대로 Malory-Weiss 증후군이나 Dieulafoy 병변은 3군보다는 2군에서, 2군보다는 1군에서 그 비율이 더 높았다(Table 1).

2. 각 군 간의 치료성적

각 군 간 치료성적의 비교 결과는 Table 2에 제시되어 있다. 재출혈은 1군에서 총 62명 중 7명(11.3%), 2군에서 총 88명 중 7명(8.0%), 3군에서 총 36명 중 4명(11.1%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.867$). 내시경 지혈술 외 추가 지혈술 시행 여부도 1군에서 3.2%, 2군에서 2.3%, 3군에서 11.1%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.115$). 평균 금식기간은 1군에서 93시간, 2군에서 89시간, 3군에서 95시간이었으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으며($p = 0.600$), 평균 전체 입원기간은 1군에서 161시

간, 2군에서 204시간, 3군에서 303시간으로 나왔으나 통계적으로 의미는 없었다($p = 0.164$). 30일간의 이환율과 사망률 또한 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며($p = 0.893$), 추가적으로 RS를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(pre-RS score: $p = 0.937$, full RS score: $p = 0.583$). 출혈 연관 사망률은 1군은 0%, 2군은 3.4%, 3군은 0%였으며($p = 0.733$), 전체 사망률 또한 각 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.626$).

3. 내시경 치료 성공 여부 및 양성자 펌프 억제제 사용 여부에 따른 분석

성공적인 내시경 지혈술 달성 여부에 따라 성공군과 실패군으로 나누어 치료성적을 비교하면, 실패군에서 초기 내시경 지혈술 후 수술이나 혈관조영술을 통한 지혈술 등의 방법으로 지혈을 시도한 경우가 유의하게 많았지만, 그 외의 치료성적은 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Full-RS가 3점 이상인 고위험군만 따로 분류하여 각 군에서 양성자 펌프 억제제 사용의 차이가 있는지 비교하였다. 1군에서 57명 중 3명, 2군에서 82명 중 1명을 제외한 모든 환자에서 양성자 펌프 억제제를 사용하였으며, 특히 내시경 지혈술 후 양성자 펌프 억제제를 사용한 환자의 비율은 1군은 49.1%, 2군은 50.0%, 3군은 40.0%였다. 하지만 각 군 간 통계적 차이는 보이지 않았다($p = 0.233$) (Table 4).

Table 2. Outcomes according to the Group

	Group 1 (n=62)	Group 2 (n=88)	Group 3 (n=36)	p-value
Primary outcome				
Rebleeding ^a	7 (11.3)	7 (8.0)	4 (11.1)	0.867
Other management ^b	2 (3.2)	2 (2.3)	5 (11.1)	0.115
Morbidity and mortality	3 (4.8)	8 (9.1)	1 (2.8)	0.893
Rockall score (RS)				
Pre-RS ^c	2.29±1.653	2.33±1.700	2.42±1.645	0.937
Full-RS ^d	4.92±2.043	5.20±1.913	5.28±1.750	0.583
Non per oral time (hr)	93.19	88.71	94.83	0.600
Admission time (hr)	161.44	204.17	303.90	0.164
Secondary outcome				
Bleeding associated mortality	0 (0)	3 (3.4)	0 (0)	0.733
Overall mortality	1 (1.6)	4 (4.5)	6 (3.2)	0.626

Values are presented as mean±SD or n (%).

Group 1, treated by hemoclipping only; group 2, treated by hemoclipping plus epinephrine injection; group 3, treated by hemoclipping and epinephrine injection plus other endoscopic hemostatic modalities.

^aDefined that recurrent bleeding is occur within 30 days after initial endoscopic hemostasis.

^bThe case that performing angioembolization or operation due to failure of endoscopic hemostasis.

^cCalculated without endoscopic finding, for each case was based on points assigned for 3 clinical variables: patient age at presentation, shock status based on initial heart rate and systolic pressure, and presence of comorbid disease.

^dCalculated for each case based on points assigned for each of 3 aforementioned clinical variables plus 2 endoscopic variables: the endoscopic diagnosis and stigmata of recent hemorrhage based on the initial endoscopic examination.

Table 3. Outcomes according to Endoscopic Hemostasis Success or Fail

	Endoscopic hemostasis success	Endoscopic hemostasis fail	p-value
Primary outcome			
Rebleeding	17 (9.3)	1 (25.0)	0.337
Mortality	11 (6.0)	1 (25.0)	0.236
Secondary outcome			
Bleeding associated mortality	2 (1.1)	1 (33.3)	0.063
Overall mortality	5 (2.7)	1 (25.0)	0.124

Values are presented as n (%).

고 찰

비정맥류 상부위장관 출혈 시 출혈 병소의 모양에 따라 알맞은 내시경 지혈술을 선택해야 하며, 지속적인 출혈 또는 재출혈의 위험도 및 과거력 여부도 염두에 두어야 한다.⁹ 실제 임상에서는 내시경 지혈술의 병합요법을 단독요법보다 선호하는데, 병합요법 선택 시 서로 다른 기전으로 인한 지혈의 상승효과를 기대할 수 있기 때문이다.⁹

이번 연구의 결과를 요약하면 각 군 간 기본 특성을 비교한 결과 출혈 병소는 3군에서 1군으로 갈수록 Mallory-Weiss 증후군과 Dieulafoy 병변으로 인한 출혈이 많았으며 1군에서 3군으로 갈수록 궤양으로 인한 상부위장관 출혈이 많았다. 또한 출혈 양상은 3군으로 갈수록 Forrest Ia와 Ib인 현성 출혈이 많은 것으로 나와, 현성 출혈이면서 궤양으로 인한 출혈일 경우 지혈클리프 단독지혈술보다는 내시경 복합지혈술을 선택하는 것을 알 수 있었다. 하지만, 내시경 복합지혈술은 지혈클리프 단독법과 비교 시 치료성적에서 차이를 보이지 않았다. 즉, 1군에서 3군으로 갈수록 지혈이 어려운 병변이 많음에도 불구하고 각 군 간 치료성적에 차이가 없는 것을 보면, 현재까지 나온 연구의 결과와 달리 내시경 복합지혈술을 선택할 때 지혈이 상대적으로 어려운 병변에서 치료성적이 좋아지는 것으로 해석할 수 있다. 따라서, 내시경 복합지혈술이 임상에서는 여전히 단독 지혈법보다는 효과적일 수 있다는 것을 반영하는 결과이다. 그러나, 여기에는 다양한 비뚤림이 작용할 수 있다. 그 중 가장 중요하게 고려해봐야 할 인자가 양성자 펌프 억제제의 사용이다. 비정맥류 상부위장관 출혈에서 성공적 내시경 지혈술 후 양성자 펌프 억제제 사용이 고위험군 환자에서 재출혈과 사망률을 모두 감소시킬 수 있다는 임상 지침이 존재하는 만큼, 양성자 펌프 억제제는 상부위장관 출혈에서 지혈 효과가 매우 우수하다.¹⁰ 하지만, 이 연구의 분석에서 각 군 간 양성자 펌프 억제제의 사용에서는 통계적 차이를 보이지 않았다. 따라서, 이 연구에서는 양성자 펌프 억제제 사용 여부가 연구의 해석에 비뚤림 인자로 작용할 가능성은 미미할 것

Table 4. Use of Proton Pump Inhibitor (PPI) according to the Group of High Risk

	Group 1 (n=57)	Group 2 (n=82)	Group 3 (n=35)	p-value
Use of PPI (pre or post)	54 (94.7)	81 (98.8)	35 (100)	0.079
Use of pre-PPI ^a	49 (86.0)	77 (93.9)	32 (91.4)	0.277
Use of post-PPI ^b	28 (49.1)	41 (50.0)	14 (40.0)	0.459

Values are presented as n (%).

Group 1, treated by hemoclippping only; group 2, treated by hemoclippping plus epinephrine injection; group 3, treated by hemoclippping and epinephrine injection plus other endoscopic hemostatic modalities.

^aDefined as using of PPI before endoscopic hemostasis; ^bdefined as using of PPI after endoscopic hemostasis.

으로 생각한다.

지금까지 어떤 내시경 지혈술이 더 우월한지 비교한 많은 연구들이 있었다.^{3-5,11,12} 국소 약물주입요법 또는 지혈클리프 적용요법 중 어느 것이 더 우월한가에 대한 의견은 연구마다 달랐으나,³⁻⁵ 국소 약물주입요법과 병합요법을 비교한 연구에서는 대부분 국소 약물주입요법 단독보다는 병합요법이 더 우월하다고 보고하였다.^{11,12} 하지만 지혈클리프 단독요법과 병합요법의 치료성적을 비교했을 때 통계적으로 의미 있게 우월성을 증명한 연구는 없었으며, 다만 임상지침으로 제시한 자료에서 지혈클리프 적용요법이 효율적인 지혈술이라는 결론이 전부였다.¹³ 오히려 동일 저자가 발표한 메타분석 연구에서는 지혈클리프 적용요법과 국소 약물주입요법의 치료성적을 비교했을 때 지혈클리프가 재출혈만을 낮출 수 있었으며 추가적인 수술 시행 여부나 사망률의 차이를 보이지 않았고, 지혈클리프와 지혈클리프 및 국소 약물주입요법을 병합한 요법의 치료성적을 비교했을 때는 재출혈, 추가적 수술 시행 여부, 그리고 사망률 모두 차이가 없어 지혈클리프 단독의 지혈효과가 우월하지 않은 것으로 나왔다.¹⁴ 하지만 실제 임상 현장을 기반으로 한 이번 관찰연구의 결과를 볼 때 이전까지의 무작위 대조군 연구와 다르게 여러 지혈술의 병합요법이 좀 더 효과적이라는 것을 뒷받침하는 증거가 될 수 있다. 더불어 이전 여러 메타분석 연구를 참조할 때 국소 약물주입요법과 다른 지혈술을 비교한 연구는 많은 반면, 지혈클리프를 이용한 지혈술의 비교 자료는 그 수가 적은 편이고 결과도 연구마다 차이가 있어 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.^{2,14-16}

RS는 상부위장관 출혈에서 사망률을 예측하기 위해 고안한 것으로,¹⁷ pre-RS는 3가지의 임상적 변수로만 구성되어 있으며, full-RS는 임상적 변수와 함께 두 가지의 내시경 소견이 포함되어 있다.¹⁸ 이번 연구에서 RS를 각 군 간 비교하였으며, pre-RS와 full-RS 모두 각 군 간 통계적 차이를 보이지 않았지만, 3군으로 갈수록 높은 경향을 보였다. Full-RS에는 내시경

조건이 들어가 있어 예후를 예측하지만, 활동성 출혈이 3군에서 많음에도 불구하고 점수에는 차이가 없었다. 또한 각 군 간에 사망률에도 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이는 지혈의 성공이 사망률에 영향을 줄 수 있으므로 임상에서는 여러 가지 지혈법을 복합적으로 적용하는 것이 좀 더 효율적임을 시사한다고 볼 수 있다.

이번 연구는 실제 임상에서 이루어지는 내시경 지혈술을 객관적으로 해석한 자료로서, 이를 통해 임상에서 어떻게 지혈술이 이루어지는지와 그에 따른 치료성적을 객관적으로 해석할 수 있었다. 그리고 궤양성 출혈에 국한된 출혈병소뿐만 아니라 정맥류 출혈을 제외한 모든 출혈병변을 연구대상으로 다루었다는 것도 그 강점이라 하겠다.

이 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 먼저 무작위 대조군 연구가 아닌 다기관 관찰연구로 시술자 및 기관에 따라서 치료의 선택에 편견이 있을 수 있다. 하지만, 특정 지역의 상부위장관 출혈 환자를 일정 기간 동안 전향적으로 수집하여 분석한 것으로, 무작위 대조군 연구만큼의 가치를 가진다고 볼 수 있다. 둘째는 비정맥류 상부위장관 출혈의 총 환자수는 많지만 정작 지혈클리프를 시도한 경우의 수가 적어 정확한 비교가 어렵다는 것이다. 1군에서 3군으로 갈수록 현성 출혈이 많음에도 치료성적의 차이가 없으므로 복합지혈이 더 우월하다는 해석에 이견이 있을 수 있다. 이에 현성 출혈 정도에 따른 소집단 간 분석을 하려 하였으나 통계적으로 의의를 찾기에는 환자수가 매우 적었다. 앞으로 현성 출혈이 있는 환자를 더 수집하여 이러한 분석을 한다면 좀 더 의미 있는 결과를 도출할 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

목적: 내시경클리프지혈술은 비정맥류 상부위장관 출혈에서 효과적이며 안전한 방법으로 사용되고 있으며, 복합지혈술과의 비교에서도 동등한 효과를 가지는 것으로 알려져 왔다. 이 연구는 전향적 코호트데이터를 기반으로 복합지혈술과 클립단독지혈술의 효과를 비교하기 위한 것이다.

대상 및 방법: 2011년 2월부터 2013년 12월까지 전향적으로 비정맥류 상부위장관 출혈 환자를 등록하였으며, 이들 1,584명의 환자 중 지혈클리프를 사용하여 치료한 186명에 대해서 분석하였다. 환자군은 각각 1군: 지혈클리프만 단독 적용($n=62$), 2군: 지혈클리프와 에피네프린 국소주입요법을 병합($n=88$), 3군: 지혈클리프와 에피네프린 국소주입요법의 병합과 함께 다른 내시경 지혈술을 적용한 군($n=36$)으로 나누었다. 일차유효성평가는 재출혈, 내시경 외 다른 지혈술 시행, 입원기간, 금식기간 및 사망률로 하였으며, 이차유효성평가는 출혈연관성 사망률과 전체사망률로 하였다.

결과: 1군에서 3군으로 갈수록 궤양으로 인한 상부위장관 출혈 및 활동성 출혈이 많았다($p<0.001$). 지혈클리프를 포함한 내시경 복합지혈술을 시행한 3군과 지혈클리프 단독요법을 시행한 1군 및 2군과 비교 시 치료성적에서 차이를 보이지 않았으며, 세 군 간의 일차 및 이차유효성평가 변수들은 차이를 보이지 않았다.

결론: 이 연구는 활동성 출혈을 보이는 위장관 병소에서 내시경 의사들은 지혈클리프를 포함한 내시경 복합지혈술을 선호한다는 것을 보여주고 있으며, 3가지 이상의 내시경 지혈술의 병합요법이 무작위 대조군 연구와는 다르게 임상에서는 좀 더 강력한 지혈술임을 반영한다.

색인단어: 위장 출혈; 내시경 지혈술

REFERENCES

1. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute non-variceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008;68:339-351.
2. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-1373.
3. Gevers AM, De Goede E, Simoons M, Hiele M, Rutgeerts P. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2002;55:466-469.
4. Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H, et al. Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2198-2202.
5. Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:13-18.
6. Hahn OM, Schilsky RL. Randomized controlled trials and comparative effectiveness research. *J Clin Oncol* 2012;30:4194-4201.
7. Brass EP. The gap between clinical trials and clinical practice: the use of pragmatic clinical trials to inform regulatory decision making. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:351-355.
8. Davidson MH. Differences between clinical trial efficacy and real-world effectiveness. *Am J Manag Care* 2006;12(15 Suppl):S405-S411.
9. Chung IK. How can we maximize skills for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: injection, clipping, burning, or others? *Clin Endosc* 2012;45:230-234.
10. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International

consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.

11. Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2004;60:173-179.
12. Lo CC, Hsu PI, Lo GH, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006;63:767-773.
13. Barkun A, Bardou M, Marshall JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-857.
14. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-799.
15. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47; quiz 1-2.
16. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-289; quiz 469.
17. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-321.
18. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med* 2007;25:774-779.