

ORIGINAL ARTICLE

혈괴가 부착된 소화성 궤양 출혈 환자에서 내시경 지혈 치료와 양성자 펌프 억제 약물치료의 효과 비교: 다기관 전향적 관찰상 코호트 연구

김시혜, 정진태, 권중구, 김은영, 이동욱, 전성우¹, 박경식², 이시형³, 박정배⁴, 하창윤⁵, 박윤선⁶; 대구-경북 소화기연구회

대구가톨릭대학교 의과대학, 경북대학교 의학전문대학원¹, 계명대학교 의과대학², 영남대학교 의과대학³, 동국대학교 의과대학⁴, 경상대학교병원⁵, 순천향대학교 구미병원⁶ 내과학교실

Comparison between Endoscopic Therapy and Medical Therapy in Peptic Ulcer Patients with Adherent Clot: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study

Si Hye Kim, Jin Tae Jung, Joong Goo Kwon, Eun Young Kim, Dong Wook Lee, Seong Woo Jeon¹, Kyung Sik Park², Si Hyung Lee³, Jeong Bae Park⁴, Chang Yoon Ha⁵, and Youn Sun Park⁶; Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group (DGSG)

Departments of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu¹, Keimyung University School of Medicine, Daegu², Yeungnam University College of Medicine, Daegu³, Dongguk University School of Medicine, Gyeongju⁴, Gyeongsang National University Hospital, Jinju⁵, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Gumi⁶, Korea

Background/Aims: The optimal management of bleeding peptic ulcer with adherent clot remains controversial. The purpose of this study was to compare clinical outcome between endoscopic therapy and medical therapy. We also evaluated the risk factors of rebleeding in Forrest type IIB peptic ulcer.

Methods: Upper gastrointestinal (UGI) bleeding registry data from 8 hospitals in Korea between February 2011 and December 2013 were reviewed and categorized according to the Forrest classification. Patients with acute UGI bleeding from peptic ulcer with adherent clots were enrolled.

Results: Among a total of 1,101 patients diagnosed with peptic ulcer bleeding, 126 bleedings (11.4%) were classified as Forrest type IIB. Of the 126 patients with adherent clots, 84 (66.7%) received endoscopic therapy and 42 (33.3%) were managed with medical therapy alone. The baseline characteristics of patients in two groups were similar except for higher Glasgow Blatchford Score and pre-endoscopic Rockall score in medical therapy group. Bleeding related mortality (1.2% vs. 10%; $p=0.018$) and all cause mortality (3.7% vs. 20.0%; $p=0.005$) were significantly lower in the endoscopic therapy group. However, there was no difference between endoscopic therapy and medical therapy regarding rebleeding (7.1% vs. 9.5%; $p=0.641$). In multivariate analysis, independent risk factors of rebleeding were previous medication with aspirin and/or NSAID (OR, 13.1; $p=0.025$).

Conclusions: In patients with Forrest type IIB peptic ulcer bleeding, endoscopic therapy was associated with a significant reduction in bleeding related mortality and all cause mortality compared with medical therapy alone. Important risk factor of rebleeding was use of aspirin and/or NSAID. (Korean J Gastroenterol 2015;66:98-105)

Key Words: Peptic ulcer; Bleeding; Mortality; Risk factors

Received June 30, 2015. Revised July 10, 2015. Accepted July 17, 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: 정진태, 42472, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Jin Tae Jung, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea. Tel: +82-53-650-4217, Fax: +82-53-656-3281, E-mail: jungjt@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서론

급성 상부위장관 출혈의 발생률은 연간 인구 100,000명당 48-160건이며¹ 소화성 궤양은 상부위장관 출혈의 가장 흔한 원인으로 약 36%를 차지하고 있다.² 헬리코박터 파일로리 제균치료 및 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI) 사용에 의해 소화성 궤양의 발생률이 감소했다는 보고가 있으나,³ 한 국내 보고에 의하면 소화성 궤양의 발생률이 1995년에 18.0%, 2000년에 19.1%, 2005년에 20.2%인 것으로 나타났으며, 특히 위궤양의 경우 각각 9.6%, 10.5%, 12%로 오히려 증가 추세를 보였다.⁴ 또한 고령의 인구가 증가하고 아스피린, 항혈소판제 및 비스테로이드 소염제 사용 증가 등으로 인해 출혈성 소화성 궤양의 사망률 자체는 큰 변화가 없는 상태이다.⁵

소화성 궤양의 치료 경과에는 합병증 유무에 따라 달라지게 되는데, 출혈이나 천공, 협착 등의 합병증을 동반한 궤양은 약물 치료와 동반하여 내시경 치료나 외과 수술을 필요로 하며, 합병증이 없는 비출혈 궤양은 PPI를 기반으로 약물 치료를 하게 된다. 출혈성 궤양의 내시경 소견은 일반적으로 Forrest 분류⁶에 근거해서 기술하는데, 궤양의 형태학적 특성은 재출혈의 위험도를 예측하여 내시경 치료가 필요한지 결정하는 데 유용하다.⁷ 내시경 소견에서 분출성 출혈(Forrest IA), 삼출성 출혈(IIb), 비출혈 혈관노출(IIa)인 경우, 재출혈 가능성이 50% 이상이므로⁸ 내시경 치료가 필요하다. 반면 편평한 궤양저에 적색 또는 흑색의 점이 있는 궤양(IIc)이나 깨끗한 궤양저를 가진 궤양(III)인 경우에는 내시경 치료가 필요없다. 그러나 혈괴가 부착된 궤양(IIb)인 경우의 적절한 치료 방향에 대해서는 아직 논란이 있다.⁹

이에 이번 연구에서는 출혈성 궤양으로 내원한 환자를 대상으로 Forrest IIB 궤양 병변에서 내시경 지혈술 및 PPI의 병합치료와 PPI 단독치료에 대한 임상 결과를 비교하였으며, 재출혈을 예측할 수 있는 위험인자에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 계획 및 대상

2011년 2월부터 2013년 12월까지 혈괴가 부착된 소화성 궤양 출혈 환자를 대상으로 진행하였으며, 다기관 전향적 관찰상 코호트 연구를 시행하였다. 이 연구는 대구, 경북의 7개 병원 및 경남의 1개 병원이 참여했으며, Clinical Research Information Service (cris.nih.go.kr/KCT0000514)에 등록된 상부위장관 출혈 환자 데이터를 사용했다.

토혈, 흑색변, 혈변, 상복부 통증, 현기증, 빈혈, 실신, 호흡 곤란, 의식저하, 잠혈 소화관 출혈 등의 상부위장관 출혈을 시사하는 임상 증상으로 내원한 환자를 대상으로 내시경을 시

행하였다.

제외기준으로는 (1) 내시경에서 출혈병소가 확인되지 않는 경우, (2) 출혈 병소가 하부위장관인 경우, (3) 이물질로 인한 출혈, (4) 식도, 위정맥류 출혈, (5) 식도암, 위암, 림프종, 전이암 등 악성종양 관련 출혈, (6) 내원 당시 혈소판 감소증(<50,000/mL), (7) 내원 당시 프로트롬빈 시간 연장 >3초, (8) 데이터 누락으로 하였다.

이렇게 하여 연구기간 동안 총 1,984명의 위장관 출혈이 의심되는 환자가 내원하였고, 이 중 상부위장관 출혈군 병소가 확인된 환자는 1,831명, 양성 소화성 궤양 출혈 환자는 1,101명이었고, 궤양저에 혈괴가 부착되어 있는 Forrest IIB 궤양을 보인 환자군은 126명이었다(Fig. 1).

2. 자료 수집

모든 환자에서 성별, 나이, 궤양 과거력, 약제 복용력, 흡연력, 알코올 섭취력, 활력징후, 임상 양상, 혈액검사 소견, 내시경 시행 시점, 수혈량, 내시경 소견, 헬리코박터 감염 여부를 조사하였고, 내시경 치료 내용, 재출혈 여부 및 내시경 치료 실패 시에 혈관색전술, 수술 여부를 확인하였다. 혈괴의 부착은 5분 이상, 200 mL 이상의 물로 세척한 경우에도 남아있는 경우로 정의하였다. 재출혈은 임상적으로 토혈이 발생했거나 지속적인 흑색변 또는 혈변이 있는 경우, 시술 후 회복, 또는 상승된 혈색소 수치에서 2 g/dL 이상 감소한 경우, 활력징후 안정화 후 발생하는 빈맥(맥박 ≥ 110 회/분) 또는 저혈압(수축기 혈압 <90 mmHg)이 있는 경우 등 임상적 출혈의 소견이 있고, 재시행한 추적 내시경 검사에서 재출혈의 증거가 관찰되는 경우로 정의하였고, 초기 내시경 시행 후 30일 이내 재발한 출혈로 제한하였다.

3. 통계 분석

통계자료 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 two sample t 검정, chi-square 검정, 이분형 로지스틱 회귀분석(binary logistic regression)을 사용하였다. 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판단하였다.

결과

1. 대상 환자의 특징

혈괴가 부착된 소화성 궤양이 관찰된 환자는 126명으로, 이 중 84명(66.7%)의 환자가 내시경 지혈술을 시행하였고, 42명(33.3%)은 내시경 지혈술 없이 PPI를 포함한 약물 치료만 하였다.

두 군 간의 성별, 나이, 이전의 소화성 궤양 병력, 과거 약물

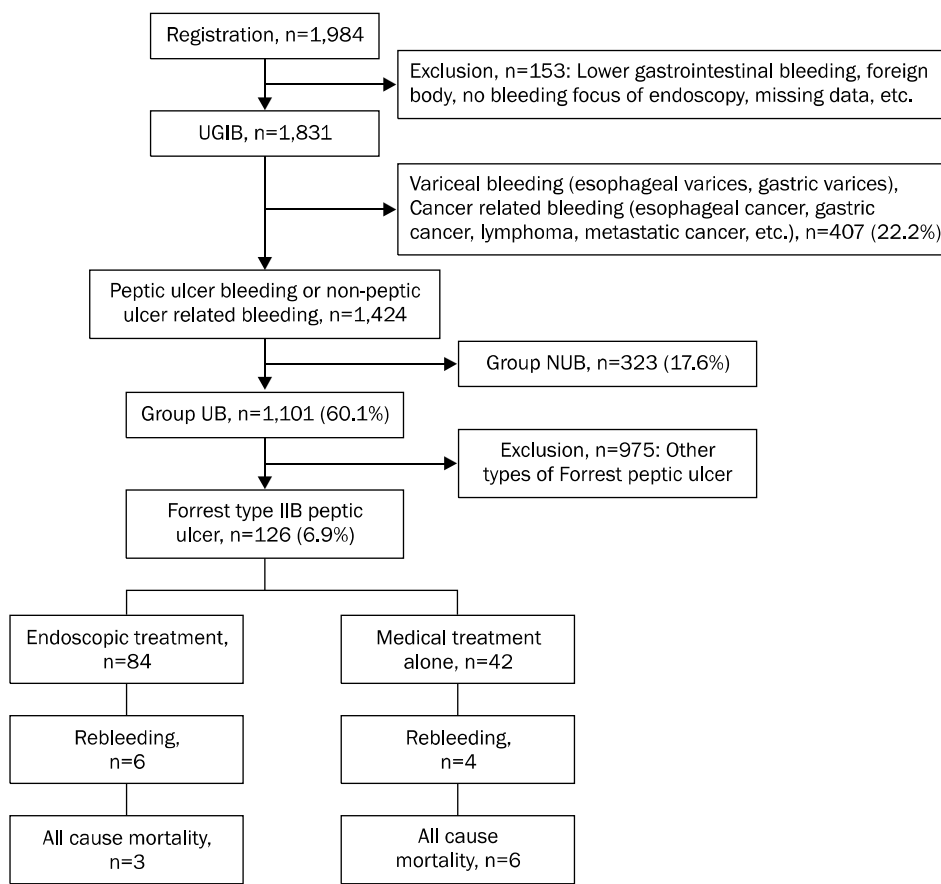


Fig. 1. Study flow showing the causes of upper gastrointestinal bleeding. The numbers in parentheses are the proportions of each group relating to patients with upper gastrointestinal bleeding (UGIB). GI, gastrointestinal; NUB, non-peptic ulcer related bleeding; UB, peptic ulcer bleeding.

복용력(아스피린, 비스테로이드성 소염제, 항응고제), 최근 PPI 복용력, 기저질환, 혈액검사(혈색소, 혈소판, 프로트롬빈 시간), 내원 당시 활력징후(혈압 및 맥박), 소화성 궤양의 위치, 헬리코박터 감염 여부, full Rockall score에서 유의한 차이는 없었다. 단, Glasgow Blatchford score, pre-endoscopic Rockall score는 약물 치료군에서 유의하게 높았다(Table 1).

2. 내시경 지혈술과 PPI 단독 투여군의 비교

PPI는 두 군 모두에서 판토프라졸 40 mg을 하루 2회 수액과 혼합하여 3일간 정주했으며, 이후 경구약제로 변경하였다. 초기 지혈률은 내시경 치료군에서 92.9% (78/84), 약물 치료군에서 90.5% (38/42)였다.

출혈 연관 사망은 내시경 치료군에서 1예(1.2%)로 재출혈 시에 추적내시경검사 및 지혈술을 다시 시행하였으나 저혈량성 쇼크로 사망하였다. 약물 치료군에서는 3예(7.1%)로 나타났는데, 이 중 2예는 흑색변, 혈색소 저하, 저혈압 등 재출혈을 시사하는 임상 소견을 보였으나 고령, 기저질환 및 전신상태 악화를 이유로 추적내시경검사를 거부한 채로 사망하였다. 나머지 1예는 추적내시경 시행 도중 저혈량성 쇼크로 인한 생체징후 불안정 및 심부전과 연관된 급성 호흡악화를 보여 병변 확인한 후 내시경을 회수할 수밖에 없었다.

출혈 비연관 사망은 내시경 치료군에서 2예(2.4%)로 각각 심부전 및 부정맥으로 사망하였고, 약물 치료군에서 3예(7.1%)로 간기능 부전 1예, 패혈성 쇼크 2예를 보였다.

전체 사망은 내시경 치료군에서 3예(3.6%), 약물 치료군에서 6예(14.2%)로, 출혈 연관 사망률, 출혈 비연관 사망률, 전체사망률 모두 약물 치료군에서 유의하게 높게 나타났다(Table 2).

치료 이후 기저질환의 악화는 내시경 치료군에서 3예(3.6%), 약물 치료군에서 5예(11.9%)로 두 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2).

재출혈은 내시경 치료군에서 6예(7.1%)였는데 모두 추적내시경 및 지혈술을 다시 시행하였다. 이 중 1예는 사망하였고(출혈 연관 사망), 나머지 5예는 성공적으로 지혈이 되어 특이 합병증 없이 퇴원하였다. 약물 치료군에서 재출혈은 4예(9.5%)였는데, 이 중 3예는 사망하였고(출혈 연관 사망), 1예는 혈관조영술 및 색전술을 시행하여 성공적으로 지혈이 되었다. 수술한 예는 관찰되지 않았다. 재출혈률은 약물 치료군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 재출혈의 예측인자

연구기간 동안 10예(7.9%)에서 재출혈이 있었으며, 아스피

Table 1. Baseline Characteristics of 126 Patients

Variable	Endoscopic therapy (n=84)	Medical therapy (n=42)	p-value
Age (yr)	64±15	68±15	NS
Sex (male:female)	63:21	29:13	NS
Previous peptic ulcer history			NS
None	75 (89.3)	36 (85.7)	
Gastric ulcer	9 (10.7)	4 (9.5)	
Duodenal ulcer	0 (0)	2 (4.8)	
Previous aspirin and/or NSAID history			NS
None	58 (69.1)	31 (73.8)	
Yes	26 (31.0)	11 (26.2)	
Previous warfarin and/or LMWH history			NS
None	80 (95.2)	42 (100)	
Yes	4 (4.8)	0 (0)	
Recent PPI medication history			NS
None	77 (91.7)	35 (83.3)	
Yes	7 (8.3)	7 (16.7)	
Hemoglobin <8 g/dL			NS
None	49 (58.3)	24 (57.1)	
Yes	35 (41.7)	18 (42.9)	
Platelet <150,000/mm ³			NS
None	72 (85.7)	37 (88.1)	
Yes	12 (14.3)	5 (11.9)	
Prothrombin time (sec)			NS
≤15	73 (86.9)	35 (83.3)	
>15	11 (13.1)	7 (16.8)	
Systolic blood pressure <90 mmHg			NS
None	11 (13.1)	5 (11.9)	
Yes	73 (86.9)	37 (88.1)	
Heart rate ≥110 beats/min			NS
None	72 (85.7)	37 (88.1)	
Yes	12 (14.3)	5 (11.9)	
Endoscopic findings			NS
Gastric ulcer	66 (78.6)	33 (78.6)	
Duodenal ulcer	18 (21.4)	9 (21.4)	
<i>Helicobacter pylori</i> infection			NS
None	37 (61.7)	13 (54.17)	
Yes	23 (38.3)	11 (45.83)	
Glasgow Blatchford score ^a	12 (1-20)	13 (0-17)	0.004
Pre-endoscopic Rockall score ^b	1 (0-7)	3 (0-10)	0.006
Full Rockall score ^c	4.5 (0-10)	6 (1-10)	NS

Values are presented as mean±SD, n only, n (%), or median (range).

LMWH, low molecular weight heparin; PPI, proton pump inhibitor.

^aCalculated with admission risk marker: blood urea nitrogen (0, 2, 3, 4, 6 points), hemoglobin value (0, 1, 3, 6 points for men and 0, 1, 6 points for women), systolic blood pressure (0 to 3 points) and other markers such as pulse rate (0 to 1 point), presentation with melena (1 point), presentation with syncope (2 points), hepatic disease (2 points), cardiac failure (2 points).

^bCalculated with clinical criteria: age (0 to 2 points), shock (0 to 2 points) and comorbidity (0 to 3 points).

^cCalculated with clinical criteria score plus additional points for endoscopic diagnosis (0 to 2 points) and endoscopic stigmata of recent hemorrhage (0 to 2 points).

린, 또는 비스테로이드성 소염제 복용력이 있는 경우 유의하게 재출혈이 많았다(40% vs. 60%, $p=0.027$). 또한 full Rockall score와 pre-endoscopic Rockall score도 재출혈군에서 높은 경향을 보였다. 그 외 나이, 성별, 궤양 과거력, 항응고제 복용력, 초기 혈액검사, 초기 활력징후, 궤양의 위치, Glasgow Blatchford score 등에 따른 재출혈 발생의 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

다변량 분석에서는 아스피린, 또는 비스테로이드성 소염제 복용력이 있는 경우만이 재출혈의 독립적인 예측인자로 나타났다(Table 4).

고 찰

상부위장관 출혈은 소화성 궤양의 가장 흔한 합병증으로

Table 2. Comparison on Outcomes between Endoscopic Therapy and Medical Therapy

Variable	Endoscopic therapy (n=84)	Medical therapy (n=42)	p-value
Rebleeding	6 (7.1)	4 (9.5)	NS
Aggravation of comorbidity ^a	3 (3.6)	5 (11.9)	NS
Mortality			
Bleeding related mortality	1 (1.2)	3 (7.1)	0.018
Non bleeding related mortality	2 (2.4)	3 (7.1)	
All cause mortality	3 (3.6)	6 (14.3)	0.005

Values are presented as n (%).

^aIschemic heart disease, metastatic malignancy, peripheral vascular disease, chronic renal failure, congestive heart failure, cerebrovascular accident, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation/atrial flutter, hepatic disease.

Table 3. Univariate Analysis of Risk Factors for Rebleeding

Variable	Rebleeding		p-value
	None (n=116)	Yes (n=10)	
Age (yr)			NS
<60	40 (34.5)	3 (30)	
≥60	76 (65.5)	7 (70)	
Sex (male:female)	85:31	7:3	NS
Previous peptic ulcer history			NS
None	102 (88.0)	9 (90)	
Gastric ulcer	12 (10.3)	1 (10)	
Duodenal ulcer	2 (1.7)	0 (0)	
Previous aspirin and/or NSAID history			0.027
None	85 (73.3)	4 (40)	
Yes	31 (26.7)	6 (60)	
Previous warfarin and/or LMWH history			NS
None	113 (97.4)	9 (90)	
Yes	3 (2.6)	1 (10)	
Hemoglobin <8 g/dL			NS
None	68 (58.6)	5 (50)	
Yes	48 (41.4)	5 (50)	
Systolic blood pressure <90 mmHg			NS
None	13 (11.2)	3 (30)	
Yes	103 (88.8)	7 (70)	
Endoscopic findings			NS
Gastric ulcer	91 (78.5)	8 (80)	
Duodenal ulcer	25 (21.6)	2 (20)	
Transfusion pint	2.4±2.37	5.4±3.60	0.027
Glasgow Blatchford score	12 (0-17)	13.5 (4-20)	NS
Pre-endoscopic Rockall score	2 (0-10)	3.5 (2-6)	0.011
Full Rockall score	5 (0-10)	6.5 (5-9)	0.009

Values are presented as n (%), n only, mean±SD, or median (range).

LMWH, low molecular weight heparin.

Table 4. Multivariate Analysis of Risk Factors for Rebleeding

Variable	OR (95% CI for OR)	p-value
Previous aspirin and/or NSAID history		
None	1	-
Yes	13.1 (1.4-124.2)	0.025
Pre-endoscopic Rockall score	2.3 (0.7-7.5)	NS
Full Rockall score	1.6 (0.4-5.6)	NS

조기에 적절한 치료를 하는 것이 예후에 중요하다. 혈괴가 부착된 소화성 궤양은 임상에서 흔히 접할 수 있는데, 1,420개의 Forrest IIB 출혈성 궤양을 조사한 메타분석에서 유병률은 17%이고, 이 중 약물 치료군의 재출혈률은 22%라고 하였다.⁹ 일부 연구에서는 약물 치료군의 재출혈률을 8%로 보고하고 있으나, 이는 대상 집단의 연령대가 낮고 저위험군 환자가 포함되었기 때문일 가능성이 있으며,¹⁰ 다른 연구에서는 약물 치

로 후 재출혈률을 25-35%까지 보고하였다.^{11,12}

Forrest IIB 궤양의 적절한 치료방법에 대해서는 논란이 있는 실정이다. 미국, 아시아, 유럽의 240명의 환자를 대상으로 진행된 메타분석에서는 내시경 치료군이 약물 치료군보다 재출혈률이 낮다고 하였으나,¹³ 다양한 연구 디자인이 혼재되어 있고, 약물 치료군에서 낮은 용량의 PPI를 사용했다는 점에서 한계가 있다.¹⁴ 반면 189명의 환자를 비교한 다른 메타분석에서는 내시경 치료군과 약물 치료군 간의 재출혈 빈도가 유의한 차이가 없다고 보고하였다.¹⁵ 국내에서는 Forrest IIA와 IIB 궤양 환자 101명을 대상으로 내시경 에탄올 주입 치료와 경구용 오메프라졸 치료의 효과를 비교한 전향적 무작위 연구가 있다.¹⁶ 이 중 Forrest IIB 궤양 환자는 19명으로 내시경 지혈술은 10예, 약물 치료는 9예에서 시행되었고 재출혈률, 수혈량, 수술 필요성, 사망률 모두 두 군 간에 유의한 차이는 없었다고 보고하였다.

Forrest IIB 궤양 환자군만 대상으로 비교한 연구는 국내에서 이번 연구가 처음으로, Forrest IIB 궤양 환자의 유병률, 내시경 지혈술과 약물 치료의 임상 결과 및 재출혈 예측인자에 대해 알아 보았다. 이번 연구에서 전체 소화성 궤양 환자 1,101명 중 Forrest IIB 궤양 환자는 126명(11.4%)이었다. 재출혈 빈도는 내시경 치료군에서 7.1%, 약물 치료군에서 9.5%로 기존의 연구보다 낮게 나타났다. 약물 치료군에 비해 내시경 치료군에서 재출혈률이 낮았으나 통계적으로 양 군 간의 유의한 차이는 없었다. 기존 연구와 재출혈률이 상이한 이유로는 동반 질환 병력, 궤양의 위치와 크기 및 출혈량, 시술자의 경험 및 시술 정밀도, 연구에 포함된 환자의 상태, 재출혈 및 출혈 표징의 해석의 차이가 영향을 미칠 수 있으며, 대상 집단이 소규모이고 관찰 연구인 점을 생각해 볼 수 있다. 또한 내시경 치료 및 약물 치료 후 기저질환이 악화된 경우도 양 군 간의 유의한 차이는 없었다.

240명의 Forrest IIB 궤양 환자를 포함한 메타분석연구에서 내시경 치료군의 사망률은 10%, 약물 치료군의 사망률은 7%이나 통계적인 유의한 차이는 없다고 하였다.¹³ 반면 이번 연구에서는 출혈 연관 사망은 내시경 치료군에서 1예(1.2%),

약물 치료군에서 3예(7.1%), 출혈 비연관 사망은 내시경 치료군에서 2예(2.4%), 약물 치료군에서 3예(7.1%)였으며, 전체 사망은 내시경 치료군에서 3예(3.6%), 약물 치료군에서 6예(14.3%)로 약물 치료군에서 사망률이 유의하게 높게 나타났다. 이는 Forrest IIB 궤양 환자에서 적극적인 내시경 치료가 사망률 감소에 긍정적인 효과를 미친 것으로 판단된다.

Glasgow Blatchford score는 임상 변수와 검사실 변수로 이루어져 있으며 상부위장관 출혈 환자에서 의학적 처치(수혈, 내시경 치료, 수술 치료) 필요성과 사망의 위험도를 예측하는 데 유용하다.¹⁷ 내시경 시행 전 임상 변수로 이루어진 임상 Rockall score (pre-endoscopic Rockall score) 및 임상 변수 및 내시경 소견을 포함하는 완전 Rockall score (full Rockall score) 또한 재출혈과 사망 위험을 예측하는 데 사용된다.¹⁸ 이번 연구에서는 약물 치료군에서 Glasgow Blatchford score, pre-endoscopic Rockall score가 유의하게 높았으나, 전체 환자를 Glasgow Blatchford score 6점, full Rockall score 8점 기준으로 고위험군과 저위험군으로 나누어서 비교했을 때 재출혈률과 사망률은 두 군 간 유의한 차이가 없었다 (Table 5, 6). 따라서 약물 치료군에서 score가 높아서 사망률이 높았던 것은 아니라고 볼 수 있다.

소화성 궤양의 재출혈은 대부분 초출혈 후 3-4일 이내에 발생하며, 이 중 80-90%는 2일 이내에 발생한다.¹⁹ 재출혈이 지속되는 경우 사망률이 37%로 보고되며, 신장, 간, 종양, 중추신경질환, 폐질환 등의 동반 질환이 있는 경우 사망률은 47.1%에 이르고 있다.²⁰ 연구마다 차이가 있으나 재출혈을 예견할 수 있는 인자로는 고령, 내원 당시 쇼크, 토혈이나 혈변 유무, 동반 질환, 응고장애, 소화성 궤양의 출혈력, 궤양의 크기와 위치, 내시경 소견에서 분출성 혈관, 삼출 혈관, 비출혈 노출 혈관이 있는 경우 등이 알려져 있다.²¹

이번 연구에서는 아스피린, 또는 비스테로이드성 소염제 복용력이 있는 경우만이 재출혈의 독립적인 예측인자로 나타났다. 최근 고령인구가 증가하면서 아스피린, 비스테로이드성 소염제의 사용이 증가하는 추세이며, 비스테로이드 소염제와 아스피린을 복용하는 경우 2.0-4.5% 정도에서 출혈 등의 합병

Table 5. Comparison by Glasgow Blatchford Score

Variable	Glasgow Blatchford score		p-value
	< 6 (n=11)	≥ 6 (n=115)	
Rebleeding			
No	10 (90.9)	106 (92.2)	NS
Yes	1 (9.1)	9 (7.8)	
Mortality			
Bleeding related mortality	0 (0)	4 (3.5)	NS
Non bleeding related mortality	0 (0)	5 (4.3)	

Values are presented as n (%).

Table 6. Comparison by Full Rockall Score

Variable	Full Rockall score		p-value
	< 8 (n=107)	≥ 8 (n=19)	
Rebleeding			
No	100 (93.5)	16 (84.2)	NS
Yes	7 (6.5)	3 (15.8)	
Mortality			
Bleeding related mortality	3 (2.8)	1 (5.3)	NS
Non bleeding related mortality	4 (3.7)	1 (5.3)	

Values are presented as n (%).

증을 동반한 소화성 궤양이 발생하게 된다.²² 특히 심부전, 만성폐쇄성폐질환, 만성신부전, 악성종양과 같은 기저질환이 있는 경우, 고령, 스테로이드와 동반 투여 시에는 출혈 위험성이 더 증가하는 것으로 알려져 있기 때문에²³ 이러한 위험인자를 조기에 인식하고 초기 내시경에서 이를 감소시킬 수 있는 효과적인 치료를 시행해야 한다.

기존의 보고에서와 마찬가지로 이번 연구 또한 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫째, 대상 환자 집단이 소규모이고 관찰 연구이기 때문에 결과를 해석하는 데 제약이 있다. 두 군 간에 치료 효과 및 예후를 정확하게 분석하기 위해서는 향후 대규모 연구를 통한 재평가가 필요할 것이다. 둘째, 내시경 지혈 치료 시에 주입법, 응고술, 지혈용 클립 치료 등을 병변에 대한 시술자의 판단에 따라 단독 혹은 병합치료하였고, 시술의 숙련도와 비숙련도가 혼재되어 있었다. 시술 방법 및 시술자의 역량이 결과에 영향을 줄 수 있으며, 이로 인한 편향이 생길 수 있다. 셋째, 초출혈 후 내시경을 시행한 시점이 다양하다는 점이다. 기존 연구에서 출혈 시점부터 내시경 검사까지의 적절한 시기는 명확하게 명시되어 있지 않으며, 이번 연구에서도 병원 내원 후 내시경 시행 시점은 시술자의 판단 하에 진행하였다. 그러나 궤양 기저부의 출혈 징후는 시간이 지남에 따라 다양하게 변할 수 있고 출혈 부위를 확인할 수 있는 정도가 달라지기 때문에 결과에 영향을 미칠 수 있다. 넷째, Forrest IIB 궤양의 정의가 시술자마다 다를 수 있고, 관찰자 간 상의한 견해를 내릴 수 있다는 점이다. 실제로 돌출혈관 위에 혈괴가 부착되어 있는 경우가 많으며 재출혈 확률도 높는데 이와 같은 병변이 Forrest IIB 궤양으로 판단되었다면 내시경 지혈술의 대상 선정과 치료 결과에 영향을 미칠 수 있다. 다섯째, 약물 치료군에서 사망률이 높게 나타났으나, 약물 치료군 중 1예는 내원 당시부터 심부전 및 혈액학적 불안정을 보였고, 2예는 고령 및 기저질환이 있는 상태였기 때문에, 연구에 포함되었던 환자의 상태에 의해 결과가 영향을 받았을 가능성이 있으며, 포함된 환자수가 작아서 결과 해석에 한계가 있다.

결론으로 신선 혈괴의 부착이 관찰되는 소화성 궤양 출혈 환자에서 내시경 지혈술은 사망률을 감소시킬 수 있으며, 적극적인 내시경 치료가 환자의 기저질환을 악화시키지는 않는 것으로 나타났다. 비록 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으나, 내시경 치료군에서 재출혈의 빈도가 낮았다는 것은 Forrest IIB 궤양 환자에서 좀 더 적극적인 내시경 지혈술을 고려해야 한다는 것을 시사한다. 특히 환자가 아스피린, 또는 비스테로이드성 진통소염제 복용력이 있는 경우 재출혈률이 높으므로, 이러한 위험인자를 고려하여 좀 더 적극적으로 장기적인 치료 계획을 세우는 것이 필요하다.

요 약

목적: 출혈성 궤양의 내시경 소견은 Forrest 분류에 근거하여 재출혈 경향을 예측할 수 있는데 Forrest IIB 궤양의 경우 치료 여부에 대해 논란이 있는 실정이다. 소화성 궤양에 의한 출혈 환자 중 Forrest IIB 궤양 병변을 대상으로 내시경 지혈술과 PPI 병합치료군 및 PPI 단독치료군의 임상결과를 비교하고 재출혈 위험인자를 알아보기 위해 다기관 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 2011년 2월부터 2013년 12월까지 대구 경북, 경남 지역의 8개 병원에 내원한 소화성 궤양 출혈 환자 중 Forrest IIB 궤양 126명의 환자를 대상으로 전향적 관찰상 코호트 연구를 하였다. 내시경 지혈술 치료군과 PPI 단독치료군에서 성별, 나이, 궤양 과거력, 약제 복용력, 흡연력, 알코올 섭취력, 활력징후, 임상 양상, 혈액검사 소견, 내시경 시행 시점, 내시경 소견, 헬리코박터 감염 여부 및 수혈량, 내시경 치료 내용, 재출혈 여부 및 내시경 치료 실패 시에 혈관색전술, 수술 여부를 확인하였다.

결과: 전체 소화성 궤양 환자 1,101명 중 Forrest IIB 궤양 환자는 126명(11.4%)을 차지했으며, 내시경 지혈술 치료군은 84명(66.7%), PPI 단독치료군은 42명(33.3%)이었다. 출혈 연관 사망은 내시경 치료군에서 1예(1.2%), 약물 치료군에서 3예(7.1%), 출혈 비연관 사망은 내시경 치료군에서 2예(2.4%), 약물 치료군에서 3예(7.1%), 전체 사망은 내시경 치료군에서 3예(3.6%), 약물 치료군에서 6예(14.2%)로 약물 치료군에서 유의하게 높게 나타났다. 내시경 치료, 또는 약물 치료 후 기저질환이 악화된 경우는 각각 3예(3.6%), 5예(11.9%)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 재출혈은 내시경 치료군에서 6예(7.1%), 약물 치료군에서 4예(9.5%)로 역시 유의한 차이는 없었다. 다변량 분석에서는 아스피린, 또는 비스테로이드성 소염제 복용력이 있는 경우만이 재출혈의 독립적인 예측인자로 나타났다.

결론: Forrest IIB 궤양 환자에서 내시경 지혈술은 출혈 연관 사망률 및 전체사망률 감소와 연관이 있으며, 기저질환을 악화시키지 않는 것으로 나타났다. 재출혈 위험인자는 아스피린, 또는 비스테로이드성 소염제 복용력이 있는 경우이며, 이를 고려하여 효과적인 치료 계획 수립이 필요하다.

색인단어: 소화성 궤양; 출혈; 사망률; 위험인자

REFERENCES

1. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-1499.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer

1. KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-1335.
2. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-946.
3. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
4. Theocharis GJ, Thomopoulos KC, Sakellaropoulos G, Katsakoulis E, Nikolopoulou V. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:128-133.
5. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1132-1138.
6. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to non-variceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008;67:422-429.
7. Proceedings of the Consensus Conference on Therapeutic Endoscopy in Bleeding Ulcers. March 6-8, 1989. *Gastrointest Endosc* 1990;36(5 Suppl):S1-S65.
8. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727.
9. Laine L, Stein C, Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc* 1996;43:107-110.
10. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-413.
11. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:1-6.
12. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-862.
13. Laine L. Systematic review of endoscopic therapy for ulcers with clots: can a meta-analysis be misleading? *Gastroenterology* 2005;129:2127; author reply 2127-8.
14. 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.
15. Jung HK, Son HY, Jung SA, et al. Comparison of oral omeprazole and endoscopic ethanol injection therapy for prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers with nonbleeding visible vessels or fresh adherent clots. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1736-1740.
16. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-1321.
17. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999;44:331-335.
18. Park JK, Jung YD, Seo YJ, et al. Risk factors for early rebleeding after initial endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcers. *Korean J Gastrointest Endosc* 2000;21:898-908.
19. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981;27:80-93.
20. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-321.
21. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:914-920.
22. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.