항혈전제 복용 환자에서 발생한 중대한 상부위장관 출혈

곽지혜¹, 김차영¹, 김홍준^{1,2}, 하창윤^{1,2}, 김현진^{1,2}, 김태효^{1,2}, 이옥재^{1,2}

경상대학교 의과대학 내과학교실¹, 건강과학연구원²

Severe Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients on Antithrombotic Therapy

Ji Hye Kwak¹, Cha Young Kim¹, Hong Jun Kim^{1,2}, Chang Yoon Ha^{1,2}, Hyun Jin Kim^{1,2}, Tae Hyo Kim^{1,2}, Ok-Jae Lee^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Gyeongsang Institute of Health Sciences², Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Background/Aims: As the elderly population taking antithrombotic therapy (ATT) increases, gastrointestinal (GI) bleeding risk during ATT may likely increase. This study was conducted to evaluate the clinical characteristics of severe upper GI bleeding (UGIB) during ATT.

Materials and Methods: Among patients on ATT at Gyeongsang National University Hospital between March 2005 and February 2010, those with severe UGIB requiring endoscopic hemostasis were selected for the study. Their medical records were retrospectively reviewed for clinical variables.

Results: Among 59,773 patients taking ATT, 125 (0.21%) developed severe UGIB and comprised 12.8% of the overall endoscopic hemostasis cases (125/978) during the same period. The patients with severe UGIB on ATT were older than the ones not on ATT (68.3 vs. 59.9 years, $P < 0.001$). The common indications for ATT were cardiovascular (60.8%, 76/125) and cerebrovascular diseases (25.6%, 32/125). Fifty-nine patients (47.2%) were taking two or more agents, 36 (28.8%) were on aspirin monotherapy, while 22 (17.6%) were taking warfarin alone. Aspirin was involved in 68.8% (86/125) of severe UGIB. According to ATT type, the incidence of severe UGIB was 0.48% with warfarin, 0.38% with aspirin, and 0.33% with clopidogrel. The main causes of severe UGIB were gastric (78, 62.4%) and duodenal ulcers (15, 12.0%). UGIB recurred in 11 cases (8.8%), but all were successfully controlled with repeated hemostasis and there was no mortality.

Conclusions: The frequency of severe UGIB during ATT was 0.21%. Aspirin was the most common agent leading to severe UGIB, but its incidence was highest with warfarin. Gastric ulcer was the most common focus. Endoscopic hemostasis was effective and safe for UGIB during ATT. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:33-38)

Key Words: Upper gastrointestinal hemorrhage; Antithrombotic therapy; Endoscopy; Hemostasis

서론

보건복지부 통계에 의하면 2010년 우리나라 전체 인구 중 65세 이상 인구가 차지하는 비중은 11.0%로 증가되었으며, 이는 앞으로도 지속될 것으로 예측된다.¹ 이와 같이 고령화 사회로 변해감에 따라 노인성 질환 및 만성질환, 특히 심뇌혈관질환의 빈도도 증가하면서 아스피린을 포함한 항혈전제의 사용도 증가하였다. 따라서 항혈전제의 주요 부작용 중 하나인 출혈의 위험이 증가하였고, 이는 위장관 출혈에도 많은 영향을 주게 되었다.²

약 30년 전까지는 비스테로이드소염제가 상부위장관 출혈의 가장 중요한 원인 중 하나였으며,^{3,4} 이를 예방하기 위해 예방적

항궤양 치료나 cyclo-oxygenase-2 (COX-2) 억제제 사용으로의 전환 등의 시도가 있었다.⁵⁻⁷ 그러나 이러한 노력과 더불어 비스테로이드소염제의 사용은 늘지 않았음에도 불구하고 상부 위장관 출혈은 점점 증가하는 추세에 있는데, 아스피린을 포함한 항혈전제의 사용이 증가하였기 때문으로 설명할 수 있다.⁸

저자들은 항혈전제를 복용하는 환자 중 내시경 지혈술을 필요로 할 정도의 중대한 위장관 출혈의 발생 빈도 및 임상적 특성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 3월부터 2010년 2월까지 경상대학교병원에서 항혈전제 처방을 받고 복용한 환자들 중 내시경 지혈술을 필요로 하는 위장관 출혈이 발생한 환자를 대상으로 하였다. 항혈전제는 항응고제와 항혈소판제로 나눠 각각의 항혈전제 처방코드를

Received: September 25, 2016 Revised: December 27, 2016 Accepted: January 8, 2017

Corresponding author: Ok-Jae Lee

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8056, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: ojlee@gnu.ac.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

통해 항혈전제 별 전체 복용 환자의 수를 확인하였으며 이 중 2가지 이상의 항혈전제를 병용함으로써 항혈전제 처방코드가 중복된 경우를 제외하였다. 내시경 지혈술을 받은 환자는 '상부 위장관 내시경지혈술' 처방코드를 통해 대상 환자를 선정하였으며, 2회 이상의 재출혈에 의해 내시경 지혈술이 중복된 경우를 제외하고 내시경 지혈술을 받은 환자 978명 중 항혈전제를 복용 중인 환자 125명을 추출하였다.

2. 연구방법

위장관 출혈의 발생빈도, 위장관 출혈 환자의 나이, 성별, 항혈전제 복용의 적응증과 항혈전제의 종류를 조사하고, 위장관 출혈의 원인, 내시경 지혈술의 종류와 결과를 후향적으로 조사하였다.

1) 항혈전제 적응증

항혈전제를 복용하는 적응증으로는 심근경색, 협심증, 부정맥, 심부전, 판막수술, 심장동맥우회술을 포함한 심혈관질환과 뇌경색증과 뇌혈관협착증을 포함한 뇌혈관질환으로 나누었으며 그 외는 기타로 분류하였다.

2) 항혈전제의 종류

경구용 항혈전제는 항응고제와 항혈소판제로 분류하였으며, 항응고제는 와파린이 포함되었고 항혈소판제는 아스피린, clopidogrel, cilostazol (Pletal[®]), sarpogrelate (Anplag[®]), triflusal (Disgren[®])이 포함되었다.

3) 위장관 출혈의 원인

위장관 출혈의 원인은 내시경 소견을 근거로 위궤양, 십이지장궤양, 미란성위염, 말로리-와이스(Mallory-Weiss) 열창 등으로 분류하였으며 궤양의 경우 Forrest 분류법⁹⁾에 따라 나누었다.

4) 내시경 지혈술의 종류와 성적

내시경 지혈술은 급성 출혈이 있거나 궤양의 경우 Forrest 분류 IIb 이상일 경우에 시행하였고, 내시경적 경화술, 응고소작술, 밴드 결찰술, 헤모클립 결찰술 등을 시행하였다. 그 중 내시경적 경화술의 경우 경화물질로 에피네프린, 섬유소 아교(fibrin glue), 무수에탄올이 사용되었다. 내시경 지혈술의 결과는 1회의 지혈술로 지혈이 된 경우와 재출혈이 된 경우, 사망으로 분류하였다.

결 과

1. 항혈전제 복용 중 위장관 출혈의 발생빈도

대상기간 동안 항혈전제를 복용한 전체 환자 수는 59,773명이었으며, 같은 기간에 2가지 이상의 항혈전제를 처방하여 중복되거나 재출혈에 의해 증례가 중복된 경우를 제외하고 내시경 지혈술을 받은 전체 환자는 978명이었다. 이 가운데 항혈전

제를 복용하는 중에 발생한 출혈로 내시경 지혈술을 받은 환자는 125명이었으며, 이는 항혈전제를 복용하는 전체 환자의 0.21%, 내시경 지혈술을 받은 상부위장관 출혈 환자의 12.8%를 차지하며 연간 1,000명당 0.4명의 빈도에 해당하였다.

2. 항혈전제 복용 중 위장관 출혈환자의 인구통계적 특징

전체 125명 중 남자가 88명(70.4%), 여자가 37명(29.6%)이었으며 평균 연령은 68.3 ± 10.3 세(32~87세)로 항혈전제를 복용하지 않은 중대한 상부위장관 출혈 환자(59.9 ± 14.8 세)보다 더 높았다($P < 0.001$). 연령 분포도 80대 이상이 16명(12.8%), 70대 42명(33.6%), 60대 46명(36.8%), 50대 14명(11.2%)으로, 특히 60, 70대가 가장 많았으며 60대 이상이 83.2%로 대부분을 차지하였다. 항혈전제와 무관한 상부위장관 출혈 환자는 60대 이상은 52.9%였고, 40대 이하가 25.3% (216명)로 가장 많이 차지하여 항혈전제 투여환자보다 연령분포가 젊은 사람에서 많았다(Table 1).

3. 항혈전제의 적응질환

항혈전제 복용의 적응증은 심혈관질환이 76명(60.8%), 뇌혈관질환 32명(25.6%)으로 심뇌혈관질환이 대부분이었으며, 기타(심부정맥혈전증, 폐색전증, 당뇨, 만성 신부전 등) 17명(13.6%)이었다(Table 1).

4. 항혈전제의 종류와 위장관 출혈의 발생빈도

총 125명 중 2가지 이상의 항혈전제를 복용하는 환자가 59명(47.2%)으로 가장 많았다. 아스피린만 단독으로 사용하는 환자가 36명(28.8%), 와파린만 사용하는 환자가 22명(17.6%), 기타 8명(6.4%)의 순서로 나타났다. 항혈전제 중 아스피린을 복용하는 환자가 전체 125명 중 86명(68.8%)으로 가장 많은 비율을 차지하였다(Table 1).

항혈전제 종류에 따른 위장관 출혈의 발생빈도를 살펴보면, 아스피린을 복용한 23,066명 중 86명(0.4%), 와파린을 복용한 5,743명 중 29명(0.5%), clopidogrel을 복용한 15,626명 중 48명(0.3%)에서 내시경 지혈술이 필요로 하는 위장관 출혈이 발생하여 위장관 출혈빈도는 와파린 복용 중에 가장 높았다(Table 2).

와파린 복용 중에 위장관 출혈이 발생한 29명의 경우, 출혈당시에 측정된 프로트롬빈 시간(PT)은 평균 국제표준단위(INR)가 3.9 ± 2.9 (0.9~13.3)였으며 4 이상인 경우가 41.4%로 가장 많았고 2 이하와 3 이하인 경우도 각각 20.7%, 31.0%로 과반수를 차지하였다(Table 3).

Table 1. Clinical Characteristic of the Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage during Antithrombotic Therapy

Clinical variable	Category	No. of patients (n=978)	
		UGIB during ATT (n=125)	UGIB without ATT (n=853)
Gender	Male	88 (70.4)	684 (80.2)
Age (yr)	Range	32~87	17~96
	Mean±SD	68.3±10.3 ^a	59.9±14.8
	<49	7 (5.6)	216 (25.3)
	50~59	14 (11.2)	185 (21.7)
	60~69	46 (36.8)	204 (23.9)
	70~79	42 (33.6)	188 (22.0)
	≥80	16 (12.8)	60 (7.0)
Indication of ATT	Cardiovascular disease	76 (60.8)	-
	Cerebrovascular disease	32 (25.6)	-
	Others ^b	17 (13.6)	-
ATT	>2 agents ^c	59 (47.2)	-
	Aspirin alone	36 (28.8)	-
	Warfarin alone	22 (17.6)	-
	Others ^d	8 (6.4)	-
Cause of hemorrhage	Gastric ulcer	78 (62.4)	411 (48.2)
	Duodenal ulcer	15 (12.0)	154 (18.1)
	Mallory-Weiss tear	8 (6.4)	107 (12.5)
	Procedure-related	2 (1.6)	27 (3.2)
	Others ^e	22 (17.6)	154 (18.1)
Forrest class of ulcer	Ia:Ib:IIa:IIb	5 (5.4):42 (45.2):44 (47.3):2 (2.2)	69 (12.2):166 (29.4):282 (49.9):48 (8.5)
Rebleeding		11 (8.8)	98 (11.5)
Mortality		0 (0)	1 (0.1)

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

UGIB, upper gastrointestinal bleeding; ATT, antithrombotic therapy.

^aP<0.001.

^bAtherosclerosis, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism.

^cAspirin+clopidogrel or cilostazol or sarpogrelate, or cilostazole+sarpogrelate.

^dClopidogrel or sarpogrelate.

^eAngiodysplasia, neoplasm, esophageal ulcer, diverticulum, Dieulafoy's lesion, etc.

Table 2. Frequency of Gastrointestinal Bleeding during Antithrombotic Therapy according Antithrombotic Agent

Antithrombotic agent	No. of patients	No. of patients with upper gastrointestinal hemorrhage (%)
Aspirin	23,066	86 (0.4)
Warfarin	5,743	29 (0.5)
Clopidogrel	15,626	48 (0.3)
Triflusal	3,907	5 (0.1)
Sarpogrelate	5,484	6 (0.1)
Cilostazol	10,263	19 (0.2)
Total	59,773	125 (0.2)

Table 3. PT (INR) in the Patient with Gastrointestinal Hemorrhage during Taking Warfarin

PT (INR)	Value (%)
Range	0.9~13.3
Mean±SD	3.9±2.9
<2	6 (20.7)
2~3	9 (31.0)
3~4	2 (6.9)
>4	12 (41.4)
Total	29

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

5. 위장관출혈의 원인

출혈의 원인은 위궤양 출혈이 78명(62.4%), 십이지장궤양 출혈이 15명(12.0%), 말로리-와이스 열창이 8명(6.4%), 내시경 시술관련 출혈이 2명(1.6%, 각각 용종절제술, 내시경적 점막절제술 후 출혈), 기타(식도궤양, 악성종양, 혈관형성이상, 게실 등)

22명(17.6%)으로 위궤양 출혈이 가장 많았다(Table 1). 항혈전제를 비사용 상부위장관 출혈의 원인은 위궤양 411명 (48.2%), 십이지장궤양 154명(18.1%), 말로리-와이스 열창 107명(12.5%), 내시경 시술 후 출혈 27명(3.2%), 기타 154명(18.1%)으로 말로리-와이스 열창의 비율이 항혈전제 투여군에 비하여 높은 편이었다(Table 1).

궤양으로 인한 출혈은 모두 93명이었으며 Forrest 분류법에 따라 나누었을 때 Ia 5명(5.4%), Ib 42명(45.2%), IIa 44명(47.3%), IIb 2명(2.2%)으로 대부분 Ib와 IIa에 해당하였고, 항혈전제 비사용군에서도 각각 69명(12.2%), 166명(29.4%), 282명(49.9%), 48명(8.5%)으로 비율은 유사하였다(Table 1).

6. 내시경적 지혈술

전체 125명 중 1가지 지혈술을 사용한 경우가 94명, 2가지 지혈술을 사용한 경우가 27명이었으며 3가지 이상의 지혈술을 사용한 경우도 4명 있었다. 종류별로 보면, 내시경적 경화술이 95명(76.0%)에서 사용되어 가장 많이 사용된 방법이었으며, 사용된 시술의 빈도는 헤모클립, 응고소작술, 밴드 결찰술의 순서였다.

내시경적 경화술에 사용된 경화물질은 경화술을 시행한 95명 중 에피네프린이 88명으로 가장 많이 사용되었다. 1가지 경화술이 사용된 경우는 71명이었으며, 2가지 경화술이 사용된 경우는 18명, 3가지 경화술이 사용된 경우는 6명이었다.

항혈전제 비사용군에서도 177명에서 2가지 이상의 내시경적 지혈술을 사용하였다.

7. 내시경 지혈술의 성적

전체 125명 중 11명(8.8%)에서 15회의 재출혈이 있었으나 사망한 경우는 없었다. 재출혈 환자 중 9명은 1회의 재출혈, 1명은 2회의 재출혈, 다른 1명은 4회의 재출혈이 있어 추가적으로 내시경 지혈술을 시행 받고 지혈되었다. 출혈로 인한 사망은 없었다(Table 1).

재출혈 환자 11명을 살펴보면 항혈전제 적응증으로는 심혈관계질환이, 항혈전제의 종류는 2가지 이상을 사용한 경우가, 출혈의 원인은 위궤양이 가장 많았다. 이는 내시경 지혈술을 시행한 전체 125명과 차이가 없었다.

항혈전제 비사용군에서는 98명(11.5%)이 재출혈하였고 1명이 사망하였는데, 위의 Dieulafoy 병변에 대하여 지혈술 후 지혈은 잘 이루어졌으나 기저질환인 간질환으로 18일째에 사망하였다.

고 찰

고령화 사회가 되면서 심혈관 질환이나 뇌혈관질환이 증가하고, 항혈전제를 복용하는 환자가 늘어남에 따라 위장관 출혈의 위험도 증가하고 있다.^{2,8} 항혈전제의 복용현황을 살펴보면 Taha 등⁸의 보고에서 1996년에 아스피린은 인구 100,000명당 15.3명, 다른 항혈전제는 3.5명이었으나, 2002년에 아스피린 26.6명, 다른 항혈전제 12.1명으로 항혈전제 복용이 현저하게 증가하였다. 같은 기간에 비스테로이드소염제의 사용은 변화가 없

는 반면, 위장관출혈은 1996년 78.3명에서 2002년에 98.7명으로 유의하게 증가하여 항혈전제의 복용 증가가 위장관 출혈 위험의 증가와 관련이 있음을 알 수 있다.

특히, 본 연구결과에서 항혈전제 복용 중에 중대한 상부위장관 출혈을 보인 환자가 항혈전제 비사용군보다 연령이 높은 점을 고려할 때, 고령 환자의 위장관 출혈에 상당한 원인으로 작용할 것으로 예상된다.

본 연구에서 항혈전제복용 환자의 0.21%에서 내시경 지혈술이 필요한 중대한 상부위장관 출혈이 발생하였고, 이것은 같은 기간에 내시경 지혈술을 받은 전체 환자의 12.8%를 차지하였으며 연간 1,000명당 0.4명의 빈도였다. 항혈전제 복용과 위장관 출혈의 발생 위험을 보고한 연구 가운데 아스피린 복용과 중대한 위장관 출혈에 대한 14개의 비교-대조 연구를 메타분석한 보고¹⁰에 의하면, 중대한 위장관 출혈의 발생률은 대조군에서 연간 0.12%였으며, 아스피린 복용군의 비교 위험도는 2.07이었다. 본 연구에서의 항혈전제를 복용한 환자에서 내시경 지혈술을 필요로 한 중대한 위장관 출혈의 발생빈도는 연간 0.04%로 메타분석 연구와 상당한 차이가 나는데, 이는 본 연구가 후향적 분석으로 비교 대상 환자와 약물 복용기간, ‘중대한 출혈’의 정의에서 차이가 있기 때문이다. 메타분석의 경우 1년 이상의 아스피린 복용력을 가진 환자를 대상으로 하고, 중대한 출혈의 정의도 입원이 필요하거나 수술이 필요한 것에서부터 단순한 급성 궤양출혈까지 다양하게 포함하여 차이가 있다. Silagy 등¹¹에 의하면 심혈관 질환이 없는 70세 이상의 노인에서 연간 급성 궤양출혈의 발생빈도는 대조군에서는 0%, 아스피린 100 mg을 1년간 복용한 군에서 0.5%였다. 이와 같이 발생빈도는 차이가 있지만, 항혈전제 복용 환자에서 위장관 출혈의 위험은 증가하고 있다.

항혈전제 복용으로 인한 위장관 출혈의 위험도는 항혈전제의 종류와 수량에 따라 다르다. 단일 제제로는 아스피린이 전체의 68.8%로 중대한 위장관 출혈의 가장 흔한 원인약제였다. 그러나 항혈전제별 복용 환자의 중대한 상부위장관 출혈의 빈도를 비교해보면 와파린 복용 환자에서 0.5%로 가장 높았고, 와파린, 아스피린, clopidogrel은 전체 항혈전제 복용 환자의 중대한 상부위장관 출혈 빈도인 0.21%보다 높은 빈도를 보인 반면, cilostazol, sarpogrelate, triflusal은 0.21%보다 낮은 출혈빈도를 보여 항혈전제의 종류에 따라서 달랐다. 본 연구에서 아스피린과 clopidogrel 복용 환자에서 중대한 상부위장관 출혈이 각각 0.37%, 0.31%로 유사했는데, 아스피린과 clopidogrel의 위장관 출혈 위험에 비교연구는 다양한 결과를 보고하였다. CAPRIE 연구¹²를 비롯한 여러 연구자들^{13,14}은 아스피린 단일요법보다 clopidogrel 단일요법이 더 안전하다고 보고한 반면에, Delaney 등¹⁵은 clopidogrel 단일요법의 비교위험도가 1.67 (1.27~

2.20)로 위험도가 높다고 보고하였다. 소화성 궤양의 과거력이 있는 고위험군에서도 clopidogrel과 관련된 위장관 출혈의 빈도가 높다고 보고하기도 하여,¹⁶ 소화성궤양의 과거력이 있는 경우에 위장관 출혈에 대해 더 세심한 주의가 필요하겠다.

와파린의 경우 국제표준단위, INR에 따라 출혈의 위험성이 달라지는데, 대부분의 와파린 적응증에서 INR을 2~3 사이로 유지하고, 기계적 판막치환술을 받은 경우 2.5~3.5로 유지할 것을 권유하고 있다.¹⁷ INR과 출혈과의 연관성에 대한 메타분석¹⁸에 의하면 INR 3 이하인 경우보다 3 이상인 경우에 비교 위험도가 3.21 (1.24~8.28)로 높아진다. 특히 INR이 4 이상인 경우 비교 위험도가 33.23 (9.12~121.07)으로 급격하게 증가하였는데, 본 연구에서도 출혈 당시의 INR 중앙값이 3.9로 4 이상인 경우가 가장 많은 42.8%를 차지하였고 심지어 10 이상인 환자도 2명이었다. 항혈전제 복용 환자가 고령인 것을 고려할 때 와파린 복용 환자에서 철저한 복약지도와 위장관출혈에 대한 더욱 세심한 모니터링을 강조할 필요가 있다.

2가지 이상의 항혈전제 병용요법의 경우 위장관 출혈의 위험이 더욱 높은 것으로 알려져 있다.^{13,15} 본 연구에서도 2가지 이상의 항혈전제를 복용한 경우가 중대한 상부위장관 출혈 환자의 47.2%, 즉 절반 가까이 차지하였다. Delaney 등¹⁵은 단일요법에 비해 2가지의 항혈전제의 병용요법에서 위장관 출혈의 위험도가 더 증가하며, 병용요법의 위험도는 각각의 항혈전제의 위험도의 합보다 더 높다고 했는데, 이는 약물 간의 상호작용에 의한 영향이라고 생각된다. Hallas 등¹³도 아스피린과 clopidogrel 병용요법, 아스피린과 와파린 병용요법, dipyridamole과 아스피린 병용요법에서 단일요법에 비해 위장관 출혈 위험이 더 높다고 보고하였다. 또한 심혈관계질환의 증가에 따라 병용요법은 증가하는 추세에 있기 때문에 항혈전제로 인한 위장관 출혈의 위험은 앞으로도 더욱 증가할 것으로 예상된다.

본 연구에서 항혈전제로 인한 중대한 상부위장관 출혈의 원인은 주로 위궤양에 의한 출혈이었다. Taha 등¹⁹은 항혈전제 복용 환자에서 위장관 출혈과 동반된 가장 많은 점막 이상은 미란성 식도염으로 보고하였는데 본 연구는 내시경적 지혈술이 필요한 상부위장관 출혈만을 대상으로 분석하였기 때문에 차이가 있다. 또 다른 보고에서는 궤양이 86.7%로 가장 많았지만 위궤양보다는 십이지장 궤양이 많았다.¹³ 이는 연구대상과 방법의 차이에 의한 것으로 지리적, 인종적 영향이 있을 것이라고 생각된다. 본 연구와 유사한 내시경적 지혈술을 받은 궤양출혈 환자에 대한 일본의 연구²⁰에서도 아스피린이나 와파린, 혹은 병용요법에서 위궤양 출혈이 가장 많은 것으로 보고하였다.

내시경적 지혈술은 내시경을 통해 출혈원인의 진단을 하는 즉시 치료가 가능하고, 불필요한 개복술을 피할 수 있으며 재출혈의 위험도 감소시킬 수 있으므로 위장관출혈의 일차적 치료

로 추천된다. 본 연구에서는 경화술이 가장 많이 사용되었는데, 일본의 연구²⁰에서는 응고소작술이 약 90%로 대부분을 차지하였다. 지혈술의 성적은 재출혈이 7.4%로 본 연구의 8.8%와 비슷하였다. 내시경적 지혈술의 성적에 대한 메타분석²¹을 보면, 지혈술은 급성 출혈과 혈관이 노출된 경우 효과적이었으며, 다중요법은 에피네프린 단독 요법에 비교하여 사망률에는 유의한 차이가 없었으나 재출혈과 수술에 대해서는 유의하게 효과적임을 보여주었다. 본 연구에서도 재출혈 환자는 모두 다중요법을 시행하였으며 1~3회의 추가적인 수술 후 모두 성공적으로 지혈되었으며 추가적인 수술이나 출혈로 인한 사망은 없었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 항혈전제를 복용하는 중에 위장관 출혈이 발생한 환자 중 내시경 지혈술을 받은 환자만을 대상으로 분석한 결과로, 선택적 편향으로 인하여 항혈전제 사용 중에 발생하는 상부위장관 출혈 환자 전체에 적용할 수는 없다. 즉, 재출혈의 위험이 높은 상부위장관 출혈 환자에게만 내시경적 지혈술을 시행했기 때문에 많은 상부위장관 출혈 환자가 제외되었고, 또한 내시경 지혈술 이외에 다른 중재적 시술이나 수술을 시행한 경우가 있는지 조사가 이루어지지 않아 포함되지 않았으며 하부 위장관 출혈의 경우도 포함되지 않았다. 둘째, 위장관 출혈에 영향을 미칠 수 있는 다른 약물의 복용 여부나 음주, 이전의 출혈에 대한 과거력 등에 대해서 고려하지 않은 제한점도 있다. 위장관 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 비스테로이드소염제나 스테로이드제 복용, 음주, 이전의 위장관 출혈의 과거력, 예방이 가능한 양성자펌프억제제나 H2 차단제의 복용 여부를 조사할 수 없었고, 항혈전제의 경우 용량에 따라 위장관 출혈의 위험이 다르게 나타날 수 있는데 본 연구에서는 항혈소판제의 용량을 고려하지 않았다. 셋째, 단일 3차의료기관 자료로서 1, 2차 의료기관으로부터 내시경적 지혈술을 위하여 이송된 환자가 포함돼 있으므로 항혈전제를 복용한 전체 환자 중에 중대한 상부위장관 출혈의 빈도를 일반 환자에게 적용할 수 없는 제한점이 있다.

결론적으로 항혈전제 복용 환자에서 내시경 지혈술을 필요로 한 중대한 위장관 출혈의 발생빈도는 0.21%로 연간 1,000명당 0.4명의 빈도였다. 두 가지 이상의 항혈전제 병용요법 환자가 47.2%를 차지하였고, 위장관 출혈의 원인은 대부분 위궤양으로 내시경적 지혈술은 안전하고 효과적이었다.

REFERENCES

1. Statistics Korea. Elderly statistics 2010. Daejeon: Statistics Korea, 2010.
2. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;325:828-831.
3. Langman MJ. Adverse effects of conventional non-steroidal an-

- ti-inflammatory drugs on the upper gastrointestinal tract. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:393-403.
4. Langman MJ. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug damage to stomach and duodenum. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 1:S2-S5.
5. Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52: 600-608.
6. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: who should receive prophylaxis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 2:59-64.
7. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-1439.
8. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs-a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:285-289.
9. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-397.
10. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-638.
11. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:84-89.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
13. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:726.
14. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123:1108-1115.
15. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351.
16. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 443-449.
17. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol* 2006; 132:277-285.
18. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126:1938-1945.
19. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complicating low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:489-495.
20. Shimizu S, Nakamura S, Kishino M, Konishi H, Shiratori K. Role of antithrombotic therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding gastroduodenal ulcers. *Intern Med* 2009;48:631-637.
21. 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.