

Supplementary material 1. Korean translation of the article

급성 비정맥류 양성 상부위장관 출혈에 대한 내시경 시술 후 시행된 방사선학적 혈관색전술의 임상 결과 분석

김상윤^{1,*}, 김수진^{2,*}, 이아영³, 윤기철⁴, 박준영⁵, 이주엽⁶, 박재명⁵

한양대학교 의과대학 명지병원 내과¹, 부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 내과², 이화여자대학교 의과대학 내과³, 서남병원 내과⁴, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과⁵, 계명대학교 의과대학 내과학교실⁶

* KSY and KSJ contributed equally to this study.

서 론

상부위장관 출혈은 정맥류 출혈과 비정맥류 출혈로 구분되며, 이 중 비정맥류 출혈에는 소화성 궤양, 식도-위 접합부 점막열상, 혈관 이형성증 등이 포함된다.^{1,2} 급성 비정맥류 상부위장관 출혈은 즉각적인 평가와 다각적인 치료를 고려해야 하며, 위중한 상황이 발생하기도 한다. 비정맥류 상부위장관 출혈의 치료는 고용량 양성자펌프억제제 및 내시경 지혈술이 우선적으로 시행되지만, 10~20%에서 재출혈이 발생하며, 동반 질환이 많은 환자의 경우 불응성 출혈로 인해 사망률이 30%까지 높아질 수 있다.^{3,4} 따라서 약물 또는 내시경 시술로 지혈이 되지 않는 경우 방사선학적 혈관색전술이나 수술 등의 추가 치료가 필요하다. 수술은 내시경 지혈 실패 후 선택되는 전통적인 치료법이지만 혈관색전술보다 침습적이고 합병증 발생 위험이 높다.⁵ 혈관조영술 및 혈관색전술은 비수술적 방법이며, 전신 상태가 불량한 환자에도 시술이 가능하고, 색전제의 개발 및 중재 영상 의학 기술의 발전에 따라 급성 위장관 출혈 치료에 있어 수술보다 선호되고 있다.^{6,7}

하지만 급성 비정맥류 상부위장관 출혈로 내시경 시술을 시행한 후 실제 어떠한 임상적 상황에서 혈관조영술 및 혈관색전술이 시행되고 있는지는 잘 알려진 바는 없다. 이 연구의 목적은 혈관조영술 및 혈관색전술이 시행된 임상 상황을 국내의 다기관 연구를 통해 확인해보고자 하였다. 또한 혈관색전술의 기술적 성공률, 30일 이내 재출혈률 및 사망률 등 임상 성과를 분석하고, 혈관색전술 후 30일 이내에 재출혈 발생에 영향을 미치는 요인을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 2017년 1월부터 2021년 12월까지 서울성모병원, 계명대동산병원, 양산부산대병원, 명지병원에서 급성 비정맥류 상부위장관 출혈로 상부위장관 내시경 지혈술 실패 후 혈관조영술 및 색전술을 시행하였던 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상 환자는 소화기내과의 내시경 및 영상의학과 중재시술팀의 혈관조영술 및 색전술 시행 명단을 통해 확인하였다. 식도 및 위정맥류 출혈 환자와 악성 신생물 출혈 환자를 제외하고 총 92명의 급성 비정맥류 양성 상부위장관 출혈 환자에 대해 분석하였다. 이 연구는 명지병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. 2022-03-027).

2. 상부위장관 내시경 시술

도혈, 흑색변, 혈변 등의 출혈 증상과 혈색소 수치 감소가 동반된 상부위장관 출혈 의심 상황에서 상부위장관 내시경을 우선 시행하였고, 출혈 병소를 충분히 지혈하지 못해 출혈이 지속되거나 대량 출혈로 출혈 병소가 명확히 확인되지 않는 경우 복부 CT 등을 시행하였다.

3. 혈관조영술 및 색전술 방법

혈관조영술은 대퇴동맥을 통해 접근하여 복강동맥, 상장간막동맥 및 비장동맥 조영술을 시행하여 출혈 부위를 확인하였다. 혈관조영술상 조영제 유출이 확인되거나 가정동맥류, 혈관 불규칙성, 혈관 차단, 신생혈관 또는 확장된 세동맥에서 혈관 증기를 포함하는 출혈의 간접 징후가 있는 경우 선택적 혈관색전술(targeted embolization)을 시행하였다. 혈관조영술상 출혈 병소를 찾지 못했지만, 상부위장관 내시경 및 복부 CT에서 출혈이 의심되는 병변이 있는 경우 추정되는 혈관에 대해 경험적 색전술(empirical embolization)을 시행하였다. 색전제는 미세 코일(Tornado or MicroNester; Cook Medical, Bloomington, IN, USA), 젤라틴 스폰지(Spongostan, Ethicon Inc., Somerville, NJ, USA; EG-GEL, Engain Co., Ltd, Seongnam, Korea), N-butyl-cyanoacrylate glue (Glubran, GEM SRL, Viareggio, Italy; B. Braun histoacryl, B. Braun Surgical S.A., Melsungen, Germany)와 리피오돌(Pamiray300, Dongkook Pharm., Seoul, Korea; Therapex, Montreal, Canada) 및 polyvinyl alcohol particles (Contour, Boston Scientific, Watertown, MA, USA; Bearing nsPVA, Merit Medical System, South

Jordan, UT, USA)를 단독 또는 같이 사용하였다. 혈관조영술 및 혈관색전술은 3~22년간 중재 영상의학 시술 경력이 있는 19명의 영상의학 전문의에 의하여 시행되었다.

4. 임상 경과

대상 환자들의 의무기록과 상부위장관 내시경, 혈액 검사, CT 소견, 생체징후, 혈관조영술 및 혈관색전술 영상 및 결과지를 확인하였다. 상부위장관 출혈의 원인, 내시경 지혈술 실패 및 혈관조영술 시행 이유를 조사하였고 혈관색전술의 지혈 성공 여부를 확인하였다.

상부위장관 출혈은 바터팬대부를 기준으로 근위부에 발생한 출혈로 정의하였다. 기술적 성공(technical success)은 색전술 시행 후 출혈 부위와 관련된 혈관이 폐색되어 조영제의 누출 또는 가성동맥류가 사라져 보이지 않는 경우로 정의하였다. 재출혈은 색전술 시행 후 30일 이내에 토혈, 흑색변, 혈변 등의 임상적 출혈 증상이 재발하고, 혈색소 수치가 2.0 g/dL 이상 감소하는 경우로 정의하였다. 혈관색전술 관련 합병증 중 위 허혈성 손상은 상부위장관 내시경에서 점막층을 중심으로 허혈 손상이 확인된 경우, 비장 경색은 복부 CT상 조영증강 감소 또는 소실 소견으로 확인하였다. 응고장애(coagulopathy)는 프로트롬빈 INR 1.5 초과, 부분 트롬보플라스틴 시간 45초 초과, 또는 혈소판 수 80,000/mL 미만으로 정의하였다.⁸ 쇼크(shock)는 수축기 혈압이 90 mmHg 미만으로 정의하였다. 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 임상적 경과 평가 지표인 AIMS-65 및 Glasgow-Blatchford score를 이용하여 위험도 점수를 확인하였다.^{9,10}

4. 통계 분석

통계는 SPSS version 21.0 for Windows software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 연속형 변수는 student's *t*-test 또는 Kruskal-wallis test 분석하여 평균±표준편차 및 중앙값(최소치-최고치) 표시하였다. 범주형 변수는 chi-square test, Fisher's exact test로 분석해서 빈도(%)로 표시하였다. 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈과 관련된 독립 요인의 확인을 위해 단변량 분석에서 *P*값 0.10 미만인 변수는 다변량 로지스틱 회귀 모델에 포함해 분석을 하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있다고 판단하였다.

결 과

1. 환자들의 인구학적 특성

급성 비정맥류 상부위장관 출혈로 상부위장관 내시경 지혈 실패 후 혈관조영술을 시행하여 이 연구의 분석 대상이 된 92명 환자의 기본적인 특성을 Table 1에 정리하였다. 평균 연령은 66.1세였고 남성은 72명(78.3%)이었다. 동반 질환으로 고혈압 38명(41.3%), 당뇨 25명(27.2%), 2가지 이상의 만성 기저 질환자 43명(46.7%), 소화성 궤양 과거력 18명(19.6%)이었다. 평균 혈색소는 6.6±1.4 g/dL, 혈중요소질소 수치는 55.7±24.8 mg/dL였다. 항혈소판제는 18명(19.6%), 항응고제는 6명(6.5%)이 복용하고 있었다. 토혈, 흑색변, 혈변 등의 출혈 증상이 있는 환자는 88명(95.7%), 나머지 4명(4.3%)은 현저한 출혈 소견 없이 혈액 검사에서 혈색소 저하가 있었고 상부위장관 내시경 검사에서 출혈 병소가 확인되었다.

2. 상부위장관 내시경 치료 실패 병인 및 혈관조영술 시행 원인

상부위장관 내시경 후 혈관조영술을 시행하게 된 출혈 병인은 소화성 궤양 81명(88.0%) 및 가성동맥류 5명(5.4%) 순으로 흔하였고, 기타 병인으로는 혈관이형성, 둘라포이 병변(dieulafoy lesion), 십이지장 게실, 위 내시경점막하박리술 후 출혈 및 내시경 검사 중 의인성 손상으로 확인되었다(Table 1). 출혈 부위를 위 및 십이지장으로 구분하였을 때 혈관조영술을 시행하게 된 가장 흔한 이유는 두 부위 모두 다량의 출혈로 인한 관찰의 어려움 때문이었다(Fig. 1). 소화성 궤양 출혈을 Forrest 분류로 구분하였을 때, 출혈의 형태는 위에서 Forrest IIa가 25명(48.1%), 십이지장에서 Forrest Ib가 13명(32.5%)으로 가장 흔하였다. 내시경 지혈술은 열응고 치료와 내시경 클립지혈술 병행한 경우가 14명(15.2%)으로 가장 흔하였다. 혈관조영술 시행 전 상부위장관 내시경과 복부 CT를 같이 시행한 경우가 63명(68.5%)이었고 복부 CT에서 조영제 누출이 확인된 환자는 26명(28.3%)이었다.

3. 혈관조영술 및 색전술 시행 시기 및 방법

혈관조영술을 시행한 92명의 환자 중 출혈 병소는 77명에서 확인되어 선택적 색전술을 시행하였다. 혈관조영술로 출혈 병소를 확인할 수 없었던 15명 중 9명에서 임상적 판단에 따라 출혈 의심 부위에 경험적 색전술을 시행하였고, 6명에서는 색전술 없이 혈관조영술 검사만 시행하였다(Fig. 2A). 출혈 부위

에 따라 위와 십이지장으로 구분하여 혈관조영술 및 색전술을 확인하였다. 위 출혈로 혈관조영술을 시행한 환자 52명 중 선택적 색전술은 41명에서, 경험적 색전술은 8명에서 시행되었다(Fig. 2B). 십이지장 출혈에서는 상부위장관 내시경 지혈 실패 후 혈관조영술을 시행한 환자 40명 중 선택적 색전술은 36명 및 경험적 색전술은 1명에서 시행되었다(Fig. 2C).

혈관조영술이 시행된 시기는 상부위장관 내시경 치료 실패 후 12시간 이내가 43명(46.7%), 12~24시간 이내 22명(23.9%) 및 24시간 이후가 27명(29.3%)에서 확인되었다(Table 2). 혈관색전술이 시행된 혈관은 위-십이지장 동맥(gastroduodenal artery)이 30명(32.6%), 좌위 동맥(left gastric artery)이 29명(31.5%) 순으로 많았다. 두 개의 혈관에 색전술이 시행된 환자는 6명(6.5%), 세 개 이상의 혈관에 색전술이 시행된 환자는 3명(3.3%)이었다. 혈관색전술 제제는 젤라틴 스폰지 단독 사용이 45명(48.9%), N-butyl cyanoacrylate 단독 사용이 17명(18.5%) 순으로 흔하게 사용되었고, 2가지 색전제가 사용된 환자는 14명(17.4%)이었다.

4. 혈관색전술의 기술적 성공률과 임상 경과

혈관색전술 없이 혈관조영술만 시행된 6건을 제외한 총 86건의 혈관색전술의 기술적 성공률은 100%였다. 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈이 발생한 환자는 19명(22.1%), 30일 이내 사망한 환자는 5명(5.8%)이었다(Table 3). 위 및 십이지장 출혈 부위별 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈은 각각 26.5% (13/49명) 및 16.2% (6/37명)로, 위 출혈의 혈관색전술에서 30일 이내 재출혈이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.379$). 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈이 발생한 19명 중 보존적 치료는 3명, 상부위장관 내시경의 재시행은 12명, 혈관조영술 재시행은 2명, 수술은 2명에서 시행되었다(Fig. 2A). 사망한 환자를 제외한 81명의 입원 기간의 중앙값은 16.2일(1~67일)이었다.

5. 혈관색전술의 합병증

혈관색전술과 관련된 합병증 발생률은 3.5% (3/86)였으며, 모두 위 출혈에 대한 혈관색전술에서 합병증이 발생하였다(Table 3). 합병증의 종류는 위 허혈성 손상 1예, 비장의 부분 경색 1예, 카테터 삽입 부위 혈종 1예가 발생하였다.

6. 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈 발생의 위험인자

혈관색전술 후 30일 이내 재출혈 발생에 대한 위험인자를

분석하기 위해 다변량 로지스틱 회귀 분석에서 응고장애의 교차비(OR)는 5.66 (95% CI, 1.71~18.74; $P=0.005$)이었고, 경험적 색전술의 교차비는 5.71 (95% CI, 1.14~28.65; $P=0.034$)로 두 인자가 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈 발생에 대한 독립적인 위험인자였다(Table 4).

고 찰

이 연구는 급성 비정맥류 상부위장관 출혈로 상부위장관 내시경 지혈술 시행 후 혈관조영술 및 색전술을 시행한 원인 및 혈관색전술의 임상적 성적을 분석한 국내 첫 다기관 연구이다. 급성 비정맥류 상부위장관 출혈에 있어 내시경 지혈 실패의 원인을 위와 십이지장으로 구분하여 분석한 결과 가장 흔한 내시경 지혈의 실패 이유는 위와 십이지장 모두에서 다량의 출혈로 인한 시야 확보의 어려움이었고, 그 병인은 소화성 궤양이었다. 이번 연구에서 내시경 지혈술 실패 후 혈관색전술을 시행하게 된 소화성 궤양 출혈 병소를 Forrest 분류에 따라 분석 시 위궤양의 경우 Forrest IIa, 십이지장 궤양의 경우 Forrest Ib 비율이 가장 높았다. 반면 내시경 지혈술의 필요성에 있어 이견이 있는 Forrest IIb도 위 및 십이지장 궤양에서 각각 4예씩 있었고 내시경 지혈 치료가 필요치 않은 Forrest IIc 및 III에 해당되는 경우는 없었다. 재출혈 가능성의 예측에 있어 Forrest Ia-Ib는 약 55%, Forrest IIa는 약 43%, Forrest IIb는 약 25%, Forrest IIc는 10% 미만, Forrest III는 5% 미만으로 알려져 있다.¹¹⁻¹³ 하지만 이번 연구는 내시경 지혈술 실패 후 혈관색전술을 시행한 환자군을 대상으로 하였기 때문에 내시경 검사 중 재출혈 위험의 지표를 제시한 Forrest 분류와 다른 결과를 보였다. 또한 Chung 등¹⁴이 보고한 국내 연구에서도 분출성 출혈, 노출혈관 등의 내시경 출혈 활성도 분류 이외에도 2 cm 이상의 궤양 크기도 내시경 지혈술 후 재출혈 발생에 영향을 미치는 요인임을 제시한 바 있다.

이전 연구들에서 혈관조영술의 출혈 병소 발견율은 45.9~86.4%의 범위 내에서 확인되었다.¹⁵⁻¹⁷ 이번 연구에서 혈관조영술에서 출혈 병소를 확인하여 선택적으로 색전술을 시행한 경우가 83.6%였으며, 출혈 병소가 명확히 확인되지 않았지만 의심되는 부위에 경험적 색전술을 시행한 경우까지 포함하면 93.5%로 그 비율이 높았다. 이는 토혈, 혈변, 흑색변 등의 급성 상부위장관 출혈 의심 소견 및 생체징후가 불안정한 경우 상부위장관 내시경 시행 여부와 상관없이 혈관조영술이 시행된 과거 연구와 달리 본 연구는 상부위장관 출혈에 대해 내시경 시술 후 대략적인 병인 확인 이후 혈관조영술을 시행하였기 때문으로 생각된다.

방사선학적 혈관중재술은 지속적인 기술적 발전에 따라 내시

경 치료 불응성 비정맥류 상부위장관 출혈에서 대안적 치료로서 전 세계적으로 보편화되고 있다.^{6,18} 이번 연구에서 혈관색전술의 기술적 성공률은 우수했지만 혈관색전술 이후 30일 이내 재출혈 및 사망률은 각각 22.1% 및 5.8%였다. 위 및 십이지장 각 부위에 따른 혈관색전술 후 30일 이내 재출혈률(26.5% vs. 16.2%)과 사망률(8.2% vs. 2.7%)에 있어 위에서 그 위험도가 상대적으로 높았지만 통계적으로 유의하지 않았다. 이전의 연구들에서도 급성 비정맥류 상부위장관 출혈에 있어 혈관색전술의 기술적 성공률은 98~100%, 30일 이내 재출혈은 15.7~39%, 및 30일 이내 사망률은 4~22.4%로 보고하고 있어 본 연구와 유사한 결과를 보였다.¹⁸⁻²¹ 반면, 위와 십이지장 부위별 출혈에 대한 혈관색전술의 성적을 분석한 이전 연구들에서는 위 및 십이지장 출혈에서 각각의 기술적 성공률(100% vs. 97~100%), 30일 이내 재출혈(20.6~35% vs. 37.8~41%) 및 30일 이내 사망률(17.6~29% vs. 26.9~31%)에 있어 십이지장 출혈에서 통계적 유의성은 없었지만 상대적으로 혈관색전술의 임상 성적이 좋지 않았다.^{18,20} 이는 이전 연구들에서 혈관색전술 시행 전 상부위장관 내시경을 시행한 비율이 약 60%로 위 및 십이지장 출혈의 병인이 명확히 확인되지 않은 상태에서 시행된 혈관색전술을 대상으로 분석하였기 때문으로 생각된다.

혈관색전술 후 30일 이내 재출혈 발생과 관련된 다변량 분석 결과 응고장애 및 경험적 색전술이 유의한 요소로 확인되었다. 이전의 문헌 보고들에서도 응고장애는 혈관색전술 이후 재출혈 위험 증가와 유의한 관련이 있음을 보고한 바 있다.^{8,17,22} 상부위장관 출혈 환자에서 혈관색전술 전후로 혈액학적 이상을 확인하고 수혈 등을 통해 적극 교정하는 것이 중요하겠다. 경험적 혈관색전술에 있어서 Arrayeh 등²³은 경험적 혈관색전술은 재출혈 발생률 감소에 있어 십이지장 출혈에는 도움이 되지 않지만 위 출혈에 있어서는 유용하지 않다고 보고한 바가 있다. 또한 상부, 중부 및 하부위장관 출혈 환자를 대상으로 분석한 국내 연구에서 경험적 혈관색전술은 선택적 혈관색전술에 비해 낮은 임상적 성공률(44.8% vs. 67.9%)을 보고하였다.¹⁶ 경험적 혈관색전술 이후 재출혈 감소를 위해서는 혈관조영술 시행 전 상부위장관 내시경 등 사전 검사를 통해 출혈의 병인 및 위치를 최대한 확인한 후 색전술을 시행하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

혈관색전술과 관련된 합병증은 0~18.9%까지 발생할 수 있고 상부위장관은 추부혈행이 발달되어 있어 중부 또는 하부위장관 색전술에 비해 합병증 발생의 빈도가 낮다.^{7,17,18} 본 연구에서 혈관색전술 후 합병증은 위 허혈성 손상 1예, 비장의 부분

경색 1예, 카테터 삽입 부위 혈종 1예 등 총 3예가 발생하였다. 모두 위 출혈에 대한 혈관색전술 후 발생하였고 보존적 치료로 회복되었다.

이 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 후향적 의무기록에 바탕을 둔 연구로 선택 비뮌의 가능성을 배제할 수 없고, 다기관이 참여한 연구로 상부위장관 출혈 환자들의 진단 및 치료에 있어 동일한 검사 및 치료가 시행되지는 못하였다. 둘째, 연구에 참여한 내시경 의사 및 중재 영상의학 의사들의 경력 및 술기 능력 등이 다양했기 때문에 연구 결과를 일반화하기 위해서는 후속 연구가 필요하다. 셋째, 급성 비정맥류 상부위장관 출혈 환자 가운데 위암과 같은 악성 상부위장관 출혈 환자를 이 연구에서는 제외하였다. 이는 다른 양성 비정맥류 상부위장관 출혈 원인과 다르게 악성 상부위장관 출혈 환자의 경우 혈관의 직접 침범, 화학 요법이나 방사선에 의해 심한 점막 염이나 조직 괴사가 동반될 수 있어 지혈 치료 방법과 재출혈 위험도에 있어 큰 차이가 있을 것으로 생각되었기 때문이다.²⁴ 넷째, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염은 소화성 궤양을 유발하는 주요 원인으로 재발 방지 및 합병증을 줄이기 위해 *H. pylori* 진단 검사와 제균 치료가 필요하다. 이 연구에서는 상부위장관 출혈에 대해 고용량 양성자펌프억제제의 투여로 인한 *H. pylori* 검사의 위음성 가능성 및 쇼크, 응고장애 등의 동반으로 인한 조직 검사의 어려움으로 *H. pylori* 진단 검사는 26명(28.3%)에서만 시행되었다. 따라서 *H. pylori* 감염 유무와 관련된 분석을 하는데 제한이 있었다. 이러한 제한점에도 서울, 경기, 대구, 부산 등 국내 여러 지역의 상급종합병원 및 2차 종합병원이 참여한 다기관 연구로 상부위장관 출혈 후 혈관조영술 및 혈관색전술을 시행하게 되는 실제 임상적 상황에 대한 분석 및 혈관색전술 후 30일 이상 추적 관찰한 혈관색전술의 임상 결과를 보여준 연구로 의의가 있다고 생각된다.

요약하자면, 국내 급성 비정맥류 양성 상부위장관 출혈 환자에서 내시경 지혈 불가능 또는 실패하여 혈관조영술 및 혈관색전술이 시행된 병인은 소화성 궤양, 가성동맥류 순서로 흔하였다. 혈관색전술의 기술적 성공률은 우수했지만 혈관색전술 후 30일 이내에 재출혈 발생은 약 22%에서 발생하였다. 응고장애 동반 및 경험적 색전술은 30일 이내 재출혈 발생과 관련된 유의한 인자이므로 응고장애 여부 확인 및 교정이 필요하며, 또한 가능한 선택적 색전술을 시행할 수 있도록 혈관조영술 전 상부위장관 내시경 등의 검사를 통해 출혈 병인의 사전 확인 및 혈관조영술 중 최대한 출혈 병변을 찾기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.