간경변증 환자에서 비정맥류 상부위장관 출혈의 임상양상 및 예후인자

조운원¹, 최자윤¹, 하창윤^{1,2}, 민현주^{1,2}, 이옥재^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원²

The Clinical Features and Prognostic Factors of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in the Patients with Liver Cirrhosis

Yoon-Won Jo¹, Ja-Yoon Choi¹, Chang-Yoon Ha^{1,2}, Hyun-Ju Min^{1,2}, Ok-Jae Lee^{1,2}

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

Background/Aims: Variceal rupture is the most common cause of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in cirrhotic patients and is well investigated. However, there are few documented studies on nonvariceal UGIB (NVUGIB) in these patients. This study was conducted to evaluate clinical features, in-hospital mortality rate and factors associated with mortality in cirrhotic patients with NVUGIB.

Materials and Methods: Among 399 cirrhotic patients who presented UGIB at Gyeongsang National University Hospital during 5 years since January 2007, patients with NVUGIB were selected by retrospective review of medical records. The patients' clinical and endoscopic findings, treatment outcomes, in-hospital mortality rates and its risk factors were investigated.

Results: NVUGIB was documented in 83 patients (20.8%). Mean age was 60.7 ± 9.7 years, 85.5% was male. Child-Pugh class was A or B in 88%. Initial hemodynamic instability was reported in 25.3%, and 65.1% required blood transfusions. The major bleeding source was peptic ulcer 95.2% (79/83), and 44.6% (37/83) had endoscopic high risk bleeding stigmata and required endoscopic hemostasis. Rebleeding rate was 7.2% and in-hospital mortality rate was 8.4%. Hemodynamic instability (71.4% vs. 22.4%, $P=0.013$) and rebleeding (57.1% vs. 2.6%, $P=0.000$) were more frequent in the mortality group compared to the survival group. Hemodynamic instability was the risk factor for mortality at univariate and multivariate analyses.

Conclusions: NVUGIB accounted for 20.8% of UGIB in liver cirrhosis and its development was not related to liver function. Peptic ulcer was the major cause and 45% required endoscopic hemostasis. Its in-hospital mortality rate was 8.4%, and hemodynamic instability was an independent risk factor of mortality in NVUGIB. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:235-242)

Key Words: Liver cirrhosis; Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; Mortality

서론

상부위장관 출혈의 원인은 정맥류를 기준으로 정맥류 출혈과 비정맥류 출혈로 나눌 수 있으며, 상부위장관 출혈 예의 거의 대부분인 80~90%는 비정맥류 출혈인 반면,^{1,2} 간경변증 환자에서는 정맥류 출혈이 상부위장관 출혈의 50~60%를 차지하며, 40~50%는 비정맥류 출혈이 차지하는 것으로 알려져 있다.^{3,4} 간경변증 환자는 프로트롬빈 시간의 지연이나 혈소판 감소와 같이 응고 장애를 동반하기 때문에 궤양이 발생할 경우에

출혈이 더 빈번하게 발생할 수 있으므로,⁵ 위장관 출혈이 발생한 간경변증 환자의 임상적 특징과 환자의 사망을 예측할 수 있는 인자를 파악하는 것이 환자의 치료와 예후에 중요하다. 그러나 간경변증 환자의 위장관 출혈에 대한 연구는 정맥류 출혈에 대한 연구가 주를 이루고,^{4,6-11} 일부 연구에서만 비정맥류 출혈을 정맥류 출혈과 함께 다루고 있으며,¹²⁻¹⁵ 비정맥류 상부위장관 출혈의 임상적인 특징이나 사망 예측 인자에 대한 평가는 부족한 상황이다.

저자는 간경변증 환자에서 비정맥류 상부위장관 출혈의 발생 빈도, 임상 양상 및 내시경적 소견을 조사하고, 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 사망률 및 사망 환자의 임상적인 특징과 사망 위험인자를 평가하기 위해 이 연구를 수행하였다.

Received: July 18, 2013 Accepted: September 2, 2013

Corresponding author: Ok-Jae Lee

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 15, Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 660-751, Korea

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

Copyright © 2013 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/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대상 및 방법

1. 간경변증에서 비정맥류 상부위장관 출혈의 빈도

2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 경상대학교병원에서 간경변증으로 진료를 받은 만 18세 이상의 환자 2,228명 중에서 상부위장관 출혈로 치료받았던 399명의 환자를 대상으로 의무기록을 검토하여 상부위장관 출혈의 원인을 확인함으로써 비정맥류 상부위장관 출혈이 명확한 환자를 선정하였다.

상부위장관 출혈을 나타낸 환자 중 간경변증의 증거가 없거나 명확하지 않은 경우, 간경변증 환자로서 내시경적으로 비정맥류 출혈보다 정맥류 출혈의 증거가 명백한 경우, 완벽한 상부위장관 내시경검사를 시행하지 못한 경우, 내시경검사를 시행하기 전이나 검사 중에 사망한 경우는 제외시켰다.

1) 간경변증의 진단

간경변증은 임상 양상, 영상의학적 소견 및 혈액검사의 종합 소견을 근거로 간경변증에 의한 문맥 고혈압의 증거가 명확한 경우로 진단하였다.

2) 비정맥류 상부위장관 출혈의 진단

상부위장관 출혈의 임상 증상인 토혈, 흑변, 출혈로 인한 빈혈의 증상 등을 호소하여 병원을 방문한 환자에게 시행한 상부위장관 내시경검사서 정맥류 출혈의 명확한 증거가 없으면서 최근 출혈의 증거가 뚜렷한, 식도, 위, 십이지장 병변을 확인함으로써 비정맥류 상부위장관 출혈을 진단하였다. 내시경에서 활동성 출혈을 보이지 않지만 대변 헤모글로빈검사에 양성이면서 위, 십이지장에 점막 결손을 보이는 경우에도 정맥류의 출혈 증거 및 하부 위장관 출혈의 증거가 없으면 비정맥류 상부위장관 출혈로 분류하였다.

모든 내시경검사는 소화기 내시경 전문의가 시행하거나 또는 소화기 내시경 전문의의 지도하에 내시경 경력 2년 이상인 내과 전문의가 시행하였으며, 환자의 84.3%에서 병원 방문 후 24시간 이내에 시행하였다.

2. 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 임상적 특징

비정맥류 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자의 의무기록을 토대로 환자의 성별, 연령, 흡연 유무, 알코올 섭취 등을 조사하였다. 간경변증의 원인을 알코올성, B형 바이러스 간염과 C형 바이러스 간염 등으로 분류하여 조사하였고, 간기능은 Child-Pugh 분류¹⁶에 따라 A, B, C로 분류하여 평가하였다. 간경변증 이외의 동반 질환으로 당뇨, 심혈관 질환, 만성 신질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 악성 종양을 조사하였다. 병원을 방문할 당시의 주 증상을 흑변, 토혈, 혈변 등으로 분류하여 조사하고, 신체 활력 징후를 조사하여 심박동수 100회/분 이상 혹은 수축기 혈압이 90 mmHg 미만인 경우를 혈액학적 불안정으로 정의

하였다.⁶

혈액검사는 혈색소, 적혈구 용적, 혈소판, 요소 질소, 크레아티닌, 알부민, 프로트롬빈 시간, 아스파르테이트 아미노전이소(AST), 알라닌 아미노전이소(ALT), 포도당 등의 생화학 검사 결과를 조사하였다. 흡연은 과거의 흡연 경험에 관계없이 현재의 흡연 유무를 기준으로 하였으며, 음주 여부는 National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism에서 제시하는 '적당한 양의 음주(moderate drinking)'를 기준으로 삼았는데 65세 미만의 남자에서는 표준 음주 단위로 하루 2단위 초과하는 경우, 여자 및 65세 이상의 남자에서는 1단위를 초과하는 경우로 정의하였다.¹⁷

알코올성 간경변증은 간경변증의 증거가 있으면서 바이러스 혈청검사가 음성이고 자가 면역성 표지자가 음성인 환자에서 최소 10년 이상 하루 알코올 섭취량이 80 g을 초과하는 경우로 정의하였다.¹⁸

B형 바이러스 간염과 C형 바이러스 간염은 바이러스 혈청 표지자인 HBsAg 혹은 HCV 항체가 양성인 경우로 정의하였다.

3. 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 내시경적 특징 및 치료

상부위장관 내시경검사 결과 보고서와 사진을 검토하여 위궤양, 십이지장 궤양 등을 포함하여 출혈원이 될 수 있는 점막 병변을 확인하고, 궤양성 병변을 Forrest 분류¹⁹에 따라서 Ia (명확한 출혈), Ib (스며나오는 출혈), IIa (혈관 노출), IIb (혈괴 부착), IIc (편평한 착색), III (깨끗한 궤양지)로 나누고, 이 중에서 Ia, Ib, IIa소견을 high risk bleeding stigmata (HRBS)로 정의하였다. 저자들의 내시경 치료의 적응증은 HRBS였으며, 내시경적 치료의 시행 여부와 내시경적 지혈술의 종류를 조사하였다. 치료 성적은 재출혈 유무를 조사하였고, 입원 중의 사망을 조사하여 생존군과 사망군으로 분류하였다.

초기 내시경적 지혈술을 시행한 후에 지혈효과가 확실한 경우에 성공적인 지혈, 효과적인 지혈이 이루어지지 않은 경우에 초기 지혈 실패로 정의하였고, 재출혈은 성공적인 내시경적 지혈술 후 또는 내시경에서 활동성 출혈이 없는 것을 확인하고 약물 치료로 최소 24시간 안정화된 후에 다시 흑변, 혈변, 토혈 등 출혈의 임상 양상이 동반되어 시행한 내시경검사서 출혈이 확인된 경우로 정의하였다.

4. 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 예후 인자

비정맥류 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자를 사망군과 생존군으로 분류하고, 동반 질환, Child-Pugh 분류와 같은 기본 특성과 혈색소, 혈소판, 혈중 요소 질소, 크레아티닌, 알부민, 프로트롬빈 시간, 간기능 검사(AST, ALT) 등과 같은 실험실 검

사 결과와 궤양의 HRBS, 혈액학적 불안정, 알코올, 흡연 등을 비교함으로써 사망 위험인자를 분석하였다.

5. 통계 분석

모든 통계 분석에는 PASW Statistics 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여, 연속변수의 통계적 유의성은 independent t-test를, 범주형 변수의 통계적 유의성은 chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 사망 위험인자를 분석하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 사용하여 단변량 분석 및 다변량 분석을 시행하였다. 모든 통계적 유의성은 P 값이 0.05 미만인 경우로 판정하였다.

결 과

1. 간경변증에서 비정맥류 상부위장관 출혈의 빈도

상부위장관 출혈을 나타낸 간경변증 환자 399명 중 비정맥류 상부위장관 출혈 환자는 83명으로 20.8%를 차지하였다.

2. 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 임상적 특징

비정맥류 상부위장관 출혈 환자 83명의 평균 나이는 60.7 ± 9.7 세였고, 71명(85.5%)이 남성이었다. 환자의 흡연율은 61.4%였고 음주율은 84.3%였다(Table 1).

간경변증의 원인은 알코올성 간경변증이 70명(84.3%)으로 가장 흔하였고, B형 간염이 8명(9.6%), C형 간염이 2명(2.4%), 원인 불명이 3명(3.6%)이었다. 환자의 Child-Pugh 분류는 A가

Table 1. Demographic, Clinical Characteristics and Laboratory Findings of 83 Cirrhotic Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Variable	Total (n=83)	Alive (n=76)	Death (n=7)	P value
Age (yr)	60.7±9.7	60.5±9.1	62.9±15.2	0.547
Gender (male)	71 (85.5)	65 (85.5)	6 (85.7)	1.000
Smoking	51 (61.4)	47 (59.2)	4 (57.1)	1.000
Alcohol	70 (84.3)	64 (84.2)	6 (85.7)	1.000
Etiology of cirrhosis				0.889
Alcohol	70 (84.3)	64 (84.2)	6 (85.7)	
HBV	8 (9.6)	7 (9.2)	1 (14.3)	
HCV	2 (2.4)	2 (2.6)	0	
Cryptogenic	3 (3.6)	3 (3.9)	0	
Child-Pugh class				0.191
A	17 (20.5)	17 (22.4)	0	
B	56 (67.5)	51 (67.1)	5 (71.4)	
C	10 (12.0)	8 (10.5)	2 (28.6)	
Comorbidity				0.582
Cancer	19 (22.9)	17 (22.4)	2 (28.6)	
DM	16 (19.3)	14 (18.4)	2 (28.6)	
CKD	6 (7.2)	5 (6.6)	1 (14.3)	
COPD	2 (2.4)	2 (2.6)	0	
Hemoglobin (g/dL)	9.1±2.8	9.1±2.8	8.8±2.5	0.774
Hematocrit (%)	26.8±8.0	26.9±8.1	26.4±7.1	0.890
Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	119.1±62.2	118.4±62.7	126.9±60.0	0.732
BUN (mg/dL)	36.2±24.4	35.4±24.1	44.1±29.0	0.373
Creatinine (mg/dL)	1.5±1.5	1.5±1.5	1.3±0.7	0.800
Serum albumin (g/dL)	2.6±0.6	2.6±0.6	2.4±0.5	0.288
PT (sec)	17.8±3.9	17.6±3.8	19.1±4.3	0.343
AST (IU/L)	101.6±123.4	99.8±126.7	121.9±82.4	0.653
ALT (IU/L)	55.7±97.2	56.0±101.0	53.3±39.2	0.945
Glucose (mg/dL)	161.6±76.8	158.9±76.4	191.3±80.2	0.288
Hemodynamic instability	22 (26.5)	17 (22.4)	5 (71.4)	0.013
Blood transfusion	54 (65.1)	49 (64.5)	5 (71.4)	1.000
Blood transfused (U)	2.4±2.1	2.3±2.1	3.1±2.6	0.310

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

DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

P values result from alive vs. death.

Table 2. Endoscopic Findings of 83 Cirrhotic Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Endoscopic finding	Total (n=83)	Alive (n=76)	Death (n=7)	P value
Source of bleeding				0.199
Gastric ulcer	65 (78.3)	59 (77.6)	6 (85.7)	
Duodenal ulcer	10 (12.0)	10 (13.2)	0 (0)	
Gastric and duodenal ulcer	4 (4.8)	4 (5.3)	0 (0)	
AGML	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (14.3)	
Dieulafoy's lesion	2 (2.4)	2 (2.6)	0 (0)	
Forrest classification				0.276
Ia	4 (4.8)	3 (3.9)	1 (14.3)	
Ib	11 (13.3)	9 (11.8)	2 (28.6)	
IIa	22 (26.5)	21 (27.6)	1 (14.3)	
IIb	11 (13.3)	9 (11.8)	2 (28.6)	
IIc	18 (21.7)	18 (23.7)	0 (0)	
III	17 (20.5)	16 (21.1)	1 (14.3)	
Presence of HRBS	37 (44.6)	33 (43.4)	4 (57.1)	0.695

Values are presented as n (%).

AGML, acute gastric mucosal lesion; HRBS, high risk bleeding stigmata.

P values result from alive vs. death.

17명(20.5%), B가 56명(67.5%), C가 10명(12.0%)이었다. 37명(44.6%)이 간경변증 이외의 동반질환을 가지고 있었으며, 19명(22.9%)이 암, 16명(19.3%)이 당뇨, 6명(7.2%)이 만성 콩팥병, 2명(2.4%)이 만성 폐쇄성 폐질환 1명(1.2%)이 고혈압을 갖고 있었다(Table 1).

임상 증상으로 토혈이 35명(42.2%)으로 가장 흔하였고, 흑색변이 28명(33.7%)이었다. 입원 당시 혈액학적 불안정은 22명(26.5%)에서 보였고, 54명(65.1%)에서 적혈구 수혈을 필요로 했으며 평균 2.4 ± 2.1 단위를 수혈받았다(Table 1).

혈청 혈색소는 9.1 ± 2.8 g/dL, 헤마토크리트는 $26.8 \pm 8.0\%$ 이었고, 혈소판은 $119,100 \pm 62,200/\text{mm}^3$ 이었다. 혈중 요소 질소는 36.2 ± 24.4 mg/dL, 혈청 알부민은 2.6 ± 0.6 g/dL, 프로트롬빈 시간은 17.8 ± 3.9 초였으며, AST는 101.6 ± 123.4 IU/L, ALT는 55.7 ± 97.2 IU/L, 혈당은 161.6 ± 76.8 mg/dL이었다(Table 1).

3. 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 내시경적 특징 및 치료

비정맥류 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자 83명의 내시경적 소견은 79명(95.2%)에서 소화성궤양 출혈을 확인하였고, 급성 위점막 병변 및 Dieulafoy양 병변이 각각 2명(2.4%)에서 확인하였다. 79명의 소화성궤양 환자 중 위궤양이 65명(78.3%), 십이지장궤양이 10명(12.0%), 위궤양과 십이지장궤양이 모두 있는 경우가 4명(4.8%)이었다. HRBS는 83명 중 37명(44.6%)에서 관찰되었으며, 활동성 출혈이 15명(18.1%), 노출혈관이 22명(26.5%)이었다. 이외에 11명(13.3%)에서 유착 혈

전을 볼 수 있었고, 18명(21.7%)은 편평한 적색소 침착을 보였으며, 17명(20.5%)은 궤양저가 깨끗하였다(Table 2).

내시경적 치료는 83명 중에 HRBS를 동반한 37명(44.6%)에서 내시경적 지혈술을 시행하였고, HRBS가 없는 46명은 양성자 펌프 억제제 치료와 금식을 유지하면서 재출혈 없이 안정을 찾았다(Table 3). 내시경적 치료의 종류는 29명(34.9%)에서 에피네프린 국소 주입을, 8명(9.6%)에서 아르곤 플라즈마 응고법(argon plasma coagulation)을 시행하였다(Table 3).

내시경적 지혈술을 시행한 모든 환자에서 효과적인 지혈이 이루어져 초기 지혈실패는 없었으며, 6명(7.2%)의 환자에서 재출혈이 발생하였고 모두 HRBS를 보여 내시경적 치료를 시행한 환자였다. 수술적 치료를 받은 환자는 없었다. 병원 내 사망은 7명(8.4%)에서 발생했으며 남자가 6명, 알코올성 간경변증이 6명, Child-Pugh 분류 B가 5명, C가 2명이었으며 4명이 동반질환을 갖고 있었다. 5명이 내원 당시에 혈액학적 불안정을 보였고, 6명이 위궤양 출혈이었으며 4명이 HRBS를 보여 내시경적 지혈술을 받았고, 4명에서 재출혈이 발생했다. 사망의 원인은 저혈량 쇼크가 4명, 간부전이 2명, 감염이 1명이었다(Table 3, 4). 내시경 시술부터 사망까지의 기간은 평균 7일이었다(1일~19일).

4. 사망군과 생존군의 임상양상 비교 및 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 사망 위험인자

사망군과 생존군 사이에 나이($P=0.547$), 성별($P=1.000$), 흡연($P=1.000$), 알코올($P=1.000$), 간경변증의 원인($P=0.889$), Child-Pugh 분류($P=0.191$), 동반 질환($P=0.582$) 등의 차이는

Table 3. Medical, Endoscopic Treatment and Outcomes of 83 Cirrhotic Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Treatment/outcome	Total (n=83)	Alive (n=76)	Death (n=7)	P value
Treatment				0.352
Medical treatment	46 (55.4)	43 (56.6)	3 (42.9)	
Endoscopic treatment	37 (44.6)	33 (43.4)	4 (57.1)	
EIS	29 (34.9)	25 (32.9)	4 (57.1)	
APC	8 (9.6)	8 (10.5)	0 (0)	
Rebleeding	6 (7.2)	2 (2.6)	4 (57.1)	0.000
Cause of death				
Hypovolemic shock	4 (4.8)		4 (57.1)	
Liver failure	2 (2.4)		2 (28.6)	
Infection	1 (1.2)		1 (14.3)	

Values are presented as n (%).

EIS, endoscopic injection sclerotherapy; APC, argon plasma coagulation.

P values result from alive vs. death.

Table 4. Summary of Mortality Group

Variable	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Gender	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male
Age (yr)	56	73	47	47	64	90	63
Etiology of cirrhosis	Alcohol	Alcohol	Alcohol	HBV	Alcohol	Alcohol	Alcohol
Child-Pugh class	B	C	B	B	B	B	C
Comorbidity	—	Ca, DM	—	Ca	DM	—	CKD
Hemodynamic instability	+	+	+	+	+	—	—
Source of bleeding	AGML	GU	GU	GU	GU	GU	GU
Forrest classification	Ib	III	IIb	IIb	Ib	Ia	IIa
HRBS	+	—	—	—	+	+	+
Endoscopic hemostasis	EIS	ND	ND	ND	EIS	EIS	EIS
Rebleeding	+	—	+	—	—	+	+
Cause of death	Shock ^a	Liver failure	Shock ^a	Infection	Shock ^a	Shock ^a	Liver failure

Ca, cancer; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; AGML, acute gastric mucosal lesion; GU, gastric ulcer; HRBS, high risk bleeding stigmata; EIS, endoscopic injection sclerotherapy; ND, not done.

^aShock means hypovolemic shock.

없었고, 혈색소($P=0.774$), 헤마토크리트($P=0.890$), 혈소판($P=0.732$), 혈중 요소 질소($P=0.373$), 크레아티닌($P=0.800$), 알부민($P=0.288$), 프로트롬빈 시간($P=0.343$), AST ($P=0.653$), ALT ($P=0.945$), 혈당($P=0.288$) 등의 검사실 검사 소견과 수혈 및 수혈량에도 차이는 없었다(Table 1). 그러나 입원기간 중에 사망한 7명에서 생존군 76명에 비하여 내원 당시의 혈액학적 불안정(71.4% vs. 22.4%, $P=0.013$)이 더 흔하게 나타났다(Table 1). 내시경적 소견을 비교하였을 때, 출혈의 원인($P=0.199$), Forrest 분류($P=0.276$) 및 HRBS의 존재($P=0.695$)는 유의한 차이가 없었다(Table 2), 치료의 종류($P=0.352$)에도 차이가 없었으나, 초기의 지혈성공 후 재출혈이 생존군의 2.6%에서 발생한 반면에, 사망군의 57.1% 발생하였다($P=0.000$, Table 3).

사망에 관련된 예후인자의 단변량 분석에서는 혈액학적 불안

정($P=0.014$)이 위험도 약 8.7배로 통계적으로 유의한 사망 위험인자였으며, 재출혈 49.3배($P=1.000$), Child-Pugh 분류 C 3.4배($P=0.182$), 혈당 200 mg/dL 이상 4.0배($P=0.093$)로 위험도가 높았으나 통계적 유의성이 없었다(Table 5). 그 밖에 성별($P=0.989$), 나이 50세 이상($P=0.182$), 알코올($P=0.849$), 흡연($P=0.807$), 헤마토크리트 20% 미만($P=0.728$), 혈소판 80,000/mm³ 미만($P=0.495$), 저알부민혈증($P=0.999$), 크레아티닌 1.0 mg/dL 이상($P=0.545$), 요소 질소 20 mg/dL 이상($P=0.926$), 프로트롬빈 시간 4초 이상 연장($P=0.648$), HRBS ($P=0.489$) 등도 예후인자로서 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 5). 다변량 분석에서는 혈액학적 불안정(OR, 8.042; 95% CI, 1.343 ~ 48.139; $P=0.022$)이 유일한 사망 위험인자였다(Table 6).

Table 5. Risk Factors for In-hospital Mortality on Univariate Analysis

Clinical variable	OR (95% CI)	P value
Gender (male)	1.015 (0.111~9.268)	0.989
Age ≥ 50 yr	0.294 (0.049~1.772)	0.182
Hemodynamic instability	8.676 (1.544~48.760)	0.014
Rebleeding	49.333 (6.334~384.245)	1.000
Alcohol	1.238 (0.137~11.169)	0.849
Smoking	0.823 (0.172~3.942)	0.807
Comorbidity	1.737 (0.364~8.302)	0.489
Child-Pugh class C	3.400 (0.564~20.487)	0.182
Hematocrit < 20%	0.678 (0.076~6.063)	0.728
Platelet < 80,000/mm ³	1.728 (0.358~8.348)	0.495
Hypoalbuminemia	1.013 (1.026~1.1186)	0.999
Creatinine ≥ 1.0 mg/dL	1.625 (0.337~7.835)	0.545
BUN ≥ 20 mg/dL	1.085 (0.196~6.006)	0.926
PT prolongation ≥ 4 sec	1.442 (0.300~6.934)	0.648
Glucose ≥ 200 mg/dL	4.000 (0.792~20.191)	0.093
HRBS	1.737 (0.364~8.302)	0.489

HRBS, high risk bleeding stigmata.

고 찰

간경변증 환자에서 비정맥류 상부위장관 출혈의 빈도는 20.8%로, 40~50%로 알려져 있는 비정맥류 상부위장관 출혈의 빈도^{3,4}와 차이가 있었는데, 이러한 차이는 연구시기, 대상 및 방법의 차이에 의한 것으로 생각한다. 저자들은 2007년 이후의 3차 의료기관 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였으며 내시경적 정맥류 결찰술이나 경화요법 또는 방사선 중재술까지도 필요로 하는 정맥류 출혈 환자의 의뢰는 많은 반면에, 최근 내시경 시술의 발달 및 교육의 확대로 1, 2차 의료기관에서도 내시경검사를 널리 시행함에 따라 비정맥류 출혈 가운데 활동성 출혈이 아닌 경우에는 3차 의료기관으로 의뢰하는 환자수가 상대적으로 적기 때문에 비정맥류 출혈의 빈도는 낮게 측정되었을 가능성이 있다. 한편, 1990년대 중반 및 후반에 Afessa와 Kubilis¹²와 D'Amico와 De Franchis¹⁵가 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자를 대상으로 분석한 전향적 연구에서 비정맥류 출혈의 빈도는 각각 27.3%, 21.1%로 저자들의 결과와 큰 차이는 없었다.

일반적으로 정맥류 출혈을 포함한 모든 상부위장관 출혈을 나타낸 간경변증 환자의 35~41%가 Child-Pugh 분류 C로 간 기능이 불량한 것으로 보고^{12,15} 한 반면에 비정맥류 출혈을 보인 환자만을 대상으로 분석한 저자들의 연구에서는 88.0%의 환자가 출혈 당시에 Child-Pugh 분류 A 또는 B로 간기능의 상태가 양호했는데 이와 같은 결과는 정맥류출혈과 달리 비정맥류출혈은 간경변증 환자의 간기능 상태와 무관하게 발생할 수 있음을 시사한다.

Table 6. Risk Factors for In-hospital Mortality on Multivariate Analysis

Clinical variable	OR (95% CI)	P value
Hemodynamic instability	8.042 (1.343~48.139)	0.022
Child-Pugh class C	2.852 (0.412~19.730)	0.288
Glucose ≥ 200 mg/dL	4.581 (0.766~27.391)	0.095

비정맥류 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자의 대부분인 95.2%에서 소화성궤양이 출혈된 원인으로 특히 위궤양이 많았다(82.3%). 재출혈의 위험지표인 HRBS를 약 45%에서 관찰할 수 있고 활동성 출혈도 18.1%의 환자에서 보여 적극적인 내시경 지혈술을 필요로 하였다. 간경변증이 없는 환자를 대상으로 분석한 Barkun 등²⁰의 연구에서도 HRBS가 환자의 44%에서 관찰되어 저자들의 연구결과와 비슷하였다.

본 연구에서 궤양 병변은 내시경적으로 Forrest 분류법¹⁹에 따라 분류하였는데, 이 분류법은 재출혈 가능성을 예측하는 데 유용하다.²¹ 활동성 출혈을 나타내는 Ia, Ib와 노출 혈관으로 거의 50%의 환자에서 재출혈을 보이는 IIa의 경우도 내시경 치료가 필요하며, 따라서 이와 같은 내시경 소견을 HRBS로 정의하고 내시경 지혈술을 시행하였다. IIb인 경우에는 치료 여부에 대해 논란이 있으며 IIc와 III는 재출혈 위험이 낮아 지혈술이 필요하지 않다.^{19,22,23}

간경변증 환자에서 위, 십이지장궤양이 일어나는 기전은 일반적 인 인구와는 차이가 있다. 간경변증이 없는 일반 인구에서는 고령, 비스테로이드성 소염제 복용, *Helicobacter pylori* 감염이 중요한 인자인데 비해,²⁴ 간경변증 환자에서는 알코올 섭취량과 문맥 고혈압의 정도가 더 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다.²⁵ 본 연구에서 비정맥류 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자는 평균 61세로 대부분 남자(85.5%)였으며, 알코올성 간경변증이 84.3%로 대부분을 차지하였다.

본 연구에서 재출혈률이 8.4%로 Marmo 등²⁶이 간경변증이 없는 환자를 대상으로 분석한 보고의 3.2%보다 더 높았는데, 간경변증 환자에서 응고장애가 더 많기 때문인 것으로 설명할 수 있을 것이다.

저자들의 연구에서 병원 내 사망률은 8.4%로, González-González 등¹⁸이 본 연구와 같이 비정맥류 출혈을 보인 160명의 간경변증 환자를 분석하여 보고한 13.4%보다 낮았다. 간경변증이 없는 비정맥류 상부위장관 출혈 환자의 재원 사망률은 4.5~5.4%,^{20,26} 정맥류 출혈을 포함한 모든 상부위장관 출혈을 보인 간경변증 환자의 사망률은 23.5%,¹³ 국내의 정맥류 출혈 환자의 사망률은 15%로 보고⁷되어 간경변증이 없는 비정맥류 출혈보다는 사망률이 높았고, 간경변증 환자라도 정맥류 출혈보다는 사망률이 낮았다. 상부위장관 출혈이라도 정맥류 출혈

여부와, 비정맥류 출혈의 경우에 간경변증 동반 여부에 따라 예후에 큰 차이가 있음을 보여준다.

본 연구에서 사망 원인은 57.1%에서 출혈과 직접적인 연관이 있었고, 이외에도 간기능 부전(28.6%)과 감염이었다(Table 3). 이것은 출혈뿐 아니라 동반하고 있는 다른 문제가 환자의 예후에 중요한 영향을 끼치는 것을 보여준다.¹⁸

사망군과 생존군을 비교하였을 때, 연령, 흡연, 음주, 검사실 소견, 내시경소견, 지혈 방법 등은 차이는 없었으며, Child-Pugh 분류 C가 각각 10.5%, 28.6%로 생존군보다 사망군에서 많았으나 통계적인 차이는 없었고($P=0.198$), 다만 사망군은 모두 Child-Pugh 분류 B 또는 C로 A는 단 한 명도 없었다(Table 1). 사망군에서 내원 당시의 혈액학적 불안정을 더 많이 동반하고 있었고(22.4% vs. 71.4%, $P=0.013$, Table 1), 치료성적도 생존군에 비해 재출혈이 더 많아서(2.6% vs. 57.1%, $P=0.000$, Table 3), 병원 방문 당시의 혈액학적 안정 여부와 재출혈 여부가 환자의 예후에 가장 중요함을 관찰할 수 있었다.

저자들의 연구에서 사망과 관련한 위험인자는 단변량분석에서 혈액학적 불안정이 있을 때 사망위험이 8.7배로 높았고($P=0.014$), 재출혈, Child-Pugh 분류 C, 고혈당(≥ 200 mg/dL)은 위험도는 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 5). 다변량분석에서도 혈액학적 불안정이 8.0배로 유일한 독립위험 인자였다($P=0.022$, Table 6). 간경변증 환자의 정맥류 출혈을 포함한 상부위장관 출혈의 예후인자로는 최근 출혈의 증가와 동반 질환,²⁷ 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)과 장기 부전¹² 등이 보고되었지만 이상의 연구들은 정맥류 출혈을 포함한 모든 상부위장관 출혈을 대상으로 분석하여 저자들의 연구와는 다르다. 저자들과 같이 간경변증 환자에서 비정맥류 상부위장관 출혈로 인한 사망 환자의 위험 인자를 분석한 González-González 등¹⁸의 연구에서는 간경변증의 원인이 불명인 경우, 신기능의 저하, 심각한 간부전, 입원 당시 활동성 출혈이 있는 경우를 사망 위험 인자로 제시하여, 저자들의 결과와는 차이가 있었다.

한편, 소화성궤양 출혈의 내시경적 지혈 후 병원 내 사망에 측 인자를 분석한 연구²⁸에서 고령, 동반질환, 저혈량 쇼크, 병원 내 출혈, 재출혈, 수술의 필요성 등을 보고하였다. 이상의 결과와 저자들의 결과를 종합하면 혈액학적 불안정은 간경변증의 유무와 상관없이 비정맥류 출혈이 발생한 경우에 공통적인 사망위험 인자임을 관찰할 수 있다. 그런데, 저자들의 연구에서 비정맥류출혈을 나타낸 간경변증 환자의 25.3%가 혈액학적으로 불안정한 상태로 병원을 방문하므로 이와 같은 환자에서는 즉각적인 응급소생을 통한 혈액학적으로 안정시키는 것이 중요하다.

본 연구의 제한점은 단일 3차 의료기관의 환자를 대상의 후

향적인 연구로 모든 일반적인 간경변증 환자에 적용할 수는 없다. 또한 간경변증이 없는 비정맥류 상부위장관 출혈 환자를 대상으로 한 대조군이 결여되어 있으며, 사망 환자가 적어서 사망 위험인자 분석에 있어 한계가 있어 향후에 대규모의 다기관연구가 필요할 것이다.

결론적으로, 간경변증 환자에서 상부위장관 출혈의 20.8%는 비정맥류 출혈로 가장 흔한 원인은 소화성궤양이었으며, 환자의 44.6%에서 내시경적 지혈술이 필요하였다. 간경변증 환자의 비정맥류 상부위장관 출혈의 병원 내 사망률이 8.4%였고, 병원 방문 당시의 혈액학적 불안정이 독립적인 사망 위험인자였다.

REFERENCES

1. Vreeburg EM, Snel P, De BJ, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:236-243.
2. Kang KJ, Lee JH. Treatment of upper gastrointestinal bleeding: with emphasis on peptic ulcer bleeding. *Korean J Med* 2010;79:133-137.
3. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981;81:944-952.
4. Garden OJ, Motyl H, Gilmour WH, Utley RJ, Carter DC. Prediction of outcome following acute variceal haemorrhage. *Br J Surg* 1985;72:91-95.
5. Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? Yes. *Eur J Intern Med* 2010;21:62-64.
6. Sorbi D, Gostout CJ, Peura D, et al. An assessment of the management of acute bleeding varices: a multicenter prospective member-based study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2424-2434.
7. Park DK, Um SH, Lee JW, et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1042-1051.
8. Krige JE, Kotze UK, Distiller G, Shaw JM, Bornman PC. Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis. *World J Surg* 2009;33:2127-2135.
9. Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 2009l;93:837-853, vii-viii.
10. Burroughs AK, Triantos CK, O'beirne J, Patch D. Predictors of early rebleeding and mortality after acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:72-73.
11. Sempere L, Palazón JM, Sánchez-payá J, et al. Assessing the short- and long-term prognosis of patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:236-248.
12. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients

- with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol* 2000;95:484-489.
13. Lecleire S, Di Fiore F, Merle V, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:321-327.
14. del Olmo JA, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:19-24.
15. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
16. Turcotte JG, Child CG 3rd. Portal hypertension. Pathogenesis, management and prognosis. *Postgrad Med* 1967;41:93-102.
17. National Institute of Health. Rethinking drinking. Cheongwon; NIH; 2010 [cited 2012 Oct 11]. Available from: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/RethinkingDrinking/Rethinking_Drinking.pdf.
18. González-González JA, García-Compean D, Vázquez-Elizondo G, Garza-Galindo A, Jáquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. Clinical features, outcomes and predictors of in-hospital mortality. A prospective study. *Ann Hepatol* 2011;10:287-295.
19. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-397.
20. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-1246.
21. Kim BJ, Park MK, Kim SJ, et al. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Dig Dis Sci* 2009;54:2523-2529.
22. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727.
23. Freeman ML, Cass OW, Peine CJ, Onstad GR. The non-bleeding visible vessel versus the sentinel clot: natural history and risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc* 1993;39:359-366.
24. Yeomans ND. The ulcer sleuths: the search for the cause of peptic ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):35-41.
25. Aurox J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F, et al. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:1118-1123.
26. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1639-1647.
27. Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, et al. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2007;167:1291-1296.
28. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:311-316.