

출혈성 궤양 치료에서 내시경 지혈술과 PPI 주사의 유용성

한양대학교 의과대학 내과학교실, *한림대학교 의과대학 내과학교실

이항락 · 한동수 · 손병관 · 이오영 · 전용철 · 손주현 · 윤병철 · 최호순 · 함준수 · 김진배*

Clinical Usefulness of Proton Pump Inhibitor Intravenous Treatment in Bleeding Peptic Ulcer

Hang Lak Lee, M.D., Dong Soo Han, M.D., Byoung Kwan Son, M.D., Oh Young Lee, M.D.,
Yong Chul Jeon, M.D., Ju Hyun Sohn, M.D., Byung Chul Yoon, M.D., Ho Soon Choi, M.D.,
Joon Soo Hahm, M.D. and Jin Bae Kim, M.D.*

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine,
*Hallym University Kangnam Hospital, Seoul, Korea

목적: 궤양 출혈의 내시경 치료 후 고용량의 PPI정맥주사는 재출혈의 위험성을 감소시킨다. 이번 연구는 Forrest 분류법 IIa 이상 출혈 병변에서 에피네프린 주사와 지혈클립으로 치료 후 고용량 PPI 정주가 초기지혈과 재출혈에 어떠한 영향을 주는지 알아보았다. **대상 및 방법:** 2003년 1월부터 2003년 6월까지 Forrest 분류법 IIa 이상의 위, 십이지장 궤양에 의한 상부위장관 출혈 환자를 대상으로 전향적 무작위 환자 대조군 연구를 시행하였다. 총 35명이었으며 궤양 주변에 에피네프린 주사 후 노출혈관에 대해 지혈클립술을 시행하였다. 이 후 무작위로 선정된 17명의 환자에게 금식기간 동안 PPI (pantoprazol 80 mg/일)를 3일간 정주했으며 대조군으로 나머지 18명의 환자에게 위약을 투여하였다. **결과:** 총 환자 35명의 평균연령은 50.3±18.2세였으며 두 군 간의 연령, 성별, 궤양 위치, 궤양 크기, 궤양 병변의 Forrest 분류, 내원 당시 헤모글로빈, 에피네프린 사용량, 클립사용수에서 유의한 차이는 없었다. 내시경 치료 후 평균 94.2±59.3일 동안 환자의 상태를 추적 관찰하였다. 총 35명 중 PPI 정주군 1명, 위약군 1명에서 내시경 시술 후 2일 및 1일째 재출혈이 있어 다시 내시경 지혈법을 하였으며 수술 치료나 사망한 예는 없었다. PPI 정주군에서 초기지혈률은 100% (17/17), 3일 이내 재출혈률은 5.8% (1/17), 3일 이후의 후기 출혈률은 0% (0/17), 합병증은 0% (0/17)였으며, 위약투여군에서는 각각 100% (18/18), 5.5%(1/18), 0%(0/18), 0%(0/18)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 두군간에 입원기간, 치료 전후의 수혈량, 추적기간, 궤양 치유정도의 유의한 차이는 없었다. **결론:** 에피네프린 주사 후 내시경 지혈클립술은 매우 효과적인 지혈법이며, 지혈클립에 의해 적절한 내시경 지혈을 시행한 경우 금식기간 동안 고용량 PPI 추가 투여에 의한 지혈효과는 개선되지 않았다.

색인단어: 출혈성 궤양, 지혈클립, 양자 펌프 억제제

서 론

급성 상부 위장관 출혈은 소화기내과 의사가 접하는 가장 흔한 질환 중에 하나이다. 미국에선 연간 인구 10만 명당 100명이 발생하며 가장 흔한 원인은 위와 십

이지장 궤양에 의한 출혈이다.^{1,2} 최근 내시경 치료와 약물 치료가 발달함에 따라 급성 상부 위장관 출혈의 예후는 좋아지는 추세이며,^{3,4} H₂ 길항제보다는 양자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 많이 사용함에 따라 재출혈이나 수술 및 사망률까지 감소한다는 보고가 많다.⁵ 그러나 출혈 궤양에서 내시경 지혈 후에 고용량 PPI제제를 투여하는 것이 얼마나 부가적인 효과가 있는지는 아직 논란이 있다.^{6,7} 따라서 저자들은 출혈성 궤양으로 내원한 환자를 대상으로 효과적인 내시경 지혈치료 후 PPI 부가 사용이 미치는 영향에 대해

접수 : 2006년 8월 21일, 승인 : 2006년 12월 28일
연락처 : 한동수, 경기도 구리시 교문동 249-1
우편번호: 471-701, 한양대학병원 소화기내과
Tel: 031-560-2226, Fax: 031-555-2998
E-mail: hands@hanyang.ac.kr

알아보았다.

대상 및 방법

2003년 1월부터 2003년 6월까지 소화성 궤양에 의한 출혈환자를 대상으로 전향적인 무작위 환자대조군 연구를 시행하였으며, Forrest 분류법 Ia, Ib, 혈관이 돌출되어 있는 IIa, 위, 십이지장 궤양에 의한 상부위장관 출혈 환자만 대상에 포함시켰다. 총 35명에서 궤양 주변에 1 : 10,000으로 희석된 에피네프린 주사 후 노출혈관에 대해 지혈클리핑술을 시행하였다. 이후 짝수날에 내원한 17명의 환자에게 금식기간 동안 PPI (pantoprazol 40 mg)를 하루 2회 생리식염수와 혼합해서 3일간 정주했으며 반면에 홀수날에 내원한 나머지 18명의 환자에게 동일 용량의 생리식염수를 투여하였다. 금식 후에 두 군 모두 8주 동안 경구 PPI 유지 요법(pantoprazole 40 mg/일)을 시행하였으며 헬리코박터 양성 궤양군에서는 금식 후 바로 7일 동안 표준 삼제요법으로 제균요법을 시행하였다. 재출혈이 의심되면 추적내시경 검사를 하였으며 재출혈 소견이 없었던 경우는 퇴원 전과 퇴원 1개월 후에 추적 내시경 검사를 하였다. 재출혈의 정의는 혈색소가 2이상 감소, 토혈이나 흑색변이 있었던 경우나 추적내시경 검사에서 출혈이 확인된 경우로 정의했다. 내시경은 Olympus Q240을 사용하였고 지혈클리핑은 Hx-3L, 4U, 5LR-1을 사용하였다. 통계 처리 및 분석은 SPSS 통계프로그램(version 11, SPSS Inc.

Chicago, USA)을 이용하여 Student t 검정, chi-square 검정을 하였고, $p < 0.05$ 를 통계적인 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상환자와 특징 및 내시경 소견

연구 기간 동안 총 125명의 상부 위장관 출혈 환자가 내원했으며 식도 정맥류 출혈, Mallory Weiss 증후군, 소화성 궤양 출혈 중 Forrest IIb, III 환자 및 퇴원 후 추적이 되지 않은 환자를 제외한 총 35명의 환자를 대상으로 하였다(Fig. 1). 대상군의 평균연령은 50.3 ± 18.2 세였으며 두 군 간의 연령, 성별, 궤양 위치, 궤양 크기, 궤양 병변의 Forrest 분류, 헬리코박터 감염률, 내원 당시 헤모글로빈, 에피네프린 사용량, 클립사용수에서 유의한 차이는 없었다(Table 1, 2). 내시경 치료 후 평균 94.2 ± 59.3 일 동안 환자의 상태를 추적 관찰하였다.

2. 내시경 지혈률 및 재출혈률

PPI 정주군의 초기지혈률은 100% (17/17), 3일 이내 재출혈률은 5.8% (1/17), 3일 이후의 후기 출혈률은 0% (0/17), 합병증은 0% (0/17)였으며, 위약투여군에서는 각각 100% (18/18), 5.5% (1/18), 0% (0/18), 0% (0/18)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 총 35명 중 상체부 후벽에 Forrest Ib 궤양이 있었던 PPI 정주군 1명(4.76%)에서만 내시경 시술 후 2일째 토혈이 있어 다시 내시경 지혈법으로 치료했으며 수술 치료나 사망한 예는

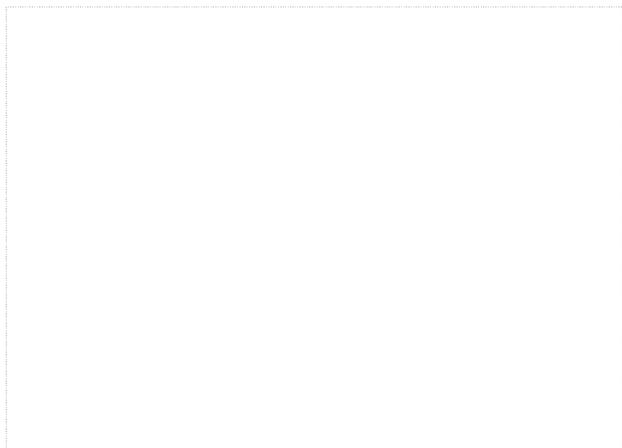


Figure 1. Clinical course of total patients. Total 35 patients were included in this study. We carried out epinephrine injection and hemoclipping therapy around the ulcer. After endoscopic bleeding control, we randomly divided them into two groups. One group received a high dose PPI intravenous infusion and the other group received a placebo for three days.

Table 1. Base Line Characteristics of PPI IV Group and Placebo Group

	Placebo group (n=18)	PPI IV group (n=17)	p value
Male/female	12/6	13/4	NS
Age (year)	46.6±4.9	53.7±6.1	NS
Ulcer history	2 (11.1%)	4 (23.5%)	NS
Bleeding ulcer history	2 (11.1%)	1 (5.8%)	NS
Current smoking	5 (27.7%)	7 (41.1%)	NS
Current alcohol	6 (33.3%)	9 (52.9%)	NS
Hemoglobin (g/dL)	8.4±3.1	9.8±2.3	NS
Shock	2 (11.1%)	3 (17.6%)	NS
Comorbid illness	1 (5.5%)	2 (11.7%)	NS

PPI, proton pump inhibitor; IV, intravenous; NS, not significant.

Table 2. Endoscopic Finding of Thirty Five Patients

	Placebo group (n=18)	PPI IV group (n=17)	p value
Ulcer site			NS
Body	7 (38.8%)	6 (35.2%)	
Antrum	7 (38.8%)	7 (41.1%)	
Duodenum	4 (22.2%)	4 (23.5%)	
Stigmata of bleeding			NS
Spurting	3 (16.6%)	2 (11.7%)	
Oozing	6 (33.3%)	7 (41.1%)	
Nonbleeding visible vessel	9 (50%)	8 (47.1%)	
Difficult site			NS
Posterior of body	4 (22.2%)	3 (17.6%)	
Duodenal posterior wall	0	1 (5.9%)	
Large ulcer (>2 cm)	5 (27.8%)	3 (17.6%)	NS
Used clip number	2.3±1.2	2.2±0.9	NS
Injected epinephrine solution (mL)	7.9±2.6	8.2±2.4	NS

PPI, proton pump inhibitor; IV, intravenous; NS, not significant.

없었고, 위약투여군에서는 십이지장 구부에 Forrest IIa 궤양이 있던 출혈 환자에서 치료 3일 후 흑색변이 있어 내시경 치료로 지혈하였다. 입원기간은 PPI 정주군에서 10.1±3.1일, 위약군에서 9.1±1.2일, 내시경 치료 전의 수혈량은 각각 1.9±1.9 unit, 2.6±1.6 unit, 내시경 치료 후의 수혈량은 1.5±1.8 unit, 0.9±1.1 unit로 유의한 차이가 없었으며 또한 추적기간, 수술치료가 필요한 경우, 추적 내시경 검사에서 궤양 치유 정도의 유의한 차이는 없었다(Table 3). 동반된 질환은 PPI 정주군 2명에서 각각 당뇨병과 고혈압이 위약투여군 1명에서 심부전 병력이 있었다.

고 찰

출혈성 궤양은 매우 흔한 사망의 원인이며 미국에서는 연간 15만 명이 입원하고 7조5천만 달러의 의료비가 사용되는 매우 흔한 질환이다.⁸ 내시경 치료의 발달은 재출혈, 수술, 사망률을 감소시키며 현재는 출혈성 궤양의 1차 치료이다. 출혈성 궤양의 지혈률은 90%에 이르지만 10~20%에 달하는 재출혈은 무시할 수 없는 문제이다.² 재출혈을 예견 할 수 있는 인자로는 고령, 혈액학 불안정, 토혈이나 혈변, 심한 동반 질환과 혈액 응고장애가 있는 경우이며,⁹ 특히 위십이지장 궤양의

Table 3. Outcomes after Endoscopic Treatment

	Placebo group (n=18)	PPI IV group (n=17)	p value
Rebleeding			NS
<3 day	1 (5.5%)	1 (5.9%)	
3~5 day	0	0	
5~30 day	0	0	
Transfusion			
Before endo. Tx	2.6±0.6	1.9±0.9	NS
After endo. Tx	0.9±0.5	1.5±0.8	NS
Admission duration	9.1±1.2	10.1±3.1	NS
Need surgery	0	0	NS
Median follow up (days)	93.0±54.4	104.4±64.3	NS

PPI, proton pump inhibitor; IV, intravenous; Endo. Tx, endoscopic treatment; NS, not significant.

내시경 소견은 예후 판정에 중요한 정보를 제공할 수 있고 재출혈의 위험도와 내시경 치료의 기준이 될 수 있다.¹⁰ 일반적으로 궤양에서 활동성 출혈이 있거나 출혈이 없더라도 노출 혈관이 있는 경우에는 재출혈의 고위험군이며 입원 치료가 필요하다.^{10,11}

재출혈을 예방하기 위해서는 내시경 치료와 약물 치료로 대별할 수 있으며 내시경 치료가 재출혈을 감소시키고 사망률을 감소시킨다는 많은 보고가 있다.^{3,4} 또한 소화성 궤양 출혈에서 H₂ 차단제나 최근에는 PPI 치료에 대한 많은 연구가 있다.¹²⁻¹⁴ 출혈성 궤양의 치료에 있어 H₂ 차단제의 효과에는 많은 이견이 있으며 적절하게 위산을 억제하지 못하기 때문에 생각하고 있다.^{13,14} 출혈성 궤양 치료 약물인 PPI가 기존의 약물보다 매우 우수하지만 아직 논란이 있다.¹⁵⁻¹⁷ 활동성 출혈이 있거나 육안적 돌출혈관이 있는 궤양에서 내시경 치료 후에 고용량의 PPI 제제를 정주한 경우 위약군보다 재출혈을 의미 있게 감소시켰으나,⁵ PPI 사용군과 위약군 사이에 재출혈, 수혈량, 사망률에 차이가 없다는 상반된 보고도 있다.^{7,18} 위산도는 출혈성 궤양의 재출혈 발생에 중요한 역할을 한다. 위산도가 6이하인 경우 응고 과정의 장애가 발생하며 혈소판 응집이 어려워지고, 위산도가 높을수록 pepsinogen 활성이 억제되면서 혈관 형성에 많은 도움을 준다. 또한 혈소판 기능이 좋아지고, 섬유소용해가 억제되므로 궤양 위에 혈괴 형성이 잘 되어 내시경 지혈술 후 PPI 제제가 재출혈의 위험도를 감소시킨다.^{19,20} 그러나 모든 출혈성 궤양에서 PPI 제제가 효과가 있는 것은 아니다. 즉 내시경 지

혈술을 시행하지 않은 경우에는 육안적 돌출혈관이나 궤양저에 혈괴 부착이 있는 경우는 PPI제제가 재출혈을 감소시켰으나 동맥 분출이나 삼출성 출혈이 있는 경우는 효과가 없었다.^{21,22} 또한 내시경 지혈술이 재출혈 예방에 있어 PPI 제제의 효과보다 더 많은 효과가 있으며, 내시경 지혈술 없이 단지 PPI만 투여하는 경우 재출혈의 예방이나 지혈에 임상적인 효과가 없다.²³ 즉 출혈성 궤양의 내시경 소견에 따라 내시경 치료가 우선이 되어 할지 아니면 약물치료가 우선이 되어 할지 예측할 수 있다.

출혈성 궤양의 분류는 Forrest 분류를 많이 사용하며 Ia, Ib, 육안적 돌출 혈관이 있는 IIa 병변인 경우 재출혈 가능성이 50% 이상으로 내시경 지혈술이 필요하다. 그러나 궤양저에 혈괴가 부착되어 있는 경우 재출혈 가능성은 22%이고 이 경우 내시경 치료가 필요한지는 아직도 논란의 여지가 있다. 이에 대한 6개의 연구를 분석한 meta-analysis에서 내시경 치료가 약물치료보다는 재출혈 예방에 있어 더 우수하였고 일률적으로 고용량의 PPI 정맥투여의 효과에 대한 의문을 제시하였다.⁶

결론적으로 Forrest IIa 이상의 출혈성 궤양에서 내시경 지혈술 후 PPI를 정맥주사 하는 것은 재출혈 예방에 더 추가적인 효과는 없었다. 이번 연구가 대상집단이 소규모인 제한점은 있으나 적절한 내시경 지혈술을 시행한 경우 맹목적으로 PPI 제제를 사용하는 것은 바람직하지 못하다고 생각한다. 향후 내시경 전문가에 의해 성공적인 내시경 지혈술 후 PPI 등 약물치료의 추가 효과나 효율 비용 면에 대한 분석이 필요할 것으로 생각한다.

ABSTRACT

Background/Aims: Recently, high dose PPI intravenous (IV) infusion after endoscopic hemostasis was found to decrease the recurrent bleeding rate. Therefore, we conducted this study to define the effect of endoscopic hemoclippping with PPI IV infusion on the recurrent bleeding rate. **Methods:** We conducted a double-blinded prospective randomized control study. A total of 35 patients were endoscopically diagnosed with bleeding peptic ulcer of Forrest classification Ia, Ib, IIa between Jan. 2003 and Sep. 2003 in our hospital. We carried out epinephrine injection therapy around the ulcer, followed by hemoclippping at the exposed vessel. After controlling

for endoscopic bleeding, we randomly divided the patients into two groups. One group received a PPI IV infusion (pantoprazole 80 mg/day) and the other group received a placebo for three days. **Results:** Only one PPI IV-infused patient and one patient receiving placebo showed recurrent bleeding at two days after endoscopic therapy. The PPI IV infusion group showed 100% (17/17) initial hemostatic rate, 5.8% (1/17) recurrent bleeding rate within 3 days, 0% (0/17) recurrent bleeding rate after 3 days, and 0% (0/17) complication rate. For these same values, the placebo group showed 100% (18/18), 5.5% (1/18), 0% (0/18), and 0% (0/18), respectively. **Conclusions:** PPI IV infusion showed no addictive hemostatic effect. We think hemoclippping is a very effective hemostatic method, and PPI IV infusion may not be required after appropriate endoscopic management. (**Korean J Gastrointest Endosc 2007;34:71-75**)

Key Words: Peptic ulcer bleeding, Hemoclippping, Proton pump inhibitor

참 고 문 헌

1. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-210.
2. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727.
3. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990;264:494-499.
4. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-148.
5. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-316.
6. 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.
7. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, Logan RF, Long RG, Walt RP. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 1992;304:143-147.
8. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2000;55:1-5.
9. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk

- assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996;38:316-321.
10. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, Woods KL, Graham DY. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1842-1849.
 11. Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994;39:706-712.
 12. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H₂ antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Engl J Med* 1985;313:660-666.
 13. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1137-1142.
 14. 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.
 15. Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, Marra CA. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2001;35:1528-1534.
 16. Halder SL, Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:233-242.
 17. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-686.
 18. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, Logan RF, Long RG, Walt RP. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 1992;304:143-147.
 19. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989;30:1704-1747.
 20. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
 21. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001;111:280-284.
 22. Julapalli VR, Graham DY. Appropriate use of intravenous proton pump inhibitors in the management of bleeding peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 2005;50:1185-1193.
 23. Sung JY, Chan FK, Lau JY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcer with nonbleeding visible vessels or adherent clots, a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003;139:237-243.