

## FORREST II 궤양 출혈의 적절한 치료 유용성 ; 전향적 무작위 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 약리학교실\*

김성은 · 이선영 · 신정은 · 주미순 · 전정현 · 이경은\*

= Abstract =

### Usefulness of Appropriate Management of Ulcer with FORREST II Bleeding Activity : A Prospective, Randomized Study

Seong-Eun Kim · Sun Young Yi · Jung Eun Shin  
Mi Sun Ju · Jung Hyun Chun · Kyung Eun Lee\*

*Department of Internal Medicine and Phamacology,\* Ewha Womans University College of Medicine*

**Objectives** : This study is to compare the clinical and cost effectiveness of various pharmacologic therapies with or without endoscopic procedure in the Forrest II ulcer.

**Methods** : Between May 2001 and June 2002, total of 58 Forrest II bleeding activity patients (37 cases of NBVV, 6 adherent blood clots, 9 flat red spot, and 6 flat black spot) with gastric ulcer(32 cases) and duodenal ulcer(26 cases) were analyzed. UGI endoscopy was performed within 12 hours of the first bleeding episodes, and underwent repetitive endoscopy after 48h. All the patients were randomly assigned to receive somatostatin(group I), PPI(omeparzole : group II), only H2 blocker(famotidine, group III), or endoscopic injection therapy followed by famotidine (group IV). We compared with rebleeding rates, changes of ulcer size, and modified estimated costs for 3 day-hospital in four groups respectively.

**Results** : 1) Twelve patients experienced rebleeding(20.7%). 2) The rates of rebleeding were 16.6%(2/12) in group I, 28.6%(4/14) in group II, 5.9%(1/17) in group III, 26.7% in group IV. There was no significant difference in rebleeding rate among the groups, but there was low rebleeding tendency in group III, compared with group II( $p=0.087$ ). 3) Type of stigmata including non-bleeding visible vessels and adherent clots were associated with an increased rate of recurrent bleeding( $p=0.01$ ). 4) When modified estimated costs were calculated, group III could be treated at the lowest cost( $p<0.05$ ).

**Conclusion** : In Forrest II bleeding ulcer, medical therapy, especially famotidine could be suggested prudently as a proper treatment modality for this lesion, considering the cost-effectiveness.

**KEY WORDS** : Forrest II bleeding ulcer · Management · Famotidine.

## 서 론

위십이지장 궤양성 출혈은 상부 위장관 출혈의 가장 많은 원인이며 해마다 소화기 환자의 입원 및 사망의 원인이 되고 있다. 약 80% 정도에서 상부 위장관 출혈이 별다른 치료없이 보존적 요법만으로 지혈되기도 하지만<sup>1)</sup>, 소화성 궤양의 활동성 출혈이 관찰되거나 최근 출혈을 시사하는 혈흔이 발견되면 내시경적 치료를 시행하는 것이 관례적인 치료법이었다. 많은 연구를 통하여 궤양의 내시경적 소견으로 재출혈 가능성이나 예후를 예측할 수 있다는 사실이 밝혀졌으나, 응급으로 상부 위장관 내시경에서 Forrest II 궤양성 출혈이 확인되었을 때 약물 또는 내시경적 치료 어느 것이 더욱 효과적인지에 대하여는 논란의 여지가 있다<sup>2)</sup>. 몇 가지 약물이 궤양성 출혈 치료 및 재출혈 예방을 위해 연구되어 왔으나, 대부분 Forrest I 형태의 활동성 출혈을 대상으로 한 것이었고, 비활동성 출혈흔(stigmata)에 대하여 여전히 치료법의 선택에서 주저하게 되는 경우가 많다. 따라서 저자들은 Forrest II 궤양 재출혈 방지를 위하여 몇 가지 약물 치료와 내시경적 치료법 중 어느 것이 더욱 효과적이며 효용성이 있는지를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 2001년 5월부터 2002년 6월까지, 상부 위장관 출혈이 의심되어 응급실로 내원하여 첫 증상으로 부터 12시간 이내에 응급 상부 위장관 내시경을 시행한 환자를 대상으로 하여 전향적, 무작위방법으로 진행하였다. 위 또는 십이지장에 Forrest II 궤양이 발견된 연속적인 환자 68명을 연구에 포함시켜, 각 17명을 무작위로 소마토스타틴(제 1군), 프로톤 펌프 억제제(오메프라졸, 제 2군), H<sub>2</sub> 수용체 차단제(파모티딘, 제 3군), 그리고 내시경적 주사요법과 파모티딘 투여의 병합 요법(제 4군)의 치료법을 정하였다. Forrest II 궤양은 최근 출혈한 흔적 즉, 비활동성 노출 혈관, 신선 혈괴, 적색 반 또는 흑색반이 있는 궤양으로 정의하였다<sup>3)</sup>. 비활동성 노출 혈관은 최근 출혈한 궤양 기저면에서 관찰되는 적색, 청색 또는 백색의 돌출된 병변으로 정의하였고, 신선 혈괴는 내시경 채널을 통해 식염수를 분사하였을

때, 씻기지 않고 궤양에 부착되어 있는 혈괴로 정의하였다<sup>3)</sup>. 제외 기준은 14세 이하이거나, 임신, 같은 궤양으로 이전에 내시경적 치료를 받았거나, 당뇨, 만성 신부전, 혈액응고 질환, 또는 악성 종양과 같은 만성 또는 전신 질환이 있는 경우는 제외하였다.

연구 진행 과정에서 10명의 환자가 제외되었는데 제 1군의 환자 1명과 제 2군의 환자 2명에서 궤양의 조직학적 검사상 선암(adenocarcinoma)이 확인되었고, 제 3군의 2명의 환자가 추적 내시경을 포함한 더 이상의 검사를 거부하였으며, 나머지 5명의 환자는 입원 중 당뇨병, 간경화, 혈소판감소증으로 진단되었다. 따라서, 나머지 58명의 환자가(제 1군 12명, 제 2군 14명, 제 3군 17명 및 제 4군 15명) 완료되었다.

### 2. 방법

모든 환자에게 내원시 봉합된 펀치 봉투를 이용하여 무작위로 네 군으로 나누어 소마토스타틴(제 1군), 프로톤 펌프 억제제(오메프라졸, 로섹, 제 2군), H<sub>2</sub> 수용체 차단제 단독 투여(파모티딘, 가스터, 제 3군), 또는 내시경적 지혈 치료 및 파모티딘 투여의 병합 요법(제 4군)의 치료법을 적용하였다. 제 1군인 소마토스타틴 투여군은 초기에 250 µg을 정주하고 이어서 시간당 250 µg을 72시간동안 지속 점적 투여하였다. 제 2군은 오메프라졸을 매 12시간마다 40mg을 정맥 투여하였고, 제 3군에서 파모티딘 20mg을 매 12시간마다 정주하였다. 제 4군에서는 99% 에탄올과 1 : 10,000 희석 에피네프린으로 병변에 내시경적 주사 치료를 시행한 후, 20mg의 파모티딘을 72시간동안 매 12시간마다 투여하였다. 모든 환자들의 초기 재출혈 가능성에 대하여 면밀한 경과 관찰을 하였고, 48시간 이후에 추적 내시경을 시행하여 궤양의 크기 및 병변의 호전 여부를 재평가하였다. 초기 응급 내시경상 두 개 이상의 다발성 궤양이 관찰되었던 경우에는 가장 두드러진 혈흔(bleeding stigmata)을 선택하였다. 적어도 72시간 내에 재출혈의 증거가 없던 경우에 치료법이 효과가 있는 것으로 간주하였다.

초기 내시경을 시행한지 24시간 후에도 위의 내부에 혈액이 존재하는 증거가 있거나, 환력징후가 불안정하거나, 치료 이후에도 흑색변이나 토혈이 지속되거나, 혈색소가 적어도 2g% 이상 감소하거나, 또는 추적 내시경상에서 궤양의 기저면에 출혈이 있는 경우는 재출혈을

의심하였다. 이러한 기준으로 재출혈이 확인되었을 시에는, 치료 군에 상관없이 내시경적 경화요법 또는 경화요법 등을 시행하였다<sup>3)5)</sup>.

수혈은 맥박 상승, 혈압 저하 등의 활력징후가 불안정해지거나, 혈색소가 10g/dl 미만으로 감소된 환자에게 시행하였다. 2회 이상의 내시경적 경화 요법에도 환자의 상태가 안정되지 않고, 24시간 이내에 4단위 이상의 수혈을 필요로 하는 반복성 출혈이 있는 경우에는 수술을 시행하도록 하였다<sup>5)</sup>. 사망은 입원동안 출혈 원인으로 사망한 경우로 정의하였다.

환자의 나이, 성별, 음주 및 흡연력, 궤양력, 출혈력, 그리고 진통소염제의 복용력을 검토하였고, 내원 당시의 수축 혈압과 맥박, 헬리코박터균의 감염, 수혈, 입원일, 합병증, 그리고 부가적인 내시경적 치료가 이루어졌는지에 대한 자료들을 전향적으로 수집하였다. 헬리코박터균의 감염은 추적 내시경 검사시 요소분해효소 검사(CLO test, double chamber : Chongkeundang Co., Seoul, Korea)를 통하여 이루어졌다.

또한 네 치료군 각각에서 3일 입원 치료 비용을 약물

의 가격, 초기 및 추적 내시경 횟수, 그리고 내시경적 주사 치료 비용을 중심으로 합산하여 계산하였다.

### 3. 통계 분석

자료는 SPSS PC 프로그램(version 11.0)을 이용하여 Kruskal-Wallis test 및  $\chi^2$  test로 분석하였다. 예후에 영향을 끼치는 인자들의 분석을 위하여 univariate analysis를 사용하였고 위험도(risk ratio)를 산출하였다. 통계적 유의성은 유의수준 0.05에서 검증하였다.

## 결 과

### 1. 환자 특성

대상 환자 58명의 평균 연령은 47.3세(15~84세)이었으며, 49명이 남자였고, 9명이 여자였다. 위 궤양 환자가 32명이었고, 십이지장 궤양이 26명이었다. Forrest 분류법<sup>4)</sup>에 따라서 37명의 환자(63.8%)가 노출 혈관, 6명(10.3%)이 신선 혈괴, 9명(15.6%)이 적색반, 그리고 6명(10.3%)이 흑색반의 소견을 보였다. 그룹간에 개

Table 1. Basic-line characteristics of the study patients

Characteristics	Group I Somatostain (N=12)	Group II Omeprazole (N=14)	Group III Famotidine (N=17)	Group IV EIT+Famotidine (N=15)	p value
Age (yr)	43±18	51±19	50±15	45±13	NS
Sex (M : F)	7 : 5	13 : 1	15 : 2	14 : 1	0.04*
Mean systolic blood pressure (mmHg)	115±19	119±18	103±21	100±11	<0.05 <sup>†</sup>
Pulse rate (beats/min)	95±22	90±19	89±13	98±17	NS
Hemoglobin (g/dL)	8.9±1.3	9.4±2.4	9.3±2.4	10.5±1.5	NS
<i>Helicobacter pylori</i> (no. of positive)	6 (50%)	9 (64.3%)	10 (58.8%)	7 (46.7%)	NS
History of GI bleeding (no. of patients)	2 (16.7%)	7 (50.0%)	6 (35.3%)	4 (26.7%)	NS
NSAID use (no. of patients)	4 (33.3%)	2 (14.3%)	5 (29.4%)	1 ( 6.7%)	NS
Smoking (no. of patients)	4 (33.3%)	7 (50.0%)	7 (41.2%)	9 (60.0%)	NS
Alcohol	5 (41.7%)	8 (57.1%)	9 (52.9%)	8 (53.3%)	NS
Ulcer site					
Duodenum	8 (66.7%)	4 (28.6%)	9 (52.9%)	6 (40.0%)	NS
Stomach	4 (33.3%)	10 (71.4%)	8 (47.1%)	9 (60.0%)	NS
Ulcer size >2cm (no. of patients)	1 ( 8.3%)	2 (14.3%)	2 (11.8%)	4 (26.6%)	NS
Stigmata of hemorrhage					NS
Non-bleeding visible vessel	8 (66.7%)	8 (57.1%)	8 (47.1%)	13 (86.7%)	
Adherent clot	1 ( 8.3%)	2 (14.3%)	1 ( 5.9%)	2 (13.3%)	
Red spot	1 ( 8.3%)	3 (21.4%)	5 (29.4%)		
Black spot	2 (16.7%)	1 ( 7.1%)	3 (17.6%)		

\* : In group I, A number of female patients was significantly larger than other three groups (p=0.04)

† : The mean systolic blood pressure on admission of group IV was lower than that of group I (p=0.027) and II (p=0.003)

인 별 특성, 수축기 혈압, 수혈 단위 수, 궤양의 위치 및 크기, 소염제 사용력, 그리고 헬리코박터균 감염에 대한 의미있는 차이는 없었으나(Table 1). 제 1군의 여자 환자의 수가 다른 군에 비해 더 많았으며( $p < 0.05$ ), 제 4군의 입원 시 평균 수축기 혈압이 제 1, 2군에서보다 더 낮았다( $p = 0.027$ ,  $p = 0.003$ ). 초기 내시경시 노출 혈관이 제 4군에서, 적색반은 제 3군에서 더 흔하게 관찰되었으나 의미있는 차이는 없었다( $p = 0.276$ ).

## 2. 재출혈

재출혈은 전체 환자 중 12명(20.7%)에서 확인되었다(Table 2). 치료군 간에 재출혈 빈도는 의미있는 차이는 없었으나, 제 3군에서 제 2군에 비해 재출혈이 낮은 성향을 보였다( $p = 0.087$ ). 재출혈은 초기 내시경상 병변의 분류에 따라 노출 혈관군에서는 9명(24.3%)에서 발생하였고, 신선 혈괴군에서는 3명(33.3%), 그리고 적색 및 흑색반군에서는 발생하지 않았다. 신선혈괴, 적색반 및 흑색반이 있는 환자에서 재출혈을 낮추는데 있어 치료법 간에 의미있는 차이는 없었다. 병변이 노출 혈관이었던 환자에서, Famotidine 치료군이 제 2군( $p = 0.055$ ), 제 4군( $p = 0.081$ )에 비해 더 낮은 재출혈 경향을 보였

으나 통계적 의미있는 차이는 없었다.

재출혈 소견을 보인 12명의 환자 중 제 1군의 1명의 환자에서 2회 이상의 내시경적 주사 경화요법에도 불구하고 출혈이 지속되어 응급 수술이 필요하였고, 다른 7명의 환자(제 1군에서 2명, 제 2, 3군에서 각각 1명, 제 4군에서 2명)가 흑색변, 2g/dL 이상의 혈색소 감소, 또는 활력 징후 불안정의 임상적으로 뚜렷한 재출혈의 소견을 보였으나 응급 내시경 하의 내시경적 경화 요법으로 지혈되었다. 나머지 4명은 임상적으로 활동성 출혈의 증거가 없었으나, 추적 내시경상에서 궤양 기저면에서 출혈되는 소견이 관찰되었다. 출혈로 인한 사망은 없었다.

## 3. 치료 비용

각 치료군 간에 평균 수혈 단위 수와 평균 입원일 간에는 의미있는 차이가 없었고 대략적인 치료 비용을 계산해 보았을 때, 제 3군이 가장 적은 비용이 든 것으로 확인되었다.

## 4. 치료 평가

초기 내시경 후 48시간이 경과한 뒤, 모든 환자에서 추적 내시경을 시행하여 병변의 크기 및 호전 여부를 재평가하였다(Table 3). 궤양의 크기는 제 3군에서 제 1군

**Table 2.** Clinical outcomes in the study patients

Clinical outcome	Group I Somatostain (N=12)	Group II Omeprazole (N=14)	Group III Famotidine (N=17)	Group IV EIT+Famotidine (N=15)	p value
Rebleeding	3/12(25%)	4/14(28.6%)	1/17(5.9%)	4/15(26.7%)	NS*
Non-bleeding visible vessel	2/ 8(25%)	3/ 8(37.5%)	0/ 8(0%)	4/13(30.8%)	NS <sup>†</sup>
Adherent clot	1/ 1(100%)	1/ 2(50%)	1/ 1(100%)	0/ 2(0%)	NS
Red spot	0/ 1(0%)	0/ 3(0%)	0/ 5(0%)		NS
Black spot	0/ 2(0%)	0/ 1(0%)	0/ 3(0%)		NS
Total transfusion amount (pints)	3.8 ± 2.4	4.3 ± 3.9	2.3 ± 2.0	3.1 ± 2.0	NS
Surgery (no. of patients)	0	1	0	0	NS
Hospital days	7.0 ± 2.2	8.1 ± 5.2	5.9 ± 2.6	6.3 ± 2.8	NS
Modified estimated cost for 72hrs (won)	1,034,259	176,109	129,999	200,139	

\* : In comparing with group II, there was lower rebleeding tendency in group III ( $p = 0.087$ )

† : Famotidine group (group III) showed lower rebleeding tendency than group II ( $p = 0.055$ ) and group IV ( $p = 0.081$ ), but not significantly

**Table 3.** Endoscopic improvement in the study patients after 48 hours

Endoscopic outcome	Group I Somatostain (N=12)	Group II Omeprazole (N=14)	Group III Famotidine (N=17)	Group IV EIT+Famotidine (N=15)	p value
Decreased ulcer size (no. of patients)	3/12(25%)	7/14(50%)	11/17(64.7%)	5/15(33.3%)	0.035*
More cleared ulcer base (no. of patients)	7/12(58.3%)	7/14(50%)	11/17(64%)	11/15(73.3%)	NS

\* : There was a significant difference between group I and III ( $p = 0.035$ ). Tendency of decreasing ulcer in group III, compared with group IV ( $p = 0.061$ )

**Table 4.** Logistic-regression analysis of the effects of covariables on recurrent bleeding

Variable	Patients with rebleeding	Univariate analysis (p)	Odds ratio (CI)
Age			
≥65 (n=49)	9 (18.3%)	0.752	2.2 (0.5– 10.6)
<65 (n=9)	3 (33.3%)		
Ulcer site			
Stomach (n=31)	5 (16.1%)	0.946	1.8 (0.5– 6.6)
Duodenum (n=27)	7 (25.9%)		
Initial systolic blood pressure			
≥90mmHg (n=52)	11 (21.2%)	0.478	0.8 (0.1– 7.1)
<90mmHg (n=6)	1 (16.7%)		
Hemoglobin			
≥8g/dL (n=48)	9 (18.8%)	0.394	1.9 (0.4– 8.6)
<8g/dL (n=10)	3 (30%)		
NSAID use			
Yes (n=12)	4 (33.3%)	0.799	2.4 (0.6– 9.8)
No (n=46)	8 (17.4%)		
Previous UGI bleeding history			
Yes (n=19)	4 (21.0%)	0.113	1.0 (0.3– 4.0)
No (n=39)	8 (20.5%)		
Smoking history			
Yes (n=31)	6 (19.4%)	0.637	1.2 (0.3– 4.2)
No (n=27)	6 (22.2%)		
Helicobacter pylori			
Positive (n=32)	7 (21.9%)	0.134	0.5 (0.1– 1.8)
Negative (n=26)	5 (19.2%)		
Type of stigmata			
NBVV or adherent clots (n=43)	12 (27.9%)	0.001	5.5 (0.6– 45.9)
Red or black spots (n=15)	0 ( 0%)		
Size of ulcer			
≥2cm (n=10)	3 (30.0%)	0.579	0.5 (0.1– 2.5)
<2cm (n=48)	9 (18.8%)		

NSAID : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. NBVV : Non-bleeding visible vessels

에 비해 의미있게 감소하였고( $p=0.035$ ), 제 4군에 비해 감소하는 경향을 보였다( $p=0.061$ ). 궤양저 병변의 호전 여부에 대하여는 치료군 간에 의미있는 차이가 없었다.

### 5. 재출혈 인자 분석

모든 환자를 대상으로 단변량 및 다변량 분석에 의해서 재출혈에 대한 여러 공변량(covariables)의 영향을 분석하였다(Table 4). 단변량 분석에서, 내시경적 병변 형태 중 노출 혈관 및 신선 혈괴는 재출혈 증가와 매우 의미있는 관련이 있었다(27.9% vs 0%,  $p=0.01$ ). 다른 공변수들 즉, 나이, 궤양 위치, 혈압, 초기 혈색소 수치, 그리고 진통 소염제의 사용은 재출혈에 영향을 끼치지 않았다. 다변량 분석에서는 재출혈에 관여하는 의미있는 위험 인자는 없었다.

## 고 찰

출혈의 재발 또는 지속은 환자의 치료와 예후에 악영향을 끼치는데, 재출혈의 위험은 이전 출혈로부터 72시간 이내가 가장 높다<sup>6)</sup>. 따라서 약물 치료는 급성 출혈 상태로부터의 회복에도 이점이 있어야 하나, 출혈의 재발을 방지하는 효과도 커야 한다.

소화성 궤양 출혈의 지혈을 방해하는 가장 중요한 인자는 산과 펩신과 같은 국소적인 항지혈성 또는 화학적 인자들이다. 체외 실험을 통하여 pH가 산성화될수록 혈액 응고력이 약화되며, 심지어는 응결되어 있던 혈소판들이 pH 5-6 정도의 약한 산성 환경에서 분해된다는 사실이 확인되었다<sup>3)5)7)8)</sup>. 그러므로 산과 펩신의 분비를

감소시키는 것이 재발성 출혈을 방지하기 위한 합당한 접근법이 될 수 있다.

소마토스타틴은 출혈성 궤양의 궤양저에 부착되어 있는 혈관의 소화 분해와 장관 혈류(splanchnic blood flow)를 줄이고, 위점액의 분비를 촉진함으로써, 급성 비정맥류성 상부 위장관 출혈의 조절에 효과적인 것으로 확인되었다<sup>9-11)</sup>. 그러나 600명의 급성 위장관 출혈을 대상으로 한 대규모 연구에서는 소마토스타틴 치료가 위약군이나 시메티딘(cimetidine) 군에 비해 재출혈 및 사망률에 대하여 의미있는 효과를 보이지는 못하여<sup>8)12)</sup>, 소마토스타틴의 출혈성 궤양에 대한 효과는 논란의 여지가 있다.

많은 무작위 대조군 연구를 통하여 소화성 궤양 출혈에서의 H<sub>2</sub> 수용체 억제제가 다른 약제보다 더 의미있게 효과적인 것을 증명하지는 못했다<sup>1)13-15)</sup>. 이들 연구에서 사용된 시메티딘 또는 라니티딘(ranitidine)의 효과는 출혈성 위궤양의 일부 환자군에 제한되어 있는 것으로 보였다. 그럼에도 불구하고 H<sub>2</sub> 수용체 억제제는 광범위하게 사용되고, 독성이 없으며, 상대적으로 저렴하기 때문에, 저자들은 H<sub>2</sub> 수용체 억제제의 다른 종류인 파모티딘을 연구에 사용하게 되었다<sup>1)</sup>.

프로톤 펌프 억제제는 산 분비에 있어서 훨씬 유력한 억제제이고, 십이지장 궤양 환자에서 위내 산도를 중성으로 유지하는데 있어 라니티딘보다 훨씬 효과적인 약물로 보고되었다<sup>1)3)5)</sup>. 몇몇 보고에서는 오메프라졸 경구 투여로도 노출 혈관과 신선 혈관의 재출혈률 및 수술이 의미있게 감소됨을 보여, 내시경적 중재 치료의 유용한 대안이 가능함을 증명하였다<sup>1)5)16)</sup>.

많은 연구들이 급성 위장관 출혈 환자들을 위한 가장 효과적인 약물을 찾자 노력해 왔음에도 불구하고, Forrest II 병변에 대한 연구는 많지 않아 많은 임상가들이 치료방법을 결정하는데 고민하게 된다. 저자들은 Forrest II 궤양 출혈이 있던 환자에서 재출혈을 예방하기 위하여, 산도를 저하시키는 세 가지 약물-소마토스타틴, 오메프라졸, 또는 파모티딘을 투여하여 각각을 비교하였고 내시경적 경화요법에 부가적으로 파모티딘을 투여한 치료를 비교하였다.

네 치료군 간에 재출혈 방지 효과에 있어서 의미있는 차이는 없었으나, 예상과는 달리 파모티딘 군에서 좀더 재출혈이 적은 경향을 보였다. 파모티딘 군의 이러한 양호한 결과에 대한 원인이 확실하지는 않는데, 몇몇 잘 고안

된 무작위 임상 연구 보고에서 프로톤 펌프 억제제와 히스타민 수용체 억제제를 비교하였는데, Gisbert 등<sup>17)</sup>의 출혈성 궤양에 대한 두 약물의 작용을 비교하는 meta-analysis에서는 오메프라졸이 낮은 재출혈과, 사망률저하, 수술의 전환저하의 경향은 보였으나 통계적 의미는 없었는데, 오메프라졸을 정주시 혈류내 반감기가 짧아지기 때문이라고 설명하였다. 본 연구의 결과는 오메프라졸의 혈류내 반감기가 짧은 것도 한가지의 원인이 될 수 있으며 또 다른 이유로는 히스타민 수용체 억제제의 다른 종류인 파모티딘을 투여했다는 점이 예측 못한 결과의 실마리가 될 수도 있을 것이라 생각된다. 또한 파모티딘 군에 포함된 환자를 분석해 보면 재출혈이 없었던 적색반이 무작위 연구 대상을 선정하는데 있어 우연히 많이 포함되는 경향을 보인 것도 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다.

이 연구의 다른 연구와의 차이점은, 1) 엄격하게 정의된 출혈성 병변에 따라 환자 군이 나뉘어졌고(Forrest II 병변 내에서 4군으로 엄격히 나뉘었다.); 2) 출혈의 지혈에 영향을 끼칠 수 있는 전신 질환이 있는지 확인하여 연구에서 제외하였고; 3) 비특이적인 지표는 동일하게 하였으며; 4) 네 가지 치료법이 활동성 출혈성 궤양이 아닌 비출혈성 Forrest 병변에 동시에 적용 비교되었고; 5) 추적 내시경 검사를 통하여 궤양의 크기 및 병변의 호전이 면밀히 관찰되었다는 점이다. 또한 이러한 점들이 이전의 다른 연구들과의 차이를 보이는 요인으로 작용했을 것으로 생각한다.

이 연구의 제한점은 무엇보다도 적은 대상 환자 수에 있다. 따라서 모든 네 치료군의 동등한 치료 효과, 또는 파모티딘 군의 상대적인 우위성 경향을 확고히 하는 데는 부족한 점이 없지 않다. 따라서 향후에 지속적인 약물 치료 효과의 판정이 필요하다고 생각한다.

초기 내시경상의 궤양저에 존재하는 육안적 혈관이 지혈 불가능하거나 재발성 출혈의 예후 인자로 알려져 왔는데, 연구를 통하여 추적 내시경상에서 혈관 등의 출혈 흔적이 남아있다면 여전히 재출혈의 위험이 높음을 확인하였다. 궤양 크기 및 병변 호전 여부의 측정을 통하여 4 가지 치료법 간의 의미있는 차이는 없었는데 Forrest II 궤양 출혈에서는 이 중의 어떤 치료법이든 동등한 효과를 가지고 있음을 확인하였다.

재출혈의 위험요인의 단변량 분석에서 재출혈의 가장 중요한 인자는 내시경적 소견이었다. 노출 혈관 및 신선

혈괴는 재출혈의 위험인자로 작용하지만, 적색반 및 흑색반에서는 재출혈이 관찰되지 않았다. 따라서 출혈성 궤양일지라도 적색반이나 흑색반이 존재시에는 고가의 치료 내시경 및 약물의 치료는 불필요하다고 결론지을 수 있겠다.

결론적으로, Forrest II 궤양 출혈에 대한 적절한 치료는 파모티딘의 정맥 주사치료가 비용 효과면까지 고려하여 다른 약물의 치료나 내시경적 경화요법의 유용한 대안으로 제시될 수 있겠다. 향후에 비용 효과면까지 고려한, 적절한 치료법을 결정하기 위하여 출혈성 궤양에 대한 대규모의 비교 연구가 필요하다고 생각한다.

## 요 약

### 목 적 :

위십이지장의 궤양성 출혈은 대부분 특별한 치료없이 보존적인 치료만으로 지혈된다. 그러나 활동성 출혈이 있는 Forrest II 궤양의 경우는 흔히 내시경적인 치료를 하게 되는데 최근 여러 연구에서 약물치료와 비교 연구가 있었으나 다양한 약물들과 내시경 치료의 효과 및 비용-효용성의 비교는 이루어지지 않았다.

### 방 법 :

2001년 5월부터 2002년 6월까지 Forrest II 궤양 출혈 환자 68명을 전향적으로 포함시켰고 이중 위암으로 진단된 경우와 내시경의 추적 검사를 거부한 경우 또는 다른 중증의 내과적 질환이 동반된 경우를 제외시켜 58명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 58명은 위 궤양이 32명이고 십이지장 궤양이 26명으로 비출혈성 노출 혈관 37명, 신선 부착 혈괴 6명, 적색반 9명, 그리고 흑색반 6명이었다. 초기 상부 위장관 내시경은 내원 후 12시간 이내에 이루어졌고 추적 검사는 48시간 이후에 시행하였다. 치료는 네 개의 군으로 나누어 무작위로 소마토스타틴 투여군(1군), 프로톤펌프 억제제 투여군(2군), H<sub>2</sub> 수용체 차단제 투여군(3군), 그리고 내시경적 지혈제 주사군(4군)으로 치료하였고 각 군의 재출혈 여부, 혈압, 수혈, 궤양의 크기, 급성 출혈 흔적 등을 비교 관찰하였고 입원 3일간의 입원치료비용을 계산하였다.

### 결 과 :

1) 재출혈은 12명(20.7%)에서 발생하였다. 2) 각 군에서의 재출혈은 제 1군이 16.6%(2/12), 제 2군에서 28.6%(4/14), 제 3군이 5.9%(1/17), 제 4군이 26.7%

(4/15)로 각 군의 재출혈 빈도는 차이가 없었으나 제 3군에서 제 2군에 비해 재출혈이 낮은 경향을 보였다( $p=0.087$ ). 3) 재출혈에 영향을 미치는 인자는 노출 혈관과 신선 혈괴였다( $p=0.01$ ). 4) 평균 입원치료 비용은 제 3군이 가장 적어 높은 치료 비용-효과를 보였다( $p<0.05$ ).

### 결 론 :

Forrest II 궤양 출혈의 경우, 치료는 H<sub>2</sub>수용체 차단제 투여가 치료효과-비용면에서 효과적인 방법으로 제시될 수 있겠다.

## References

- 1) Rockey DC : *Gastrointestinal bleeding*. In : *Feldman M, Friedman LS, Sleisenger M, eds. Gastrointestinal and liver diseases. Volume 1. p211-224. 7th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2002*
- 2) Laine L, Peterson WL : *Bleeding Peptic Ulcer*. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 717-772
- 3) Jung HK, Son HY, Jung SA, Yi SY, Yoo K, Kim DY, et al : *Comparison of oral omeprazol 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
- 4) Forrest JAH, Finalyson NDC, Shearman DJC : *Endoscopy in gastrointestinal bleeding*. *Lancet* 1974 ; 17 : 394-397
- 5) Lanasa A, Artal A, Blas JM, Arroyo MT, Lopes-Saborras J, Sainz R : *Effect of parenteral omeprazol and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer*. *J Clin Gastroenterol* 1995 ; 21 : 103-110
- 6) Avery JF : *Hematemesis and melena : With special reference to causation and to the factors influencing the mortality from bleeding peptic ulcers*. *Gastroenterology* 1956 ; 30 : 166-190
- 7) Green FW, 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
- 8) Tulassay Z, Gupta R, Papp J, Bodnar A : *Somatostatin versus cimetidine in the treatment of actively bleeding duodenal ulcer : a prospective, randomized, controlled trial*. *Am J Gastroenterol* 1989 ; 84 : 6-9
- 9) Okan A, Simsek I, Akpınar H, Ellidokuz E, Saul AR,

- Aksoz K : *Somatostatin and ranitidine in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding : a prospective, randomized, double-blind, controlled study. Hepato-gastroenterology 2000 ; 47 : 1325-1327*
- 10) Jahansson C, Aly A : *Stimulataion of gastric mucus output by somatostatin in man. Eur J Clin Invest 1982 ; 12 : 37-39*
  - 11) Basso N, Bagarani M, Bracci F, Cucchiara G, Gizzonio D, Grassini G, et al : *Ranitidine and Somatostatin. Their effects on bleeding from the upper gastrointestinal tract. Arch Surg 1986 ; 121 : 833-855*
  - 12) Somerville KW, Henry DA, Davies JG, Hine KR, Hawkey CJ, Lanman MJ, et al : *Somatostatin in treatment of hematemesis and melaena. The Lancet, 1989 ; 19 : 130-132*
  - 13) Collins R, Langman M : *Treatment with histamine H<sub>2</sub> antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. N Engl J Med 1985 ; 313 : 660-666*
  - 14) Walt RP, Cottrell J, Mann SG, Freemantle NP, Langman MJ : *Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. Lancet 1992 ; 340 : 1058-1062*
  - 15) Zuckerman G, Welch R, Douglas A, Troxell R, Cohen S, Lorber S : *Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding. Am J Med 1984 ; 76 : 361-366*
  - 16) Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, et al : *A comparison of omeprazol and placebo for bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1054-1058*
  - 17) Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R : *Proton pump inhibitors versus H<sub>2</sub>-antagonists : a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 917-926*