

위정맥류 출혈이 발생한 간경변증
환자에서 N-butyl-2-cyanoacrylate
경화요법의 유용성 및 안정성

연세대학교 대학원
의 학 과
김 혜 정

위정맥류 출혈이 발생한 간경변증
환자에서 N-butyl-2-cyanoacrylate
경화요법의 유용성 및 안정성

지도 백 순 구 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 1월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 혜 정

김혜정의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2008년 1월 일

감사의 글

바쁘신 가운데에서도 아낌없는 격려와 지도로 논문이 완성될 수 있도록 이끌어 주신 백순구 지도 교수님과 권상욱 교수님, 김대성 교수님께 가장 먼저 감사의 말씀을 올립니다. 아울러 연구의 시작부터 사소한 과정에 이르기까지 일일이 챙겨주시고 신경 써 주신 김재우 교수님과 김문영, 박동훈 선생님께도 감사의 뜻을 전합니다. 전임의 석기태 선생님과 김규홍 선생님에게도 감사의 말씀을 전합니다.

더운 여름날, 공사가 한창인 의무 기록실에서 먼지를 뒤집어 쓰며, 조금은 미련스럽게도 의무 기록을 열람하던 기억이 새롭습니다. 다소 괴로웠던 시간이었지만 여러 모로 많은 힘과 용기를 주었던 동기들과 선생님들이 계셔서 극복할 수 있었습니다. 특히나, 여러 질문에도 늘 성심 성의껏 대답해 준 정겨운 내과 동기 남수민 선생님에게도 고맙다는 말을 전합니다.

또한 연구에 열중할 수 있도록 수시로 억센 손주를 돌봐주신 사랑하는 친정 부모님과 시부모님께도 감사의 말씀을 드립니다. 무엇보다, 그리 바쁘지 않은 생활 중인데도 불구하고 연구를 앞에 놓고 게으름을 피울 때면, 새로운 활력을 불어 넣어주고, 또 물심양면으로 연구를 도와 준 사랑하는 남편과 생각만 해도 행복한 나의 사랑하는 순둥이 아들 성빈에게도 감사와 사랑의 마음을 전합니다.

김혜정 올림

차 례

그림 차례	iii
표 차례	iv
국문요약	v
I. 서론	1
II. 대상과 방법	3
A. 대상	3
B. 방법	3
(1) 위정맥류의 분류	3
(2) 내시경적 치료 방법	4
(3) 내시경 경화요법의 치료 판정	5
(4) 생존 예측 분석	6
(5) 통계	7
III. 결과	8
A. 환자군의 특성	8
B. 내시경 소견	10
C. 내시경 경화요법의 치료 효과	11
D. 생존율에 영향을 미치는 인자	14
E. 위정맥류의 위치, 크기, 모양에 따른 합병증 및 Histoacryl® 사용량 비교	17
F. N-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl®) 사용량에 따른 합병증 발생	

비교	19
IV. 고찰	20
V. 결론	25
참고문헌	26
영문요약	34

그림 차례

Figure 1. Endoscopic finding. Massive bleeding from a large cardiac varix	
(A). After injection of the Histoacryl [®] – Lipiodol [®] mixture, bleeding	
stops and mixture spills from the rupture site (B)	5
Figure 2. Kaplan–Meier analysis of the cumulative survival rate (A) and	
cumulative rebleeding rate (B)	12
Figure 3. Kaplan–Meier analysis of the cumulative survival rate according to	
the absence or presence of hepatocellular carcinoma (HCC) (A),	
hyponatremia (B), MELD score (C) and Child–Pugh classification	
(D).	15
Figure 4. Kaplan–Meier analysis of the cumulative survival rate according	
to the amount of Histoacryl [®]	16

표 차례

Table 1. Clinical features of patients with gastric variceal bleeding	9
Table 2. Endoscopic findings of patients with gastric variceal bleeding . . .	10
Table 3. Results of Histoacryl [®] injection in patients with gastric variceal bleeding	13
Table 4. Amount of injected Histoacryl [®] and incidence of complications according to the variceal form, location and size	18
Table 5. Incidence of complications according to the amount of injected Histoacryl [®]	19

국문요약

위정맥류 출혈이 발생한 간경변증
환자에서 N-butyl-2-cyanoacrylate
경화요법의 유용성 및 안정성

위정맥류는 식도정맥류에 비해 출혈의 위험성은 적지만, 출혈의 정도는 식도정맥류에 비해 심각하며, 재출혈률 또한 높다. 위정맥류의 급성 출혈에 대해서는 식도정맥류의 치료와 달리 표준이 되는 치료법이 아직 정립되어 있지 않았으나, 1986년부터 시행된 n-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl®)를 이용한 내시경 경화요법이 이전의 ethanolamine oleate나 내시경 결찰법 등에 비해 치료 효과가 우수한 것으로 알려지고 있다. 그러나 이 약물로 인한 폐색전증이나 비장폐색, 패혈증 등과 같은 치명적인 합병증의 발생 위험 때문에 치료에 있어 다소의 제한점이 있다. 본 연구는 본원에서 Histoacryl®을 이용한 내시경 경화요법을 받은 위정맥류 출혈 환자에 대한 후향적 연구를 통해 Histoacryl®을 이용한 내시경 경화요법의 유용성 및 안정성에 대해 알아보하고자 하였다.

Histoacryl®을 이용한 내시경 경화요법을 받은 환자들에서 위정맥류의 재출혈

률과 누적 생존율을 산출하였고, 간암의 동반 유무, 지나트립혈증 유무, Child-Pugh 분류와 MELD 점수, 치료에 이용된 Histoacryl®의 양에 따른 누적 생존율을 비교한 결과, 간암이 동반 된 경우, 지나트립혈증이 있는 경우, Child-Pugh 점수와 MELD 점수가 높을수록 생존율이 유의하게 낮았으나, Histoacryl®의 사용량에 따른 생존율 차이는 없었다. 또한 위정맥류의 위치, 크기, 모양에 따른 Histoacryl® 사용량과 합병증의 발생 빈도는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었고, Histoacryl® 사용량에 따른 합병증 발생 빈도에도 차이가 없었다.

결론적으로, Histoacryl®을 이용한 내시경 경화요법은 지혈 성공률이 높고, 재출혈률이 낮아 위정맥류 출혈 치료에 유용한 방법이며, 합병증 발생도 적어서 안전한 치료법이라 할 수 있겠다.

핵심되는 말: 위정맥류 출혈, n-butyl-2-cyanoacrylate, 내시경 경화요법, 치료 효과, 합병증

위정맥류 출혈이 발생한 간경변증
환자에서 N-butyl-2-cyanoacrylate
경화요법의 유용성 및 안정성

지도교수 백 순 구

연세대학교 대학원 의학과

김 혜 정

I. 서론

위정맥류는 문맥압 항진증 환자의 20%에서 발생하고¹⁻³, 위정맥류 진단 후 2년 이내에 30%에서 출혈을 경험하며, 출혈 후 6주 이내 사망률이 40%를 넘는다. 이것은 식도정맥류 출혈에 의한 사망률보다 높은 것으로, 간경변증 환자에 있어서 생명을 위협하는 주요한 합병증이다^{4,5}.

식도정맥류 출혈의 경우에는 약물 치료, 내시경 경화요법이나 내시경 결찰술, 경정맥간내문맥전신단락술과 같은 중재 방사선 치료, 외과적 수술 등 다양한 치

료 방법의 발달로 그 치료 결과가 향상되어 왔다⁶. 그러나, 위정맥류의 경우에는 내시경 경화요법과 결찰술, 경피경간 색전술, 경경정맥간내문맥전신단락술, 역행경정맥위정맥류폐색술 및 외과적 수술 등의 방법이 있으나, 각각의 치료 방법에 대한 장기적 치료 효과와 안정성에 대한 연구가 미미한 상태이다⁶.

Soehendra 등⁷이 1986년부터 n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl[®])를 이용하여 내시경 경화요법으로 위정맥류를 치료한 이래로, 이 약물을 이용한 내시경 경화요법은 위정맥류를 폐쇄시키고 소실시키는데 비교적 안전하고 효과적인 치료법으로 현재 가장 널리 이용되고 있고⁸⁻¹⁴, 우리나라에서도 Histoacryl[®]을 이용한 내시경 경화요법이 널리 시행되어 왔다. 그러나, 이 시술과 관련된 체계적 연구는 아직 부족한 상태로, 치료 효과에 대한 장기적인 추적 결과와 합병증 및 재출혈 위험 인자 등에 대한 몇몇 연구가 있어 왔으나¹⁵⁻¹⁷, 대상 환자수가 적고, 더욱이 Histoacryl[®] 사용으로 인해 발생할 수 있는 색전증이나 균혈증, 폐혈증과 같은 치명적인 합병증^{9,16,18-22} 때문에 사용량을 최소화 하는 경향이 있어, 실제 적정 용량에 대한 연구는 전무한 상태이다. 이에 본 연구에서는 Histoacryl[®]을 이용한 위정맥류 내시경 경화요법의 치료 효과 및 안정성과 적절한 치료 용량에 대해 알아보려고 하였다.

II. 대상과 방법

A. 대상

2002년 4월부터 2007년 8월까지 본원을 방문하여 n-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl®)를 이용한 내시경 경화요법을 시행 받은 위정맥류 환자 134명을 대상으로 하였다. 모든 환자는 간경변증으로 인한 문맥압 항진증에 의해 발생한 위정맥류 환자였고, 이전에 예방적으로 내시경 경화요법을 받은 환자는 없었다. 환자들의 간기능 상태는 Child-Pugh 점수와 MELD(Model for End stage Liver Disease) 점수로 분류하였으며, 대상 환자들의 간경변증은 생화학 검사(혈청 알부민 감소, PT 연장, 혈소판의 감소) 및 영상학적 소견에서 간경변증에 합당한 경우와 복수, 황달, 거미상 모반의 존재와 같은 임상적 증거가 있을 때, 그리고 조직 검사에서 확인된 경우에 진단하였다.

B. 방법

(1) 위정맥류의 분류

위정맥류는 모양과 크기에 따라 직선형의 작은 정맥류를 F1, 염주상의 중등도 정맥류를 F2, 결절상 또는 종류상의 정맥류를 F3로 분류하였다. 또 형태에 따라

과거에 경화요법이나 결찰술을 시행 받은 병력이 없이 처음 진단 받은 경우를 일차성 또는 원발성(primary) 정맥류로 정의하였으며, 내시경적 치료 시술 후 발생되었을 때는 이차성(secondary) 정맥류로 분류하였다¹. 위정맥류의 위치 분류는 Sarin¹의 분류를 이용하였는데 1형 위정맥류(GOV1s)는 식도정맥류가 식도 위 접합부위 아래로 위소만 부위를 따라 2 내지 5cm 연속된 경우를 말하며, 2형 위정맥류(GOV2s)는 정맥류가 식도 위 접합부위를 지나 위저부로 퍼져 나갈 때, 1형 고립형 위정맥류(IGV1s)는 정맥류가 위저부에만 위치하는 경우, 2형 고립형 위정맥류(IGV2s)는 위저부 이외에 위치하는 경우로 정의하였다. 위정맥류의 크기에 따라 5mm 미만을 small, 5-10mm를 medium, 10mm 초과인 경우를 large로 분류하였고²³, 문맥압 항진성 위증은 경증과 중증으로 분류하였는데 경증의 경우는 적색반이 연속되지 않고 별개로 존재할 때, 중증의 경우는 이러한 적색반이 서로 합류할 때로 정의하였다.

(2) 내시경적 치료방법

내시경 직시하에 주사용 도관을 생검 겸자구를 통해 삽입한 후 n-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl[®], 0.5 cc/ample, B. Braun, Spangenberg, Germany)

와 lipiodol®(0.5 cc/ample, Guerbert Roissy, France)을 1:1의 비율로 혼합하여 출혈 부위에 주사하였다. 주사용 도관으로 정맥류를 눌렀을 때 딱딱한 느낌이 나면서 주입 부위에서 약물이 응고되어 분출되는 형태를 보일 때까지 Histoacryl®을 주입하였으며, 초기 지혈이 될 때까지 반복 시행하였다(그림 1).

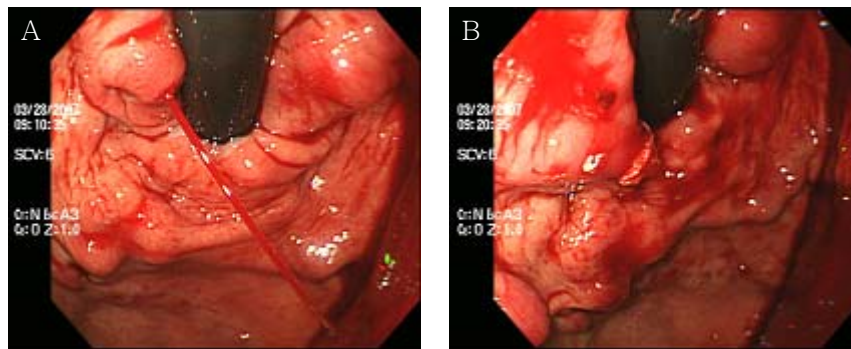


Figure 1. Endoscopic findings of gastric variceal bleeding. Massive bleeding from a large cardiac varix (A). After injection of the Histoacryl® – Lipiodol® mixture, bleeding stops and mixture spills from the rupture site (B)

(3) 내시경 경화요법의 치료판정

초기 지혈(initial hemostasis)은 Histoacryl® 주입 요법 후 48시간 이내에 새로운 토혈이나 흑변, 20 mmHg 이상의 혈압 감소 또는 분당 20회 이상의 심박동수 증가 등의 출혈 징후가 없을 때로 정의하였다. 시술 후 재출혈(rebleeding)은 초

기 지혈 성공으로 혈액학적으로 안정된 후 24시간 후에 토혈이나 흑변이 생기거나 2 g/dL 이상의 혈색소 감소가 생긴 경우로 정의하였고, 30일을 기준으로 조기 재출혈과 만기 재출혈로 분류하였다^{24,25}. 처음 출혈 후 4주 이내에 사망한 경우는 위정맥류 출혈에 의한 사망으로 간주하였다. 평균 추적기간은 내시경 경화 치료 후 출혈이 없을 때까지의 기간과 이후의 기간을 종합하여 기술하였다.

(4) 생존 예측 분석

Child-Pugh 점수와 MELD 점수는 출혈로 내원한 시점과 퇴원 당시에 각각 산출하였고, MELD 점수는 2003년 7월 이후 수정된 공식 [$0.957 \times \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 0.378 \times \log_e(\text{Bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643$] (12세 이상의 환자를 대상으로 하며 크레아티닌의 최대치는 4.0 mg/dL이며, 만약 크레아티닌치가 4 mg/dl 이상이거나, 1주에 2회 이상의 혈액투석을 받고 있다면 그 수치는 4 mg/dl로 정해진다) 공식에 따라 계산하여 9점 미만, 10-19점, 20-29점, 30-39점, 40점 이상 군으로 세분화하였다^{26,27}. 누적 생존율 및 누적 재출혈률을 산출하였고, Child-Pugh 분류와 MELD 점수, 저나트륨혈증 유무, 간암의 동반 유무 등과 Histoacryl® 주입량에 따른 누적 생존율과 위정맥류의 모양과 위치, 크

기에 따른 Histoacryl[®] 사용량과 합병증 발생 유무, Histoacryl[®] 사용량에 따른 합병증 발생 빈도를 비교해 보았다¹⁷.

(5) 통계

모든 통계학적 분석은 SPSS 12.0(SPSS Inc, Chicago, IL)를 이용하였고, 환자의 연령과 Histoacryl[®] 사용량 등은 평균 \pm 표준편차로 표기 하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. Histoacryl[®] 사용량과 위정맥류의 모양과 위치, 크기, Histoacryl[®] 사용량에 따른 합병증 발생 비교에는 분산분석(ANOVA)과 비모수 통계법인 Spearman 상관분석을 이용하였다. 누적 생존율과 누적 재출혈률은 Kaplan-Meier 법으로 계산하고, 그 차이는 Log-rank test를 이용하여 검증하였다.

III. 결과

A. 환자군의 특성

전체 환자의 연령 분포는 19-84세로 평균 연령은 53.8세였으며, 남자 109명, 여자 25명이었다. 간경변증의 원인으로는 알코올성 간질환 87명(64.9%), B형 간염 17명(12.7%), 복합 원인(알코올 & 바이러스) 17명(12.7%), C형 간염 4명(3%), 이차성 담도성 간경변증 3명(2.2%), 그 외 원인 미상인 경우가 6명(4.5%)이었다. 73명의 환자가 Child-Pugh 분류 B였고, 35명의 환자가 Child-Pugh 분류 C였다. 21명의 환자에서 간암이 동반되어 있었으며 MELD 점수로 구분하였을 때 10점 이상 19점 미만은 87명(64.9%), 20점 이상 29점 미만은 20명(14.9%)이었다. 전체 환자 중 89명(66.4%)에서 비장 종대를 보였으며 복수는 71명, 간성혼수는 16명에서 동반되어 있었다. 저나트륨혈증은 47명(35.1%)에서 관찰되었다(표 1).

Table 1. Clinical features of patients with gastric variceal bleeding (n=134)

Number of patients (Men:women)	134 (109:25)
Mean age \pm SD, years (range)	53.8 \pm 11.1 (19–84)
Etiology of cirrhosis	
Alcohol	87 (64.9%)
HBV	17 (12.7%)
Alcohol & viral	17 (12.7%)
Cryptogenic	6 (4.5%)
HCV	4 (3%)
Secondary biliary cirrhosis	3 (2.2%)
Splenomegaly	89 (66.4%)
Ascites	71 (53%)
Encephalopathy	16 (11.9%)
Serum sodium (mEq/L), mean \pm SD	135.6 \pm 4.5
< 135	47 (35.1%)
\geq 135	87 (64.9%)
Hepatocellular carcinoma	
no	113(84.3%)
yes	21(15.7%)
Mean Child–Pugh score (range)	8 (5–14)
Child–Pugh classification A / B / C	26 (19.4%) / 73 (54.4%) / 35 (26.2%)
Mean MELD score (range)	14 (6–39)
\leq 9 / 10–19 / 20–29 / 30–39 / \geq 40	24 (17.9%) / 87 (64.9%) / 20 (14.9%) / 3 (2%) / 0 (0%)

SD, standard deviation; MELD, model for end stage liver disease

B. 내시경 소견

위정맥류 위치에 따라 GOV1 73명, GOV2 48명, IGV1 10명, IGV2 3명으로, 전체의 90.3%(121명)의 환자에서 식도정맥류가 동반되어 있었다. 내시경 당시 출혈의 정도는 활동성 출혈(분출 또는 삼출)이 63명(47%)에서 관찰되었고, 43명의 환자는 이전에 식도정맥류 출혈의 병력을 가지고 있었다. 문맥압 항진성 위증을 동반한 경우도 74명(55.2%)에서 관찰할 수 있었다(표 2).

Table 2. Endoscopic findings of patients with gastric variceal bleeding (n=134)

Location of gastric varices	
GOV1	73 (54.5%)
GOV2	48 (35.8%)
IGV1	10 (7.5%)
IGV2	3 (2.2%)
Bleeding status of gastric varices	
Active bleeding	63 (47 %)
Spurting	34 (25.4%)
Oozing	29 (21.6%)
Non-active bleeding	71 (53%)
Adherent clot	32 (23.9%)
Fibrin clot	35 (26.1%)
Erosion	4 (3%)
Association with esophageal varices	121 (90.3%)
Previous esophageal variceal bleeding	43 (32.1%)
Portal hypertensive gastropathy	74 (55.2%)
mild	65 (88%)
severe	9 (12%)

GOV, gastro-oesophageal varices; IGV, isolated gastric varices

C. 내시경 경화요법의 치료 효과

Histoacryl[®]을 이용한 내시경 경화요법의 초기 지혈 성공률은 88.1%였으며, 평균 추적 관찰 기간은 43.5개월이었다. 내시경 경화요법 시행 후의 누적 생존율은 1개월에 83.6%, 6개월에 76.1%, 12개월에 70.3%, 24개월에 68.1%였다(그림 2-A). 또한 초기 지혈 성공 후 누적 재출혈률은 1개월에 4.7%, 3개월에 7.1%, 6개월에 15%, 12개월에 20.5%, 24개월에 26.8%였으며, 재출혈까지의 평균 기간은 8.8개월이었다(그림 2-B). 초기 지혈 성공에 필요한 경화제의 주입 횟수는 평균 1.11 ± 0.43 회였으며, 사용된 Histoacryl[®]의 총량은 3.19 ± 0.68 cc이었다. 초기 지혈에 실패한 환자 16명 중 4명에서는 지속적인 출혈로 내시경 치료를 시행하기에 혈액학적으로 불안정하여 S-B tube(Sengstaken-Blackemore tube)를 삽입하였으나 이들 4명 모두 출혈성 속으로 사망하였고, 다른 12명은 기저 질환인 간암과 간경변증의 합병증인 간성혼수가 심한 상태에서 위정맥류 출혈이 동반됨으로써 간부전이 초래되어 사망하였다. 전체 134명의 환자 중 36명의 환자에서 위정맥류 재출혈이 발생하여 26.8%의 재출혈률을 보였고, 이중 초기 지혈 성공 후 30일 이내 재출혈인 조기 재출혈이 6명으로, 전체 재출혈의 16.7%에 해당하였고, 만기 재출혈이 30명이었다(83.3%). 전체 환자 중 관찰 기간 동안 사망한

환자는 총 48명(35.8%)이었는데, 이중 내시경 경화요법 치료 후 1달 이내 사망한 경우가 20예(14.9%)에서 관찰되었다. Histoacryl® 사용으로 인한 직접적인 합병증은 5명에서 관찰되었는데, 4명에서는 경미한 발열이, 다른 1명에서는 좌폐야의 늑막 삼출이 발생하였으나, 5예 모두 보존적인 치료로 회복하였다. 특히 Histoacryl® 사용으로 발생할 수 있는 색전증 등과 같은 치명적인 합병증은 한 건도 발생하지 않았다(표 3).

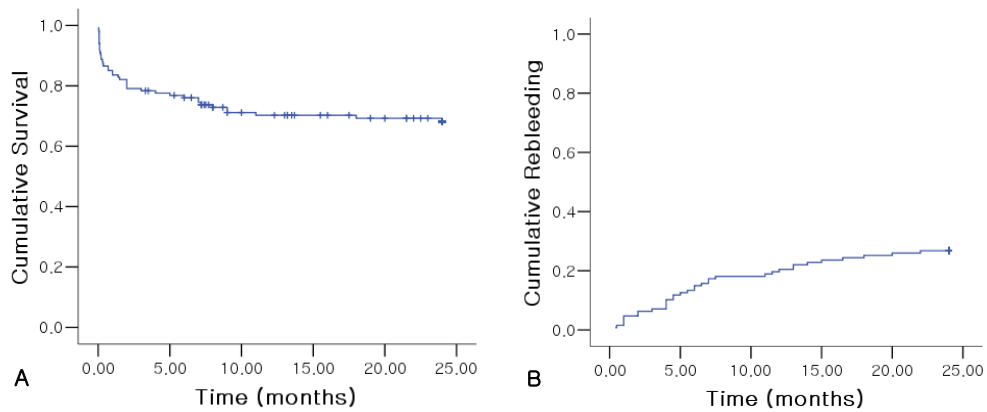


Figure 2. Kaplan–Meier analysis of the cumulative survival rate (A) and cumulative rebleeding rate (B)

Table 3. Results of Histoacryl® injection in gastric variceal bleeding (n=134)

Success of Initial hemostasis	118 (88.1%)
Sessions needed of initial hemostasis (mean ± SD)	1.11 ± 0.43
Total amount of Histoacryl® (cc, mean ± SD)	3.19 ± 0.68
< 2 cc / 2-4 cc / > 4 cc	16 (12%) / 94 (70%) / 24 (18%)
Transfusion amount (unit)	5.74 ± 6.8
Hospital stay (days)	7.65 ± 4.50
Rebleeding	36 (26.8%)
early rebleeding	6 (4.5%)
late rebleeding	30 (22.5%)
Number of death	48 (35.8%)
1 month mortality	20 (14.9%)
Initial treatment failure	16 (11.9%)
Complications	5 (3.7%)
fever	4 (3%)
lung effusion	1 (0.7%)

D. 생존율에 영향을 미치는 인자

내시경 경화요법을 시행 받은 환자의 생존에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과 나이, 간경변증의 원인, 위정맥류의 위치나 크기, 모양, 위정맥류의 출혈 상태 등은 관련이 없었다. 그러나 간세포암의 경우 간세포암이 없는 환자에서 치료 후 12개월 추적 시점에서 생존율이 유의하게 높았으며(78% vs 41%, $p=0.003$) (그림 3-A), 혈중 나트륨 농도 135 mEq/L 미만을 저나트륨혈증으로 정의하였을 때 12개월 생존율은 저나트륨혈증이 있을 때 58.2%, 저나트륨혈증이 없을 때 76.5%로 유의한 차이가 있었다($p=0.028$) (그림 3-B).

Child-Pugh 분류별로 생존율을 분석하였을 때 12개월 생존율은 A 군 89.7%, B 군 75.6%, C 군 44.2% 이었으며 Log rank test상 유의한 차이가 있었다($p=0.001$) (그림 3-C). 또한 MELD 점수별로 생존율을 분석하였을 때도 12개월 생존율은 9점 이하군에서 91.5%, 10-19점에서 75.2%, 20-29점에서 53.4%, 30점 이상인 경우는 생존율 0%로 MELD 점수가 높을수록 생존율이 낮았다($p=0.001$) (그림 3-D).

경화요법에 사용된 Histoacryl® 양을 2 cc 미만, 2-4 cc, 4 cc 초과로 나누어 생존율을 분석해 보았을 때 용량에 따른 생존율은 통계학적으로 유의한 차이는

없는 것으로 나타났다($p = 0.440$) (그림 4).

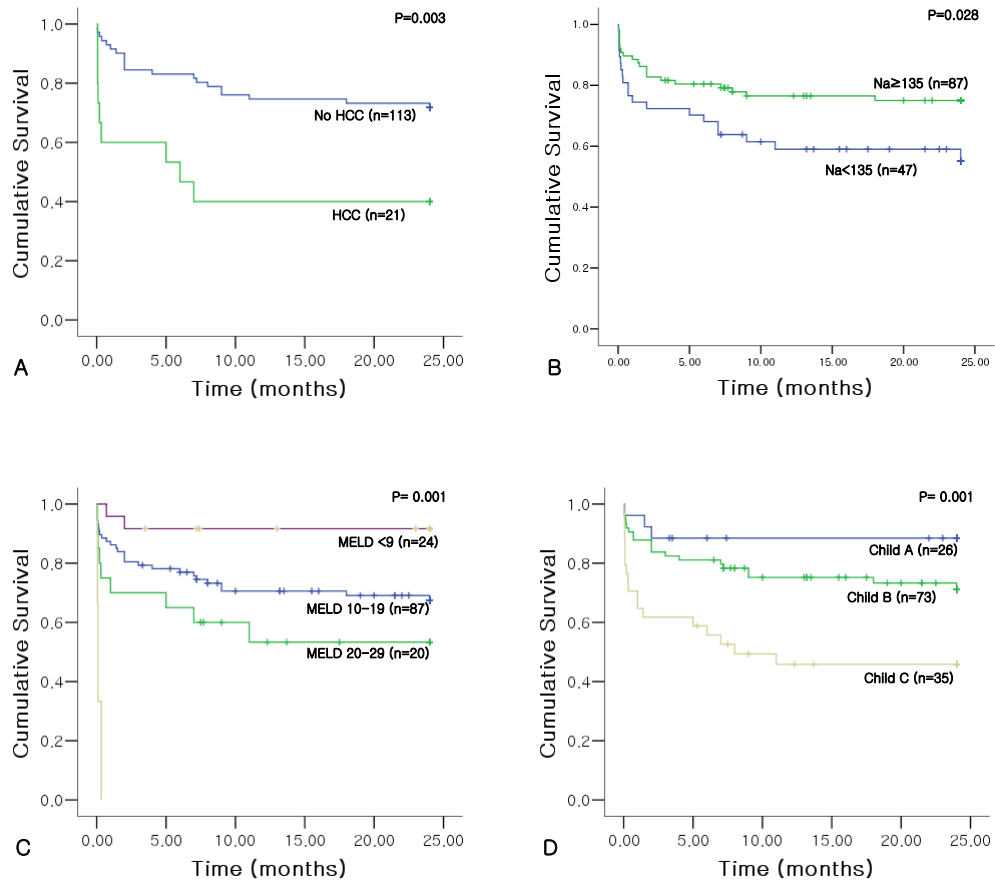


Figure 3. Kaplan–Meier analysis of the cumulative survival rate according to the absence or presence of hepatocellular carcinoma (HCC) (A), hyponatremia (B), MELD score (C) and Child–Pugh classification (D)

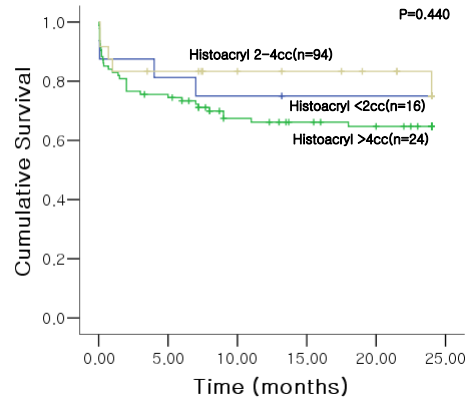


Figure 4. Kaplan–Meier analysis of the cumulative survival rate according to the amount of Histoacryl[®]

E. 위정맥류의 위치, 크기, 모양에 따른 합병증 및 Histoacryl® 사용량 비교

위정맥류의 위치에 따라 GOV1의 경우 평균 3.25 cc의 Histoacryl®이 치료에 이용되었고, GOV2는 3.18 cc, IGV1은 2.75 cc, IGV2는 3.67 cc가 치료에 이용되었으나, 사용된 Histoacryl®의 양에 통계학적인 차이는 없었다($p=0.80$).

위정맥류의 크기를 기준으로 했을 때 small, medium, large size에서 각각 평균 3.5 cc, 2.98 cc, 3.32 cc를 주입하였고, 이들 역시 통계학적인 차이는 없었다($p=0.51$). 위정맥류의 모양에 따라서는 직선형, 염주형, 결절형 각각의 평균이 5.75 cc, 2.6 cc, 3.31 cc로 경화요법에 사용된 Histoacryl®의 용량에 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었으며($p=0.12$) (표 4), 위정맥류의 위치, 크기, 모양에 따른 합병증의 발생 빈도에 있어서도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.67$, $p=0.65$, $p=0.95$) (표 4).

Table 4. Amount of injected Histoacryl® and incidence of complications according to the variceal form, location and size

	Histoacryl® (cc)		Complications	
Form				
F1 (n=2)	5.75 ± 2.47		0 (0%)	
F2 (n=29)	2.60 ± 1.37	p=0.12	1 (3.4%)	p=0.67
F3 (n=103)	3.31 ± 1.70		4 (3.9%)	
Location				
GOV1 (n=73)	3.25 ± 1.90		2 (2.7%)	
GOV2 (n=48)	3.18 ± 1.50	p=0.80	3 (6.2%)	p=0.65
IGV1 (n=10)	2.75 ± 0.95		0 (0%)	
IGV2 (n=3)	3.67 ± 0.58		0 (0%)	
Size				
small (n=2)	3.50 ± 2.12		0 (0%)	
medium (n=51)	2.98 ± 1.59	p=0.51	1 (1.9%)	p=0.95
large (n=81)	3.32 ± 1.74		4 (4.9%)	

F. N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®) 사용량에 따른 합병증 발생 비교

치료에 사용된 Histoacryl®의 양을 2 cc 미만, 2-4 cc, 4 cc 초과로 나누어 합병증 발생 빈도를 비교해 보았을 때 사용량에 따른 합병증 발생 빈도의 차이는 없었다($p=0.72$) (표 5).

Table 5. Incidence of complications according to the amount of injected Histoacryl®

	Complications	P-value
< 2 cc (n=16)	0 (0%)	p=0.72
2-4 cc (n=94)	4 (4.2%)	
> 4 cc (n=24)	1 (4.1%)	

IV. 고찰

간경변증 환자의 20-40%가 위정맥류를 가지고 있으며¹⁻⁴, 대부분 문맥압 항진증으로 문맥계 혈류가 좌위정맥(left gastric vein)으로 역류되어 발생하며, 70% 이상에서 식도정맥류를 동반하게 된다⁵. 그 외에도 드물긴 하지만 비정맥혈전증, 비장염전, 췌장암, 후복막강섬유화나 췌장염, 췌장가성낭종 등으로 비정맥이 폐쇄되어 단위정맥(short gastric vein)이나 위대망정맥(gastroepiploic vein)이 역류됨으로써 위정맥류가 생기기도 하는데, 이러한 경우는 보통 위기저부에 단독으로 발생하며 식도정맥류를 동반하지 않는다^{5,16}.

본 연구의 대상이 된 134명의 환자들은 모두 알코올성 간질환 및 바이러스성 간염 등의 원인에 의한 간경변증 환자로, 전체 환자 중 90.3%에 해당하는 환자에서 식도정맥류를 동반하고 있었다. 위정맥류는 식도정맥류와 동일하게 정맥류 출혈, 문맥압 항진성 위증(portal hypertensive gastropathy) 등이 발생할 수 있다. 위정맥류 출혈은 위정맥류를 진단 받고 2년 이내에 30%에서 첫 출혈을 경험하며, 출혈 후 6주 이내 40-70%의 사망률을 보인다. 또한 출혈이 반복될 때마다 사망률이 50%에 이르는 치명적인 질환이다⁵.

식도정맥류에 대해서는 급성 출혈에 대한 치료뿐만 아니라 출혈의 예방에 대해

서도 여러 방법들이 논의되고 있고, 일부는 생존율 향상에 효과가 있는 것으로도 알려져 있으나⁶ 이에 반해 위정맥류에 대한 적절한 치료법에 대해서는 연구자마다 이견이 많다. 현재까지 알려진 위정맥류에 대한 치료법으로는 내시경 정맥류 경화요법과 결찰요법, 경피경간색전술, 경경정맥간내문맥전신단락술, 역행경정맥위정맥류폐쇄술 그리고 외과 수술 등이 있다^{6,28-31}. 이 중 경경정맥간내문맥전신단락술은 지혈 성공률이 90%, 1년 누적 재출혈률이 31-41% 정도로 효과가 있다는 보고도 있지만^{32,33}, 이 기술은 비교적 침습적이고, 기술 후에 간성 뇌증의 악화나 간기능의 악화 등 합병증 발생이 많아서 위정맥류의 일차 치료나 예방 치료로 선택하기는 어렵다. 최근 기술이 증가하고 있는 역행경정맥위정맥류폐쇄술의 경우에는 위-신 단락이 있는 경우에만 기술을 할 수 있다는 한계점과 함께 기술 후 간문맥압의 상승으로 식도정맥류가 악화되거나 새로 생기는 등의 부작용이 있다. 그러나 일부 연구에서는 출혈 없는 위정맥류에서는 정맥류의 소실을 보이고 출혈 위정맥류에서도 높은 지혈 성공률과 낮은 재출혈률을 보고하는 연구가 있어^{31,34}, 향후 이 치료법에 대한 더 많은 연구가 필요하리라고 본다.

현재 위정맥류의 일차 치료로서 가장 널리 행해지고 있는 치료는 n-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl[®])을 이용한 내시경 정맥류 경화요법인데, Histoacryl[®]

은 1986년 Soehendra 등에 의해 식도위정맥류 경화 치료제로 사용되기 시작하였다. Histoacryl®은 cyanoacrylate 계통의 조직 접착제로서 혈액과 접촉되면 즉시 고형화되는 성질을 이용하여, 식도위정맥류의 치료에 이용된 것으로, 이전에 경화제로서 사용되었던 ethanolamine oleate와 같은 ethanol계 제재에 비해 지혈 성공률은 높고, 재출혈률은 낮으며, 합병증 발생도 적어 널리 사용되고 있다³⁵.

앞서 말했듯이, 위정맥류는 출혈에 대한 치료가 성공 한 이후에도 재출혈률이 높은 편으로, 본 연구에서는 전체 134명 중 36명(26.8%)에서 재출혈이 있었으며, 특히 30일 이내의 조기 재출혈이 전체 재출혈의 16.7%(6명)를 차지했다. 이러한 재출혈을 예측할 수 있는 인자들에 대한 분석도 하였는데, 환자의 나이, 간경변증의 원인, 위정맥류의 크기나 모양, 위치, 적색반, 복수나 비장 종대, 식도정맥류, 간암, 저나트륨혈증 등의 동반 유무, Child-Pugh 분류, MELD 점수, 사용된 Histoacryl®의 양 등은 재출혈과 관련이 없었으나, 문맥압 항진성 위증이 있는 경우에는 재출혈 빈도가 높았다($p=0.041$) (표 없음). Akahoshi 등¹¹은 고립형 위정맥류가 식도정맥류를 동반한 위정맥류에서보다 재출혈률이 높다고 하였으며, Tan 등³⁶은 간암이 동반된 경우 재출혈 위험이 높았다고 하였다. 그러나 Child-Pugh 점수, 간암의 동반 유무, 위정맥류의 형태, 위정맥류의 크기 등과 재출혈률과는 관

계가 없다는 연구도 있어¹¹, 재출혈에 영향을 미치는 인자에 대해서도 여전히 의견이 분분한 실정이다.

본 연구에서는 간경변증 환자의 예후를 예측하는 인자로 가장 많이 연구된 Child-Pugh 점수와 MELD 점수^{26,27}, 간암의 동반 유무, 저나트륨혈증 유무¹⁷에 따라 Histoacryl[®]로 치료 받은 환자들의 생존율을 비교하였는데, MELD 점수와 Child-Pugh 분류가 높을수록 생존율이 낮고 ($p=0.017$, $p=0.001$), 간암이 동반되어 있는 경우 ($p=0.0003$), 저나트륨혈증이 있는 경우 ($p=0.0259$)가 생존율이 낮았다. 이것은 간암 자체로 인한 기대 수명의 감소 효과와 함께 Child-Pugh 점수와 MELD 점수, 저나트륨혈증 등의 요인이 간경변증 환자의 전반적인 간기능 상태를 대변하고 또 일부는 문맥압 항진증에 의한 합병증을 반영하기 때문인 것으로 해석할 수 있겠다. 또한, 위정맥류의 위치, 크기, 모양에 따라 Histoacryl[®] 사용량과 합병증 발생 빈도에 차이가 있는지에 대한 통계학적 분석에서 Histoacryl[®]의 사용량 및 합병증 발생률은 이러한 위정맥류의 조건들과 유의한 상관성을 보여주지 못했다.

Histoacryl[®]의 사용으로 인한 직접적인 합병증 발생은 6.9%에서부터 46%까지 다양하게 보고되고 있고^{11,13,16-18}, 또한 사용량이 많을수록 폐색전증과 같은 합병

증의 발생 비율이 높았다는 연구도 있다¹⁸. 그러나, 아직까지 경화요법에 이용되는 Histoacryl®의 양이 어느 정도가 적절한지에 대한 연구 결과가 부족하며, 또한 이 약물의 사용으로 인해 발생할 수 있는 폐색전증¹⁸, 비장폐색^{19,20} 균혈증²¹, 자발성 복막염²² 등과 같은 중요 합병증에 대한 부담감 때문에 적절치 못하게 적은 용량으로 치료를 종료하는 경향이 있는 것이 현재의 실정이다. 본 연구에서는 합병증으로 확인된 환자가 5명(3.7%)으로 다른 연구에 비해 그 수가 적었으며, 사용량에 따른 합병증 발생 빈도에도 통계학적인 차이가 없었다($p=0.72$). 즉, 4 cc 이상의 고용량을 사용하여도 합병증 발생 빈도에는 차이가 없어, 오히려 충분한 양의 Histoacryl®로 치료하는 것이 지혈 성공률을 높이고, 재출혈의 위험을 줄이는 하나의 방법이 될 수 있을 거라고 생각한다.

이상과 같이 위정맥류 출혈의 치료에 있어 충분한 양의 Histoacryl®을 사용한 내시경 정맥류 경화요법은 높은 지혈 성공률로 생존율을 높일 수 있고, 합병증의 발생도 적어 출혈 위정맥류의 일차 치료에 안전하고 유용한 치료법이다. 아울러, 위정맥류에 대한 효과적인 예방 치료법에 대해서도 향후 많은 연구가 필요하겠다.

V. 결론

Histoacryl[®]을 이용한 위정맥류 내시경 경화요법은 지혈 성공률이 높고, 재출혈률이 낮으며 합병증의 발생이 적어 효과적이면서도 안전한 치료 방법이다. 또한 Histoacryl[®] 사용량과 합병증 발생 빈도와는 상관관계가 없어, 출혈 위정맥류 치료시에는 충분한 양의 Histoacryl[®]을 사용하는 것이 지혈 성공률을 높이고 재출혈을 예방할 수 있다고 판단한다.

참고문헌

1. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-1349.
2. Sarin SK, Sachdev G, Nanda R, Misra SP, Broor SL. Endoscopic sclerotherapy in the treatment of gastric varices. *Br J Surg* 1988; 75:747-750.
3. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices: a study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988;95:434-440.
4. Hashizume M, Sugimachi K. Classification of gastric lesions associated with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:339-343.
5. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-809.
6. Suh YA, Kim DJ. Which method should we consider for treatment of

- bleeding gastric varix? Korean J Gastroenterol 2004;43:268–271.
7. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, et al. Endoscopic obliteration of large oesophageal gastric varices with bucrylate. Endoscopy 1986;18:25–26.
 8. Feretis C, Tabakopoulos D, Benakis P, et al. Endoscopic hemostasis of esophageal and gastric variceal bleeding with Histoacryl(. Endoscopy 1990;22:282–284.
 9. Naga M, Foda A. An unusual complication of Histoacryl(injection. Endoscopy 1997;29:140.
 10. Kim SW, Chung IS, Song HJ, Wang JH, Lee KM, Lee DS, et al. Efficacy of N-butyl-2-cyanoacrylate injection therapy for gastric variceal bleeding. Korean J Gastrointest Endosc 2001;23:69–75.
 11. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, Tanoue K, Tomikawa M, Okita K, Gotoh N, Konishi K, Tsutsumi N, Sugimachi K. Long-term results of endoscopic Histoacryl® injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. Surgery 2002;131:176–181.
 12. Seewald S, Naga M, Omar S, Okasha H, Imazu H, Groth S, Seitz U, Fouad

A, Foda A, Saeed M, Gerges A, Zhong Y, Thonke F, Soehendra N. Standardized injection technique and regimen minimizes complication and ensures safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices. *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB91.

13. Seewald S, Sriram PVJ, Naga M, Fennerty MB, Boyer J, Oberti F, Soehendra N. Cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. *Endoscopy* 2002;34:926-932.

14. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CS, Wu CY, Poon SK, Lien HC, Yang SS. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000;52:160-167.

15. Park HJ, Kim YH, Chung IK et al. Endoscopic findings and rebleeding factors of endoscopic injection sclerotherapy using Histoacryl for gastric variceal bleeding. *Korean J Hepatol* 2002;8(suppl):35S.

16. Joo HS, Jang JY, Eun SH, Kim SK, Jung IS, Ryu CB, Kim YS, Kim JO, Cho JY, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. Long-term results of

endoscopic Histoacryl® (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices -A 10-year Experience -. Korean J Gastroenterol 2007;47:320-326.

17. Kim JW, Baik SK, Kim KH, Kim HJ, Jo KW, Hong JH, Ji MG, Kim HS, Kwon SO. Effect of endoscopic sclerotherapy using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with gastric variceal bleeding. Korean J Hepatol 2006;12:364-403.

18. Hwang SS, Kim HH, Park SH, Kim SE, Jung JI, Ahn BY, Kim SH, Chung SK, Park YH, Choi KH. N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after endoscopic injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding. J Comput Assist Tomogr 2001;25:16-22.

19. Cheng PN, Sheu BS, Chen CY, et al. Splenic infarction after Histoacryl® injection of bleeding gastric varices. Gastrointest Endosc 1998;48:426-427.

20. Yu LK, Hsu CW, Tseng JH, Liu NJ, Sheen IS. Splenic infarction complicated by splenic artery occlusion after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for gastric varices: case report. Gastrointest Endosc 2005;61:343-

345.

21. Wahl P, Lammer F, Conen D, et al. Septic complications after injection of N-butyl-2-cyanoacrylate: report of two cases and review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:911–916.

22. Lai KH, Tsai YT, Lee SD. Spontaneous bacterial peritonitis after endoscopic variceal sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1986;32:303.

23. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal Pressure Is a Factor Predicting the Risk of a First Variceal Bleeding: A Prospective Cohort Study in Cirrhotic Patients. *Hepatology* 1998;27:15–19.

24. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167–176.

25. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, et al. Risk factor for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997;25:307–312.

26. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers

W, Lake J, Howard T, Merion MR, Wolfe AR, Krom R and the United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Allocation of Donor Livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96.

27. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Model for end stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002;35:1282–1284.

28. Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Katsube A, Kajiwara T. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:245–250.

29. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060–1064.

30. Noh DY, Park SY, Joo SY, Park CH, Lee WS, Joo YE, et al. Therapeutic

effect of the endoscopic n-butyl-2-cyanoacrylate injection for acute esophagogastric variceal bleeding: comparison with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Korean J Gastroenterol 2004;43:186-195.

31. Baik GH, Kim DJ, Lee HG, Min SK, Kong SJ, Kim JB, et al. Therapeutic efficacy of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration in the treatment of gastric varices in cirrhotic patients with gastrosplenic shunt. Korean J Gastroenterol 2004;43:196-203.

32. Barange K, Peron JM, Imani K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. Hepatology 1999;30:1139-1143.

33. Song HG, Lee HC, Park YH, et al. Therapeutic efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on bleeding gastric varices. Korean J Hepatol 2002;8:448-457.

34. Kim ES, Park SY, Kwon KT, et al. The clinical usefulness of balloon occluded retrograde transvenous obliteration in gastric variceal bleeding. Korean J Hepatol 2003;9:315-323.

35. Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995;27:349–354.
36. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006;43:690–697.
37. Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, Saegusa H, Kajiyama M, Nakamura N, Takei M, Matsumoto A. Actual behaviour of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) in a blood vessel: a model of the varix. *Endoscopy* 2002;34:73–77.

ABSTRACT

Efficacy and Safety of Endoscopic Sclerotherapy using
N-butyl-2-cyanoacrylate in Cirrhotic Patients with
Gastric Variceal Bleeding

Kim Hyejeong

Department of Medicine

The Graduate School

Yonsei University

Gastric variceal bleeding is a severe complication in patients with cirrhosis and it carries a high mortality rate. Since 1986, endoscopic sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl[®]) have been used and shown superior outcome to ethanolamine oleate or endoscopic variceal ligation. However, little is known about the efficacy and safety of Histoacryl[®] for the control of gastric variceal bleeding.

We conducted a study to evaluate the efficacy and safety of Histoacryl[®]

injection therapy and to find out the prognostic factors related to survival.

Also we compared with the amount of Histoacryl® and complications according to the variceal form, location and size.

Cumulative survival rate was significantly low in presence of hepatocellular carcinoma and hyponatremia and high score of Child–Pugh and MELD. However, the amount of Histoacryl® was not related to survival rate. No significant difference was shown between the amount of Histoacryl® and incidence of complications according to gastric variceal form, location and size and the amount of Histoacryl®.

In conclusion, Histoacryl® injection therapy for gastric variceal bleeding is effective and safe method with higher hemostasis rate and lower rebleeding rate and rare complications.

Key words; Gastric varices, Cyanoacrylate, Endoscopic Sclerotherapy, Survival rate