

소화성궤양에 의한 출혈에서 내시경적 Fibrin Glue 및 Hypertonic Saline Epinephrine 국소주입법의 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기병연구소

송시영 · 원옥희 · 김원호 · 한광협 · 정재복
전 재 윤 · 문 영 명 · 강 진 경 · 박 인 서

= Abstract =

Comparison of Hemostatic Effect of Endoscopic Injection with Fibrin Glue(FG) and Hypertonic Saline-epinephrine(HSE) for Peptic Ulcer Bleeding

— A prospective randomized trial —

Si Young Song, M.D., Wook Hee Won, M.D., Won Ho Kim, M.D., Kwang Hyub Han, M.D.
Jae Bock Chung, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Young Myung Moon, M.D.
Jin Kyung Kang, M.D. and In Suh Park, M.D.

*Departments of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Endoscopic injection therapy using various different agents(ethanol, polidocanol, epinephrine with and without hypertonic saline, etc.) is considered as the least expensive and effective technique to obtain hemostasis in peptic ulcer bleeding, however most of these agents induce tissue necrosis or degeneration. Theoretically the injection of fibrin glue in peptic ulcer bleeding may be safer than that of other agents, however, to date, there have been no data from randomized clinical trials on the comparison of the efficacies between these agents. To compare the hemostatic efficacy between FG[Beriplast P, Behring, Germany] and HSE[3% saline and epinephrine(1:10,000)], we conducted a prospective, randomized, clinical trial among one hundred twenty-seven patients with peptic ulcer bleeding from March, 1992 to December, 1993 and in whom a visible vessel or active bleeding was identified. The results were as follows:

1) They were randomized into two groups [FG group, 64 cases; HSE group, 63 cases].

2) The sources of bleeding in FG group were gastric ulcer in 49 cases and duodenal ulcer in 15 cases, and in HSE group gastric ulcer in 45 cases and duodenal ulcer in 18 cases. As the stigma of bleeding in FG and HSE group, spurting were seen in 18 cases and 21 cases, oozing in 10 cases and 8 cases, and non-bleeding visible vessel in 36 cases and 34 cases, respectively.

3) Permanent hemostasis by only endoscopic treatment was achieved in 59 cases (92.2%) in FG group and in 54 cases(85.7%) in HSE group.

4) The rebleeding was developed in 7 cases(10.9%) in FG group and 14 cases(22.2%) in HSE group, the emergent operation was underwent in 4 cases(6.3%) and 7 cases(11.1%), respectively and the death were noticed in 1 case(1.6%) and 4 cases(6.3%), respectively.

These results suggest that endoscopic injection of FG is an effective method with better satisfactory hemostatic efficacy than HSE injection in peptic ulcer bleeding.

Key Words: Fibrin glue, Hypertonic saline-epinephrine, Endoscopic injection therapy, Peptic ulcer bleeding

서 론

상부위장관 출혈에 대한 응급내시경 검사가 보편화되어 정확한 조기진단 및 신속하고 적절한 처치가 가능하게 된 오늘날 내시경을 이용한 다양한 지혈법이 개발되어 소화성궤양 출혈의 간편하고 효과적인 치료법으로 인정받고 있다. 내시경을 이용한 지혈술에는 레이저응고술, 고주파응고술, clip등을 이용한 기계적 지혈술, 국소약물주입법 등 실로 매우 다양한 방법들의 단독 또는 병합치료가 이용되고 있는데, 이중 내시경적 국소주입법은 시술이 간편하고 별다른 장비가 필요없는 경제적인 방법으로 널리 이용되고 있다¹⁻⁵⁾. 국소주입에 사용되는 약물에는 순수 ethanol, epinephrine 및 polidocanol 등의 단일약물이 이용되기도 하며, hypertonic saline 및 epinephrine의 동시투여, epinephrine 및 polidocanol 등의 병합요법 등 시술자의 선호도에 따라 다양한 약물들이 사용되고 있다⁵⁻¹⁹⁾. 그러나 이와같은 약제들은 모두 국소주입부 조직의 궤사 또는 변성(degeneration)을 유발하므로 궤양이 크거나 깊은 경우와 반복적으로 사용할 경우에는 재출혈, 천공 및 궤양의 악화를 초래할 수 있어서 시술시 주의를 요한다. 최근에는 혈액응고과정의 마지막 단계로 활성화효소인 thrombin에 의해 fibrinogen이 fibrin으로 되어 수초내에 구조적으로 안정된 firin 그물망을 형성하게 되는 점을 이용하

여 이들 두가지 약물(fibrinogen 및 thrombin)을 동시에 주입하는 fibrin glue(이하 FG로 약함)가 개발되어 수술시 지혈 또는 누루 등을 방지하기 위한 목적으로 널리 이용되고 있으며, 위장관 출혈시 내시경을 이용한 국소주입법이 일부 유럽 국가에서 시도되고 있다. 소화성궤양에 의한 출혈시 FG는 기존에 사용되던 약제들과는 달리 조직궤사 또는 변성을 초래하지 않으므로 재출혈의 빈도를 낮출 수 있고 반복적으로 보다 안전하게 사용할 수 있을 것으로 기대되나 아직 FG와 다른 약제와의 효과를 비교한 보고는 없다.

저자들은 소화성궤양에 의한 출혈에 있어서 FG 국소주입법과 기존에 사용되던 약제들 중 비교적 조직손상을 적게주는 약물로 알려진 hypertonic saline-epinephrine(이하 HSE로 약함)의 내시경적 국소주입 효과를 비교하기 위하여 1992년 3월 부터 1993년 12월 까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원한 환자중 내시경 소견상 출혈병소가 활동성출혈 또는 혈관노출 소견을 보였던 환자 127예를 대상으로 전향적 무작위적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1992년 3월 부터 1992년 12월 까지 상부소화관 출혈을 주소로 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원한 환자중 출혈병소가 소화성궤양에

의하며 내시경 검사 당시 출혈징후가 활동성출혈 (spurting 또는 oozing) 또는 노출된 혈관이 궤양저부에서 관찰된 경우를 대상으로 하였다. 출혈 징후로 궤양저부에 혈괴가 부착되어 있는 경우는 제외하였으며, 식도 또는 위 정맥류, Mallory-Weiss 증후군, Dieulafoy's disease, 위암 등에 의한 출혈은 대상에서 제외하였다. 총 130예가 본 연구에 포함되었으나 내시경적 국소주입법 시술후 7일 이내에 퇴원하여 재출혈 여부의 확인 및 추적 내시경검사를 시행할 수 없었던 3예를 제외한 총 127예를 대상으로 하였다.

2) 방 법

모든 환자는 응급실내원 12시간 이내에 내시경을 시행하였으며, 시술자에 따른 치료성적의 차이를 줄이기 위해서 한 사람의 내시경의가 시술하였다. 본 연구는 전향적인 방법으로 무작위화하여 시행하였는데 치료방법의 선정은 각각의 두가지 약물의 이름을 미리 작성하여 넣어둔 봉투를 개봉하여 결정하였으며, FG를 주입하였던 경우는 64예, HSE를 주입한 경우는 63예 이었다.

FG는 Beriplast P(한독약품, Behring, Germany)를 이용하였는데 4개의 vial로 구성되어 있는 1 ml 용량에는 fibrinogen 65~115 mg, factor XIII 40~80 U, thrombin 4~17 mg, CaCl₂ 2.5 ml, aprotinin 1.0 ml 이 함유되어 있다(Fig. 1). FG의 주입은 특별히 고안된 내부에 두개의 내공을 갖고 있으며 외부가 하나의 플라스틱으로 둘러싸인 특수도관인 Duo-Probe (Neumuhl type, Endoflex)(Fig. 2)를 이용하였으며, 시술전에 먼저 생리식염수를 각각의 내부도관에 채운 후 fibrinogen 및 thrombin 용해제를 각각의 도관 주입부에 연결하여 출혈병소를 중심으로 약 3~4 mm 떨어진 부위의 점막하층에 각각 0.5 ml 씩 동시에 주입한 후 생리식염수 2.0 ml로 flushing 하였으며 지혈정도에 따라 2~4회 반복 주입하였다(Fig. 3). HSE 주입을 위해서는 1:1,000 epinephrine 용액 1 ml를 3% NaCl 9 ml에 희석(1:10,000)하여 사용하였다.

Fig. 2. Duo Probe catheter for endoscopic injection of fibrin glue.

금속 또는 플라스틱제 도관(23G, 4-mm tip, Olympus or Microvasive)을 이용하여 활동성 출혈병소 또는 노출혈관 주변부에 0.5~1.0 ml 씩 환상으로 6~12 회 주사하였으며 주입 총량이 되도록 10 ml를 넘지 않도록 주입하였으나 출혈 중인 경우는 지혈이 될 때까지 시행하였다.

모든 환자는 내시경적 치료를 시행한 직후부터 ranitidine을 투여 하였으며 치료후 7일간은 매일 말초혈액검사를 시행하였다. 재출혈이 없었거나 수술을 시행하지 않았던 경우에는 초치료 3일 및 7일 후에 반복적으로 내시경검사를 시행하여 시간경과에 따른 출혈징후의 변화를 관찰하였다. 재출혈(rebleeding)은 치료후 새롭게 신선토혈 및 혈변을 호소할 경우, 치료 24시간 후에 경비위관을 통해서 혈액이 흡인될 경우, 치료에도 불구하고 활력증후가 불안정할 때 및 24시간 동안 2g/dl 이상의 혈색소치 감소가 관찰될 때 재출혈을 의심하였다. 재출혈이 의심될 경우에는 12시간 이내에 내시경검사를 시행하여 재출혈 여부를 확인한 후 재출혈 소견이 관찰된 경우에는 초치료에 사용하였던 약제와 동일한 약제로 반복 치료하였다. 영구지혈(permanent hemostasis)은 치료 7일 후까지 출혈이 없었던 경우로 정의하였으며, 응급수술은 2시간 동안 1,500 ml 이상의 수혈에도 불구하고 shock이 교정되지 않거나, 24시

간 동안 2,500 ml 이상의 수혈이 필요한 경우 및 입원기간 중 3차 출혈이 된 경우에 시행하였다. 통계처리는 Student's t-test 및 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

1) 연령, 성별 및 검사실소견

대상환자의 평균연령은 52.6 세 이었으며, FG 군 및 HSE군의 평균연령은 각각 53.9세 및 51.2 세, 남녀비는 각각 2.4:1 및 1.5:1 이었다. 내원 당시 평균 수축기혈압은 FG군 및 HSE군에서 각각 91.6 mmHg 및 92.9 mmHg, 이완기혈압은 각각 62.2 mmHg 및 65.9 mmHg 이었으며, 맥박은 각각 분당 97.5 회 및 95.8 회로 양군간에 차이가 없었다. 내원당시 평균 혈색소치는 FG군 및 HSE군에서 각각 7.7 g/dl 및 8.0 g/dl 이었

고, 혈소판수는 각각 256,913/mm³ 및 243,289/mm³, prothrombin time은 각각 88.6% 및 89.1% 이었다. 내원시 부터 내시경적 치료를 시행하기 까지 수혈량은 FG군 및 HSE군에서 각각 4.2 unit 및 3.9 unit 이었으며, 내원기간 중 총수혈량은 각각 7.2 units 및 7.4 unit로 양군간에 차이가 없었다(Table 1).

2) 원인병소 및 출혈징후

출혈의 원인은 FG군에서 위궤양 및 십이지장 궤양이 각각 49예(76.6%) 및 15예(23.4%), HSE 군은 각각 45예(71.4%) 및 18예(28.6%) 이었다. 내시경소견상 출혈징후로 spurting, oozing 및 노출혈관이 FG군에서는 각각 18예(28.1%), 10예(15.6%) 및 36예(56.3%) 이었으며, HSE군은 각각 21예(33.3%), 8예(12.7%) 및 34예(54.0%) 이었다. 궤양크기는 최대장경의 평균치가 FG군 및 HSE군에서 각각 2.5 cm 및 2.3 cm로 양군간에 차이가 없었다(Table 2).

3) 치료성적

FG군 64예 중 초치료시 지혈에 성공하였던 경

Table 1. Comparison of the clinical data between FG and HSE group

Parameters	FG group (n=64)	HSE group (n=63)
Age(years)	53.9±14.6	51.2±11.8
Sex(M:F)	45:19	38:25
Blood pressure(mmHg)		
Systolic	91.6±18.9	92.9±23.7
Diastolic	62.2±19.8	65.9±15.4
Pulse(/min)	97.5±18.0	95.8±13.1
Laboratory findings		
Hemoglobin(g/dl)	7.7±2.4	8.0±1.9
Hematocrit(%)	24.7±7.3	24.9±6.8
Platelet(/mm ³)	256,913±90,143	243,289±89,315
Prothrombin time(%)	88.6±16.9	89.1±13.7
Transfusion amount(unit)		
Before injection	4.2±2.6	3.9±3.1
Total during admission	7.2±8.1	7.4±7.6

Table 2. Endoscopic findings at entry

Endoscopic findings	FG group (n=64)	HSE group (n=63)
Bleeding focus	49(76.6%)	45(71.4%)
Gastric ulcer	35	30
Body	10	10
Antrum	4	5
Duodenal ulcer	15(23.4%)	18(28.6%)
Stigma of bleeding		
Spurting	18(28.1%)	21(33.3%)
Oozing	10(15.6%)	8(12.7%)
Visible vessel	36(56.3%)	34(54.0%)
Size of ulcer(cm)*	2.5±1.6	2.3±1.5

Mean±SD, *: maximal diameter of ulcer

FG: Fibrin glue

HSE: Hypertonic saline-epinephrine

Mean±SD

FG: Fibrin glue

HSE: Hypertonic saline-epinephrine

우는 63예(98.4%) 이었으며 1예에서는 초치료에 실패하여 응급수술을 시행하였다. 초치료에 성공하였던 63예 중 7예(10.9%)에서 재출혈이 되어 내시경적 FG주입을 다시 시행한 후 3예에서는 지혈이 되었으나 4예는 지혈에 실패하였다. 지혈에 실패한 4예 중 3예는 응급수술을 시행하여 지혈이 되었으나 간경변증이 동반되어 있던 1예는 수술후에도 지속적인 출혈 및 간성혼수로 사망하였다. FG군 64 중 내시경적 치료만으로 완전지혈이 가능하였던 경우는 59예(92.2%) 이었다(Fig. 4, Table 3).

HSE군은 63예 중 초치료시 지혈에 성공하였던 경우는 61예(96.8%) 이었으며 2예에서는 초치료에 실패하여 응급수술을 시행하였다. 초치료에 성공하였던 61예 중 14예(22.2%)는 재출혈이 되었으며 내시경적 HSE 주입을 다시 시행하여 7예에서는 지혈이 되었으나 나머지 7예는 지혈이 되지 않았다. 재치료에 실패한 7예중 5예는 응급수술을 시행하여 이중 3예는 수술적으로 지혈이 되었으나 2예는 수술후 합병증으로 사망하였으며 환

Table 3. Comparison of the outcomes between FG and HSE group

Parameters	FG group (n=64)	HSE group (n=63)
Initial hemostasis	63(98.4%)	61(96.8%)
Rebleeding	7(10.9%)	14(22.2%)
Operation	4(6.3%)	7(11.1%)
failure of initial control	1	2
failure of rebleeding control	3	5
Permanent hemostasis by only endoscopic therapy	59(92.2%)	54(85.7%)
Death	1(1.6%)	4(6.3%)
Interval from initial therapy to rebleeding(hr)	26.4±17.4*	50.4±31/7

Mean±SD, * p<0.01

FG: Fibrin glue

HSE: Hypertonic saline-epinephrine

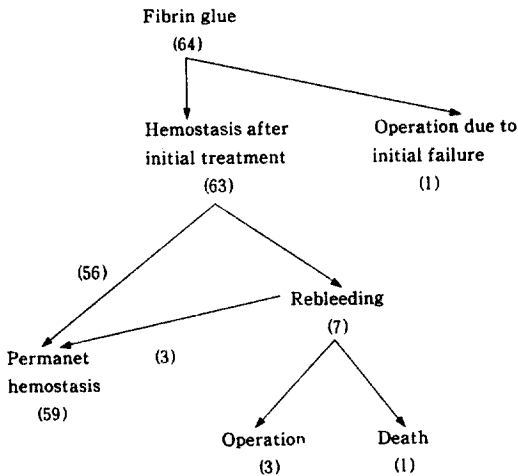


Fig. 4. Flow chart of the clinical outcomes in patients underwent fibrin glue injection.

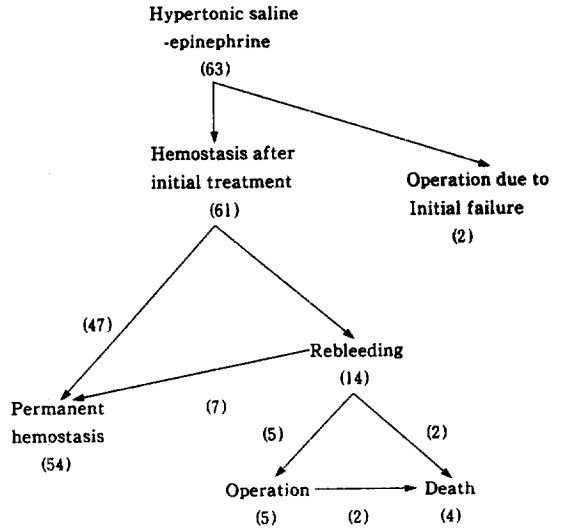


Fig. 5. Flow chart of the clinical outcomes in patients underwent hypertonic saline-epinephrine injection.

자 상태가 나빠서 수술을 시행하지 못한 2예는 모두 사망하여 총 4예가 사망하였다. HSE군 63예 중 내시경적 치료만으로 완전지혈이 가능하였던 경우는 54예(85.7%) 이었다(Fig. 5, Table 3).

FG군 및 HSE군의 치료성적을 비교하였을 때, 초치료 성공율은 각각 98.4% 및 96.8%로 양군간에 차이가 없었다. 그러나 재출혈율은 FG군에서는 10.9%에서만 재출혈이 되었으나 HSE군에서는 22.2%로 HSE군에서의 재출혈율이 FG군에 비해서 높았다. 재출혈로 반복 시행한 내시경적 치료성적은 FG군은 7예 중 3예(42.9%)에서 지혈이 되었으며 HSE군은 14예 중 7예(50.0%)에서 지혈이 되었다. 재출혈이 되었던 경우에서 초치료로 부터 재출혈이 발생하기 까지의 시간간격은 FG군이 평균 26.4 시간으로 HSE군의 50.4 시간보다 통계적으로 의미있게 짧았다. 수술은 FG군 및 HSE군에서 각각 4예(6.3%) 및 7예(11.1%)에서 시행하였으며, 사망한 경우는 각각 1예(1.6%) 및 4예(6.3%)로 HSE군에서의 수술율 및 사망율이 높았다. 내시경적 치료만으로 완전지혈되었던 경우는 FG군 및 HSE군에서 각각 59예(92.2%) 및 53예(84.1%)로 FG군에서의 성공율이 높았다(Table 3).

4) 추적 내시경검사소견

재출혈이 없었거나 수술을 시행하지 않았던 경우에서는 초치료 3일 및 7일 후에 반복적으로 내시경검사를 시행하여 시간경과에 따른 출혈징후의

Table 4. Comparison of the serial changes of bleeding stigma between FG and HSE group

Stigma	Initial	3rd day	7th day
FG group(n=38)			
Spurting	10(26.3%)		
Oozing	6(15.8%)		
Visible vessel	22(57.9%)	3(7.9%)	
Blood clots		6(15.8%)	2(5.3%)
No stigma		29(76.3%)	36(94.7%)
HSE group(n=32)			
Spurting	10(31.3%)		
Oozing	4(12.5%)	9(28.1%)	*
Visible vessel	18(56.2%)	13(40.6%)	
Blood clots		10(31.3%)	5(15.6%)
No stigma			27(84.4%)

*p<0.05

Table 5. Clinical data for the patients with initial failure or rebleeding in FG group

No.	Sex/Age	Lesion Location	Stigma	Hb. (mg/dl)	Platelet (/mm ³)	Associated disease	Interval from initial therapy to rebleeding(hr)
1.	M 62	GU Angle	VV	7.8	255,000	None	55
2.	M 56	GU Antrum	VV	7.3	40,000	Liver cirrhosis, DM	19
3. [†]	M 42	GU Body	VV	5.7	25,000	Liver cirrhosis	8
4.	M 43	GU Body	Spurting	8.3	298,000	None	25
5.*	M 45	GU Body	Spurting	5.6	321,000	None	-
6.	M 48	GU Body	Oozing	6.7	345,000	None	46
7.	F 67	GU Bulb	Spurting	5.8	63,000	Hepatoma	29
8.	F 32	GU Bulb	Oozing	8.9	285,000	Lung cancer	36

*: Initial failure, [†]: Death

GU: Gastric ulcer, DU: Duodenal ulcer, VV: Visible vessel

Table 6. Clinical data for the patients with initial failure or rebleeding in HSE group

No.	Sex/Age	Lesion	Location	Stigma	Hb. (mg/dl)	Platelet (/mm ³)	Associated disease	Interval from initial therapy to rebleeding(hr)
1.	M 41	GU	Angle	Oozing	7.6	298,000	None	70
2.	M 34	GU	Body	VV	9.9	289,000	None	53
3.	M 54	GU	Body	VV	7.4	215,000	None	49
4.*	M 41	GU	Angle	Oozing	4.1	198,000	None	-
5.*	M 46	GU	Angle	Spurting	4.9	67,000	Liver cirrhosis	-
6.#	M 64	GU	Body	VV	7.5	45,000	Leukemia	17
7.#	M 68	GU	Body	Spurting	6.6	205,000	None	144
8.#	M 55	GU	Angle	VV	8.5	254,000	None	48
9.	F 51	GU	Angle	VV	9.7	105,000	chronic hepatitis B	3
10.	F 58	GU	Cardia	Oozing	8.9	321,000	None	29
11.	F 59	GU	Body	Spurting	5.3	312,000	None	52
12.	M 32	DU	Bulb	VV	7.6	264,000	Renal allograft	46
13.	M 45	DU	Bulb	Spurting	8.7	345,000	None	65
14.#	M 68	DU	Bulb	VV	6.7	401,000	Lymphoma	38
15.	F 69	DU	Bulb	Spurting	6.3	298,000	Cervix cancer	18
16.#	F 75	DU	Bulb	VV	8.5	55,000	Liver cirrhosis	28

*: Initial failure, #: Death

GU: Gastric ulcer, DU: Duodenal ulcer, VV: Visible vessel

변화를 관찰하였으며, FG군 38예 및 HSE군 32예에서 추적내시경검사가 가능하였다. FG군의 초치료시 출혈징후는 spurting 10예(26.3%), oozing 6예(15.8%) 및 노출혈관이 22예(57.9%)이었으나, 3일 후에는 spurting 및 oozing은 관찰할 수 없었고, 노출혈관 3예(7.9%), 혈괴가 6예(15.8%)에서 관찰되었으며 출혈징후가 없었던 경우가 29예(76.3%)로 대부분이었다. HSE군에서는 초치료시 출혈징후가 spurting 10예(31.3%), oozing 4예(12.5%) 및 노출혈관이 18예(56.2%)이었으나, 3일 후에는 노출혈관 9예(28.1%), 혈괴 13예(40.6%) 및 출혈징후가 없었던 경우가 10예(31.3%)로, FG군에서 3일 후 출혈징후가 관찰되지 않았던 경우가 76.3%로 대부분인 것과는 달리 HSE군에서는 31.3%에 불과하였다(p<0.05). 초치료 7일후 시행한 내시경 소견상 출혈징후가 없었던 경우는 FG군 및 HSE군에서 각각 36예

(94.7%) 및 27예(84.4%) 이었다(Table 4).

고 안

소화성궤양에 의한 출혈의 치료로 과거에는 외과적 수술이 유일한 치료법이었으나 대량 출혈로 전신상태가 악화되어 있는 상태에서 수술후 합병증 발생율이 높고, 전신마취를 해야하며, 경제적이 못하다는 문제점이 있었다. 그러나 최근에는 내시경을 이용한 다양한 지혈법이 개발되어 효과적이며, 간편하고, 경제적인 방법으로 소화성궤양 출혈의 일차적인 또는 완전한 치료법으로 인정받고 있다. 그러나, 소화성궤양 출혈 환자의 70~80%에서는 자연적으로 지혈이되므로, 내시경적 지혈술은 선택적으로 시행되어야 한다. 1989년 미국 National Institutes of Health(NIH)에서는 내시경적 지혈요법을 시행해야 하는 기준을 제시

하였는데, 지속적이며 반복적인 출혈, shock의 동반, 토혈 또는 혈변을 동반한 대량출혈, 60세 이상의 고연령층, 중요 장기질환의 동반, 병원내 출혈, 입원기간 중의 재출혈 등과 같은 고위험군 환자에서 시행되어야 한다고 하였다^{20,21)}. 또한 치료를 시행해야 할 내시경소견으로는 spruting 또는 oozing과 같이 활동성출혈이 있는 경우, 궤양 저부에서 노출혈관이 관찰되는 경우가 내시경치료의 적응증이 되며 혈괴가 붙어 있거나 궤양저부가 깨끗할 경우에는 내시경적 치료가 필요치 않다고 알려져 있다^{22~25)}. 본 연구에서도 재출혈의 위험성이 높다고 알려진 활동성출혈(modified Forrest classification; FIa, FIb) 또는 혈관노출(FIIa) 소견이 관찰된 경우만을 대상으로 하였다.

내시경적 지혈법에는 레이저 광응고법, electrocoagulation, heater probe 등의 열을 이용한 지혈법, clip을 이용한 기계적 지혈법, 조직유착제의 국소도포, 내시경적 국소주입법 등의 매우 다양한 방법들이 시행되고 있다^{1~5)}. 이중 내시경적 국소주입법은 다른 방법에 비하여 시술이 간편하며, 별다른 장비가 필요없고, 경제적인 방법으로 가장 널리 이용되고 있으며 보고자에 따라 다소 차이는 있으나 성공율은 70~100%, 사망율은 1~20% 정도로 보고되고 있다. 국소주입법에 사용되는 약물로는 순수 ethanol, epinephrine, polidocanol, ethanolamine, thrombin, epinephrine과 hypertonic saline 또는 polidocanol의 병합 등의 매우 다양한 약제들이 시술자의 선호도에 따라 사용되고 있다^{5~19)}.

국소주입법에 사용되는 약제들의 작용기전으로 ethanol은 탈수 또는 고정작용에 의해, polidocanol은 직접적인 세포독성에 의해 혈관벽 또는 내피세포의 손상을 초래하고 이차적으로 혈관 수축이 유발되어 혈전 형성을 촉진시키며, 아울러 주변 조직의 염증반응을 유발하여 출혈이 멎게 되나 심한 조직괴사를 일으킨다는 문제점이 있다¹⁸⁾. Epinephrine은 혈관수축작용과 아울러 hydropic degeneration 및 허혈성 조직괴사를 초래하여 혈관염 및 혈전형성을 촉진시켜 지혈이 되나

염증반응은 유발시키지 않는다. Epinephrine 단독주입만으로는 염증반응이 일어나지 않으므로 염증반응을 유도하기 위해 hypertonic saline과 병합하여 사용하면 epinephrine 자체의 약리작용과 아울러 지혈 및 궤양치유를 촉진시킬 수 있다고 알려져 있다¹⁸⁾. 또한 이들 약제는 모두 출혈 병소에 주입시 점막하층에서 기계적으로 혈관을 압박하여 지혈에 도움을 주나, 주입 후 단기간내에 주변조직으로 산재되기 때문에 압박효과는 오래 지속되지 않음을 흔히 경험할 수 있다. 이와같이 국소주입법에 사용되고 있는 대부분의 약제들은 조직 괴사 또는 변성을 초래하기 때문에 궤양이 크거나 깊은 경우 및 재출혈이 되어 다시 시술할 경우 주의를 요하며 궤양의 악화 또는 천공 등의 합병증을 초래할 수 있으므로 보다 생리적이거나, 조직손상이 없고, 궤양 치유과정을 촉진시키며, 반복적으로 사용할 수 있는 약제가 요망되고 있다. 한편, FG는 생리적인 혈액응고과정의 마지막 단계인 thrombin에 의해 fibrinogen이 fibrin으로 되어 수초내에 구조적으로 안정된 fibrin 그물망을 형성하게 되는 점을 응용한 약제로 fibrinogen과 thrombin의 작용을 돕기위해 factor XIII 및 CaCl₂ 을 첨가하였으며 형성된 fibrin 그물망의 분해를 막기위해 항 fibrinolysis 작용이 있는 aprotinin을 첨가하였다. FG의 지혈기전은 크게 3가지를 들 수 있는데, 첫째, 점막하 주입 즉시 형성된 fibrin plug가 조직 또는 혈관구조들을 기계적으로 압박하여 지혈효과가 나타나며, 둘째, 형성된 fibrin 그물망내로 주변 섬유아세포들이 수일내에 증식을 하며 염증반응을 일으켜 염증성유아조직을 형성하여 궤양의 치유를 촉진시킬 수 있고, 셋째, 약제에 대한 알레르기반응에 의해 혈관염이 유발되어 혈전을 형성시키기 때문이라고 알려져 있다^{26~29)}. 이와같이 인체의 생리적인 혈액응고 과정에 의거하여 작용하는 FG는 다른 약제들과는 달리 조직 손상을 유발하지 않기 때문에 궤양의 크기가 크거나 깊은 경우에도 안전하게 반복적으로 사용할 수 있으며 궤양치유 과정에도 영향을 주지 않을 것으로 생각되고, 점

Fig. 6. Endoscopic ultrasonographic findings 24 hours after initial treatment. A: A dense hyperechoic round area(arrows) is shown in the submucosa and proper muscle layer beneath the gastric ulcer previously treated with fibrin glue injection. B: A ill-defined hypoechoic area(arrows) is noted in the submucosal layer of gastric ulcer previously treated with hypertonic saline-epinephrine injection and the vessel like structure is showing in the above area.

막하에 형성된 fibrin plug의 물리적인 압박효과가 오래 지속되어서 지혈효과도 높을 것으로 기대된다. 저자들은 FG 및 HSE를 주입하였던 경우에서 주입 1일 후 초음파내시경 검사를 시행하여 위벽의 층상구조를 관찰하였던 몇몇 예가 있었는데 FG를 주입한 경우에는 점막하층에서 고에코의 fibrin plug가 주변조직과 경계가 분명하게 유지되고 있었으나 HSE를 주입한 경우에는 저에코로 주변조직과 경계가 분명하지 않았음은 이들 약제의 물리적인 압박효과를 비교해 줄 수 있는 소견이라고 생각되었다(Fig. 6).

내시경적 국소주입법의 성적은 여러 요인에 영향을 받을 수 있으므로 무작위적이고 전향적인 연구없이 그 효과를 비교할 수는 없다. Hirao등¹⁰⁾은 158예의 소화성궤양에 의한 출혈 환자에서 HSE 주입을 시행하여 94.7%에서 영구지혈효과를 보고하였다. Chen등¹⁸⁾은 67예의 비정맥류성 상부소화관출혈 환자를 대상으로 HSE 및 순수 ethanol의 효과를 비교하였는데, HSE를 주입하였던 33예 중 29예(87.9%)에서 완전지혈이 되었

고 4예(12.1%)는 초치료에 실패하였으며, 순수 ethanol을 주입하였던 34예 중 완전지혈율은 31예(91.2%), 재출혈 1예(2.9%), 초치료실패 2예(5.9%) 이었다고 하였다. 일반적으로 HSE 국소주입법의 성적으로 완전지혈율은 81~93.9% 정도로, 초치료 7일 이내에 재출혈이 발생하거나 수술을 시행해야할 경우가 4.1~16% 정도로 보고되고 있다^{6,15,16,30,31)}. 저자들의 경우 HSE 주입군의 성적을 다른 보고와 비교하였을 때 초치료성공율 및 완전지혈율은 별다른 차이가 없었으나 재출혈율 및 사망율은 다소 높았다. FG군 및 HSE군의 성적을 비교하였을 때에는 초치료 성공율은 양군간에 차이가 없었으나, 재출혈율은 각각 10.9% 및 22.2%로 HSE군의 재출혈율이 FG군에 비해서 현저히 높은 경향을 보였고, 내시경 치료만으로 완전지혈되었던 경우는 FG군이 92.2%로 HSE군의 84.1%에 비하여 높았으며, HSE군에서의 수술시행율 및 사망율이 FG군에 비하여 높았다. 소화성궤양 출혈에서 내시경적 치료의 목적은 첫째 지혈, 둘째 재출혈 억제, 셋째 수술의 빈도를

낮추고, 넷째 궤양 치유를 촉진시키기 위함이라고 생각되는데, 저자들의 결과로 미루어 보아 FG는 HSE 보다 지혈효과가 높고, 재출혈 및 수술빈도를 낮출 수 있다고 생각된다. 또한 본 연구에서 궤양치유 효과는 비교하지 않았으나 조직손상을 줄 수 있는 HSE에 비해서 생리적인 약제이며 섬유아세포의 증식을 촉진시키는 FG가 궤양치유에도 효과적일 것으로 추측된다.

내시경적 치료 후 재출혈의 발생시기에 대한 보고는 거의 없으나, Leung 및 Chung은¹²⁾ epinephrine 단독 투여시 37예 중 5예에서 재출혈이 되었으며 초치료 4시간 내지 4일 후에 발생하였다고 하였다. 저자들의 경우 초치료 후 재출혈이 발생하기까지의 시간은 FG군 및 HSE군에서 각각 평균 26.4 시간 및 50.4 시간으로 FG군에서 초치료 후 재출혈까지의 시간간격이 짧았다. 이는 FG를 투여시 초기에는 점막하에 형성된 fibrin plug의 기계적인 압박에 의한 지혈효과가 유지되다가 시간경과에 따라 압박효과는 점차 감소하면서 수일내에 섬유아세포들의 증식 또는 혈관염 등에 의한 이차적인 지혈작용에 의해 작용함을 고려할 때 기계적인 압박효과는 점차 감소하나 충분한 염증반응이 형성되기 전 시점에서 재출혈이 발생할 것으로 추측된다. 한편, HSE 군에서의 재출혈은 epinephrine의 혈관수축작용, 기계적인 압박효과 및 hypertonic saline의 염증반응 등에 의해 지혈작용이 유지되다가 조직의 괴사 또는 변성이 일어나는 시점에서 혈관손상이 초래되어 재출혈이 발생될 것으로 추측되나 향후 이에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편 저자들의 경우 대상예 중 혈소판수가 80,000/mm³ 이었던 경우는 FG군이 5예, HSE군 3예이었는데 이중 재출혈이 되었거나 초치료에 실패하였던 경우는 FG군이 4예 HSE 군이 3예로 기존의 혈소판수도 재출혈에 영향을 주는 중요한 원인으로 생각되었다.

본 연구에서는 재출혈이 없었거나 수술을 시행하지 않았던 경우에서 초치료 3일 및 7일 후에 반복적으로 내시경검사를 시행하여 시간경과에 따

른 출혈징후의 변화를 관찰하였는데, 3일 후 출혈징후가 관찰되지 않았던 경우가 FG군에서는 76.3%로 대부분이었으나, HSE군에서는 출혈징후가 없었던 경우는 31.3%에 불과하였고, 노출혈관이 28.1%, 혈괴가 40.6%에서 관찰되었다. 일례로 Fig. 5는 위각부에서 발생한 궤양에서 출혈이 되어 HSE 주입을 시행하였으며 3일 후 시행한 내시경 소견상 돌출된 혈관은 더욱 두드러져 보이고 궤양의 깊이는 더욱 깊어보였다(Fig. 7). 이와같은 소견은 HSE 군에서 재출혈 빈도가 FG군에 비해 높은 이유를 설명해 줄 수 있는 소견이라 생각된다.

내시경적 국소주입법의 합병증으로는 천공, 급성출혈, 광범위한 조직괴사 등을 들 수 있다. 천공은 1~3% 정도에서 발생하는데, ethanol^{20,32)}, polidocanol¹¹⁾, epinephrine 레이저 병합요법, epinephrine-BICAP 병합요법 등을 시행시 천공이 발생하였으며³³⁾, ethanolamine oleate, epinephrine-polidocanol 병합사용시 매우 광범위한 위점막괴사가 발생하였다는 보고가 있다^{34,34)}. 이는 ethanol, polidocanol, ethanolamine oleate 등의 국소주입 또는 레이저 또는 BICAP 등의 시술이 조직괴사를 유발시키기 때문으로 생각되며, 저자들의 경우에는 FG군 및 HSE군 모두에서 천공 및 광범위한 조직괴사등의 합병증이 발생한 경우는 없었다. 일부 환자에서는 국소주입 주사침 삽입 후 주사침 삽입부를 따라 일시적으로 대량의 출혈이 되었던 경우도 있었으나 모두 추가 주입으로 지혈이 되었다.

한편 Dronfield등³⁶⁾은 60세 이상의 환자에서의 사망율이 60세 이하에 비해 3~4배 이며, 재출혈이 있었던 경우는 재출혈이 없었던 경우보다 10~12배에 달한다고 하여 환자의 연령과 재출혈 유무가 사망율에 영향을 주는 가장 중요한 요인이라고 하였다. 또한 Dronfield등은 상부위장관출혈 환자 484예 중 사망환자의 60%는 수술이 불가능한 악성종양환자 또는 중증의 심폐질환이 동반되었던 경우였다고 하였으며, 사망원인 중 수술 후 합병증에 의한 심폐기능저하가 가장 문제였으

며 대부분 60세 이상의 고연령층 이었다고 하였다. 저자들의 경우에도 사망환자의 대부분은 간경변증, 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 악성임파종 및 백혈병 등의 중증의 다른 질환이 동반되었던 경우였다.

결 론

내시경적 FG 국소주입법은 기존에 사용되던 HSE 국소주입법에 비해 지혈효과가 높고, 재출혈 및 수술빈도를 낮출 수 있는 보다 효과적인 방법으로 소화성궤양에 의한 출혈환자에서 유용한 치료법으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Fullarton GM, Birnie GG, MacDonald A, Murray WR: *Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. Br J Surg* 76: 541, 1989
- 2) Koch H, Pesch HJ, Bauerle H: *Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen zur elektrokoagulation blutender Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt. Fortschrendosk* 4: 60, 1973
- 3) Krejs GJ, Little KH, Westergaard H, Hamilton JK, Spady DK, Polter DE: *Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic ulcer bleeding. N Engl J Med* 316: 1618, 1987
- 4) Chung SCS, Leung JWC, Sung JY: *Heat probe or epinephrine injection for actively bleeding ulcers. A randomized comparison. Gastrointest Endosc* 35: 152, 1989
- 5) Sugawa C, Joseph AL: *Endoscopic interventional management of bleeding duodenal and gastric ulcers. Surg Clin Nor Am* 72: 317, 1992
- 6) Hirao M, Yamazaki H, Masuda K, Kobayashi T, Sato F: *Hemostatic procedure by endoscope for gastrointestinal bleeding-clinical practice of endoscopic local injection of hypertonic sodium epinephrine(HS-E) solution. I to Chd(Stomach and Intestine)* 15: 751, 1980
- 7) Asaki S, Nishimura T, Satoh A, Goto Y: *Endoscopic control of gastrointestinal haemorrhage by local injection of absolute alcohol; a clinical study. Tokoku J Exp Med* 141: 373, 1983
- 8) Sugawa C, Fugita Y, Ikeda T, Walt AJ: *Endoscopic hemostasis of bleeding of the upper gastrointestinal tract by local injection of ninety-eight per cent dehydrated ethanol. Surg Gynecol Obstet* 162: 161, 1986
- 9) Wordehoff D, Gros H: *Endoscopic haemostasis by injection-therapy in high risk patients. Endoscopy* 14: 196, 1982
- 10) Hirao M, Kobayashi T, Masuda K, Yamaguchi S, Noda K, Matsura K, Naka H, Kawauchi H, Namiki M: *Endoscopic local injection of hypertonic saline-epinephrine solution to arrest hemorrhage from upper gastrointestinal tract. Gastrointest Endosc* 31: 311, 1985
- 11) Soehendra N, Grimm H, Stenzel M: *Injection of non-variceal bleeding lesion of the upper gastrointestinal tract. Endoscopy* 7: 129, 1985
- 12) Leung JWC, Chung SCS: *Endoscopic injection of adrenalin in bleeding peptic ulcer. Gastrointest Endosc* 33: 73, 1987
- 13) Asaki S: *Tissue solidification in coping with digestive tract bleeding: Hemostatic effect of local injection of 99.5% ethanol. Tohoku J Exp Med* 134: 223, 1981
- 14) Hirao M, Kobayashi T, Masuda K: *Endoscopic local injection of hypertonic saline epinephrine solution to arrest hemorrhage from the upper digestive tract. I. A fundamental research. Gastroenterol Endosc* 23: 1097, 1981
- 15) Hirao M, Kobayashi T, Masuda K: *Endoscopic local injection of hypertonic saline epinephrine solution to arrest hemorrhage from the upper digestive tract. II. Clinical applica-*

- tion and hemostatic effect. *Gastroenterol Endosc* 24: 234, 1982
- 16) Masuyama H, Kano A: Comparative study on hemostatic effect on endoscopic local injection with hypertonic saline epinephrine solution(HS-E) and with pure ethanol(PE) for acute upper GI bleeding(abstract). *Gastroenterol Endosc* 25: 1616, 1983
- 17) Chen PC, Wu CS, Liaw YF: Hemostatic effect of endoscopic local injection with hypertonic saline-epinephrine solution and pure ethanol for digestive tract bleeding. *Gastrointest Endosc* 32: 319, 1986
- 18) Asaki S: Endoscopic hemostasis by local absolute ethanol injection for upper gastrointestinal tract bleeding. A multicenter study. In Okabe H, Honda T, Ohshiba S(eds): *Endoscopic Surgery*. New York, Elsevier, 1984, pp 105-116
- 19) Asaki S, Nishimura T, Satoh A: Endoscopic hemostasis of gastrointestinal hemorrhage by local application of absolute ethanol: A clinical study. *Tohoku J Exp Med* 141: 373, 1983
- 20) Consensus Conference: Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *JAMA* 262: 1369, 1989
- 21) Consensus Conference: Consensus statement on therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 36: S62, 1990
- 22) Griffiths WJ, Neumann DA, Welsh JD: The visible vessel as an indicator of uncontrolled or recurrent gastrointestinal hemorrhage. *N Engl J Med* 300: 1411, 1979
- 23) Storey DW, Bown SG, Swain CP, Salmon PR, Kirkham JS, Northfield TC: Endoscopic prediction of recurrent bleeding in peptic ulcers. *N Engl J Med* 305: 915, 1981
- 24) Swain CP, Storey DW, Bown SG, Heath J, Mills TN, Salmon PR, Northfield TC, Kirkham JS, O'Sullivan JP: Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers. *Gastroenterology* 90: 595, 1986
- 25) Wara P: Endoscopic prediction of major rebleeding: A prospective study of stigmata of hemorrhage in bleeding ulcer. *Gastroenterology* 88: 1209, 1985
- 26) Beccu L, Friedrichs O, Knieriem HJ: Submukose Fibrinklebungstherapie bei chronischen therapieresistenten Ulzera des oberen Gastrointestinaltraktes. In: Manegold Bd, Jung M(Hrsg.); *Fibrinklebung in der Endoskopie* 1988; 93-102
- 27) Friedrichs O: Submukose Fibrinklebung der akuten Ulkusblutung-hat sich das neue Konzept bewahrt? *Intensiv-Notfallbeh* 16: 163, 1991
- 28) Knieriem HJ: Histological Changes after submucosal Fibrin adhesion of Peptic Ulcers. *IGSC 3rd World Congress Padua* 1: 1, 1992
- 29) Labenz J, Wiczorek M, Peitz U: Endoskopische Fibrinklebung bei Ulcusblutung. *Endoskopie heute* 6: 46, 1993
- 30) Naka H, Matsuura K: Hemostatic effect on endoscopic local injection of hypertonic saline epinephrine(HS-E) solution to arrest hemorrhage from the digestive tract(abstract). *Gastroenterol Endosc* 25: 1609, 1983
- 31) Hirao M, Naka H: Endoscopic local injection of hypertonic saline epinephrine solution to arrest hemorrhage from the upper digestive tract. *Abstract Book, The World Congress in Stockholm, Sweden, June 14-19, 1982. Scand J Gastroentero* 17(S78); 51, 1982
- 32) Asaki S: Endoscopic hemostasis by local absolute ethanol injection for upper gastrointestinal tract bleeding; A multicenter study. In Okabe H, Honda T, Ohshiba S (eds): *Endoscopic Surgery*. New York, Elsevier, 1984, pp 105-116
- 33) Rutgeerts P, Vantrappen G, Van Hootegeem PV, Broeckart L, Janssens J, Coremans G, Geboes K: Neodymium-YAG laser photocoagulation versus multipolar electrocoagulation for the treatment of severely bleeding ulcers: A randomized comparison. *Gastrointest Endosc* 33: 199, 1987
- 34) Loperfido S, Patelli G, La Torre L: Extensive necrosis of gastric mucosa following injection therapy of bleeding peptic ulcer. *En-*

doscopy 22: 285, 1982

35) Chester JF, Hurley PR: *Gastric necrosis: A complication of endoscopic sclerosis for bleeding peptic ulcer. Endoscopy* 22: 287, 1990

36) Dronfield MW: *Medical or surgical treatment for haematemesis or melaena. J Royal Coll Phys* 13: 2, 1979

◇◇ 칼라사진 설명 ◇◇

Fig. 1. 1 ml set for fibrin glue injection. Blue color coding vials contain the lyophilised fibrinogen and aprotinin solution and red vials contain the lyophilised thrombin and calcium chloride.

Fig. 3. a: Endoscopic finding during fibrin glue injection shows the active oozing (arrow) from the center of huge ulcer at the posterior wall of antrum.
b: The active bleeding is stopped immediately after fibrin glue injection.

Fig. 7. a: Endoscopic findings during initial treatment with hypertonic saline epinephrine show a huge ulcer at the lesser curvature of the lower body and a tiny black slightly elevated vessel (arrows) is shown on the base.
b: On 3 days after initial treatment the visible vessel appears more protruded comparing with previous study.

◇ 관련 사진 게재 : 25 쪽 ◇

◇ 표지수 외 8인 논문사진(본문 게재 : 1~5 쪽) ◇

Fig. 1.

Fig. 2-1.

Fig. 2-2.

◇ 송시영 외 7인 논문 사진(본문 게재 : 12~24 쪽) ◇

Fig. 1.

Fig. 3-a.

Fig. 3-b.

Fig. 7-a.

Fig. 7-b.