

The Rebleeding Risk and Prognostic Factors of Acute Hemorrhagic Rectal Ulcer

Bun Kim, Min Seok Han, Dong Hoo Joh, Dong Jun Lee, Hye Sun Shin, Soo Jung Park, Sung Pil Hong, Jae Hee Cheon, Tae Il Kim, Won Ho Kim

Institute of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Acute hemorrhagic rectal ulcer (AHRU) is an important etiology of lower gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients and hospital inpatients. Moreover, with increasing elderly populations, and improved survival in critically ill patients, the incidence of AHRU has increased. The aim of this study is to determine rebleeding risk and prognostic factors of AHRU patients. **Methods:** We retrospectively reviewed 32 patients with AHRU in Severance Hospital from February 2006 to October 2010, collected clinical data, and analyzed their association with the recurrence of bleeding and mortality of patients. **Results:** The mean age of patients was 65.5 years, and 27 patients (84.4%) showed Eastern Cooperative Oncology Group performance status 3-4. Nineteen patients (59.4%) had recurrent bleeding. Hypoalbuminemia (≤ 2.5 g/dL) was a risk factor of rebleeding in univariate and multivariate analysis. For patients with chronic liver disease, hypoalbuminemia (≤ 2.5 g/dL), renal dysfunction (> 2 mg/dL) and thrombocytopenia ($< 150,000/\mu\text{L}$) showed relatively earlier rebleeding than those without ($P=0.007$, $P=0.009$, $P=0.027$ and $P=0.043$, respectively). The endoscopic hemostasis at the first bleeding event was associated with lower early rebleeding rate ($P=0.048$). In univariate analysis, chronic liver disease, hypoalbuminemia (≤ 2.5 g/dL) and the prolongation of activated partial thromboplastin time (> 40 seconds) increased mortality ($P=0.028$, $P=0.008$ and $P=0.027$, respectively) and the patients with rebleeding showed a tendency toward higher mortality, compared to those without (57.9% vs. 23.1%, $P=0.051$). **Conclusions:** In AHRU patients, hypoalbuminemia was a risk factor of rebleeding, and chronic liver disease, hypoalbuminemia, renal dysfunction, thrombocytopenia and no endoscopic treatment at the first bleeding event was correlated with relatively earlier rebleeding. (**Intest Res 2012;10:343-349**)

Key Words: Rectum; Ulcer; Gastrointestinal Hemorrhage; Prognosis

서론

급성 출혈성 직장 궤양(acute hemorrhagic rectal ulcer, AHRU)은 심각한 기저 질환이 있고 전신 상태가 불량한 환자에서 복통 없이 갑자기 대량 출혈을 일으키는 것으로 알려져 있다. 급성 출혈성 직장 궤양 진단은 이러한 임상적 특징을 가진 환자에서 내시경적으로 출혈성 직장 궤양이 확인되고 다른 원인의 하부위장관 출혈이 배제된 후에 할 수 있다.¹

급성 출혈성 직장 궤양은 일본에서 1980년 증례 보고 형식으로 처음 발표되기 시작하였으며 1990년대에 증례 보고가 증가하면서 점차 증후군 형태로 진단되기 시작하였다.² 주로 일본을 중심으로 보고되었던 이 질병은 2000년대에 들어오면서 서양에서도 입원 환자 및 중환자실 환자에서의 하부위장관 출혈 원인으로 분류되기 시작하였다.³ 점차적으로 복합 기저질환 환자의 생존 기간이 연장되면서 급성 출혈성 직장 궤양이 하부위장관 출혈의 주요 원인으로 보고되고 있고, 진단이 증가하고 있어 이 질환에 대한 중요성 또한 높아지고 있다.⁴ 최근에는 국내에서도 급성 출혈성 직장 궤양 환자에 대한 단순 증례 보고 뿐 아니라 이에 대한 임상적 내시경적 특징 및 재출혈 위험 인자에 대한 보고가 있었다.⁵ 그러나, 적은 환자수의 후향적인 연구이고 예후에 대한 구체적인 연구가 아직 없었다. 이에 저자들은 급성 출혈성 직장 궤양 환자들의 기본적인 임상적 특징을 확인하고 더불어 재출혈 및 입원기간 중 사망의 위험 요인을 분석하여 해당 질환 발생

Received June 14, 2012. Revised August 11, 2012.

Accepted September 4, 2012.

Correspondence to Tae Il Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea. Tel: +82-2-2228-1965, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: taeilkim@yuhs.ac

시 환자의 예후 예측이 가능한 인자를 확인해 보고자 하였다.

방 법

1. 대상

세브란스병원에서 2006년 1월 1일부터 2010년 10월 30일 사이에 선혈변을 주소로 대장내시경 또는 직장경을 시행한 입원 및 응급실 내원 환자 116명 중 급성 출혈성 직장 궤양의 정의에 합당한 환자만을 분류하였다. 급성 출혈성 직장 궤양은 심각한 기저질환을 가진 환자에서 갑작스럽게 하부위장관 출혈이 발생한 경우 특징적인 직장 내시경적 소견(주로 하부 직장의 다발성의 경계가 뚜렷한 윤상의 궤양)을 가지면서 다른 원인(허혈성 장염, 방사선성 장염, 암성 궤양, 염증성 대장염, 크론병, 감염성 장염, 단일직장궤양증후군, 의인성 궤양 등)을 배제하는 것으로 정의하였다.^{1,5} 먼저 내시경 소견에서 하부위장관 출혈의 증거가 없었던 54명을 제외하고 62명 중 의인성 직장 궤양 10명(점막절제술 후 궤양 2명, 용종절제술 후 궤양 2명, 조직 생검술 후 궤양 2명, 저위전방절제 수술 후 궤양 2명, 치핵절제술 후 궤양 1명, 치핵 출혈 묶음술 후 궤양 1명), 열상과 구분되지 않는 궤양 1명 및 암성 궤양 1명을 제외하였다. 이후 남겨진 직장의 양성 궤양으로 인한 출혈이 확인된 50명의 환자 중 단일직장궤양증후군(solitary rectal ulcer syndrome) 8명, 허혈성 직장염 4명, 방사선성 직장염 3명, 감염성 장염 1명, 크론병 2명을 제외한 32명을 급성 출혈성 직장 궤양 환자로 확진하고 후향적으로 의무기록을 분석하였다(Fig. 1). 이번 연구는 세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 거쳐서 진행되었

다(과제번호 4-2012-0085).

2. 방법

대상 환자군 32명에 대하여 성별, 연령, 기저질환, 전신상태(Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status scale), 복용약물, 혈액검사 결과, 내시경 소견(궤양 모양, 위치, 크기, 개수, 출혈 양상), 내시경 지혈술 시행 여부 및 방법, 입원기간 중 재출혈 여부 및 사망여부, 총 입원기간을 의무기록을 바탕으로 후향적으로 조사하였다. 재출혈은 초출혈로 내시경을 시행한 24시간 이후에 선혈변을 보이면서 재출혈 증상 발현 24시간 이내에 헤모글로빈이 2 g/dL 이상 감소하거나 활력 징후에 이상이 나타나는 경우(수축기 혈압 < 100 mmHg, 맥박 > 100 회/분)로 정의하였다.⁵

3. 통계적 분석

모든 통계분석은 PASW Statistics version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 재출혈 위험인자의 단변량 분석은 카이제곱 검정(chi-square test) 및 Fisher의 정확검정(Fisher's exact test)를 이용하였고 다변량 분석으로서 로지스틱 회귀분석(logistic regression)을 시행하였다. 초출혈에서 재출혈까지의 시간 인자를 포함한 재출혈의 조기발생 위험인자 분석은 Cox의 비례위험 회귀분석(Cox proportional hazards regression)을 이용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 P-value=0.05를 기준으로 하였다.

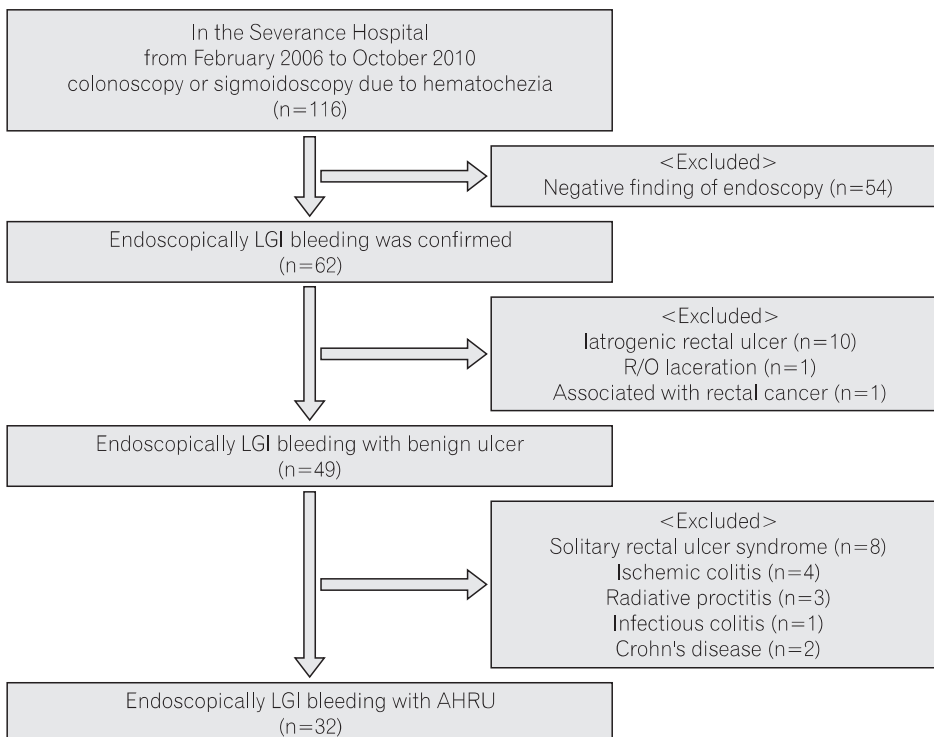


Fig. 1. Inclusion and exclusion of enrolled patients. LGI, lower gastrointestinal; AHRU, acute hemorrhagic rectal ulcer.

Table 1. Baseline Characteristics of Acute Hemorrhagic Rectal Ulcer Patients

Characteristic	Data
Age (yr)	65.5±13.5
Sex (n=32), male/female	20 (62.5)/12 (37.5)
ICU admitted	16 (50.0)
ECOG performance (n=32)	
1	4 (12.5)
2	1 (3.1)
3	9 (28.1)
4	18 (56.3)
Antiplatelet/anticoagulant use (n=32)	
Aspirin+antiplatelet	5 (15.6)
Antiplatelet+warfarin	1 (3.1)
Aspirin+antiplatelet+heparin	1 (3.1)
Aspirin	4 (12.5)
Antiplatelet	2 (6.3)
Heparin	3 (9.4)
Warfarin	2 (6.3)
None of above	14 (43.8)
Laboratory finding	
Hemoglobin (g/dL)	8.64±2.04
Platelet (/μL)	215,970±115,233
PT (INR)	1.36±0.86
aPTT (sec)	38.47±14.65
Albumin (g/dL)	2.78±0.53
Underlying disorder (n=32)	
Cerebrovascular disease	5 (15.6)
Cardiovascular disease	21 (65.6)
Pneumonia	16 (50.0)
Chronic lung disease	6 (9.4)
Chronic liver disease	4 (12.5)
Renal dysfunction	21 (65.6)
Diabetes mellitus	14 (43.8)
Malignant disease	9 (28.1)
Orthopedic disease	6 (9.4)
Sepsis	4 (12.5)
Pancreatitis	2 (6.3)
Liver transplantation	1 (3.1)
PAOD	1 (3.1)
Total underlying disorder	110 (3.4/person)

Values are presented as mean±SD or number (%). ICU, intensive care unit; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; INR, international normalized ratio; PAOD, peripheral arterial occlusive disease.

결 과

급성 출혈성 직장 궤양 환자 32명의 평균 연령은 65.5세였고 남성이 20명(62.5%) 여성이 12명(37.5%)이었으며 초출혈 당시 중환자실 치료 중이었던 환자는 16명(50%)이었다. 이 중 18명(56.3%)이 아스피린 및 항혈소판 제제나 항응고제를 사용하고 있었다. 혈액 검사에서 평균 혈색소 수치 8.64 g/dL로 빈혈을 보였으나 혈소판 수 및 응고 수치의 평균은 정상 범위였다. 알부민 수치는 평균 2.78 g/dL이었다. 이번 연구에 포함된 32명의 급성 출혈성 직장 궤양 환자는 평균 1인당 3.4개의 전신 기저질환을 가지고 있었다. 조절이 잘되는 고혈압이나 갑상선 질환, 합병증이 없는 당뇨병은 제외한 결과로서 가장 흔하게 동반된 질환은 심혈관계 질환(심부전, 심혈관 질환, 판막 질환 등)과 신장 질환(급성 및 만성 포함)이었다(Table 1).

내시경 소견에서는 24명(85.7%)의 환자가 항문연 5 cm 미만에서 궤양이 발견되었고 Dieulafoy양 병변이 포함된 경우가 10명(31.3%) 관찰되었다. 내시경 시행 당시 활동성 출혈이 있었던 경우는 17명(53.1%)이었으며 나머지 15명(46.9%)은 출혈 흔적만 관찰되었다.

Table 2. Primary Endoscopic Findings and Hemostatic Treatment

Characteristic	Patient (n=32)
Endoscopic finding	
Dieulafoy lesion	10 (31.3)
Ulcer morphology (n=32)	
Round	15 (46.9)
Irregular	10 (31.3)
Geographic	7 (21.9)
Ulcer site (n=28; unknown, n=4)	
AV <5 cm	24 (85.7)
AV ≥5 cm	4 (14.3)
Bleeding pattern (n=32)	
No active bleeding	15 (46.9)
Oozing	14 (43.8)
Spurting	3 (9.4)
Hemostatic method	Patient (n=19)
APC	2 (10.5)
Hemoclipping	3 (15.8)
Epinephrine injection	3 (15.8)
APC+hemoclipping	1 (5.3)
APC+epinephrine injection	1 (5.3)
Hemoclipping+epinephrine injection	8 (42.1)
Hemoclipping+epinephrine injection+beriplast injection	1 (5.3)

Values are presented as number (%). AV, anal verge; APC, argon plasma coagulation.

Table 3. Univariate and Multivariate Analysis for the Risk of Rebleeding

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis
	Rebleeding group (n=19)	Non-rebleeding group (n=13)	P-value	P-value
Sex, male/female	10 (52.6)/9 (47.4)	10 (76.9)/3 (23.1)	0.267	0.081
Age >65 yr	13 (68.4)	10 (76.9)	0.700	0.519
ECOG (0-2/3-4)	2 (10.5)/17 (89.5)	3 (23.1)/10 (76.9)	0.374	-
Cerebrovascular disease	2 (10.5)	3 (23.1)	0.374	-
Cardiovascular disease	12 (63.2)	9 (69.2)	1.000	-
Pneumonia	12 (63.2)	4 (30.8)	0.072	0.081
Chronic liver disease	3 (15.8)	1 (7.7)	0.629	0.299
Diabetes mellitus	9 (47.4)	5 (38.5)	0.618	-
Renal failure	14 (73.7)	7 (53.8)	0.283	0.284
Antiplatelet/anticoagulant on use	9 (47.4)	9 (69.2)	0.221	-
Hemoglobin <10 g/dL	13 (68.4)	11 (84.6)	0.420	-
Platelet <150,000/ μ L	8 (42.1)	3 (23.1)	0.450	-
PT >1.4 (INR)	5 (26.3)	1 (7.7)	0.361	0.278
aPTT >40 sec	7 (36.8)	4 (30.8)	0.722	0.513
Albumin \leq 2.5 g/dL	9 (47.4)	1 (7.7)	0.024	0.030
Creatinine >2 mg/dL	9 (47.4)	2 (15.4)	0.128	0.967
Dieulafoy lesion	7 (36.8)	3 (33.3)	0.420	0.106
Ulcer location, AV <5 cm/ \geq 5 cm	17 (89.5)/2 (10.5)	11 (84.6)/2 (15.4)	1.000	-
Number of ulcers, \leq 3/ $>$ 3	9 (47.4)/10 (52.6)	10 (76.9)/3 (23.1)	0.147	-
Primary endoscopic Tx done/observation	9 (47.4)/10 (52.6)	4 (30.8)/9 (69.2)	0.471	-

Values are presented as number (%).

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; INR, international normalized ratio; AV, anal verge; Tx, treatment.

내시경으로 출혈성 직장 궤양을 발견하고 바로 내시경적 지혈술을 시행한 환자는 32명 중 19명(59.4%)이었으며 주요 치료방법은 에피네프린 주입, 혈관결찰술, 아르곤 플라즈마 응고술 순이었다. 이 중 8명이 혈관결찰술과 에피네프린 주입술을 함께 한 복합 지혈술을 시행 받았고 혈관결찰술 및 에피네프린 주입을 단독으로 시행한 경우가 각각 3명이 있었다(Table 2).

재출혈의 위험인자 분석을 위하여 각 관련인자에 대해 시행한 단변량 분석에서 성별 및 나이, 기저질환 및 내시경적 특징에 따라 재출혈군과 비재출혈군을 비교한 결과 유의한 차이는 보이지 않았으며, 혈청학적 특징에서 진단 당시 알부민 2.5 g/dL 이하의 저알부민혈증이 있는 환자에서 재출혈이 의미있게 많이 발생하였다($P=0.024$, Table 3). 재출혈군의 평균 혈소판 수치는 $204,800 \pm 125,900/\mu\text{L}$ 였고 비재출혈군의 평균 혈소판 수치는 $232,200 \pm 100,200/\mu\text{L}$ 로 재출혈군에서 상대적으로 혈소판 수치가 낮은 경향이 있었으나 platelet $<150,000/\mu\text{L}$ 기준의 혈소판 저하 환자수를 양 군에서 비교하였을 때 통계적 의미는 없었다($P=0.450$). 그리고 재출혈군의 평균 PT는 international normalized ratio (INR) 1.47 ± 1.05 이었고 비재출혈군은 1.20 ± 0.44 로 역시 재출혈군에서 높은 경향을 보였으나 PT >1.4

(INR) 기준의 PT 연장 환자수를 양 군에서 비교하였을 때 통계적 의미는 없었다($P=0.361$). 로지스틱 회귀분석을 이용하여 나이, 성별, 기저질환, 혈액검사 등의 변수를 포함한 다변량 분석에서도 2.5 g/dL 이하의 저알부민혈증만이 재출혈 위험도를 높이는 위험인자였다(odds ratio, 155.360; 95% confidence interval, 1.645-14,671.827; $P=0.030$) (Table 3). 2.5 g/dL 미만의 저알부민혈증을 동반한 급성 출혈성 궤양 출혈 환자와 그렇지 않은 환자에서 재출혈까지의 누적 위험도를 비교하였을 때에도 의미있는 차이를 보였다(Fig. 2).

Cox의 비례위험 회귀분석 방법으로 재출혈 발생까지의 시간을 고려하여 통계적으로 재출혈의 조기발생에 관련된 인자를 다변량 분석을 시행하여 분석하였을 때 만성간질환 동반, 저알부민혈증(≤ 2.5 g/dL), 신기능 저하(>2.0 mg/dL), 혈소판 감소증($<150,000/\mu\text{L}$)이 재출혈의 조기발생을 높이는 위험인자였다. 그러나 초출혈 당시 INR 1.4 이상의 PT 및 40초 이상의 aPTT를 보이는 환자에서는 상대적으로 재출혈의 조기발생 위험성이 오히려 다소 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 더불어 초출혈 당시 내시경적 지혈술을 시행한 경우가 내시경적 진단만 진행하고 경과 관찰한 경우보다 상대적으로 재출혈의 조기발생 위험도가 유의하게 낮았다($P=0.048$, Table 4).

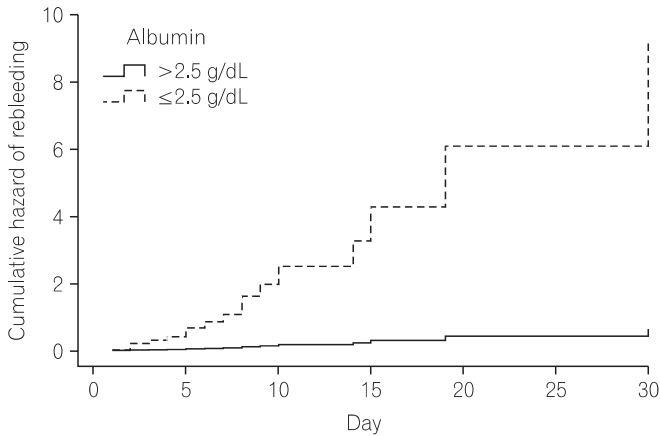


Fig. 2. The cumulative probability of rebleeding based on the albumin level by Cox-proportional hazard regression analysis.

급성 출혈성 직장 궤양 환자에서 입원기간 중 사망은 32명 중 14명(43.8%)이었으며 이는 주로 패혈증성 쇼크, 심부전 등 동반 질환에 의한 사망이 대부분이었고 하부위장관 출혈이 직접적인 사망원인이었던 경우는 1명이었다. 급성 출혈성 직장 궤양 환자에서 입원기간 중 사망 예측인자를 카이제곱 검정을 이용하여 단변량 분석하였을 때, 만성간질환을 동반한 경우($P=0.028$), 혈액검사상 aPTT 40초 이상인 경우($P=0.027$), 그리고 알부민 수치가 2.5 g/dL 이하의 저알부민혈증이 있는 경우($P=0.008$)에 입원기간 중 사망률이 유의하게 높았다. 그리고 재출혈군의 사망률은 57.9% (11/19), 비재출혈군은 23.1% (3/13)의 사망률을 보여 통계적 유의성은 없었으나 재출혈군에서 입원기간 중 사망률이 높은 경향을 보였다($P=0.051$). 그러나 로지스틱 회귀분석을 이용한 다변량 분석에서 입원기간 중 사망률과 관련된 유의한 인자는 없었다(Table 5).

고찰

하부위장관 내시경시술이 증가하면서 점차적으로 하부위장관 출혈의 원인 진단율이 증가추세이며, 종종 다발성 기저질환을 동반한 중환자실 환자에서도 적극적인 내시경을 이용한 진단이 증가하면서 이런 환자들에서의 하부위장관 출혈의 주요 원인으로 허혈성 장염 및 급성 출혈성 직장 궤양이 대두되고 있다.⁶

급성 출혈성 직장 궤양의 병인에 대해서는 그간 몇 가지 가설이 있어 왔다. Motomura 등⁷은 95명의 급성 출혈성 직장 궤양 환자를 후향적 분석한 연구에서 중증질환 상태가 지속됨에 따라 체위상 발생하는 직장 점막의 허혈로 인하여 궤양이 발생한다고 설명하였고, Ming⁸은 스트레스에 의해 증가하는 카테콜라민(catecholamine) 등의 혈관 수축 호르몬의 영향으로 혈관 내 혈액순환 장애가 생겨 궤양이 발생한다고 설명하기도 하였으나 실험적, 임상적 근거는 미약한 상태이다.

국내에서 발표되었던 급성 출혈성 직장 궤양 환자에 대한 재출혈 위험인자 연구에 따르면 PT 연장 소견 및 Dieulafoy 양 병변 여부가 재

Table 4. Multivariate Analysis for the Risk of Rebleeding upon the Time

Characteristic	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Age >65 yr	0.459 (0.115-1.837)	0.271
Sex (male)	0.146 (0.014-1.468)	0.102
ECOG performance 3-4	0.075 (0.001-5.237)	0.232
Chronic liver disease	73.726 (3.296-1649.324)	0.007
Renal failure	2.034 (0.424-9.763)	0.375
Anticoagulant use	1.610 (0.452-5.733)	0.462
Hemoglobin <10 g/dL	0.197 (0.027-1.444)	0.110
Platelet <150,000/ μ L	6.232 (1.060-36.656)	0.043
PT >1.4 (INR)	0.046 (0.002-0.991)	0.049
aPTT >40 sec	0.134 (0.023-0.782)	0.026
Album \leq 2.5 g/dL	13.125 (1.876-91.812)	0.009
BUN >40 mg/dL	3.145 (0.492-20.099)	0.226
Creatinine >2 mg/dL	12.304 (1.322-114.526)	0.027
Dieulafoy lesion	4.809 (0.355-65.116)	0.237
Primary endoscopic Tx	0.172 (0.030-0.986)	0.048

CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; INR, international normalized ratio; Tx, treatment.

출혈의 위험요인으로 조사된 바 있으나 해당 연구는 30명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이며 단변량 분석만을 시행하였기에 위험요인을 확인하는 데 한계가 있었다.⁵ 또한 일본에서 Hotta 등⁹이 급성 출혈성 직장 궤양 환자 14명을 대상으로 출혈량을 기준으로 환자군을 분류하여 대량 출혈의 위험인자를 본 후향적 연구에서는, 전신상태가 불량하고 당뇨 및 기저질환을 많이 동반한 환자일수록 대량 출혈 가능성이 높다는 결과를 제시한 바 있다. 하지만 이 질환의 희귀성 및 진단의 어려움으로 인해 대부분 병의 진단 및 임상적 특징에 대한 증례 보고 형식의 논문이 대부분인 상태로, 질환의 예후 예측 및 치료와 관련하여 더 많은 연구가 필요하다. 이번 연구에서는 32명의 환자를 대상으로 하여 재출혈 및 사망, 재출혈의 조기발생에 관련된 인자에 대해 다변량 분석을 시행하여 재출혈 및 사망의 위험인자 및 예측인자를 확인하였다.

이번 연구에서는 여러 인자 중 저알부민혈증이 급성 출혈성 직장 궤양 재출혈의 주요 관련인자였고, 재출혈 발생까지의 시간을 고려하여 다변량 회귀분석을 시행하였을 때 만성간질환 및 신기능 부전이 있는 경우, 저알부민혈증, 혈소판감소증이 있는 경우에 재출혈의 조기발생 위험도가 높았음을 확인할 수 있었다. 이 질환의 경우와 같은 하부위장관 출혈은 아니지만 간기능 부전이나 저알부민혈증, 혈소판감소증이 상부위장관 출혈 발생의 위험도를 예측할 수 있는 인자임은 여러 연구에서 밝혀진 바 있다.¹⁰⁻¹² 앞서 언급한 Motomura 등⁷의 연구에서도 95명의 급성 출혈성 직장 궤양 환자 중 88명이 3.5 g/dL 미만의 저알부민혈증이 있음을 언급하면서 영양 불량이 이 질환의 발생과 연

Table 5. Univariate and Multivariate Analysis for the Risk of Mortality

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis
	Death group (n=14)	Survival group (n=18)	P-value	P-value
Sex, male/female	10/4	10/8	0.358	NS
Age (yr)	62.3±14.9	68.1±12.1	0.304	NS
ECOG 0-2/3-4	1 (7.1)/13(92.9)	4 (22.2)/14 (77.8)	0.355	-
Cerebrovascular disease	2 (14.3)	3 (16.7)	1.000	-
Cardiovascular disease	7 (50.0)	14 (77.8)	0.142	-
Pneumonia	9 (64.3)	7 (38.9)	0.154	NS
Chronic Liver disease	4 (28.6)	0 (0)	0.028	NS
Diabetes mellitus	7 (50.0)	7 (38.9)	0.530	-
Renal failure	11 (78.6)	10 (55.6)	0.266	-
Antiplatelet/Anticoagulant on use	6 (42.9)	12 (66.7)	0.178	-
Hemoglobin <10 g/dL	11 (78.6)	13 (72.2)	1.000	-
Platelet <150,000/ μ L	6 (42.9)	5 (27.8)	0.465	-
PT >1.4 (INR)	4 (28.6)	2 (11.1)	0.365	NS
aPTT >40 sec	8 (57.1)	3 (16.7)	0.027	NS
Albumin \leq 2.5 g/dL	8 (57.8)	2 (11.1)	0.008	NS
Creatinine >2 mg/dL	6 (42.9)	5 (27.8)	0.465	NS
Dieulafoy lesion	2 (14.3)	6 (33.3)	0.412	NS
Ulcer location, AV <5 cm/ \geq 5 cm	12 (85.7)/2 (14.3)	16 (88.9)/2 (11.1)	1.000	-
Number of ulcers, \leq 3/ $>$ 3	7 (50.0)/7 (50.0)	12 (66.7)/6 (33.3)	0.341	-
Primary endoscopic Tx/observation	7 (50.0)/7 (50.0)	12 (66.7)/6 (33.3)	0.341	-
Rebleeding	11 (78.6)	8 (44.5)	0.051	NS

Values are presented as mean \pm SD or number (%).

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; INR, international normalized ratio; AV, anal verge; NS, not significant; Tx, treatment.

관성이 있음을 언급한 바 있다. 더불어 신기능 장애 환자에서 항응고제 사용시 위장관 출혈 및 뇌출혈 등 주요 출혈의 위험도가 증가됨을 밝힌 메타 분석 연구가 있었고, 신기능 장애가 동반된 상부위장관 출혈 환자는 사망률이 높다고 이전 연구에서 알려진 바 있다.^{13,14} 이런 기존 연구들과 마찬가지로 이번 연구 역시 간부전 및 신부전이 재출혈과 연관성이 있음을 보였다. 그러나 이번 연구에서 재출혈의 조기발생 관련인자에 대한 추가 분석에서 INR 1.4 이상의 PT 증가 및 40초 이상의 aPTT 증가를 보이는 경우에 오히려 재출혈의 조기발생이 의미있게 감소하는 소견을 보였다. 이와 같이 예상과 다른 결과는 헤파린 및 와파린을 사용하였던 5명의 환자가 응고 수치 장애를 가진 13명의 환자에 속하였고, 이 경우에는 5명 모두 항응고제를 중단하고 신선동결혈장과 vitamin K 등을 적극적으로 사용하여 단기간에 혈액 응고 수치 및 임상소견의 호전을 이루어서, 이러한 임상적 변수가 혼란 변수로 작용한 것으로 생각된다. 실제로 13명의 환자 중 8명(61.5%)이 초출혈 발생 24시간 이내에 PT \leq 1.4 (INR), aPTT \leq 40초로 응고 수치가 교정되었다. 더불어 초출혈로 내시경 시행 당시 내시경 지혈술을 시행한 경우가 경과 관찰한 경우보다 재출혈의 조기발생 위험도

가 낮은 것을 확인할 수 있었고 이는 적극적인 내시경적 지혈술이 더 양호한 예후를 가져올 수 있음을 의미한다.

이번 연구의 급성 출혈성 직장 궤양 환자에서 입원기간 중 사망 관련인자의 다변량 분석에서는 유의한 관련인자를 찾을 수 없었는데, 그 원인은 사망 관련 원인질환으로서 급성 출혈성 직장 궤양 외에 많은 다른 원인질환들이 관련되었을 가능성이 높기 때문으로 생각된다.

이상의 결과로 급성 출혈성 직장 궤양 환자에서 저알부민혈증이 재출혈의 유의한 위험인자였으며, 만성간질환 및 신기능 부전, 저알부민혈증, 혈소판감소증이 동반된 경우 재출혈의 조기발생 위험이 높았고, 초출혈에서 적극적인 내시경 지혈술이 재출혈의 조기발생 감소와 연관성이 있음을 알 수 있었다.

이번 연구도 적은 수를 대상으로 한 후향적 연구라는 제한점이 있으며, 이 질환의 병인, 병태 생리 및 치료의 이해와 발전을 위해서는 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 임상적 특성 및 출혈, 사망인자 등의 연구 분석이 필요하겠다.

REFERENCES

- Hokama A, Tomiyama R, Kishimoto K, Kinjo F, Saito A. Acute hemorrhagic rectal ulcer syndrome: an emerging 'new' entity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1949-1950.
- Soeno T, Shoji S, Sakuraba K, et al. Acute hemorrhagic rectal ulcer accompanied with the brain disease. *Akita J Med* 1981;8:207-213.
- Hendrickson RJ, Diaz AA, Salloum R, Koniaris LG. Benign rectal ulcer: an underground cause of inpatient lower gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2003;17:1759-1765.
- Lin CK, Liang CC, Chang HT, Hung FM, Lee TH. Acute hemorrhagic rectal ulcer: an important cause of lower gastrointestinal bleeding in the critically ill patients. *Dig Dis Sci* 2011;56:3631-3637.
- Park SH, Kim TO, Lee JN, et al. Clinical and endoscopic characteristics of acute hemorrhagic rectal ulcer and the risk factor of rebleeding. *Intest Res* 2009;7:8-13.
- Lin CC, Lee YC, Lee H, et al. Bedside colonoscopy for critically ill patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med* 2005;31:743-746.
- Motomura Y, Akahoshi K, Matsui N, et al. Clinical and endoscopic characteristics of acute haemorrhagic rectal ulcer, and endoscopic haemostatic treatment: a retrospective study of 95 patients. *Colorectal Dis* 2010;12:e320-e325.
- Ming SC. Hemorrhagic necrosis of the gastrointestinal tract and its relation to cardiovascular status. *Circulation* 1965;32:332-341.
- Hotta T, Takifuji K, Tonoda S, et al. Risk factors and management for massive bleeding of an acute hemorrhagic rectal ulcer. *Am Surg* 2009;75:66-73.
- Rattanasupar A. Role of clinical parameters for predicting the cause of upper gastrointestinal bleeding. *J Med Assoc Thai* 2012;95:22-28.
- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-371.
- Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci* 2010;55:16-21.
- Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:757-765.
- Sood P, Kumar G, Nanchal R, et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. *Am J Nephrol* 2012;35:216-224.

급성 출혈성 직장 궤양의 재출혈 위험인자 및 예후인자

김 번, 한민석, 조동후, 이동준, 신혜선, 박수정, 홍성필, 천재희, 김태일, 김원호

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

목적: 급성 출혈성 직장 궤양 환자의 임상적 특징과 입원 기간 중의 재출혈 및 사망의 위험 인자를 알아보고자 하였다.

방법: 세브란스병원에서 2006년 1월 1일부터 2010년 10월 30일 사이에 선혈변을 주소로 대장내시경 또는 직장경을 시행한 환자 116명 중 급성 출혈성 직장 궤양에 합당한 환자 32명을 대상으로 임상적 소견과 입원 기간 중 재출혈 및 사망과 관련된 요인을 후향적으로 분석하였다.

결과: 급성 궤양성 직장 출혈 환자의 평균 연령은 65.5세이고, 평균 1인당 3.4개의 전신 질환을 가지고 있었으며, 27명(84.4%)의 환자가 ECOG 3-4의 전신상태를 보였다. 19명(59.4%)의 환자에서 재출혈이 발생하였으며, 재출혈의 관련 위험인자에 대한 단변량 및 다변량 분석에서 저알부민혈증(≤ 2.5 g/dL)이 유의한 관련인자였다. 만성간질환, 저알부민혈증, 신기능 저하 및 혈소판감소증이 있는 경우 재출혈의 조기발생이 많았으며($P=0.007$, $P=0.009$, $P=0.027$ 및 $P=0.043$), 초출혈 발생 당시 내시경 지혈술을 시행한 경우 의미있게 재출혈의 조기발생이 적었다($P=0.048$). 입원기간 중 사망과 관련한 단변량 분석에서는 만성 간질환, 저알부민혈증, aPTT 상승(>40 초)이 사망률 증가와 관련된 유의한 인자였으나($P=0.028$, $P=0.027$, $P=0.008$), 다변량 분석에서는 유의한 관련인자가 없었다.

결론: 급성 출혈성 직장 궤양 환자에서 저알부민혈증이 재출혈에 관련된 유의한 위험인자였으며, 만성간질환, 저알부민혈증, 신기능 저하, 혈소판감소증 및 초출혈에서 내시경 지혈술 시행 여부가 재출혈의 조기발생과 연관성이 있었다.

색인단어: 직장; 궤양; 소화관 출혈; 예후