

투석을 시행 받고 있는 말기 신부전증 환자에서 위장관 출혈의 위험인자

연세대학교 의과대학 내과학교실

오형중 · 김승준 · 박선영 · 유동은 · 이한성 · 구남수 · 문지애
김동기 · 이태희 · 문성진 · 한승혁 · 이정은 · 최훈영 · 한대석 · 강신욱

=Abstract=

Risk factors of gastrointestinal bleeding for end-stage renal disease patients

Hyung Jung Oh, M.D., Seung Jun Kim, M.D., Sun Young Park, M.D., Dong Eun Yoo, M.D.,
Han Sung Lee, M.D., Nam Su Ku, M.D., Ji Ae Moon, M.D., Dong Ki Kim, M.D.,
Tae Hee Lee, M.D., Sung Jin Moon, M.D., Seung Heok Han, M.D., Jeung Eun Lee, M.D.,
Hoon Young Choi, M.D., Dae-Suk Han, M.D., Ph.D. and Shin-Wook Kang, M.D., Ph.D.

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

Background : Gastrointestinal bleeding (GIB) is not a rare complication in end-stage renal disease (ESRD) patients on dialysis and the occurrence of GIB has also been associated with higher morbidity and mortality rates. However, reasons for the high incidence of GIB are not clear. This retrospective study was undertaken not only to analyze the clinical features of GIB but also to elucidate the independent risk factors for GIB in Korean ESRD patients.

Methods : One hundred thirty ESRD patients on dialysis at the Severance Hospital of Yonsei University College of Medicine from January 2000 to December 2005 were included in the study. The patients were divided into two groups: 65 patients with GIB (the GIB group) and 65 age-, sex-, and dialysis modality-matched patients without GIB (the C group). Clinical characteristics, medications, and laboratory findings were compared between the two groups.

Results : Compared to the C group, congestive heart failure (40.0% vs. 21.5%, $p<0.05$), coronary arterial occlusive disease (CAOD) (32.3% vs. 4.6%, $p<0.005$), and nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use (18.4% vs. 1.5%, $p<0.01$) were significantly more common in the GIB group. The baseline serum albumin levels were significantly lower in the GIB group than in the C group (2.53 ± 0.67 g/dL vs. 3.56 ± 0.63 g/dL, $p<0.005$). Using logistic regression analysis, CAOD (OR=23.0), NSAID use (OR=12.5), and lower serum albumin levels (OR=2.9) were identified as independent risk factors for GIB ($p<0.05$).

Conclusions : Careful attention must be paid to ESRD patients with CAOD, taking NSAIDs, or with low serum albumin levels in view of GIB. (Korean J Med 72:616-624, 2007)

Key Words : End-stage renal disease, Gastrointestinal bleeding, Coronary arterial occlusive disease, Nonsteroidal anti-inflammatory drug, Serum albumin

• Received : 2006. 7. 11

• Accepted : 2006. 9. 25

• Correspondence to : Shin-Wook Kang, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail : kswkidney@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

미국에서는 성인 100,000명당 100여명이 상부 위장관 출혈로 입원을 하며¹⁾, 이들 환자의 약 5~15%는 상부 위장관 출혈과 관련되어 사망을 하는 것으로 보고되고 있다¹⁻³⁾. 또한 상부 위장관 출혈로 인하여 소요되는 의료비도 수십억 불에 달하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 하부 위장관 출혈은 상부 위장관 출혈에 비하여 연구는 적게 되어 있지만 미국의 경우 성인 100,000명당 약 10명 내외에서 하부 위장관 출혈로 인하여 입원을 하는 것으로 보고되어 있다⁵⁾. 국외의 연구를 보면, 상부 위장관 출혈로 내시경 검사를 시행받았던 환자의 8~12%가 만성 신부전증 환자였다는 보고가 있는가 하면⁶⁾, 상부 위장관 출혈로 입원하였던 환자군에 비하여 다른 질환으로 입원하였다가 상부 위장관 출혈이 발생하였던 환자군에서 만성 신부전증 환자가 많았다는 보고도 있다⁷⁾. 또한, 정상 신기능을 가진 환자에 비하여 만성 신부전증 환자에서 상부 위장관 출혈이 동반된 경우에 사망률이 높으며⁸⁾, 투석 치료를 시행받는 말기 신부전증 환자에서 전체 사망 중 3~7%는 상부 위장관 출혈과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 이렇듯 만성 또는 말기 신부전증 환자에서 이환율 및 사망률과 관련이 있는 위장관 출혈이 호발하는 이유에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않은 실정이다.

만성 또는 말기 신부전증 환자에서는 요독증에 의한 혈소판 기능장애, 동반 질환으로 인하여 추가적으로 복용하는 약제, 그리고 혈액투석 환자의 경우 헤파린 사용으로 인한 혈액응고 장애 등이 위장관 출혈의 빈도를 증가시키는 원인으로 알려져 있다. 상부 위장관 출혈의 경우에는 상기의 원인 이외에 혈중 gastrin 농도의 변화, 위산 분비 장애, 위점막 이상 등도 일부 관련이 있다고 이야기 되어지고 있다¹⁰⁻¹⁹⁾. 최근에 United States Renal Data System (USRDS)의 자료를 기초로 상부 위장관 출혈의 위험인자를 분석한 연구에 의하면, 심혈관계 질환의 과거력, 현재 흡연을 하고 있는 경우, 그리고 혼자 거동을 하지 못하는 경우가 말기 신부전증 환자에게 상부 위장관 출혈의 독립적 위험인이었던 반면, 고령, 아스피린의 사용, 비스테로이드성 소염제의 사용, 그리고 항혈소판 제제의 사용 등은 독립적 위험인자가 아닌 것으로 밝혀졌다²⁰⁾.

대규모의 국외 연구와는 대조적으로 아직까지 국내에

는 말기 신부전증 환자를 대상으로 상부 위장관 출혈뿐만 아니라 전체 위장관 출혈과 이들 질환의 위험인자를 분석한 연구가 전무한 상태이다. 이에 본 연구자는 투석 치료를 시행받고 있는 말기 신부전증 환자 중 위장관 출혈이 동반되었던 환자를 대상으로 위장관 출혈의 임상상을 분석하였으며, 위장관 출혈이 없었던 말기 신부전증 환자를 대조군으로 선정하여 투석 환자에서 위장관 출혈의 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 1월부터 2005년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 위장관 출혈로 입원을 하였거나 다른 질환으로 인한 입원 중에 위장관 출혈이 발생하였던 말기 신부전증 환자 65명을 대상으로 기본적인 임상적 특성 및 위장관 출혈의 부위, 병변, 진단 방법 그리고 치료 등에 대하여 의무기록을 기초로 후향적으로 분석하였다.

또한 위장관 출혈의 과거력이 없으면서 연령, 성별, 그리고 투석 방법이 대응되는 말기 신부전증 환자 65명을 대조군으로 선정하여 연령, 성별, 흡연력, 투석 방법, 원인 신질환, 동반 질환, 복용 약제 그리고 혈액 및 혈청 생화학적 검사 소견 등을 비교 분석하여 위장관 출혈의 독립적 위험인자를 규명하였다. 원인 신질환이나 동반 질환, 복용 약제 그리고 혈액 및 혈청 생화학적 검사 소견 등에 대한 기록이 불충분 하였던 경우, 악성 종양 환자, 혈액학적 질환 환자 그리고 총 투석 기간이 4주 이하이었던 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 임상적 특성

대상 환자의 의무기록 검토를 통하여 위장관 출혈 발생 당시의 연령, 성별, 말기 신부전증의 원인 질환, 흡연 여부, 투석 방법, 혈액 검사 및 혈청 생화학 검사 결과 등을 조사하였다. 환자군의 경우 혈액 검사 및 혈청 생화학 검사 결과는 최소한 출혈 확인 1주 전의 것을 그리고 대조군의 경우에는 가장 최근의 검사 결과를 분석에 이용하였다. 대상 환자들이 복용하고 있었던 약제 중 위장관 출혈 발생 1주 전까지 복용하고 있었던 아스피린, 비스테로이드성 소염제 그리고 항응고 제제 등을 조사

하였다. 심혈관계 질환의 과거력 중 관상동맥 질환은 심근경색(myocardial infarction)이나 관상동맥 우회술(coronary arterial bypass graft), 또는 경피적 관상동맥 성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty)의 기왕력이 있는 경우로 정의하였으며, 울혈성 심부전증은 호흡곤란, 경정맥 확장 그리고 양 폐하의 악설음 또는 단순 흉부 X-선 촬영상 임원이나 투석을 요하는 폐정맥 울혈이나 폐부종 소견 중 두가지를 만족하는 경우로 정의하였다.

2) 위장관 출혈의 진단

위장관 출혈 환자군에서 출혈의 부위와 원인은 가능한 한 최우선적으로 위내시경이나 대장내시경을 이용하여 확인하였다. 내시경 검사상으로 명확한 출혈이 확인되지 않은 경우에는 동위원소를 이용한 RBC 주사 검사를 시행하였으며, 이후에 혈관 조영술 또는 캡슐 내시경 검사를 시행하였다. 시기적으로 캡슐 내시경이 도입되기 전이나 경제적인 문제로 캡슐 내시경 검사를 시행하지 못한 환자에서 다른 방법으로 출혈 부위를 확인하지는 못하였지만, 8시간 후에 시행한 혈액 검사상 혈색소 수치가 1.0 g/dL 이상 감소한 경우에는 출혈 부위를 미상으로 분류하였다. 임상적으로는 위장관 출혈이 의심되었으나 검사상 출혈 부위를 확인할 수 없었을 뿐만 아니라 8시간 후 혈색소 수치의 감소가 1.0 g/dL 미만이었던 환자는 대상에서 제외하였다.

3) 위장관 출혈의 위험인자 분석

이전의 문헌고찰을 통하여 위장관 출혈과 연관이 있을 것으로 추정되는 인자들(연령, 성별, 당뇨병 유무, 흡연 여부, 심혈관계 질환의 과거력, 뇌혈관계 질환의 과거력, 투석 방법, 혈청 알부민 수치, 혈청 칼슘 수치, 혈청 인 수치, 혈청 부갑상선 호르몬 농도, 아스피린 복용 여부, 비스테로이드성 소염제 복용 여부, 항혈소판 약제 복용 여부, 항응고제 복용 여부 그리고 H2 차단제 또는 프로톤 펌프 억제제 복용 여부 등)을 포함한 단변량 분석을 시행하여 위장관 출혈 환자군과 대조군 사이에 유의한 위험인자들을 확인하였다. 이후에 단변량 분석상 의미 있는 차이($p < 0.1$)가 있었던 인자들만을 포함한 다변량 분석을 시행하여 말기 신부전증 환자에서 위장관 출혈의 독립적 위험인자들을 규명하였으며, 각 인자들의 odds ratio (OR)를 구하였다.

3. 통계 분석

모든 기술적 자료(descriptive data)는 평균±표준편차, 또는 백분율(%)로 나타내었다. 위장관 출혈 환자군과 대조군 사이의 비교는 명목 변수의 경우에는 Chi-square test를 그리고 연속 변수의 경우에는 2-tailed Student's *t*-test를 이용하여 시행하였다. 모든 자료의 통계 분석은 SPSS for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) ver. 10.0을 이용하여 수행하였으며, *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성(표 1)

위장관 출혈 환자군의 평균 연령은 61.7±15.2세, 남녀 비는 1.95:1이었다. 말기 신부전증의 원인 질환으로는 고혈압이 32명(49.2%)으로 가장 많았으며, 당뇨병 25명(38.5%), 만성 사구체신염 4명(6.1%) 그리고 기타가 4명(6.1%)이었다. 말기 신부전증의 치료로 혈액투석을 시행 받고 있었던 환자가 47명(72.3%)이었으며, 지속성 외래 복막투석 환자는 18명(27.7%)이었다. 대조군의 경우 평균 연령은 58.9±13.0세, 남녀 비는 1.32:1이었다. 말기 신부전증의 원인 질환으로는 위장관 출혈 환자군과 유사하게 고혈압이 38명(58.5%)으로 가장 많았으며, 당뇨병 20명(30.8%) 그리고 만성 사구체신염 3명(4.6%)의 순이었다. 투석 방법으로는 혈액투석과 지속성 외래 복막투석이 각각 48명(73.8%), 17명(26.2%)이었다. 위장관 출혈 환자군과 대조군 사이에 대응시켰던 평균 연령, 성비 그리고 투석 방법은 물론, 그 외 원인 신질환도 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 위장관 출혈 환자군과 대조군 사이에 동반 질환, 흡연 유무 그리고 복용 약제들을 비교한 결과, 당뇨병(56.9% vs. 38.2%, $p=0.053$), 심부전증(40.0% vs. 21.5%, $p < 0.05$) 그리고 관상동맥 질환(32.3% vs. 4.6%, $p < 0.005$) 모두 위장관 출혈 환자군에서 많았으며, 심부전증과 관상동맥 질환은 통계학적으로 유의하게 많았다. 흡연 유무는 양 군 사이에 차이가 없었다. 또한 위장관 출혈 환자군에서 대조군에 비하여 아스피린(24.6% vs. 12.3%, $p=0.176$), 비스테로이드성 소염제(18.4% vs. 1.5%, $p < 0.01$) 그리고 항응고제(20.0% vs. 6.1%, $p=0.06$)를 복용하고 있던 환자가 많았으며, 특히 비스테로이드성 소염제를 복용하고 있던 환자는 유

Table 1. Clinical characteristics of patients

	GIB patients	Control	p-value
Age (years)	61.7±15.2*	58.9±13	NS [‡]
M : F	43 : 22	37 : 28	NS
Cause of ESRD			
Hypertension	32 (49.2) [†]	38 (58.5)	NS
DM	25 (38.5)	20 (30.8)	NS
Chronic GN	4 (6.1)	3 (4.6)	NS
Others	4 (6.1)	4 (6.1)	NS
Renal replacement Tx			
Hemodialysis	47 (72.3)	48 (73.8)	NS
Peritoneal dialysis	18 (27.7)	17 (26.2)	NS
Comorbid disease			
DM	37 (56.9)	25 (38.2)	NS
Heart failure	26 (40.0)	14 (21.5)	<0.05
CAOD	21 (32.3)	3 (4.6)	<0.005
CVA	7 (10.8)	5 (7.7)	NS
Smoking	32 (49.0)	31 (47.0)	NS
Medications			
Aspirin	16 (24.6)	8 (12.3)	NS
NSAIDs	12 (18.4)	1 (1.5)	<0.01
Anticoagulant	13 (20.0)	4 (6.1)	NS

* : Data are expressed as mean±SD.

[†] : Numbers in parenthesis are percentiles

GIB, gastrointestinal bleeding; ESRD, end stage renal disease; DM, diabetes mellitus; GN, glomerulonephritis; Tx, treatment; CAOD, coronary arterial occlusive disease; CVA, cerebrovascular accident; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

[‡] NS, not significant

Table 2. Laboratory findings of patients

	GIB patients	Control	p-value
Platelet count (/uL)	10.8±1.0×10 ⁴	12.2±1.6×10 ⁴	NS*
Albumin (g/dL)	2.53±0.67	3.56±0.63	<0.005
Ca (mg/dL)	8.87±0.99	9.31±1.18	NS
Corrected Ca (mg/dL)	9.57±1.06	9.67±1.15	NS
Phosphorus (mg/dL)	4.07±1.29	4.54±1.44	NS
iPTH (pg/mL)	133.1±11.4	115.3±8.3	NS

Data are expressed as mean±SD.

Ca, calcium; iPTH, intact parathyroid hormone.

*NS, not significant

의하게 많았다.

2. 검사실 소견

위장관 출혈 환자군에서 혈소판 수는 10.8±1.0×10⁴

/uL로, 대조군의 12.2±1.6×10⁴ /uL와 유사하였다. 혈청 생화학 검사상 혈청 칼슘과 인 농도는 환자군에서 각각 8.87±0.99 mg/dL, 4.07±1.29 mg/dL이었으며, 대조군에서는 9.31±1.18 mg/dL, 4.54±1.44 mg/dL로 양군 사이

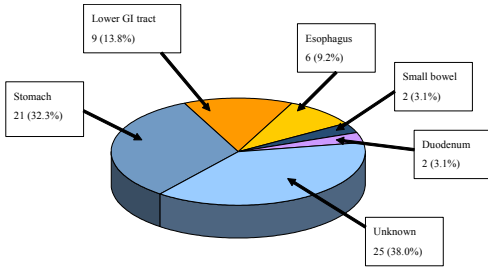


Figure 1. Locations of gastrointestinal bleeding.

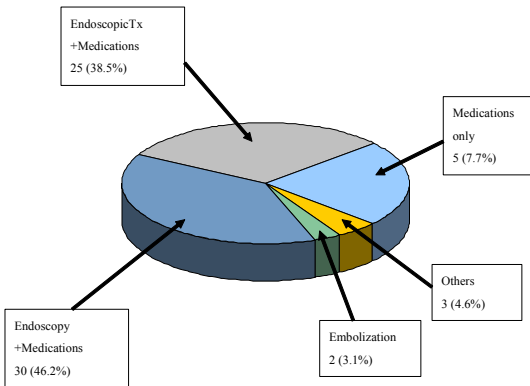


Figure 2. Treatment modalities of gastrointestinal bleeding.

에 혈청 칼슘과 인 농도에 의미있는 차이가 없었다. 부갑상선 호르몬 농도도 환자군(133.1 ± 11.4 pg/mL)과 대조군(115.3 ± 8.3 pg/mL) 사이에 유의있는 차이가 없었다. 그러나 혈청 알부민 농도는 환자군에서 2.53 ± 0.67 g/dL로 대조군의 3.56 ± 0.63 g/dL에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았다($p < 0.005$) (표 2).

3. 위장관 출혈 부위 및 병변

위장관 출혈 환자군에서 각종 진단적 검사로 명확한 출혈 부위를 확인할 수 없었던 환자가 25명(38.0%)으로 가장 많았으며, 출혈이 확인되었던 부위로는 위가 21명(32.3%), 하부 위장관 9명(13.8%), 식도 6명(9.2%), 십이지장 2명(3.1%) 그리고 소장 2명(3.1%)의 순이었다(그림 1). 출혈의 병변으로는 혈관이형성증이 16명(40.0%)으로 가장 많았으며, 궤양 11명(위궤양 8명, 식도 궤양 2명, 십이지장 궤양 1명) (27.5%), 염증 7명(위염 6명, 십이지장염 1명) (17.5%), 그리고 기타가 6명(15.0%)이었다.

4. 위장관 출혈의 치료

위장관 출혈 환자군에서 시행한 치료로는 내시경 검사를 시행하였으나 병변을 확인하지 못한 채 경험적 약제를 사용한 20명을 포함하여, 내시경 검사 시행 후 약제를 사용한 경우가 30명(46.2%)으로 가장 많았으며, 내시경적 지혈 시술을 시행한 후 약제를 복용한 경우 25명(38.5%), 내시경 검사 등을 시행하지 못한 상태에서 약제만을 복용한 경우 5명(7.7%), 색전술을 시행한 경우 2명(3.1%) 그리고 기타 3명(4.6%)의 순이었다(그림 2).

5. 위장관 출혈의 위험인자

말기 신부전증 환자에서 위장관 출혈의 독립적 위험인자를 규명하기 위하여 단변량 분석상 p 값이 0.1 이하로 나온 인자들(당뇨병, 심부전증, 관상동맥 질환, 비스테로이드성 소염제, 항응고제 그리고 혈청 알부민 농도)을 포함한 다변량 분석을 시행한 결과, 관상동맥 질환, 비스테로이드성 소염제 그리고 혈청 알부민 농도가 위장관 출혈의 독립적 위험인자로 나타났다. 관상동맥 질환의 경우 odds ratio가 23.0으로 가장 의미있는 위험인자이었으며, 비스테로이드성 소염제와 혈청 알부민 농도는 odds ratio가 각각 12.5, 2.9이었다(표 3).

고 찰

본 연구에서는 투석 치료를 시행 받고 있는 말기 신부전증 환자를 대상으로 위장관 출혈의 독립적 위험인자를 규명하고자 하였으며, 그 결과 관상동맥 질환을 동반한 환자, 비스테로이드성 소염제를 복용하고 있는 경우, 그리고 저알부민혈증이 동반된 환자에서 위장관 출혈의 위험이 높다는 것을 알 수 있었다.

말기 신부전증 환자에서 발생하는 위장관 출혈은 상부 위장관의 경우 성인 100,000명당 100명 내외의 그리고 하부 위장관의 경우에는 100,000명당 10명 내외에서 입원을 필요로 하게 된다¹⁾. 또한 위장관 출혈로 인하여 소요되는 비용도 미국에서만 매년 수십억 불에 달하며⁴⁾, 위장관 출혈과 연관된 사망도 말기 신부전증 환자 전체 사망의 5% 내외로 보고되고 있다⁹⁾. 이렇듯 위장관 출혈은 말기 신부전증 환자에서 이환율 및 사망률과 밀접한 관련이 있는 것으로 되어 있다. 위장관 출혈은 일반 인구 집단에 비하여 만성 또는 말기 신부전증 환자에서 빈도가 높은 것으로 알려져 있는데⁷⁾, 그 이유가 명확하게

Table 3. Multivariate analysis of clinical and laboratory findings

	Odds ratio	p-value
CAOD	23.0	<0.05
NSAIDs	12.5	<0.05
Albumin (g/dL)	2.9	<0.005
CHF	0.87	NS*

*NS, not significant

밝혀져 있지는 않지만 몇 가지 이야기되어지는 것들이 있다. 우선 요독증에 의한 혈소판의 기능장애가 관련이 있을 것으로 생각된다. 요독증 환자에서는 혈소판내 ADP와 serotonin의 생성 감소 및 thromboxane A2의 생성 장애로 인하여 혈소판의 응집 기능이 비정상적인 상태일 뿐만 아니라 부착 기능도 저하되어 있는 것으로 알려져 있다^{9, 21-23}. 혈소판 외에도 혈액 응고 장애가 동반되기도 하는데, 특히 혈액투석 환자의 경우에는 투석 중에 헤파린을 사용하기 때문에 이로 인한 출혈성 경향이 나타날 수 있다. 실제로 지속성 외래 복막투석 환자에 비하여 혈액투석 환자에서 상부 위장관 출혈의 빈도가 높았다는 국외의 보고도 있다²⁰. 본 연구에서는 혈소판 기능 검사를 시행하지 않았기 때문에 대조군에 비하여 위장관 출혈 환자군에서 혈소판의 기능이 더 저하되어 있었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나, 혈소판 수만은 양 군 사이에 차이가 없었기 때문에 이로 인한 출혈 위험의 증가는 아니었을 것으로 생각된다. 또한, 본 연구에서는 대조군을 선정할 때 투석 방법도 가능한 한 대응시켰기 때문에 양 군 사이에 혈액투석 환자의 비율에 유의있는 차이가 없었다.

위장관 출혈은 크게 상부 위장관 출혈과 하부 위장관 출혈로 나누어지는데, 상부 위장관 출혈의 경우 일반 인구 집단에서는 십이지장 궤양, 미란성 위염, 위궤양, 위식도 정맥류 그리고 Mallory-Weiss 증후군의 순으로 원인 질환이 많은 것으로 보고되어 있으며¹¹, 하부 위장관 출혈의 경우에는 치핵, 치루, 장염, 종양 그리고 게실 등이 흔한 원인 질환으로 되어 있다⁶. 그러나 만성 또는 말기 신부전증 환자에서의 출혈 부위와 병변은 일반 인구 집단과는 다소 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 상부 위장관 출혈의 경우 위궤양이 가장 많은 원인 질환이었다는 보고가 있는가 하면⁹, 위나 십이지장의 혈관이형성증이 가장 흔한 원인 질환이었다는 보고도 있으며²⁴, 상부 위장관 염증이 가장 많은 원인 질환이었다는 연구 결과

도 있다²⁵. 반면에 동양인을 대상으로 한 Tsai 등²⁶의 연구에 의하면 혈액투석 환자에서 미란성 위염이 가장 흔한 상부 위장관 출혈의 원인이었다고 되어 있다. 이렇듯 만성 또는 말기 신부전증 환자에서 상부 위장관 출혈의 가장 많은 원인 질환은 보고자에 따라 다양하다. 본 연구에서는 원인 미상을 제외하고는 위궤양이 가장 흔한 원인 질환이었으며, 이는 Boyle 등⁹의 연구 결과와 일치하는 결과이었다. 상부 위장관에 비하여 연구가 현저하게 적은 하부 위장관 출혈의 경우 말기 신부전증 환자에서는 게실 질환이 가장 흔한 원인 질환이었다는 보고가 있다²⁷. 본 연구에서는 하부 위장관 출혈의 가장 많은 원인 질환이 혈관이형성증이었다는 것으로 나타났다. 기존의 Gheissari 등²⁸의 연구 결과와는 다소 차이가 있었지만, 그들도 하부 위장관 출혈을 동반한 9명의 말기 신부전증 환자에서 게실 질환이 3명 그리고 혈관이형성증이 2명이었다고 하였기 때문에 서양인에 비하여 동양인에서 게실이 적은 것을 고려할 때 큰 차이는 아닐 것으로 생각된다. 위장관 출혈, 특히 상부 위장관 출혈을 동반한 환자를 대상으로 한 여러 연구를 통하여 일반 인구 집단에 비하여 만성 또는 말기 신부전증 환자에서 혈관이형성증이 출혈의 원인이었던 경우가 많은 것으로 보고되고 있다²⁴. 신기능이 감소되어 있는 환자에서 혈관이형성증의 빈도가 높을 가능성도 있지만 이들 환자에서 이러한 병변이 동반될 경우 출혈이 쉽게 발생하기 때문에 더 흔하게 발견되었을 수도 있을 것으로 생각된다.

일반적으로 상부 위장관 출혈로 인한 입원은 고령과 남성에서 더 많은 것으로 보고되어 있는 반면²⁹, 궤양에 의한 출혈은 고령, 여성 그리고 비스테로이드성 소염제를 복용하고 있는 환자에서 더 호발하는 것으로 알려져 있다³⁰. 비스테로이드성 소염제는 특히 위 병변과 관련이 밀접한 것으로 보고되어 있는데, 점액과 중탄산염 분비 및 점막으로의 혈류 유지에 관여하는 prostaglandin 생성을 억제함으로써 위점막 손상이 초래되는 것으로

알려져 있다^{17, 28, 30-33}). 이외에도 혈관 수축 역할을 하는 leukotriene B4와 활성 산소종의 생성 증가도 위장관에 악영향을 미치는 것으로 되어 있다³⁴). 본 연구에서도 비스테로이드성 소염제의 복용이 위장관 출혈의 독립적 위험인자로 나타나 이들 약제에 의한 위장관 점막의 손상이 출혈의 소인으로 작용하였을 것으로 생각된다. 그러나 USRDS의 자료를 분석한 최근의 보고²⁰)에서는 미국 투석 환자에서 비스테로이드성 소염제가 상부 위장관 출혈의 독립적 위험인자가 아닌 것으로 나타나 본 연구 결과와는 상이한 결과를 보였다. 이는 기존의 보고자들이 언급하였듯이 미국에서는 비스테로이드성 소염제가 처방 없이도 쉽게 구입하여 복용할 수 있는 약제이기 때문에 이들 약제의 복용에 대한 기록이 누락되었을 가능성이 많았을 것으로 생각된다. 위장관 출혈을 유발시킬 수 있는 다른 중요한 약제로는 아스피린과 항응고제가 있는데, 기존의 연구 결과와 유사하게 본 연구에서도 아스피린이나 항응고제의 복용이 위장관 출혈의 위험인자가 아닌 것으로 나타났다.

동반질환, 그 중에서도 특히 심혈관계 질환 환자에서 상부 위장관 출혈의 빈도가 높다는 사실은 이미 일반 인구 집단뿐만 아니라 말기 신부전증 환자에서도 널리 알려져 있다. Kaplan 등¹¹)은 일반 인구 집단에서 심혈관계 질환을 동반한 경우 상부 위장관 출혈의 위험이 약 2배 증가된다고 하였으며, Wasse 등²⁰)은 투석 환자에서 심혈관계 질환의 과거력이 있는 경우 상부 위장관 출혈의 위험도가 32% 증가된다고 보고하였다. 심혈관계 질환 환자에서 위장관 출혈의 빈도가 증가하는 이유로는 이들 환자에서 장간막 순환이 감소되어 있으며, 이로 인한 위장관 허혈이 동반되기 때문으로 이야기 되어지고 있다. 당뇨병과 흡연 역시 위장관 허혈을 동반할 수 있는 상태이나 본 연구에서는 유의한 위험인자가 아니었다. 흡연의 경우에는 본 연구가 후향적 연구라는 제약 때문에 흡연력의 검토를 의무기록에만 의존할 수 밖에 없어 Wasse 등²⁰)의 연구에서처럼 비흡연자, 과거 흡연자 그리고 현재 흡연자로 세분할 수 없었다는 문제도 일부 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 혈청 알부민 농도도 위장관 출혈의 독립적 위험인자로 나타났다. 투석 환자에서의 영양 상태는 환자의 이환율 및 사망률과 밀접하게 연관되어 있다³⁵). 또한 영양 상태가 불량한 경우 상처의 치유가 지연되기 때문에 위장관 점막이 손상되는 경우에도 치유가 지연

될 수 있을 것으로 생각된다. 투석 환자에서 영양 상태를 평가하는 지표로 가장 쉽게 검사할 수 있는 것이 혈청 알부민이기 때문에 저알부민혈증 환자의 영양 상태가 불량하였을 것으로 예상되며, 이로 인하여 위장관 출혈이 발생하였을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 기존의 연구²⁰)에서도 단변량 분석상으로는 저알부민혈증이 투석 환자에서 상부 위장관 출혈의 위험인자로 나타났으나 여러 혼란 인자로 보정한 후에는 통계학적 의미가 소실되었다. 이는 독립적 위험인자로 밝혀진 혼자 거동하지 못하는 환자의 경우 영양 상태가 좋지는 않았을 것으로 예상되며, 혼자 거동하지 못한다는 인자가 통계학적 의의를 가지면서 저알부민혈증의 의미가 경감되었을 것으로 생각된다.

본 연구는 비교적 65명이라는 적은 환자이지만 대조군을 설정하여 말기 신부전증 환자에서 위장관 출혈의 독립적 위험인자를 규명한 국내 최초 연구라는데 의의가 있다. 다만 후향적 연구라는 문제와 Kt/V 등의 투석량 자료가 결여되어 있다는 한계점은 내포하고 있다. 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 말기 신부전증 환자에서 전체 사망 중 3~7%는 상부 위장관 출혈과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 말기 신부전증 환자에서 위장관 출혈이 호발하는 이유 및 위험인자에 대한 국외 종종 있었으나 이에 대한 국내 보고는 전무한 실정이다. 이에 저자들은 투석을 시행 받고 있는 말기 신부전증 환자에서 위장관 출혈의 임상상 및 위험인자를 알아보려고 하였다.

방법 : 2000년 1월부터 2005년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 위장관 출혈이 발생하였던 말기 신부전증 환자 65명(환자군)과 연령, 성별 그리고 투석 방법이 대응되는 위장관 출혈이 없었던 말기 신부전증 환자 65명(대조군)을 대상으로 위장관 출혈의 임상상 및 독립적 위험인자를 분석하였다.

결과 : 심부전증(40.0% vs. 21.5%, $p < 0.05$), 관상동맥 질환(32.3% vs. 4.6%, $p < 0.005$) 그리고 비스테로이드성 소염제 복용력(18.4% vs. 1.5%, $p < 0.01$) 모두 위장관 출혈 환자군에서 의미있게 많았다. 반면에 혈청 알부민 농도는 환자군에서 대조군에 비하여 통계학적으로 유의있게 낮았다(2.53 ± 0.67 g/dL vs. 3.56 ± 0.63 g/dL, $p < 0.005$).

다변량 분석상 관상동맥 질환, 비스테로이드성 소염제, 그리고 혈 알부민 수치가 위장관 출혈의 독립적 위험인자로 나타났으며, odds ratio는 각각 23.0, 12.5, 2.9이었다.

결론 : 말기 신부전증 환자에서 관상동맥 질환 동반 시 위장관 출혈 발생에 대한 세심한 관찰이 필요하겠으며, 출혈의 예방적 차원에서 비스테로이드성 소염제 사용에 특별한 주의가 필요할 것으로 생각된다. 또한 영양 상태의 유지 및 관리도 중요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 말기 신부전증, 위장관 출혈, 관상동맥 질환, 비스테로이드성 소염제, 혈청 알부민

REFERENCES

- 1) Longstreth GF. *Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study.* *Am J Gastroenterol* 90:206-210, 1995
- 2) Dulai GS, Gralnek IM, Oei TT, Chang D, Alofaituli G, Gornbein J, Kahn K. *Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study.* *Gastrointest Endosc* 55:321-327, 2002
- 3) Sandel MH, Kolkman JJ, Kuipers EJ, Cuesta MA, Meuwissen SG. *Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: differences in outcome for patients admitted to internal medicine and gastroenterological services.* *Am J Gastroenterol* 95:2357-2362, 2000
- 4) Podila PV, Ben-Menachem T, Batra SK, Oruganti N, Posa P, Fogel R. *Managing patients with acute, nonvariceal gastrointestinal hemorrhage: development and effectiveness of a clinical care pathway.* *Am J Gastroenterol* 96:208-219, 2001
- 5) Strate LL. *Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis.* *Gastroenterol Clin North Am* 34:643-664, 2005
- 6) Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. *Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia.* *Am J Gastroenterol* 91:2329-2332, 1996
- 7) Zavada J, Sulkova S, Lukas M. *Gastrointestinal hemorrhage and endoscopic findings in patients with chronic kidney failure [Abstract].* *Vnitr Lek* 48:1011-1016, 2002
- 8) Shah SH. *Upper gastrointestinal bleeding in chronic renal failure.* *J Pak Med Assoc* 43:85, 1993
- 9) Boyle JM, Johnston B. *Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease.* *Am J Med* 75:409-412, 1983
- 10) Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Furberg CD, Polak JF, Schoen RE, Psaty BM. *Risk factors for hospitalized gastrointestinal bleeding among older persons.* *J Am Geriatr Soc* 49:126-133, 2001
- 11) Kaplan RC, Heckbert SR, Psaty BM. *Risk factors for hospitalized upper or lower gastrointestinal tract bleeding in treated hypertensives.* *Prev Med* 34:455-462, 2002
- 12) Johnsen SP, Sorensen HT, Mellemkjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, Olsen H. *Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants.* *Thromb Haemost* 86:563-568, 2001
- 13) Shafi MA, Fleischer DE. *Risk factors of acute ulcer bleeding.* *Hepatogastroenterology* 46:727-731, 1999
- 14) Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates.* *Scand J Gastroenterol* 30:438-444, 1995
- 15) Lanan A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, Sanz M, Montor M, Sainz R. *Nitrovasodilators, low dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding.* *N Engl J Med* 343:834-839, 2000
- 16) Lanan A. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding.* *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31:S37-S42, 1999
- 17) Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. *Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation.* *Epidemiology* 8:18-24, 1997
- 18) Kelly JP, Kaufman DW, Koff RS, Laszlo A, Wiholm BE, Shapiro S. *Alcohol consumption and the risk of major upper gastrointestinal bleeding.* *Am J Gastroenterol* 90:1058-1064, 1995
- 19) Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. *Risk of aspirin associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product.* *Lancet* 348:1413-1416, 1996
- 20) Wasse H, Gillen DL, Ball AM, Kestenbaum BR, Seliger SL, Sherrard D, Stehman-Breen CO. *Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients.* *Kidney Int* 64:1455-1461, 2003
- 21) Tani N, Harasawa S, Suzuki S, Miwa M, Sakita R, Nomiyama T, Watanabe H, Senoue I, Kikuchi K, Miwa T. *Lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure.* *Gastroenterol*

- Jpn* 15:480-484, 1980
- 22) Gheissari A, Rajyaguru V, Kumashiro R, Matsumoto T. *Gastrointestinal hemorrhage in end stage renal disease patients. Int Surg* 75:93-95, 1990
 - 23) Gold CH, Morley JE, Viljoen M, Tim LO, de Fomseca M, Kalk WJ. *Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. Nephron* 25:92-95, 1980
 - 24) Foutch PG. *Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol* 88:807-818, 1993
 - 25) Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, Harter HR. *Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. Ann Intern Med* 102:588-592, 1985
 - 26) Tsai CJ, Hwang JC. *Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure. J Clin Gastroenterol* 22:2-5, 1996
 - 27) Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Odermath R, Begger HG. *Diverticular disease: associated hemorrhage in the elderly. Langenbecks Arch Surg* 386:8-16, 2001
 - 28) Garcia Rodriguez LA, Jick H. *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet* 343:769-772, 1994
 - 29) Patai A, Jakab Z, Varga F, Dracz L, Rakonczi E, Dobronte Z. *Epidemiology of non variceal upper gastrointestinal hemorrhage in Vas County in Western Hungary. Orv Hetil* 139:2705-2712, 1998
 - 30) Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. *Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med* 160:2093-2099, 2000
 - 31) Carson JL, Strom BL, Soper KA, West SL, Morse ML. *The association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med* 147:85-88, 1987
 - 32) Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agosinis L. *Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketolorac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. Arch Intern Med* 158:33-39, 1998
 - 33) Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, Da Cas R, Traversa G, Walker M. *Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. Eur J Clin Pharmacol* 54:393-397, 1998
 - 34) Hudson N, Hawthorne AB, Cole AT, Jones PD, Hawkey CJ. *Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. Hepatogastroenterology* 39:31-36, 1992
 - 35) Savica V, Santoro D, Ciolino F, Mallamace A, Calvani M, Savica R, Bellinghieri G. *Nutritional therapy in chronic kidney disease. Nutr Clin Care* 8:70-76, 2005