

출혈 경향 환자에서의 내시경

김재규·김범진

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Endoscopy in Patients with Bleeding Tendency

Jae Gyu Kim, M.D. and Beom Jin Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

최근 건강검진의 확대로 내시경 검사 및 이에 따른 시술이 증가하면서 내시경 시술 중 예기치 않은 출혈로 인해 어려움을 겪는 경우가 늘고 있다.¹ 특히 혈액응고 장애 등 출혈 경향을 가진 환자에 있어서 내시경을 시행할 때 가장 우려되는 합병증은 시술과 관련된 출혈이다. 물론 출혈 예방을 위하여 혈액 응고 장애를 교정하면 그 위험은 줄일 수 있으나 항응고제를 투여 중인 환자들은 응고장애 교정으로 인하여 혈전색전증과 같은 더 위험한 상태에 빠질 수 있다. 그러므로 내시경 시술시 출혈의 위험성과 혈전 색전증과 연관된 합병증의 위험도를 비교하여 신중히 내시경 시술을 계획하여야 한다. 이에 본고에서는 내시경 시술의 출혈 위험도와 기저 질환이 있는 환자에서의 혈전 색전증 발생 위험도를 고려하여 항혈소판제 및 항응고제 투여 환자에서 안전한 내시경을 시행하기 위하여 필요한 시술

전, 후의 처치에 대해 알아보고자 한다.

내시경 시술에 따른 출혈 위험도

출혈 위험성은 일반적인 점막 조직검사(ESD)에서부터 최근 많이 시행되는 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)까지 다양하게 나타난다. 즉, 일반적인 진단 내시경 및 이에 수반되는 조직검사시 출혈 위험성은 거의 무시할 정도이나, 용종절제술 등 대부분의 치료 내시경은 출혈 위험성이 비교적 높다.² 그러므로 출혈 위험성은 각각의 시술에 따라 달리 적용되어야 한다. 그러나 아직까지 각각의 시술별로 어느 정도의 출혈 위험성을 갖는지에 대해서는 정확히 알려진 바가 없다. 따라서 각각의 시술에 따라 어느 정도의 출혈 위험성이 있을지에 대해 시술 전 미리 가능성을 유추해보는 것이 필요하다. 내시경 시술에 따른 일반적인 출혈 위험도는 고위험 시술과 저위험 시술로 나눌 수 있다(Table 1).

환자 질환에 따른 혈전, 색전증 위험성

혈전, 색전증의 발생 가능성은 환자의 기저 질환에 따라 고위험군과 저위험군으로 분류할 수 있다. 고위험군은 판막질환이 동반된 심방세동 환자, 기계승모판막, 혈전, 색전증의 기왕력이 있는 기계판막환자들이다. 저위험군은 심부정맥혈전증,

Table 1. Procedure Risk

High-risk procedures	Low-risk procedures
Polypectomy	Diagnostic EGD ± biopsy
Biliary sphincterotomy	Flexible sigmoidoscopy ± biopsy
Pneumatic or boogie dilation	Colonoscopy ± biopsy
PEG placement	ERCP without endoscopic sphincterotomy
EUS-guided FNA	Biliary/pancreatic stent without endoscopic sphincterotomy
Laser ablation and coagulation	EUS without FNA
Treatment of varices	Enteroscopy

EGD, esophagogastroduodenoscopy; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; EUS, endoscopic ultrasonography; FNA, fine needle aspiration; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Table 2. Condition Risk for Thromboembolism

High-risk conditions	Low-risk conditions
AF associated with valvular heart disease	Deep vein thrombosis
Mechanical valve in the mitral position	Uncomplicated or paroxysmal nonvalvular AF
Mechanical valve and prior thromboembolic event	Bioprosthetic valve
	Mechanical valve in the aortic position

AF, atrial fibrillation.

판막질환이 없는 만성 또는 발작성 심방세동환자, 생체인공판막, 대동맥기계판막 환자들이다(Table 2). 또한 스텐트를 삽입하지 않은 허혈성 심질환, 뇌혈관계 질환 및 말초 혈관 질환은 혈전 및 색전 위험도가 낮은 군으로 분류되며, 관상동맥 질환으로 스텐트를 삽입한 경우, 그 중에서도 12개월 이내 약물 방출 스텐트를 삽입한 관상동맥질환 또는 1개월 이내 금속 스텐트를 삽입한 관상동맥질환은 위험도가 높은 군으로 분류된다. 저위험군에서 항응고제를 4~7일간 끊었을 때 색전증의 발생률은 환자 1,000명당 1~2건으로 낮다.³

항혈소판제 혹은 항응고제를 복용하고 있는 환자에서 출혈 위험이 높은 시술을 시행해야 하는 경우 약제를 중단해야 할 것인가에 대한 문제에 부딪힌다. 약제를 중단하더라도 그에 따른 혈전 또는 색전의 위험이 크지 않은 기저 질환이 있는 경우에는 출혈 위험도가 큰 시술을 하는 경우 약제를 중단할 수 있으나, 만약 약제를 중단할 경우 출혈의 위험보다는 오히려 혈전 또는 색전의 위험성이 더 높은 경우에는 약제를 중단할 것인지 또는 시술 여부를 변경할 것인지를 결정하기가 쉽지 않다. 결국 시술이 필요한 질환의 상태와 항혈소판제 혹은 항응고제의 유지가 필요한 기저 질환의 상태를 서로 비교하여 둘 중 현 시점에서 환자의 예후를 결정할 수 있는 문제에 중점을 두어야 하겠지만, 나머지 경우에 대해서도 항상 유의하여야 한다.

항혈소판 제제 치료를 받고 있는 환자에서의 내시경

항혈소판제는 아스피린 및 비스테로이드 소염제와 같이 소염 작용과 함께 혈소판 억제 기능을 갖는 약물과 직접적인 혈소판 억제 기능을 갖는 항혈소판 제제로 나누어 볼 수 있다. 약제별로 서로 약리 작용이 다르므로 혈소판에 미치는 영향도 약제의 종류, 용량, 투여기간에 따라 서로 달라질 수 있으며, 시술의 종류에 따라 각각의 위험도가 달리 평가되므로 실제 검사 및 시술시에는 여러가지 요소가 함께 고려되어야 한다.⁴

1. 아스피린 및 NSAIDs

아스피린은 cyclooxygenase의 비가역적인 acetylation을 통하여 불활성화하는 효과를 갖는 약물로서, 혈소판에서는 thromboxane A₂의 생산을 억제함으로써 응집을 방해한다. 아스피린은 복용 후 30분 정도에서 혈중 최고 농도에 이르며 반감기는 15분 정도밖에 되지 않으나, 혈소판에 비가역적인 억제 작용을 가지므로 혈소판의 수명인 7~10일간 효과가 지속된다. 또한 위점막내에서는 prostaglandin E₂와 prostacyclin의 합성을 억제하여 점막 방어 기능을 억제함으로써 출혈이 지속되는데 영향을 미친다. 일반적으로 아스피린은 출혈 시간을 1.2~2배 증가시킨다고 알려져 있다.

NSAIDs는 아스피린과 마찬가지로 혈소판의 cyclooxygenase를 억제하는 효과를 가지나, 아스피린과는 달리 가역적인 억제

만을 야기하며 작용시간도 수 시간으로 짧아 혈소판 억제 효과는 상대적으로 크지 않다.

아스피린과 혈소판 cyclooxygenase를 억제하는 대부분의 NSAID들의 사용이 상부 위장관이나 대장 내시경 검사시의 점막 조직검사, 용종제거술, 유두 절개술시에 중증 출혈의 위험도를 증가시킨다는 증거는 없다.

아스피린을 투여받는 환자에서 5 mm 이하의 용종제거술의 경우 출혈 위험도를 높이지 않는 것으로 알려져 있다. 점막 조직검사나 용종제거술을 시행받은 694명을 대상으로 한 후향적 연구에서 아스피린이나 NSAID를 투여받은 환자 320명의 출혈 위험도(2/320, 0.6%)는 대조군(2/374, 0.5%)에 비해 높지 않았다.⁵ 임상적으로 의미없는 출혈이 6.3%에서 관찰되었을 뿐이었다. 아스피린은 지혈 장애효과가 5~7일간 지속되나 임상적으로 의미있는 출혈은 거의 없으므로 중증 출혈병력이 없는 환자의 경우에는 시술 전 1주일 이내에 아스피린을 투여 받았더라도 치료 내시경을 시행할 수 있다. 치료 내시경 시술 후에도 아스피린의 투여는 계속할 수 있다. 그러나 일부 의사들은 출혈 위험도가 높은 시술(예: pneumatic dilatation, EUS with FNA, PEG 등)인 경우, 시술 전 7~10일간 아스피린의 투여를 하지 않도록 권고하기도 한다.⁶ 대부분의 NSAID의 경우 아스피린의 경우와 같고 반감기가 1주일 이내이다.

2. Thienopyridines

Thienopyridine 계열인 clopidogrel과 ticlopidine은 선택적으로 adenosine diphosphate와 P₂ 수용체의 결합을 억제함으로써 Gp IIb/IIIa 수용체를 억제하여 혈소판 응집을 억제한다. 혈소판 응집 억제 효과는 투여 3~5일 이후에 50% 전후의 효과를 보이며, 출혈 시간의 지연은 3~7일 후에 최고에 도달한다. 약제를 중단한 후 혈소판 기능은 3~5일 이후에 회복되지만 7~10일까지 회복이 느려질 수도 있다. 이 중 ticlopidine은 clopidogrel에 비해 심한 호중구 감소증, 혈전성 혈소판 감소성 자반 등의 심각한 부작용의 빈도가 높으므로 주의를 요한다.

Ticlopidine, clopidogrel과 같은 혈소판의 adenosine diphosphate receptor 길항체는 아스피린보다 출혈이 적다고 알려져 있다. CARRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) 연구에서 위장관 출혈은 아스피린에서의 0.7%에 비해 clopidogrel에서는 0.5%로 낮았다.⁷ 그러나 다른 연구에서 clopidogrel과 아스피린의 병합 요법군의 위장관 출혈 발생이 1.3%로 위약과 아스피린군의 0.7%보다 높았다.⁸ Ticlopidine이나 clopidogrel을 투여받는 환자에서 혈소판의 기능이 회복되는 데는 7일이 소요되므로 출혈 위험도가 높은 내시경 시술시에는 이점을 고려하여야 한다.

1) Ticlopidine이나 clopidogrel 복용 중 급성 위장관 출혈: Ticlopidine이나 clopidogrel을 중단한다(단, 출혈과 항응고 작용 중단에 따른 위험도에 대한 고려가 필요하다). 빠른 교정

이 필요하면 혈소판을 투여한다.

2) Ticlopidine이나 clopidogrel 복용 중 선택적 시술

(1) 출혈 위험도가 낮은 시술: 조절이 필요 없다.

(2) 출혈 위험도가 높은 내시경 시술: 시술 7~10일 전에 중단을 고려한다.

3. Dipyridamole

뇌졸중의 이차 예방을 위해 많이 사용되는 dipyridamole은 phosphodiesterase 억제제로 adenosine의 uptake 억제 기능을 가지며 항혈소판 기능은 상대적으로 약한 편이다.

Dipyridamole 단독 요법과 아스피린 병합요법 모두에서 출혈의 증가는 없었다.^{9,10} 그러므로 내시경 시술시 출혈의 과거력이 없는 경우는 조절이 필요 없으나 출혈위험이 높은 내시경 시술에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

4. Glycoprotein IIb/IIIa 수용체 억제제

Gp IIb/IIIa 수용체 억제제는 혈소판 응집의 가장 마지막 단계인 fibrinogen과 혈소판과의 결합을 억제하며, 주로 급성 심혈관계 질환에서 정주로 사용된다.

Abciximab, eptifibatide, tirofiban과 같은 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체 억제제는 한 연구에서 의미 있는 출혈증가를 보였으나 뇌출혈이나 사망은 없었다.¹¹ Abciximab의 작용 시간은 24시간이고 eptifibatide, tirofiban의 작용 시간은 4시간이다. GP IIb/IIIa 수용체 억제제 복용 중 급성 위장관 출혈 시는 투약을 중단한다. 중증의 출혈인 경우 혈소판이나 DDAVP를 투여한다.

항응고 치료를 받고 있는 환자에서의 내시경

1. Warfarin 투여 환자에서의 내시경

심부 정맥 혈전증과 같이 항응고 치료가 일시적인 경우 선택적 내시경 시술(elective endoscopy)은 항응고치료가 완료될 때까지 연기한다. 일반적으로 내시경 시술 전 비타민 K의 투여는 응고작용 시간이 늦고 항응고치료가 다시 시작되었을 때 항응고 작용이 늦어질 수 있으므로 혈전 색전증 발생이 우려되는 환자에서는 피해야 한다.

항응고 치료를 받고 있는 환자에서의 내시경 시술시 미국 소화기내시경학회의 권고안은 다음과 같다.¹²

1) 출혈 위험도가 낮은 시술: 항응고 치료방법의 조절은 필요 없으나, 선택적인 내시경 시술은 항응고 치료효과가 있는 동안 피하는 것이 좋다.

2) 저위험 집단에서의 출혈 위험도가 높은 내시경 시술: Warfarin은 시술 3~5일 전부터 중단해야 하며 시술 전 PT를 측정해야 한다. INR이 1.5이상인 경우 비타민 K 1 mg을 피하로 주사해야 하며 필요하면 신선냉동혈장을 시술 바로 직전에 투여할 수 있다. 또한 low molecular weight heparin (LMWH)

을 대용으로 사용할 수도 있다.

3) 고위험 집단에서의 출혈 위험도가 높은 내시경 시술: Warfarin을 시술 3~5일 전부터 중단한다. INR이 치료 효과 수준보다 낮아지면, 즉 INR이 2.0 이하면 heparin을 정맥 투여하기도 한다. Heparin의 투여는 시술 4~6시간 전에 중단하며 출혈이 없으면 시술 2~6시간 후에 재투여를 시작할 수 있다. Warfarin 투여 시 INR이 2.0에 도달하려면 3일이 걸린다. 그러므로 시술 후 출혈이 없으면 warfarin의 재투여는 시술 당일 저녁부터 시작한다. Heparin과 warfarin의 병용 투여는 4~5일간 혹은 INR이 목표 치료 수치에 도달할 때까지 2~3일간 시행한다. 하지만 유두 절개술을 시행한 경우 3일 내에 항응고 치료를 시도하면 중증 출혈의 위험도가 10~15%이므로 즉각적인 항응고제 투여는 출혈의 위험도보다 혈전색전증의 위험도가 더 높다고 판단되는 경우에만 고려해야 한다.

2. LMWH (low molecular weight heparin) 투여 환자에서의 내시경

LMWH은 혈전색전증과 심허혈질환의 예방과 치료를 위해 사용한다. 아직 내시경적 시술에 대한 효과와 안전성에 대한 전향적인 연구는 없으나 만성적인 항응고제 투여환자에서 시술 기간 동안의 “bridge anticoagulant therapy”로 INR이 2.0 이하일 때 LMWH의 사용이 보고되고 있다.¹³ LMWH은 통상적인 heparin에 비해 출혈의 위험이 적고 heparin에 상응하는 항혈전 효과를 갖고 있으며, 피하주사로 일정 용량을 검사없이 사용하므로 입원의 필요가 없고 비용 절감 효과도 있다는 장점이 있다. 그러나 임신부에서 기계인공판막에 혈전이 생긴 보고가 있어서 임신부에서는 사용할 수 없다.¹⁴ 또한 신장에서 대사되므로 신부전에서도 사용할 수 없다.

미국 소화기내시경학회의 권고안은 다음과 같다.

1) LMWH 투여복용 중 급성 위장관 출혈: 출혈과 투약 중단 시 야기될 혈전색전증의 위험도에 따라 결정한다.

2) 선택적 내시경

(1) 출혈 위험도가 낮은 시술: 조절이 필요없다.

(2) 출혈 위험도가 높은 시술: LMWH을 시술 8시간 전에 중단한다.

3) Warfarin 복용 환자의 선택적 내시경 시술시 “bridge therapy”가 필요한 경우

(1) 출혈 위험도가 낮은 시술: 조절이 필요 없다.

(2) 출혈 위험도가 높은 시술: Warfarin은 시술 3~5일 전에 중단하고 LMWH인 enoxaparin 1 mg/kg를 피하로 매 12시간 마다 투여한다. LMWH은 시술 8시간 전에 중단한다.

결론

항응고제와 항혈소판제제는 심혈관, 뇌혈관 혈전색전증과 정

맥 혈전색전증 등의 예방을 위해 투여하며 그 사용인구가 점차 늘고 있어 내시경 시술시 출혈 방지에 대한 정확한 가이드라인이 필요한 실정이다. 가장 많이 처방되는 아스피린의 경우 특수한 상황을 제외하고 중단을 필요로 하지 않으나, 출혈의 위험도가 클 것으로 예상되는 시술의 경우에는 개별적으로 접근해야 할 것이다. 특히, 혈액 응고장애를 가진 환자에서 내시경 시술 전,후의 처치는 임상적으로 다양한 상황을 고려해야 하므로 매우 복잡하다. 그러므로 예방적 혹은 치료적 목적으로 항혈소판제나 항응고제를 사용 중이라면 시술의 종류와 방법 및 환자의 기저 질환을 고려하여 출혈 위험도를 비교 평가한 후 신중히 결정하여야 하겠다.

참고문헌

1. 최석채, 김기훈. Managing anticoagulation and antiplatelet agents around endoscopic procedure. *대한소화기내시경학회지* 2007;35(suppl 1):328S-333S.
2. Kimchi NA, Broide E, Scapa E, Birkenfeld S. Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systemic review of the literature and recommendations. *Digestion* 2007;75:36-45.
3. Eisen GM, Baron TH, Dornitz DA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-779.
4. 김상균. Endoscopy in patients with anti-platelet agents. *대한 Helicobacter 및 상부위장관학회지* 2010;10(suppl 1):92S-94S.
5. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-462.
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med* 2001;344:495-500.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
8. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
9. Diener HC, Cunsha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
10. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119(suppl 1):39S-63S.
11. Horwitz PA, Berlin JA, Saver WH, et al. Bleeding risk of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in broad-based practice (results from the Society for Cardiac Angiography and Interventions Registry). *Am J Cardiol* 2003; 91: 803-836.
12. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: The management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005;61:189-194.
13. Turpie AG, Norris TM. Thromboprophylaxis in medical patients: the role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2004;92:3-12.
14. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003;163:694-698.