

출혈 소화성궤양 치료의 가이드라인

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 의과대학 내과학교실*, 제주대학교 의과대학 내과학교실[†],
건국대학교 의과대학 내과학교실[‡], 울산대학교 의과대학 내과학교실[§]

정일권 · 이동호* · 김흥업[†] · 성인경[‡] · 김진호[§] · 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 · 대한소화기학회

Guidelines of Treatment for Bleeding Peptic Ulcer Disease

**Il-Kwun Chung, M.D., Dong Ho Lee, M.D.*, Heung Up Kim, M.D.[†],
In Kyung Sung, M.D.[‡], Jin-Ho Kim, M.D.[§], Korean College of *Helicobacter*
and Upper Gastrointestinal Research, and Korean Association of Gastroenterology**

*Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan,
Seoul National University College of Medicine*, Seoul, Jeju National University School of Medicine[†], Jeju,
Konkuk University School of Medicine[‡], University of Ulsan College of Medicine[§], Seoul, Korea*

Peptic ulcer (PU) bleeding is the main cause of non-variceal gastrointestinal bleeding. Negative outcomes include re-bleeding and death, and many of the deaths are associated with decompensation of coexisting medical conditions precipitated by acute bleeding event. Accurate analysis of risk for clinical features can help physician to decide treatment modality. Endoscopy can detect bleeding stigmata and perform therapeutic hemostasis. Proton pump inhibitor (PPI) compared with placebo or H2RA reduces mortality following PU bleeding among patients with high-risk endoscopic findings, and reduces re-bleeding rates and surgical intervention. PPI treatment initiated prior to endoscopy in upper gastrointestinal (UGI) bleeding significantly reduces the proportion of patients with stigmata of recent hemorrhage (SRH) at index endoscopy but does not reduce mortality, re-bleeding or the need for surgery. The strategy of giving oral PPI before and after endoscopy, with endoscopic hemostasis for those with major SRH, is likely to be the most cost-effective. The treatment of *H. pylori* infection was found to be more effective than anti-secretory therapy in preventing recurrent bleeding from PU. *H. pylori* eradication alone and eradication followed by misoprostol (with switch to PPI, if misoprostol is not tolerated) are the two most cost-effective strategies to prevent ulcer bleeding among *H. pylori*-infected NSAID users, although the data cannot exclude PPIs also being cost-effective treatment. This review focuses specifically on the current treatment of patients with acute bleeding from a peptic ulcer. (**Korean J Gastroenterol 2009;54:298-308**)

Key Words: Peptic ulcer; Bleeding; Guideline

연락처: 김진호, 138-736, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과
Tel: (02) 3010-3185, Fax: (02) 476-0824
E-mail: jhkm@amc.seoul.kr

Correspondence to: Jin-Ho Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1, Pungnap
2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3185, Fax: +82-2-476-0824
E-mail: jhkm@amc.seoul.kr

서론

소화성궤양 출혈의 발생률 및 사망률은 크게 줄지 않았다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중간).

미국에서 급성 상부위장관 출혈로 입원하는 연간 비율은 인구 100,000명당 160명으로, 이는 한해 당 400,000건 이상으로 환산된다.¹ 상부위장관 출혈 예의 거의 대부분(80-90%)은 비정맥류 출혈이며, 이 중 가장 많은 병변이 위-십이지장 소화성궤양으로 설명된다.² 몇몇 연구 결과에서는 전 세계적으로 소화성궤양 출혈의 연간 발생 빈도가 감소했을 것으로 제시하고 있지만,³ 최근 다른 평가에서는 아스피린과 비스테로이드소염제 사용과 관련한 궤양 출혈 비율의 증가와 함께, 여전히 인구 100,000명당 60건의 발생률을 제시하고 있다.⁴ 더구나 소화성궤양은 노인들에서 주로 발생하며, 환자의 68%는 60세 이상이었고, 27%는 80세 이상이었다.⁵ 소화성궤양 출혈과 관련한 사망률은 5-10%로 높게 지속되었다.^{6,7} 미국에서 해마다 소화성궤양 출혈로 입원 치료를 위한 직접적인 의료비 평가금액은 20억 달러가 넘는다.⁸

상부위장관 출혈 중 소화성궤양이 입원하게 되는 가장 많은 원인 중의 하나인데 수십 년간 이 질환과 연관된 사망률이 별 차이가 없다는 것은 임상적으로 매우 중요한 사실이다. 그러나 우리나라에서 이러한 소화성궤양 출혈 치료의 가이드라인에 대해서 아직까지 학회 차원에서 정립된 바가 없는 실정이다.

실제로 진료 현장에서 소화성궤양 출혈을 진단하고 치료

하는 방향을 제시하고자 가이드라인을 제정하게 되었으며, 이를 위하여 국내외 연구 결과를 종합하였고 사안에 따라 근거 자료가 불충분한 경우 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회의 전문가들의 토론을 통해 권고안을 제시하였다. 이번 가이드라인의 증거 수준(level of evidence)과 권고 등급(grade of recommendation)은 2004년 발표된 The GRADE approach를 변형하여 사용하였다(Table 1, 2).⁹

1. 소화성궤양 출혈의 정의

소화성궤양이 원인으로 발생하는 출혈로 크게 다섯 가지 형태로 발현된다. 토혈, 흑색변, 혈변, 잠혈 소화관 출혈 및 마지막으로 혈액 손실이나 빈혈 증상이 경미한 현기증, 기절, 협심증, 호흡곤란 등의 증상으로 나타나는 형태로 구별될 수 있다.¹⁰

토혈을 일으킬 정도의 출혈은 대개 흑색변을 초래하지만, 흑색변을 보이는 환자의 절반 이하에서만 토혈 증상이 나타난다. 흑색변은 보통 식도, 위, 또는 십이지장으로부터의 출혈을 암시하나, 위장관 통과시간이 지연될 경우에는 공장, 회장, 심지어 상행결장의 병변도 흑색변의 원인이 될 수 있다. 약 60 mL 정도의 출혈이 있으면 한 차례의 검은색 변을 보게 되며, 이보다 더 많은 양의 급성 출혈이 있으면 7일 이상 흑색변을 보게 된다. 대변 색이 정상으로 돌아온 후에도 잠혈 반응 검사를 시행하면 1주 이상 양성반응을 보인다. 그러나 흑색변을 생성하기 위해서는 혈액이 대략 8시간 정도 장관 내에 머물러 있어야 하기 때문에 소화성궤양에 의한 대량 출혈도 역시 혈변을 초래할 수 있다.¹⁰

Table 1. Level of Evidence

1 높은 증거 수준	권고 사항을 강력히 지지하는 증거(level of evidence strongly in favor of recommendation)
2 중간 증거 수준	권고 사항을 지지하는 증거(level of evidence favors recommendation)
3 낮은 증거 수준	권고 사항에 대한 지지가 미약한 증거(level of evidence in favor of recommendation is equivocal)
4 매우 낮은 증거 수준	권고 사항을 지지하지 않는 증거(level of evidence does not favor recommendation)

Table 2. Grade of Recommendation

A 높은 권고 등급	다수의 출판된 무작위 배정 임상 연구 혹은 하나의 디자인이 좋은 메타 분석에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence for multiple published, well-controlled randomized trials or a well-designed systematic meta-analysis)
B 중간 권고 등급	적어도 하나의 출판된 무작위 배정 임상 연구 혹은 출판된 디자인이 좋은 코호트 혹은 환자-대조군 연구에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence from at least one quality-published randomized controlled trial or evidence from published, well-designed, cohort or matched case-control studies)
C 낮은 권고 등급	임상 경험이나 무작위 배정이 되지 않은 연구에 기초한 전문가들의 합의된 의견(consensus of authoritative expert opinions based on clinical evidence or from well designed, but uncontrolled or non-randomized clinical trials)
D 매우 낮은 권고 등급	일부 전문가들에 의하여 지지되는 의견

2. 소화성궤양 출혈의 역학

상부위장관 출혈의 가장 큰 원인은 소화성궤양에 의한 출혈이다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

상부위장관 출혈의 가장 많은 원인이 소화성궤양으로 약 50%에 달한다. Mallory-Weiss 증후군은 5-15% 정도이고 정맥류 출혈은 5-30%로 그 범위가 인구 분포에 따라 다양하다. 그 외 비스테로이드소염제나 알코올 등에 의한 출혈 위 병변이나 미란 위염, 미란 식도염 등이 원인이 된다(Table 3).¹¹ 헬리코박터에 의한 소화성궤양은 상부 소화관 출혈의 가장 흔한 원인이다.

3. 소화성궤양 출혈 환자 진단과 감별

1) 소화성궤양 출혈의 감별 진단

궤양성 질환을 암시하는 병력과 증상들이 유용한 실마리를 준다. 최근에 알코올과 소염제를 남용한 경우는 미란 위

염을 의심해야 한다. 또한 비스테로이드소염제 등을 최근 사용한 경우 위나 십이지장궤양 가능성도 고려하여야 한다. 음주력이 오랫동안 지속되었으면서 통증이 없는 토혈이 있는 경우 간질환과 연관된 식도 정맥류가 출혈의 원인일 가능성이 크다. 위장관 출혈의 선행병력이나 장관 질환의 가족력, 출혈 소인 등이 도움이 된다. 흉골하 통증이나 역류 증상이 장기적으로 계속되는 경우 역류 식도염과 연관된 질환을 생각하여야 한다. 구역질에 연이은 토혈은 Mallory-Weiss 증후군의 가능성을 암시해 준다. 공복 시 통증이나 제산제나 야간 통증이 있는 경우 십이지장궤양과 같은 소화성궤양을 의심하여야 한다. 전신질환, 화상, 최근에 발생한 외상 등은 미란 위염을 가져올 수 있다.¹²

진찰소견으로 맥박과 혈압의 기립 변화, 중심 정맥압의 임상 측정 그리고 혈액량 보충에 대해 평가하고 계속해서 기저 질환에 대한 실마리를 찾기 위하여 환자를 진찰하여야 한다. 거미혈관종, 여성형 남성유방, 고환위축, 황달, 복수, 그리고 간비장 비대와 같은 만성 간질환의 특징적인 소견은 식도나 위정맥류로부터 출혈을 야기하는 문맥 고혈압이 있음을 암시해 준다. 이 경우에도 약 반수에서는 정맥류 출혈 이외의 원인이 있을 수 있으므로 다른 질환 가능성을 염두에 두어야 한다. 상복부에 국한된 압통이 있는 경우는 미란 위염이나 위궤양을 의심해야 한다.¹²

Table 3. Causes of Upper Gastrointestinal Bleeding

Source of hemorrhage	Severity of hemorrhage	
	Mild-Moderate (n=246)	Severe (n=140)
Esophagus		
Esophagitis	12%	7%
Ulcer	2%	2%
Mallory-Weiss tear	5%	19%
Esophageal varices	5%	31%
Total esophagus	24%	59%
Stomach		
Gastric ulcer	15%	14%
Prepyloric ulcer	2%	4%
Pyloric channel ulcer	4%	2%
Gastric erosions	2%	0
Gastritis	7%	0
Varices	1%	2%
Portal-hypertensive gastropathy	2%	0
Gastric cancer	2%	0
Polyp	0	2%
Dieulafoy lesion	0	0
Total stomach	35%	24%
Duodenum		
Ulcer	30%	15%
Duodentitis	8%	0
Aortoenteric fistula	0	2%
Pancreatic pseudocyst	2%	0
Post-sphincterotomy	1%	0
Total duodenum	41%	17%
	100%	100%

2) 검사실 소견

초기 검사로는 혈색소, 헤모글로빈, 적혈구의 형태학적인 특징, 백혈구 수, 백혈구 백분율, 혈소판 수 등을 검사한다. 원발 또는 2차 응고장애를 배제하기 위해 프로트롬빈 시간, 부분 트롬보프라스틴 시간과 이외에 다른 응고 검사가 필요하다. 또한 쇼크가 보이는 환자에서는 신속하게 4-6 pint의 혈액을 공급할 준비를 하여야 한다. BUN의 증가 및 BUN/Cr 비의 증가는 상부위장관 출혈을 시사한다. 복부 방사선촬영은 천공 또는 허혈 장 질환이 의심되는 경우를 제외하고는 진단 평가에 별 도움이 되지 않는다. 검사실 혈액 검사는 초기 검사가 가치 있고 필수적이기는 하지만 출혈 임상 경과를 추적하는 데 있어 검사 자료를 반복하여 평가하는 것도 중요하다.

특히 심장 질환을 동반한 고령자는 적절한 산소 운반 능력을 유지하기 위해 빈맥이나 저혈압이 있거나 혈색소 수치가 10 g/dL 미만인 경우 산소 공급이나 농축 적혈구 같은 혈장 확장제 사용을 고려해야 한다.^{13,14} 응고 장애가 있고 적응증에 해당된다면 응고 장애를 교정해야 한다.¹⁵

3) 진단적인 접근

소화성궤양 출혈 환자에서 출혈 존재 여부 파악 및

치료 계획 수립을 위하여 경비위관 삽입이 도움된다(근거 수준: 중간, 권고 등급: 중간).

흑색변 혹은 토혈 또는 상부위장관 출혈이 의심되는 소견이 있을 때 위를 비우고 트라이츠 인대 상방의 출혈인지를 결정하기 위하여 경비위관을 삽입하여야 한다. 만약 처음 경비위관을 통해 흡인한 내용물이 깨끗하다라도 활동성의 십이지장 출혈과 같은 경우에는 경비위관을 통해 처음 흡인한 내용물이 깨끗할 수 있기 때문에 관을 수 시간 동안 삽입한 채로 관찰한다. 비-위관 삽입은 초기에 환자의 진단적인 접근에서 도움을 줄 수 있지만 논란 거리로 남아있다.¹⁶ 비-위관 흡인물에서 선혈의 존재는 부정적인 예후 징후로 응급 내시경 시술이 필요한 환자로 인식하는 데 유용할 수 있는 것으로 제안되어 왔다.^{16,17} 그러나, 흡인액에 혈액, 커피 가루 형태의 물질이 흡인되지 않았던 약 15%의 환자에서 내시경상 고위험 출혈 병변을 가진 것으로 밝혀졌기 때문에, 혈액성 혹은 커피 가루 형태의 물질이 흡인되지 않았다는 것으로 진행 및 재발 출혈을 명확하게 배제할 수 없다.¹⁶ 활동 출혈이 되는 시기에 흡인한 내용물에 혈액이 없다면 위나 십이지장에서 출혈이 아닌 것으로 판단하고 관을 제거하는 것이 합리적이다. 그러나 경비위관을 꽂고 있는 동안에 출혈의 증거가 없다고 해도 위나 십이지장으로부터의 출혈이 아니라고 단정할 수 없으므로 내시경 검사가 필요하다.

만약 선홍색 출혈이나 커피분말 양상의 흡인물이 나오면 생리식염수로 세척을 시작하여야 한다. 세척의 목적은 두 가지가 있는데, 출혈의 속도를 파악할 수 있고, 내시경 검사 전에 위장 내에 오래된 혈괴와 피를 제거해 주는 데 도움이 된다. 또한 위 내 작은 혈관 등을 수축시켜 지혈에도 도움이 된다.

큰 직경의 경구-위관을 사용한 위 세척은 내시경 검사에서 위 기저부의 시야 개선만 하는 것으로 보이며 내시경 치료 결과를 개선시킨다는 근거는 없다.¹⁸ Erythromycin 정맥 주사는 모틸린 수용체 항진 효과로 위 운동을 촉진시키고, 실질적으로 초기 내시경 시술 시 위 점막의 시야를 개선시켰지만, 내시경 진단이나 치료 결과를 개선시키지는 못하였다.¹⁹

4) 위험도 평가

소화성궤양 출혈 환자에 있어 위험도 평가는 재출혈률 및 사망률을 알 수 있는 지표로 이용된다. 따라서 환자의 입원 결정, 집중 치료 여부, 내시경 검사 시기 등을 결정하는 지표가 될 수 있다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

임상 양상으로 혈액동학적으로 불안정하거나, 구토물이나 대변에 선혈이 보이는 경우, 고령, 동반질환의 정도 등이 예후를 짐작하는 요인으로 거론되고 있으나 확실한 것은 내시경 소견에서 보이는 궤양의 활동 출혈소견 존재 여부가 가장 중요한 요인이라고 인정되고 있다.²⁰ 임상 위험도 평가를 통해 외래에서 치료할지 입원할지, 입원한다면 일반 병실에 입원할지 중환자실에 입원할지를 결정하게 하고, 응급 내시경을 할지 계획된 내시경 검사를 할지, 퇴원을 언제 할지 등의 다양한 임상 상황에서 판단의 기준을 정할 수 있다. 또한 재출혈률을 평가하고, 사망률의 위험성을 함께 평가하기 때문에 출혈 환자에 있어 위험도 평가는 매우 중요하다.

Blatchford score는 임상, 실험적인 변동성에 기반을 둔 실증된 위험-계층화 기준으로 상부위장관 출혈 환자에게 의학적인 처치가 필요한지 예측하는 데 사용되었다. 변수로서 혈색소 수치, 혈압, 맥박수의 변화 정도 및 흑색변, 간질환, 심장 질환 등의 존재 여부에 따라 점수화하여 0-23의 범위를 가지며, 숫자가 높을수록 위험도가 높음을 나타내는데, 재출혈 및 사망률의 위험도를 알 수 있게 하였다.²¹

Rockall score는 상부위장관 출혈에서 가장 널리 쓰는 위험-계층화 기준으로 수많은 의료 상황에서 입증되어 왔다.²² 임상적인 Rockall score (내시경을 시행하기 전의 score)는 제시된 당시의 임상 상황으로 연령, 쇼크 여부, 중한 연관 질환, 출혈 원인 질환에 근거해서 계산된다. 완전한 Rockall score는 임상 및 내시경 범주 양쪽을 이용해서 재출혈과 사망 위험을 예측한다. 범위는 0-11점으로 높은 score는 높은 위험도를 나타낸다. 일반적으로 2점 이하인 경우에는 위험성이 낮다고 하는데 5점 혹은 7점 이상인 경우는 재출혈과 사망 위험이 높다.

임상적인 Rockall score와 Blachfore score는 환자의 혈액역학적인 상황과 동반 질환의 범주를 포함한 일반적인 특징을 채택했기 때문에 상부위장관 출혈 증상을 보이는 환자에게 유용한 예후 측정 도구이며, 낮은 위험도를 가졌다고 간주되는 환자에서 응급 내시경의 요구를 낮출 수 있을 것이다.²³

내시경 소견으로 출혈 궤양의 형태가 분출성 혈관, 삼출 혈관, 비출혈 노출 혈관인 경우 내시경 치료가 필요하다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

출혈성 궤양의 내시경 소견은 Forrest 분류(Table 4)에 근거해서 재출혈 경향을 예측하는 데 이용할 수 있는데, 이는 IA-III로 범위를 가진다. IA-IIA까지는 고위험군으로 내시경 치료가 필요하며, IIB인 경우에는 치료 여부에 대해 논란이 있는 실정이다. 저위험군 병변은 grade IIC와 grade III로 내시경 지혈술이 필요 없다.^{8,24-26} 본 학회 설문 결과에서도

Table 4. Forrest Classification and Endoscopic Findings

Endoscopic findings	Forrest classification
Active bleeding	Ia (brisk bleeding)
	Ib (oozing)
Nonbleeding visible vessel	IIa (visible vessel)
Adherent clot	IIb (adherent clot)
Flat spot	IIc (flat pigmentation)
Clean base	III (clean base)

IA-IIA까지 내시경 치료하는 것이 합당하다는 의견이 95% 이상의 설문 결과를 보였다. 내시경 출혈 반흔의 진단에 있어서 관찰자 간의 일치도는 낮다.²⁷ 초기 내시경 치료를 할 때, 고위험 병변은 전체 환자의 약 1/3-1/2에서 관찰되며,² 궤양을 내시경으로 치료하지 않은 경우 재출혈 위험도는 22-55% 정도이다.^{8,24,26}

내시경 소견으로 궤양 내부의 출혈반의 종류 및 내시경 치료 성공 여부가 위험도 평가의 가장 중요한 인자이다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

위험도 평가에 있어 과거 임상 상황이 중요한 것으로 보고되고 있으나 최근에는 내시경 소견으로 출혈 궤양 양상이 더 중요한 인자임을 보고하고 있다.²⁸ 국내에서도 소화성궤양 출혈 환자의 진정한 위험성 평가를 위한 임상 인자와 내시경 인자를 점수화한 세분화된 지표 개발이 필요할 것으로 생각한다.

4. 소화성궤양 출혈의 치료

치료의 3가지 주요 목표는 혈액동학적인 순환의 안정성을 찾는 것, 출혈 정지, 재출혈의 방지이다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

위장관 출혈 환자에 대한 치료적 접근은 출혈의 위치, 범위 그리고 속도에 달려있다. 출혈 환자의 치료에서 첫 번째 고려해야 할 것은 혈관 내 혈액량과 혈액동학적인 안정성을 적절하게 유지하는 것이다. 병력 청취와 진찰을 시행하기 전에 생체징후를 확인하고, 혈액형과 혈액 교차실험을 위해 혈액 검사를 내보내야 하며, 식염수와 혈장 증량제를 대량 공급할 수 있는 구경이 큰 정맥로를 확보해야 한다. 쇼크가 있으면 중환자실로 입원하여 수혈과 응급적인 수액 공급 및 수혈을 해야 한다.¹²

1) 내시경 검사

급성 출혈 환자의 내시경 검사는 24시간 이내에 시행하는 것을 권장한다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중등

도).

소화성궤양 출혈 환자에서 상태가 안정되면 상부위장관 내시경 검사를 시행할 수 있는데 내시경 검사는 출혈의 원인을 알 수 있고, 재출혈 등 환자의 예후를 알 수 있으며, 또한 내시경 치료를 시행할 수 있다. 지속적인 상부위장관 출혈은 다른 관점에서 보아야 하며, 대부분의 임상자들은 출혈 부위와 원인을 찾고 치료 계획을 세우기 위해 상부위장관 내시경 검사를 즉시 시행하게 된다. 그러나 임상적으로 환자의 생체징후가 불안정한 경우 내시경 검사하는 것 자체만으로도 위험성이 있으므로 경험 있는 내시경 의사가 시술하는 것이 좋다.^{13,29-31}

조기 내시경 시술은 급성 상부위장관 출혈 환자 치료의 토대가 되고, 고위험군으로 분류된 환자군에서 수혈된 혈액량과 재원 일수 등 일부 치료 결과들을 개선할 수 있기 때문에 수 시간 이내에 전문적인 치료가 도움이 된다. 조기 내시경 시술은 저위험군 환자의 안전하고 신속한 퇴원 역시 가능하게 하고, 건강 관리 자원 사용을 줄일 수 있다.³⁰ 내시경 치료는 환자 도착 후 늦어도 72시간 이내에 시행되어야 하는데 이는 재출혈 위험이 가장 큰 기간이기 때문이다.³²

응급 내시경 검사의 기준은 생체 징후가 체위에 따라 변하는 경우나 쇼크가 있는 경우, 다발 수혈이 필요한 경우, hematocrit 수치가 30% 이하로 감소하는 경우, 정맥류 출혈이나 재발 출혈이 의심되는 경우, 수술이나 혈관 조영술을 시행하려 할 때나 또는 정맥류의 출혈이 의심되는 경우이다. 그러나 급성 심근 경색증, 심한 만성 폐색 폐질환(산소 포화도 90% 이하), 혈액동학적으로 불안정한 경우, 환자가 불안한 경우는 내시경 검사의 상대적 금기증으로, 치료 내시경이 반드시 필요한 경우에 국한하여 시행한다.

2) 입원치료의 기준

고위험군 환자에서는 입원 및 내시경 치료를 시행한다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

고위험군으로 분류된 환자는 입원해야 하며, 내시경 치료를 받아야 한다. 이후 환자들은 입원하여 관찰하는데, 일반적으로 최소 3일 이상의 입원 기간 중 첫 24시간 동안 집중 치료실로 입원시킬지 여부를 분류해야 한다. 내시경 검사에서 고위험 출혈반으로 진단된(활동 출혈 혹은 비출혈 혈관 노출 병변) 출혈 궤양을 가진 환자는 내시경 지혈 처치를 받아야 하며, 이는 재출혈률, 응급 수술의 필요성 및 사망률을 낮추는 것으로 보인다.³¹⁻³⁴

비정맥류, 급성 상부위장관 출혈 환자들의 상당 비율은 재출혈이나 사망 위험도가 낮다. 무작위 대조 및 후향 연구 결과에서 저위험군 환자들은 내시경 시술 이후 초기 내시경

Table 5. Proposed Criteria for Outpatient Management of Patient at Low Risk

1. Age, <60 yr
2. Absence of hemodynamic instability; resting tachycardia (pulse, >100 beats per minute), hypotension (systolic blood pressure, <100 mmHg), or postural changes (increase in pulse of >20 beats per minute or a drop in systolic blood pressure of >20 mm Hg on standing), or hemodynamic stability within 3 hours after initial evaluation
3. Absence of a severe coexisting illness (e.g., heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, hepatic cirrhosis, hematologic cancer, chronic renal failure, and cerebrovascular accident)
4. A hemoglobin level of more than 8 to 10 g per deciliter after adequate intravascular volume expansion and no need for blood transfusion
5. Normal coagulation studies
6. Onset of bleeding outside the hospital
7. Presence of a clean-base ulcer or no obvious endoscopic finding on early endoscopy (performed within 24 hours after presentation)
8. Adequate social support at home with the ability to return promptly to a hospital

시행결과에 따라 퇴원하여 귀가할 수 있다.³⁵⁻³⁹ 저위험군 환자 치료를 위한 선택적인 보존 치료 범주의 요약은 Table 5에 나타나있다.³⁶⁻⁴² 이 범주를 만족시키지 못하는 저위험군 환자들은 경과 관찰을 위해 입원해야 한다.

3) 내시경 치료 방법성

내시경 치료는 소화성궤양 출혈 환자의 재출혈률, 수술률 및 사망률을 감소시킨다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

내시경 지혈 방법에는 크게 주사제 치료(생리식염수, 혈관 수축제, 경화제, 조직 접착제 혹은 병합), 응고술(monopolar 혹은 bipolar electrocoagulation, heater probe 등의 접촉 방법 혹은 아르곤 플라즈마와 같은 비접촉 방식)과 내시경 클립과 같은 기계적인 지혈술로 구분된다. 모든 내시경 지혈법은 내시경 시술을 하지 않은 경우보다 나은 결과를 보였다.^{28,29} Epinephrine 국소 주입과 다른 내시경 치료법의 병용치료는 epinephrine 국소 주입 단독 치료^{28,43}에 비해 재출혈률, 수술의 필요도, 사망률을 더욱 감소시킨다.⁴⁴ Epinephrine 국소 주입 단독 요법은 약 20%의 재출혈이 보고되고 있어 단독 치료로는 권장되지 않으며 응고술이나 기계적인 지혈술을 시행하기 전에 내시경 시야의 확보에 도움이 될 수 있다.

내시경 병합 치료가 권장되지만 기계적인 치료법 혹은 열 접촉 치료법 단독에 비해 우위성은 확실치 않다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

내시경 병합 치료를 권고하지만,²⁸ 접촉 열치료 단독 시행에 비해 병합 치료가 가지는 우위성에는 의문이 제기되고 있다.⁴³ 혈전이 부착된 병변을 가진 고위험군 환자에서 혈전 제거 후 내시경 지혈술은 일부 메타분석에서 내과 치료에

비하여 재출혈률을 낮추지만 입원기간, 수술, 수혈량, 사망률 등은 차이가 없어 여전히 논란의 여지가 있다.^{30,45-48}

특히 내시경 클립을 이용한 기계적인 치료법은 유용한 방법이다.¹⁹ 내시경 클립의 정확한 역할은 완전히 규명되지는 않았으나, 최근의 데이터와 이전의 분석 결과는 클립 단독 치료가 열 치료 단독, 접촉 열치료와 주사제 치료 병합 요법, 그리고, 클립과 주사제 치료 병합 요법의 치료 결과와 비슷한 것으로 나타났다.^{32,45} 모든 치료 방법이 효과적이기 때문에 현재로서는 내시경을 하는 의사가 가장 편하게 사용할 수 있는 지혈법을 선택하는 것이 좋다.

다양한 임상, 내시경 요소들이 소화성궤양 출혈 환자의 내시경 치료 실패 예측 인자로 제시되어 왔다. 이러한 인자들로는 소화성궤양의 과거력, 이전 궤양 출혈, 내원 당시의 쇼크 증상, 내시경 검사에서 활동 출혈, 큰 궤양 병변(직경 >2 cm), 대 혈관(>2 mm) 출혈 및 위 소만에 위치하거나 십이지장 구부 상부 혹은 후부 궤양들이 있다.^{28,49}

조기 내시경 시술 이후 24시간 이내에 시행하는 예정된 2차 내시경 검사는 권장되지 않는다.^{29,31} 이러한 시술이 메타 분석 연구에서는 효과적으로 보일지라도^{50,51} 이것은 단지 재출혈의 제한적인 감소 결과만을 부여할 뿐이다. 또한, 대량의 산 억제 치료가 선행된 내과 치료를 할 때, 이러한 시술은 비용 대비 효과적이지 못할 수 있다.⁵² 본 학회 설문 결과에서도 내시경 치료 후 기본적으로 2차 내시경 검사를 시행하는 것보다, 재출혈 징후가 있을 때 2차 내시경을 시행하는 것이 합당하다는 의견이 더 높게 설문되었다. 반복 내시경 시술은 임상적으로 재출혈 징후가 있거나 초기 치료 중 지혈 효과에 대해서 불확실한 경우에만 고려하는 것이 좋겠다.

지속적인 궤양 출혈이나 재출혈의 증거가 있는 대부분의 환자에게 2번째 내시경 지혈 시도는 수술에 비해 효과적이고 합병증이 적어서 권장된다. 직경 2 cm가 넘는 궤양을 가졌거나 재출혈로 인한 저혈압을 겪은 환자는 2차 내시경 치

료의 예외가 되기도 한다. 그런 환자들은 반복적인 내시경 지혈술에 실패할 위험성이 증가할 수 있다.

4) 약물 치료

출혈성 소화성궤양 치료에 고용량 양성자 펌프 억제제(PPI) 치료는 임상적으로 재출혈률 및 사망률을 감소시킬 수 있다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

비정맥류성 상부위장관 출혈의 치료에 있어서 지난 10년간 약물 치료는 PPI를 통한 강력한 위산 분비 억제 치료에 초점이 맞춰져 왔다. 위산은 혈액 응고 과정에 손상을 주고, 혈소판 응집 와해를 촉진시키며, 섬유소 용해에 유리하게 작용한다.⁵³ 그러므로, 위산 분비를 억제하고 위 내 산도를 pH 6 이상으로 상승시키고, 그 수준으로 유지시키는 것은 혈액 응고 과정 안정화를 촉진시켜 재출혈 경향을 낮추게 된다. 그러나, 위 내 산도 pH 6 이상이라는 목표치는 이론적이며, 소화성궤양 출혈 치료 시 임상 효과면에서 신뢰할 만한 수치로 제시되지 못했다. 대부분의 임상 시험 결과는 PPI 고용량 주사에 이은 점적 주사 요법을 뒷받침하지만, 북 아메리카 지역의 최근 일부 연구들은 PPI를 고용량, 지속적인 점적 주사하는 경우에도 위 내 산도를 pH 6 이상으로 지속시키지 못할 수도 있다는 것을 보여준다.⁵⁴

소화성궤양 출혈 환자에서 H₂ 수용체 길항제 사용은 의미 있는 치료 결과의 개선을 가져오지 못했으며,⁵⁵ 이는 아마도 조기 약제 내성 때문일 것이다. 강력한 위산 억제제인 PPI는 약제 내성을 일으키지 않으며, 긍정적인 치료 결과를 보였다.⁵⁶ 최근의 메타 분석에서는 PPI 사용이 궤양의 재출혈 위험(odds ratio, 0.40; 95% CI 0.24-0.67), 응급 수술 필요도(odds ratio, 0.50; 95% CI 0.33-0.76) 및 사망 위험률(odds ratio, 0.53; 95% CI 0.31-0.91)을 감소시켰으며,⁵⁷ 이러한 결과는 임상에서 검증되었다.³ 그러나 사망률 감소는 먼저 내시경을 받은 고위험 출혈만 병변을 가진 환자군에서만 나타났으며, 이는 이러한 환자들에서 약물 치료가 내시경 지혈술에 종속되며, 내시경 치료를 대체할 만한 치료는 아니라는 사실을 뒷받침한다.^{34,58}

PPI 치료에서 투여 용량 결정이 중요하다. 3,800명 이상의 환자들이 등록된 16건의 무작위 대조 연구 결과 PPI 고용량 주사 후 지속적인 점적 주사를 하는 것은 고용량 투약 단독 주사보다 재출혈 위험이나 수술 필요도를 감소시키는 결과를 보였다.⁵⁹ 따라서, 적정 투약량에 대해 논란의 여지가 있지만, 내시경 지혈 후 PPI 고용량 투여 및 72시간 점적 주사 유지 요법을 추천하는 것은 타당하다.

내시경 시술 전 PPI 치료는 궤양의 출혈 고위험 내시경 소견을 줄일 수 있으나 재출혈률이나 사망률의 감소에는 효과가 없다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 중간).

내시경 시술 전 고용량 PPI 정맥 주사를 하는 것은 내시경 소견의 위험도가 낮게 판정될 수 있으나 치료 결과에 영향은 없어 보인다. 바꿔 말하면 고용량 PPI 치료를 받은 환자들은 위약을 투여한 환자들에 비해 고위험 출혈만 병변의 내시경 소견을 적게 보인다(odds ratio, 0.67; 95% CI, 0.54-0.84).⁶⁰ 따라서, 그런 환자들은 내시경 지혈술을 덜 필요로 한다(19.1% vs 28.4%, p=0.007).⁶¹ 이러한 PPI 투여에 의해서 내시경 치료를 불필요하게 하는 유용성이 있어, PPI 치료의 비용 대비 효과는 다소 논란 거리로 남아있다.^{62,63}

소화성궤양 출혈에서 고용량 경구 PPI 사용은 아시아인에서 재출혈 위험 감소(odds ratio, 0.24; 95% CI 0.16-0.36), 수술 필요성(odds ratio, 0.29; 95% CI 0.16-0.53) 및 사망 위험도 감소(odds ratio, 0.35; 95% CI, 0.16-0.74)를 이끌어내는 것으로 보인다.⁶⁴ 그러나 북미인이나 유럽인에게까지 이런 결과를 완벽히 적용할 수는 없는데, 이는 생리학, 약동학적 특성이나 헬리코박터 감염률 같은 차이가 있고, 이런 요소들은 주어진 용량의 PPI로 위산 억제 치료 시 아시아인 환자에게 유리하게 작용할 수 있다.⁶⁴

Somatostatin과 유도체인 octreotide 등의 약제는 소화성궤양 출혈 환자의 치료 약제이다(근거 수준: 낮음, 권고 등급: 매우 낮음).

Somatostatin과 유도체인 Octreotide는 위산과 펩신의 분비를 모두 억제하며, 반면에 위-십이지장 점막의 혈류도 감소시킨다. 그렇지만, 이런 약제들은 궤양 출혈 환자에게 관례적으로 권하지 않는데, 무작위 대조군 연구에서 단독 사용이나 H₂ 수용체 길항제와 병합 요법 모두 이에 기인한 치료적인 이득이 미미하거나 거의 없었기 때문이다.⁶⁵ 더구나, 이들 약제를 궤양 출혈에 대한 내시경 치료 후 부수적인 치료 약제로 사용하는 것을 강력히 지시해 줄 근거 자료도 없다.

5) 방사선 중재 치료

혈관 조영술과 경-카테터 색전술은 내시경으로 급성 출혈 부위를 찾지 못하거나 지혈되지 않는 환자에게 시도할 수 있는 비수술적인 치료 방법이다.

Gelform, polyvinyl alcohol, cyanoacrylic glue 같은 약제 및 코일이 출혈 병변의 색전술에 이용된다.⁶⁶ 초기 시술 성공률은 52-94%이며, 반복적인 색전술이 요구되는 재출혈 환자는 약 10% 정도다.⁶⁷ 일부 연구에서, 장 허혈, 이차 십이지장 폐

쇄종과 위, 간, 비장 경색 등 흔치 않은 합병증이 보고되고 있으나,⁶⁷ 성공적인 경-카테터 색전술은 사망률의 유의한 감소를 보였다.⁶⁶ 대부분의 기관에서 방사선 중재 기술은 내시경 치료에 실패한, 특히 수술에 고위험인 환자의 치료를 위해 이차적으로 선택된다. 후향 분석 연구에서 색전술을 시행 받은 환자군이 더 나이가 많고, 심장 질환의 유병률이 높았음에도 불구하고, 색전술과 수술 간에 재출혈 빈도(29.0% vs. 23.1%), 추가 수술 요구(16.1% vs. 30.8%)와 사망률(25.8% vs. 20.5%)에서 의미 있는 차이는 없었다.⁶⁸ 방사선 색전술이 질환을 영구적으로 치료하는 방법은 아니지만, 보다 명확한 치료 전까지 환자상태를 유지하는 데 도움이 된다.⁶⁹

6) 수술 치료

응급 수술의 목적은 질환의 완치라기보다는 내시경 치료가 불가능하거나 실패했을 때 출혈을 멈추는 것이다. 최근 미주 신경 절제술, drainage with vagotomy 및 위 절제술을 비교한 코호트 분석 연구는 각 기술이 동등한 치료 결과를 보인다고 제시했다.⁷⁰ 수술은 내과 치료로 조절되지 않거나 재발 혹은 악화되는 출혈 환자의 치료에서 안전하고 유용한 치료 방법으로 남아있다.⁷¹

7) 헬리코박터 제균 치료

헬리코박터 제균 요법은 치료 후 소화성궤양 출혈의 재발을 감소시킨다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

출혈 소화성궤양 환자 중 헬리코박터 감염이 확인된 경우 제균 요법의 시행은 소화성궤양 출혈의 재발을 낮출 수 있다고 보고되고 있는데, 헬리코박터 제균은 소화성궤양 출혈의 재발을 예방하며, 다른 위험 인자 등의 배제보다 가장 중요한 소화성궤양 출혈 예방 효과를 갖는다. 헬리코박터 제균 후 소화성궤양 출혈 예방을 위한 지속적인 항분비 약제는 필요 없다고 한다. 그러나 지속적인 비스테로이드소염제 등의 사용은 헬리코박터를 제균했을지라도, 소화성궤양 출혈 재발이 가능할 수 있으므로 PPI 약제를 병행 치료하거나, Cox-2 선택억제제인 비스테로이드소염제 등으로 대체하여야 한다.

소화성궤양 출혈 환자에서는 PPI 치료가 선행되고 있는 경우가 많아 헬리코박터 감염 확인을 위한 검사의 민감도를 낮추어 위 음성으로 판정될 수 있으며, 조직 검사가 PPI 치료에 영향을 받지 않는 신뢰할 수 있는 검사법이다. 제균 요법은 환자 상태가 임상적으로 안정된 후 시행되는 것이 일반적인 견해이나, 그 치료 시기에 대해서는 다소 논란이 있다. 본 학회 설문조사에 의하면 퇴원 후 첫 번째 내원하였을 때 제균 요법을 하는 것이 가장 높게 설문되었다.

결 론

소화성궤양 출혈은 응급실 내원 환자의 가장 많은 부분을 차지하는 질환으로 환자가 내원 시 혈액동학적인 상황 및 원인을 재빨리 평가하며, 위험도를 함께 평가하여 치료의 원칙과 순서를 정한다. 내과 치료로서 수액 공급 및 지혈제 공급이 필요하다. 소화성궤양 치료에 있어 PPI 치료는 내시경 기술 전에 투여하여 내시경 출혈 고위험 조건을 줄이면 내시경 기술 후 지속적인 투여로서 현저한 재출혈 및 사망률 감소를 보이는 가장 중요한 필수 약제이다. 내시경 검사는 임상적인 위험인자 평가와 아울러서 출혈의 고위험 인자를 구별하여 지혈 치료 여부를 결정하며, 입원 혹은 외래 치료 여부를 결정하는 등 소화성궤양 출혈 환자 치료에 가장 중요한 기술이다. 대부분의 소화성궤양 출혈은 내과적으로 완치되며, 드물게 방사선 중재술이나 수술이 필요한 경우가 있을 수 있다.

참고문헌

- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of non-steroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540-2549.
- Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-1246.
- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:945-953.
- Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:914-920.
- Lim CH, Vani D, Shah SG, Everett SM, Rembacken BJ. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2006;38:581-585.
- Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1459-1466.
- Viviane A, Alan BN. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health* 2008;11:1-3.

8. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727.
9. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-1494.
10. John P Cello. Gastrointestinal hemorrhage and occult gastrointestinal bleeding. *Cecil textbook*, 21st edition 653-658.
11. Loren Laine. Gastrointestinal bleeding. *Harrison textbook* 15th edition 252-254.
12. Cho JY, Chung IK. Gastrointestinal bleeding. *Korean J Int Med* 2007;73:573-583.
13. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002;51(suppl 4):iv1-iv6.
14. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
15. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004;99:619-622.
16. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:172-178.
17. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, Cook EF, Lee TH. Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1998;93:336-340.
18. Lee SD, Kearney DJ. A randomized controlled trial of gastric lavage prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:861-865.
19. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1211-1215.
20. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-413.
21. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-1321.
22. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-321.
23. Romagnuolo J, Barkun AN, Enns R, Armstrong D, Gregor J. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2007;167:265-270.
24. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-397.
25. Consensus conference: therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *JAMA* 1989;262:1369-1372.
26. Freeman ML, Cass OW, Peine CJ, Onstad GR. The non-bleeding visible vessel versus the sentinel clot: natural history and risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc* 1993;39:359-366.
27. Lau JY, Sung JJ, Chan AC, et al. Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an interobserver agreement study among international experts. *Gastrointest Endosc* 1997;46:33-36.
28. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001;33:969-975.
29. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-857.
30. Adler DG, Leighton JA, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60:497-504.
31. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1393-1404.
32. Lau JY, Chung SC, Leung JW, Lo KK, Yung MY, Li AK. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998;30:513-518.
33. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-148.
34. Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2007;66:343-354.
35. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 1997;278:2151-2156.
36. Lai KC, Hui WM, Wong BC, Ching CK, Lam SK. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1997;45:26-30.
37. Moreno P, Jaurrieta E, Aranda H, et al. Efficacy and safety of an early discharge protocol in low-risk patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 1998;105:176-181.
38. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based

- trriage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:755-761.
39. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.
 40. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage: National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet* 1996;347:1138-1140.
 41. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:219-222.
 42. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1-8.
 43. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-289.
 44. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-450.
 45. Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:13-18.
 46. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003;139:237-243.
 47. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-862.
 48. Laine L. Systematic review of endoscopic therapy for ulcers with clots: can a meta-analysis be misleading? *Gastroenterology* 2005;129:2127-2128.
 49. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-1373.
 50. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:62-67.
 51. Chiu PW-Y, Lau T-S, Kwong K-H, Suen DT-K, Kwok SP-Y. Impact of programmed second endoscopy with appropriate re-treatment on peptic ulcer re-bleeding: a systematic review. *Ann Coll Surg Hong Kong* 2003;7:106-115.
 52. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:86-97.
 53. Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1565-1584.
 54. Metz DC, Am F, Hunt B, Vakily M, Kukulka MJ, Samra N. Lansoprazole regimens that sustain intragastric pH >6.0: an evaluation of intermittent oral and continuous intravenous infusion dosages. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:985-995.
 55. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1137-1142.
 56. Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-316.
 57. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-686.
 58. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, Comer GM. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1991-1999.
 59. Morgan D. Intravenous proton pump inhibitors in the critical care setting. *Crit Care Med* 2002;30(6 suppl):S369-S372.
 60. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis G, Howden C, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005415.
 61. Lau JY, Leung WK, Wu JCY, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631-1640.
 62. Al-Sabah S, Barkun AN, Herba K, et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:418-

- 425.
63. Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion prior to endoscopy for patients presenting with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:1056-1063.
64. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia - a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1055-1061.
65. Arabi Y, Al Knawy B, Barkun AN, Bardou M. Pro/con debate: octreotide has an important role in the treatment of gastrointestinal bleeding of unknown origin? *Crit Care* 2006; 10:218.
66. Lau JYW, Sung JJY, Lam Y, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-756.
67. Kim SK, Duddalwar V. Failed endoscopic therapy and the interventional radiologist: non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Tech Gastrointest Endosc* 2005;7:148-155.
68. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg* 2002;168:384-390.
69. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:447-450.
70. de la Fuente SG, Khuri SF, Schiffner T, Henderson WG, Mantyh CR, Pappas TN. Comparative analysis of vagotomy and drainage versus vagotomy and resection procedures for bleeding peptic ulcer disease: results of 907 patients from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program database. *J Am Coll Surg* 2006;202: 78-86.
71. Imhof M, Ohmann C, Roher HD, Glutig H. Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients - results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387:327-336.