

간경변증 환자에서 식도 정맥류의 발생과 악화의 예측인자

한양대학교 의과대학 내과학교실, 평택대학교 정보통계학교실²

김정미 · 이민호 · 윤영섭 · 배중호
문 원 · 전대원 · 유영조 · 최호순 · 광민정²

=Abstract=

Predictive factors of development and progression of esophageal varices in patients with liver cirrhosis

Jung Mi Kim, M.D., Min Ho Lee, M.D., Yeong Seop Yun, M.D.,
Joong Ho Bae, M.D., Won Moon, M.D., Dae Won Jun, M.D.,
Young Jo Yew, M.D., Ho Soon Choi, M.D. and Min Jung Kwak, Ph.D.²

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea;
Department of Computer Science and Statistics, Pyongtaek University², Seoul, Korea

Background : Recent guidelines recommend that all cirrhotics undergo screening upper endoscopy to identify risk patients for bleeding from varices. The aim of this study was to determine whether clinical and laboratory variables were predictive of the occurrence and progression of esophageal varices.

Methods : This is a retrospective analysis of cirrhotics who had a screening upper endoscopy during 10 years after liver biopsy. Fifty-eight patients were recruited. Univariate/multivariate analysis was used to evaluate associations between the development and progression of esophageal varices and patients characteristics including platelet count, liver chemistry value, prothrombin time, shunt index(heart to liver uptake ratio) through transrectal TI-201 liver scan, probability(P)-value ($Y=3.3431-0.8160 \times \text{ALT/AST ratio}-0.0343 \times \text{prothrombin time}+2.6963 \times \text{shunt index}$, $P=e^Y/(e^Y+1)$), ascites, splenomegaly, hepatic encephalopathy.

Results : There were 36 patients without esophageal varices or with stable varices during 10 years and 22 patients with new developed esophageal varices or progressive varices during 10 years as determined by upper endoscopy. On multivariate analysis, patients with a probability(P)-value of ≥ 0.647 and a platelet count of $\leq 100,500/\text{mm}^3$ had a risk of the development and progression of esophageal varices.

Conclusions : Non-endoscopic predictors (probability(P)-value and platelet count) could be used to stratify patients with cirrhosis for the risk of the development and progression of esophageal varices and such stratification could be used to improve the effectiveness of screening upper endoscopy for esophageal varices.(Korean J Med 70:378-385, 2006)

Key Words : Esophageal varices, Predictive factors, Platelet count, Probability(P)-value

-
- 접수 : 2005년 3월 3일
 - 통과 : 2005년 9월 9일
 - 교신저자 : 이민호, 서울시 성동구 행당동 산 17, 한양대학교 소화기내과(133-792)
E-mail : minho@hanyang.ac.kr

서 론

간경변증은 병리조직학적으로 간조직 실질의 위축과 미만성 섬유화, 불규칙한 재생 결절의 형성, 간조직 괴사와 재생 등이 동반되는 질환으로, 구조적 변화에 국한된 용어이다. 각종 바이러스, 알코올, 약물, 대사이상, 지속적인 담즙 울체, 간정맥의 폐쇄, 간독성 물질 등이 원인으로 알려져 있으며, 임상양상은 합병증에 의하여 다양한 형태로 나타난다^{1, 2)}.

식도 정맥류 출혈은 간경변증의 중요한 합병증으로, 첫 출혈 시에 50%의 높은 사망률을 보였으나 최근 20년간의 약물 및 내시경 치료의 발달로 20~30%까지 사망률 감소를 얻었으며 치료 성공률은 90%에 이른다. 하지만 여전히 첫 식도 정맥류 출혈의 사망률은 높은 수치이며, 지혈이 되었더라도 적극적인 예방 치료를 받지 않은 환자의 약 60%, 치료 받은 환자의 20%에서 재출혈이 발생하고 이는 예후가 매우 불량하여 간경변증 환자의 주요 사망 요인이다^{3, 4)}.

식도 정맥류의 예방을 위한 약물 치료로서 현재 비선택적 베타 차단제의 효과가 입증되어 사용되고 있으며⁵⁻⁸⁾, 그 외 새로운 약물로 isosorbide-5-mononitrate가 베타 차단제와 병합요법 및 단독요법으로 효과가 있다는 보고가 있다^{9, 10)}. 한편 내시경적 경화요법 및 결찰요법은 재출혈의 위험을 50% 이상 감소시키며, 비선택적 베타 차단제의 사용이 금기이거나 식도 정맥류의 고위험군에서 출혈을 예방할 수 있다. 하지만 현재까지는 대부분 출혈의 일차 예방으로 내시경적 결찰요법을 추천하지 않으며, 비선택적 베타 차단제 사용이 식도 정맥류의 일차 예방이 가능하고 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다¹¹⁻¹³⁾.

현재 모든 간경변증 환자에게는 식도 정맥류의 진단과 정맥류 출혈의 위험도를 평가하기 위해 정기적인 내시경 검사가 권유되고 있다¹⁴⁾. 그러나 상부 위장관 내시경 검사는 환자가 힘들고, 수면 유도 후 시행하는 내시경은 현실적으로 간경변증 환자에게 위험부담을 안고 있는 것이 분명하다. 또한 간경변증 환자에서 상부 내시경 검사를 얼마나 자주 시행할 것인가에 대해 지침이 없다. 이러한 문제로 식도 정맥류의 발생 여부 및 악화를 판단하기 위해 모든 간경변증 환자에서 상부 위장관 내시경을 하기 전에 환자의 임상양상 및 검사실 소견 등 비내시경적 방법들을 이용하여 내시경 시행의 적응 기준을 알아보는 것은 임상적인 측면에서 도움이 될 수 있다.

이에 본 연구는 간조직 생검으로 확진된 Child-Pugh 분류 A군의 간경변증 환자들을 대상으로 확진된 이후 10년까지 추적관찰을 통해 식도 정맥류와 연관이 있을 것으로 추측되는 임상양상과 각종 검사실 소견, 구조적인 변화를 간접적으로 측정할 수 있는 경직장 T1-201 간스캔을 통한 단락지수(심장/간 방사능 활동도 비), 간세포의 염증 정도, 구조적 변화 및 기능 모두를 포함하는 종합적인 평가법인 probability(P)값($Y=3.3431-0.8160 \times ALT/AST$ 비율 $-0.0343 \times$ 프로트롬빈 시간 $+2.6963 \times$ 단락지수, $P=e^y/(e^y+1)$)¹⁵⁾과의 비교 분석을 통해 비내시경적 요소가 식도 정맥류의 발생 여부와 악화 및 출혈을 예측하는 인자로 신뢰할 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1990년 1월부터 1999년 12월까지 소화기내과에 입원하여 간조직 생검으로 확진된 Child-Pugh 분류 A군 간경변증 환자 58명을 대상으로 하였으며 추적기간동안 한약 등의 약물 복용력과 음주력이 있는 환자는 제외하였다.

2. 연구 방법

간조직 생검으로 확진된 Child-Pugh 분류 A군 간경변증 환자들의 내시경 소견에서 간조직 생검 당시부터 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 발생하지 않았거나 식도 정맥류가 생검 당시에는 있었으나 악화되지 않고 유지된 그룹 (I)과 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 새롭게 발생하였거나 식도 정맥류가 악화된 그룹 (II)로 나누어 관찰하였다. 이들 그룹 각각에 대한 임상양상(복수, 비장 비대, 간성 뇌증) 및 나이, 혈소판수, ALT/AST 비율, 알칼리 인산효소, 감마-글루타밀 전이효소, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, 프로트롬빈 시간, 경직장 T1-201 간스캔을 통한 단락 지수(심장/간 방사능 활동도 비)와 probability(P)값($Y=3.3431-0.8160 \times ALT/AST$ 비율 $-0.0343 \times$ 프로트롬빈 시간 $+2.6963 \times$ 단락지수, $P=e^y/(e^y+1)$)¹⁷⁾을 간조직 생검 당시의 성적을 중심으로 비교 분석하였다.

1) 내시경 검사

내시경 검사는 모두 일반적인 내시경 검사방법에 준

하였으며 전방 직시형 상부 위장관 내시경인 XQ 또는 Xseries 230, 240 (Olympus, Japan)을 사용하였고, 사진 촬영은 Olympus-camera SCV-II를 사용하였다. 내시경 소견은 1979년 일본 문맥압 항진 연구회에 의한 서술 방식¹⁶⁾에 따라 기술되었으며, Sesoko의 식도 정맥류 분류 방법¹⁷⁾에 따라 식도 정맥류의 정도를 경도, 중등도, 고도로 분류하였다. 즉, 경도는 식도 하단부에 정맥의 노장과 사행이 뚜렷이 나타나서 추벽양의 용기가 생긴 것이고, 중등도는 추벽양 용기가 더욱 현저하여 그 일부가 반구상 내지 결절상으로 보이는 것으로서 범위가 제2협착부 이하인 것이고, 고도는 추벽양 용기의 거의 대부분이 결절상으로 되고 식도 전장에 걸쳐 정맥류가 나타난 것이다. 이와 같은 식도 정맥류의 내시경 소견에 따라 식도 정맥류 유무와 유지 및 악화로 분류하였다.

2) 경직장 TI-201 간스캔

환자는 검사 전날 밤부터 금식하고 검사 당일 오전에 공복 상태에서 검사의 정확도를 높이기 위해 YAL solution으로 관장하여 잔여변을 보게 한 후 넬라톤 도관을 항문에서부터 10~15 cm 상방까지 삽입한 뒤 TI-201 20 MBq (0.5 mCi) 20 cc를 주입하였다. 20분 경과 후에 간과 심장 부위의 방사능을 동위원소 측정기(Siemens orbiter 7,500, Germany)로 측정하고 심장/간의 동위원소 활성화도 비율을 구하였다. 이 값은 간문맥-체 순환 단락 정도를 간접적으로 알 수 있는 지표로서 단락지수(shunt index)로 하였다(정상인의 평균치, 0.24 ± 0.07)¹⁸⁻²⁰⁾.

3) 혈청 생화학 검사 및 혈액 검사

간조직 생검 당시에 공복시 혈청 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, ALT/AST 비율, 프로트롬빈 시간, 알칼리 인산효소, 감마-글루타밀 전이효소 및 혈소판수를 측정하였다.

4) 임상양상과 Child-Pugh 분류

간조직 생검 당시에 복수, 비장 비대, 간성 뇌증 등 임상양상들의 유무를 파악하였으며 모든 환자에서 간조직 생검 당시 Child-Pugh 분류 A군이었다.

5) 통계 분석

통계 분석을 위해 식도 정맥류가 발생하지 않았거나 유지된 군과 식도 정맥류가 발생하였거나 악화된 군을

각각 종속변수로 삼았으며 임상양상(복수, 비장 비대, 간성 뇌증) 및 나이, 혈소판수, ALT/AST 비율, 알칼리 인산효소, 감마-글루타밀 전이효소, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, 프로트롬빈 시간, 단락지수, probability(P)값을 독립변수로 정하였다. 두 그룹간의 비교는 *t*-test를 통해 유의성을 알아보았으나 독립변수들이 정규 분포를 따르지 않아 연속형 변수와의 유의성은 Wilcoxon rank sum test, 범주형 변수와의 유의성은 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 유의성이 나타난 여러 인자들을 사용하여 식도 정맥류 발생과 악화를 예측하는데 중요한 변수를 선택하고 연관성을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 로지스틱 회귀분석의 결과로 선택된 중요한 예측인자들을 대상으로 식도 정맥류의 발생과 악화를 진단하는데 적절한 cut-off 값을 찾기 위해 ROC (receiver operating characteristic) curve를 사용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

간조직 생검으로 확진된 Child-Pugh 분류 A군 간경변증 환자 58명의 내시경 검사 소견에서 간조직 생검 당시부터 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 발생하지 않았거나 식도 정맥류가 생검 당시에는 있었으나 악화되지 않고 유지된 그룹 (I)과 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 새롭게 발생하였거나 식도 정맥류가 악화된 그룹 (II)으로 나누어 관찰하였다. 각 그룹의 평균나이는 각각 48.92 ± 9.42 , 54.82 ± 8.90 세였으며, 성별은 그룹 (I)에서는 남성 25명, 여성 11명이었으며 그룹 (II)에서는 남성 16명, 여성 6명이었다. 원인은 모든 환자에서 B형 간염이었다(표 1).

2. 각 그룹의 간조직 생검 당시의 임상양상 및 검사실 소견과 그룹 간의 차이

각 그룹간의 임상양상 및 검사실 소견들 가운데 어떤 인자들이 그룹 (I)과 그룹 (II)에서 차이를 보이는지 비교하고자 하였다. 연속형 변수의 경우 정규성을 만족하지 않아 비모수 방법인 Wilcoxon rank sum test를 사용하고 범주형 변수의 경우 Fisher's exact test로 분석하였다. 그 결과로 나이, 혈소판수, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, 알칼리 인산효소, 프로트롬빈 시간, 단락지수,

Table 1. Comparison of laboratory data (A) and significant clinical characteristics (B) of two groups.

(A)

	Group I (N=36)	Group II (N=22)	p-value
Age (yr)	48.9±9.4	54.8±8.9	0.035
Platelet (/mm ³)	152,860±65,864	104,770±17,500	0.01
Albumin (g/L)	4.6±0.5	4.2±0.3	0.025
Cholesterol (mg/dL)	170.4±32.9	152.6±29.1	0.03
Alkaline phosphatase (IU/L)	84±26.4	99.2±28	0.019
Gamma-glutamyl transferase (IU/L)	52.3±47.9	77.5±116.8	0.269
Bilirubin (mg/dL)	0.9±0.4	1.2±0.5	0.008
ALT/AST ratio	0.9±0.4	0.8±0.4	0.084
Prothrombin time (%)	85.8±12	78.6±10.3	0.034
Shunt index	0.27±0.2	0.48±0.3	0.002
Probability(P)-value	0.57±0.2	0.75±0.2	0.01

(B)

	Group I (N=36)	Group II (N=22)	p-value
Ascites	1	0	1.00
Splenomegaly	12	15	0.015
Hepatic encephalopathy	0	0	

Group I : patients without esophageal varices and with stable esophageal varices during 10 years after liver biopsy
 Group II : patients with new developed esophageal varices and progressive esophageal varices during 10 years after liver biopsy

Statistical methods : (A) Wilcoxon rank sum test (B) Fisher's exact test

probability(P)값들이 두 그룹간의 서로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (표 1A). 범주형 변수에서는 비장 비대만이 유의하게 차이가 있었다 (표 1B).

이 결과는 두 그룹을 다시 식도 정맥류가 처음부터 있었으나 변화되지 않고 그대로 유지된 환자 3명을 제외하고 10년 동안 식도 정맥류가 발생하지 않은 환자 33명만을 그룹 (I), 식도 정맥류가 처음부터 있었고, 악화된 환자 8명을 제외하고 10년 동안 식도 정맥류가 새롭게 발생한 환자 14명을 그룹 (II)으로 나누어 분석하여도 비슷한 양상을 보였다.

3. 로지스틱 회귀분석과 cut-off 값 선정

앞의 검정 결과에서 두 그룹간의 유의성이 나타난 나이, 혈소판수, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, 알칼리 인산효소, 프로트롬빈 시간, 단락지수, probability(P)값, 비장 비대들을 변수로 식도 정맥류와의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 logistic regression을 시행한 결과 혈소판과 probability(P)값이 중요한 변수로 선택되었다.

중요한 변수 선택 결과인 혈소판과 probability(P)값 각각만을 사용하여 logistic regression과 ROC (receiver operating characteristic) curve를 이용하여 식도 정맥류의 발생과 악화를 예측하는 최적의 민감도와 특이도를 가지는 각각의 값을 구하였다 (표 2A, 2B).

Probability(P)값의 cut-off값은 0.647로 민감도 81.8%, 특이도 61.1%였으며, 혈소판수는 100,500/mm³로 민감도 71.4%, 특이도 84.8%였다.

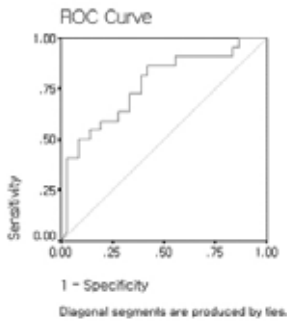
고 찰

간문맥 고혈압과 간기능 장애는 간경변증의 흔한 합병증이다. 간문맥 고혈압의 결과로 측부 순환이 발달되어 치명적인 식도 정맥류가 빈번히 발생한다. 식도 정맥류는 간경변증 환자에서 주요한 사망 원인이며 첫 출혈 시에도 높은 사망률을 보이기 때문에 상부 위장관 내시경을 통해 식도 정맥류를 초기에 선별하여 적절한 약물로 예방하여 출혈의 빈도를 줄여야 한다¹⁴⁾. 하지만 상부 위장관 내시경은 침습적이며 환자가 몹시 불편해 할 수

Table 2. Logistic regression analysis and ROC (receiver operating characteristic) curve for prediction of esophageal varices.

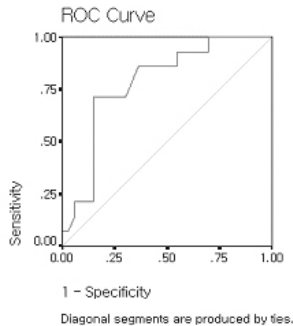
(A) Logistic regression and ROC curve for prediction of esophageal varices with only probability(P)-value

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
p-value	6.116	1.947	9.870	1	.002	453.208
Constant	-4.571	1.373	11.084	1	.001	.010



(B) Logistic regression and ROC curve for prediction of esophageal varices with only platelet count.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Platelet	-.022	.009	5.838	1	.016	.978
Constant	1.970	1.130	3.039	1	.081	7.168



있다. 이러한 이유로 과거 몇 년 동안 간경변증 환자들에서 식도 정맥류의 발생과 악화를 예측할 수 있는 비침습적 검사방법에 대해 연구되어 왔다^{16, 24, 26-27}. 본 연구에서는 간조직 생검으로 확진된 Child-Pugh 분류 A군 간경변증 환자 58명을 대상으로 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 발생하지 않았거나 유지된 그룹과 식도 정맥류가 발생하였거나 악화된 그룹 간에 유의하

게 차이를 보인 변수는 나이, 비장 비대, 혈소판수, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, 알칼리 인산효소, 프로트롬빈 시간, 단락지수, probability(P)값이었으며, 두 그룹간에 유의한 차이를 보이는 변수를 대상으로 식도 정맥류와의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 logistic regression을 시행하여, 식도 정맥류의 발생과 악화의 독립적인 예측 인자로 probability(P)값과 혈소판수가 가장 중요한 변수로 선택되었다.

Probability(P)값은 만성 간질환에 있어서 간의 염증 정도, 구조적 변화 및 기능적 변화의 세 가지 측면을 모두 종합하여 평가할 수 있는 객관적이고 비침습적인 방법을 알아 보고자 이미 연구를 시행하여 산출해 낸 값이다^{15, 21}. 이전 연구에서 저자들은 만성 활동성 간염에서 간경변증으로의 진행을 예측할 수 있는 가장 의미있는 변수들을 찾기 위해 간조직 생검으로 진단된 만성 활동성 간염 환자군과 간경변증 환자군의 비침습적 검사 성적들을 다중 회귀분석을 통해 AST/ALT 비율, 단락지수, 프로트롬빈 시간이 가장 의미있는 변수임을 밝혀냈고, 그 세 가지 변수를 이용한 총체적인 평가를 위해 다음과 같은 공식을 얻어낼 수 있었다. $Y = 3.3431 - 0.8160 \times \text{ALT/AST} \text{ 비율} - 0.0343 \times \text{프로트롬빈 시간} + 2.6963 \times \text{단락지수}$ 의 공식에서 Y값이 나오면 probability(P) $< P = e^Y / (e^Y + 1)$ ¹⁵ 값을 구할 수 있는데, 이 값이 0에서 1로 갈수록 간경변증으로 진행되는 것을 의미한다.

간문맥 순환의 장애를 평가하기 위해 TI-201을 이용하여 간접적 문맥-체순환 단락을 정량적으로 구한 값이 단락지수이다. TI-201은 칼륨과 비슷한 생물학적 특성을 가진 물질로 직장으로 투여되는 경우, 정상인에서는 직장을 통해 흡수되어 문맥계를 통해 대부분이 간에서 섭취된다. 문맥-체순환 단락이 있는 경우는 간에서 섭취되지 않고 직접 체순환을 거쳐 심근, 비장 등의 다른 장기에서 섭취된다. 따라서 단락지수는 심근의 섭취력이 정상일 때 간문맥 혈류와 간세포의 생존 능력에 의해 결정된다. 또한 TI-201은 한 장기에 흡착되면 최소한 2시간 이상 정체되며 흡수가 빠르고 혈류량에 비례하여 각 장기에 축적되고 재순환이 없는 특징이 있다. 이런 특성을 이용하여 TI-201 투여 후 일정 시간이 지나서 심근과 간의 방사능 계수를 측정하여 비율을 계산하면 문맥-체순환 단락의 정도를 간접적으로 정량화 할 수 있다. TI-201은 직장 흡수가 낮고 가격도 비싸지만 첫 순환 중에 국소 혈류와 세포 활성도에 따라 간세포에 섭취되며

이런 특성으로 인해 문맥-체순환 단락의 정량화에 보다 유리하다^{20, 22)}. D'Arienzo 등²⁶⁾은 경직장 TI-201 간스캔을 이용하여 임상적으로 증상이 없는 만성 간질환 환자에서 심장/간 부위의 방사능 계수 비율(단락지수)이 0.3 이상일 때 간경변증의 가능성이 높다고 하였다.

식도 정맥류의 발생과 악화의 예측인자로 ROC (receiver operating characteristic) curve 통해 얻은 probability(P)값의 cut-off값은 0.647이다. 이는 ALT/AST 비율, 프로트롬빈 시간, 단락지수를 이용하여 얻은 값이며 간의 염증 정도 및 합성 능력, 구조적 변화를 모두 반영한다는 점에서 의미가 있다. 식도 정맥류 악화군 probability(P)값의 평균은 0.75 ± 0.2 로 식도 정맥류의 유지군 probability(P)값의 평균 0.57 ± 0.2 보다 유의하게 높았다. 이때의 민감도는 81.8%, 특이도 61.1%, 양성 예측도 56.2%, 음성 예측도 84.6%이었다.

또한, 본 연구에서는 혈소판 감소가 식도 정맥류와 관련이 높았다. 과거 외국의 연구들과도 일치되는 결과로 Zaman 등²⁴⁾은 혈소판수가 $88,000/\text{mm}^3$ 이하인 환자가 혈소판수가 높은 환자에 비해 고도 식도 정맥류를 가질 위험도가 5배 이상이라고 보고하였고, Fook-Hong 등¹⁶⁾은 혈소판 감소와 복수가 식도 정맥류의 예측인자라고 하였다. 간경변증 환자에게서 혈소판 감소의 기전은 일반적으로 비장 비대와 연관된 비장의 미세 순환의 변화에 기인한다고 알려져 왔다. 최근에는 문맥압 항진증과 독립적으로 간에서의 thrombopoietin의 부적절한 합성에 기인한다는 의견이 있었으나²⁵⁾, 본 연구에서는 혈소판 감소는 식도 정맥류와 관련이 있었고, 이것은 문맥고혈압이 비장 비대 및 혈소판 감소를 유발한다는 것을 의미한다. 실제로 Chalasani 등²⁶⁾과 Madhotra 등²⁷⁾의 연구 결과에서도 비장 비대와 혈소판 감소가 식도 정맥류와 관련이 높았다. 본 연구에서 단변량 분석에서는 비장 비대가 식도 정맥류 발생 및 악화와 유의한 관계를 보였으나, 다중 회귀분석에서는 독립적인 중요 변수는 아니었다. 이는 비장의 길이 및 부피가 아닌 비장 비대 유무만을 변수로 채택했기 때문으로 생각된다. 식도 정맥류의 발생 및 악화 예측인자로 ROC (receiver operating characteristic) curve를 통해 얻은 혈소판수의 cut-off값은 $100,500/\text{mm}^3$ 였다. 이 수치는 Zanman 등²⁴⁾의 $88,000/\text{mm}^3$ 과 Madhotra 등²⁷⁾의 $68,000/\text{mm}^3$ 보다는 큰 수치이며 Fook-Hong 등¹⁶⁾의 $150,000/\text{mm}^3$ 보다는 낮은 수치였으나, 이때의 민감도는 61.8%, 특이도 83.3%, 양성 예측

도 71.4%, 음성 예측도 81%이었다.

결론적으로 본 연구에서는 간경변증 환자에서 향후 식도 정맥류의 발생과 악화를 예측하는 인자로 probability(P)값과 혈소판수를 들 수 있다. Probability(P)값이 0.647 이상이거나 혈소판수가 $100,500/\text{mm}^3$ 이하인 환자에게는 반드시 상부 위장관 내시경이 필요하며 잦은 추적 검사가 필요하다. 본 연구에서 제시한 probability(P)값과 혈소판수의 cut-off값에 대한 민감도와 특이도가 비교적 신뢰할 만한 수치이지만 아직까지는 상부 내시경 검사를 대체할 수는 없다. 하지만 상부 위장관 내시경 검사의 시기와 간격을 결정하는데 있어서는 임상적으로 큰 도움이 될 수 있겠다. 향후에는 임상양상 및 혈액 검사 소견뿐만 아니라 방사선학적 소견을 포함한 대규모의 전향적 연구를 시행하여 비내시경적 방법으로 식도 정맥류의 발생과 악화의 고위험군을 선택하여 상부 위장관 내시경 검사의 적응과 추적 간격에 대한 방향을 제시하고 더 나아가 적극적인 식도 정맥류 출혈 예방에 적용해야 된다고 생각한다.

요 약

목적 : 간경변증 환자는 진단 시 정맥류의 존재 여부와 정맥류 출혈 위험도를 평가하기 위해서 정기적인 상부 위장관 내시경을 시행한다. 본 연구에서는 비내시경적 요소인 임상양상과 검사실 소견을 비교 분석하여 식도 정맥류의 발생과 악화를 예측하는데 신뢰할 수 있는 인자를 찾고자 하였다.

방법 : 1990년 1월부터 1999년 12월까지 간조직 생검으로 확진된 Child-Pugh 분류 A군 간경변증 환자 58명을 대상으로 하였으며, 간조직 생검 당시부터 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 발생하지 않았거나 식도 정맥류가 생검 당시에는 있었으나 악화되지 않고 유지된 그룹 (I)과 10년간 추적관찰하는 동안 식도 정맥류가 새롭게 발생하였거나 식도 정맥류가 악화된 그룹 (II)으로 나누었다. 이들 각각 그룹에 대한 임상양상과 검사실 소견을 비교 분석하여 유의성이 있는 인자와 식도 정맥류와의 연관성을 알아보았다.

결과 : 식도 정맥류가 발생하지 않았거나 유지된 그룹과 식도 정맥류가 발생하였거나 악화된 그룹 간에 유의하게 차이를 보인 변수는 나이, 비장 비대, 혈소판수, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, 알칼리 인산효소, 프로트롬빈 시간, 경직장 TI-201 간스캔을 통한 단락지수(심장

/간 방사능 계수 비율), probability(P)값($Y=3.3431-0.8160 \times \text{ALT/AST}$ 비율- $0.0343 \times$ 프로트롬빈 시간+ $2.6963 \times$ 단락지수, $P=e^y/(e^y+1)$)으로 모두 통계학적으로 의미가 있었다($p<0.05$). 두 그룹간의 유의성이 있는 변수를 대상으로 식도 정맥류와의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 logistic regression을 시행한 결과 혈소판수와 probability(P)값이 유의한 변수로 선택되었다. 혈소판수와 probability(P)값을 multiple logistic regression과 ROC (receiver operating characteristic) curve를 이용하여 분석한 결과 식도 정맥류의 발생과 악화를 예측하는 최적의 민감도와 특이도를 가지는 cut-off값은 혈소판수는 $100,500/\text{mm}^3$ 이었으며, probability(P)값은 0.647이었다.

결론 : 본 연구의 예측 모델에서는 probability(P)값이 0.647 이상이거나 혈소판수가 $100,500/\text{mm}^3$ 이하인 경우에는 식도 정맥류 발생과 악화 가능성이 높으므로 상부 위장관 내시경의 잦은 추적이 필요하며 나아가 적극적으로 정맥류 출혈을 예방해야 한다.

핵심 단어 : 식도 정맥류, 예측인자, 혈소판수, P값

REFERENCES

- 1) Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 10th ed. p. 371-373, Malden, Blackwell Science, 1997
- 2) Popper H. *Pathologic aspects of cirrhosis: a review*. *Am J Pathol* 87:228-264, 1977
- 3) D' Amico G, de Franchis R. *Upper digestive bleeding in cirrhosis: post- therapeutic outcome and prognostic indicators*. *Hepatology* 38:599-612, 2003
- 4) Park DK, Um SH, Lee JW, Lee JB, Kim YS, Park CH, Jin YT, Chun HJ, Lee HS, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH. *Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices*. *J Gastroenterol Hepatol* 19:1042-1051, 2004
- 5) D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. *The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review*. *Hepatology* 22:332-354, 1995
- 6) Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrec D. *Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials*. *N Engl J Med* 324:1532-1538, 1991
- 7) Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. *Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage*. *Lancet* 336:153-156, 1990
- 8) Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Travill AS, McCullough AJ. *Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis*. *Gastroenterology* 112:473-482, 1997
- 9) Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. *Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis*. *Gastroenterology* 113:1632-1639, 1997
- 10) Merkel C, Marin R, Enzo E, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, Amodio P, Sebastianelli G, Sacerdoti D, Felder M, Mazzaro C, Beltrame P, Gatta A. *Randomized trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis*. *Lancet* 348:1677-1681, 1996
- 11) Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, Sainz S, Boadas J, Cusso X, Guarnar C, Balanzo J. *Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding*. *N Engl J Med* 345:647-655, 2001
- 12) Binmoeller KF, Borsatto R. *Variceal bleeding and portal hypertension*. *Endoscopy* 32:189-199, 2000
- 13) De BK, Sen S, Biswas PK, Sengupta D, Biswas J, Santra A, Hazra B, Maity AK. *Propranolol in primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding among cirrhotics in India: a hemodynamic evaluation*. *Am J Gastroenterol* 95:2023-2028, 2000
- 14) Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, Brouet P, Pascal JP. *Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding*. *Gut* 31:1298-1302, 1990
- 15) 박근태, 전대원, 유영조, 최춘식, 정진웅, 김진배, 윤병철, 최호순, 함준수, 박경남, 이민호, 이재원. 만성 간질환의 진행 정도 평가를 위한 비침습적 검사들의 상관관계와 임상적 의의. *대한소화기학회지* 33:799-807, 1999
- 16) NG FG, Wong SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Cheng CS. *Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis*. *J Gastroenterol Hepatol* 14:785-790, 1999
- 17) Gross M, Zoller WG. *Medical prophylaxis of haemorrhage from oesophageal varices in patients with liver cirrhosis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9:603-612, 1997
- 18) 이경상, 황선호, 함준수, 이종철, 기춘석, 박경남, 이민호. 만성 간질환에서의 ICG-Rmax와 Thallium-201 test per rectum (shunt index)의 임상적 의의. *대한내과학회지* 46:19-25, 1994

- 19) 황선호, 박문승, 한동수, 손주현, 윤병철, 함준수, 기춘석, 박경남, 이민호. 간 조직 소견이 정상인 HBsAg 건 강 보유자에 대한 연구. 대한내과학회지 49:753-759, 1995
- 20) Tonami N, Nakajima K, Hisada K, Tanaka N, Kobayashi K. A noninvasive method for evaluating portal circulation by administration of thallium-201 per rectum. *J Nucl Med* 23:965-972, 1982
- 21) 윤창욱, 강문수, 변재원, 고동희, 김동욱, 최윤영, 강주섭, 이민호. 만성 간질환 환자에서 콜히친 약리효과와 Tl-201 간문맥 스캔 단락지수와의 관련성. 임상약리학회지 9:48-56, 2001
- 22) 문원진, 최윤영, 조석신, 이민호. 만성 간질환에서의 Tl-201 경직장 문맥 신티그라피: Tl-201 섭취 지표의 평가. 대한핵의학회지 33:49-56, 1999
- 23) D'Arienzo A, Celentano L, Scutto A, di Siervi P, Lombardi V, Squame G, Mazzacca G. Thallium-201 per rectum for the diagnosis of cirrhosis in patients with asymptomatic chronic hepatitis. *Hepatology* 8:785-787, 1988
- 24) Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 94:3292-3296, 1999
- 25) Sezai S, Kamisaka K, Ikegami F, Usuki K, Urabe A, Tahara T, Kato T, Miyazaki H. Regulation of hepatic thrombopoietin production by portal hemodynamics in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 93:80-82, 1998
- 26) Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, Madichetty H, Kwo PY, Boyer TD. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 94:3285-3291, 1999
- 27) Madhotra R, Mulcahy HE, Willners I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 34:81-85, 2002