

## 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 최신지견

<sup>1</sup>강원대학교 의학전문대학원 내과학교실, <sup>2</sup>고려대학교 의과대학 내과학교실

최동욱<sup>1</sup> · 박성철<sup>1</sup> · 전훈재<sup>2</sup>

### Update on NSAIDs Related Peptic Ulcers

Dong Wook Choi<sup>1</sup>, Sung Chul Park<sup>1</sup>, and Hoon Jai Chun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory properties and are widely used for treating musculoskeletal and cardiovascular diseases. Notwithstanding these therapeutic efficacies, gastrointestinal toxicity is the major health problem associated with NSAID use. NSAID-related peptic ulcers are a well-known complication due to direct mucosal injury and cyclooxygenase inhibition. Risk factors for NSAID-related peptic ulcers include a prior history of peptic ulcer; age > 65 years; high-dose NSAID therapy; and concurrent use of aspirin (including low dose), corticosteroids, or anticoagulants. In addition, *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor; therefore, eradication therapy is recommended in high-risk patients using NSAIDs. Currently, misoprostol, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, proton pump inhibitors, and COX-2 selective inhibitors are used to prevent and treat NSAID-related peptic ulcers. Further, strategic approaches are required through appropriate NSAID use and risk factor stratification to prevent NSAID-related peptic ulcers and associated complications. (Korean J Med 2014;86:664-672)

**Keywords:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Peptic ulcer; Treatment; Prevention

### 서 론

비스테로이드소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 스테로이드 성분을 가지지 않으면서 cyclooxygenase (COX)를 억제하여 진통과 해열 및 항염작용을 나타내는 약제이다. 이러한 약리작용은 조직에서 프로스타글란딘(prostaglandin)의 합성을 억제함으로써 나타나게 되는데, 문제는 프

로스타글란딘이 위장 점막에서 생리적 항상성(physiologic homeostasis)에 관여한다는 것이다[1]. 따라서 비스테로이드소염제는 부작용으로 위장 점막 손상을 유발할 수 있다. 1980년대 후반 COX는 서로 다른 유전자에 의해 발현되는 두 가지 동종효소(isoenzyme)가 존재하는 것이 밝혀졌다[2]. COX-1은 모든 세포에 필수 구성요소로서 항상 발현되어 있어 위장점막 보호와 신장 항상성 유지와 같은 house keeping 기능을 담

Correspondence to Hoon Jai Chun, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea  
Tel: +82-2-920-6555, Fax: +82-2-953-1943, E-mail: drchunhj@chol.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

당한다. 반면 COX-2는 휴지상태에서는 거의 검출되지 않다가 유해한 자극에 대한 염증반응으로 국소적으로 빠르게 유도된다. 전통적 비스테로이드소염제는 COX-1과 COX-2에 모두 작용하지만, COX-2 선택적 억제제는 COX-1을 억제하지 않아 위장관 합병증을 감소시킬 수 있다. 그러나 COX-2 선택적 억제제는 심각한 심혈관계 부작용이 알려지면서 일부 약제가 시장에서 퇴출되었다.

비스테로이드소염제의 위장관 손상은 크게 세 가지 기전에 의해 발생한다[1,3,4]. 첫째는 COX-1 억제에 의해 위장보호제인 프로스타글란딘의 합성이 감소한다. 둘째는 직접적 세포독성 작용으로 위장 점막세포의 세포막 투과성 변화와 점막상피의 괴사 및 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다. 셋째는 추가적인 염증매개물질의 생산과정으로 COX-1 억제가 5-lipoxygenase (LOX) 경로 활성화를 유도하여 류코트리엔(leukotrienes)과 같은 염증 매개물질의 생산을 초래한다. 따라서 위장 점막은 비스테로이드소염제에 의해 직접적인 점막 세포 손상과 이를 복구하는 프로스타글란딘의 감소 그리고 추가적으로 염증 매개물질의 생산을 통하여 손상을 받게 된다.

본 중설에서는 아스피린과 같은 항혈소판제제를 제외한 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양에 관하여 2009년에 발표된 대한소화기학회 가이드라인을 중심으로 최근에 발표된 내용들과 더불어 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 역학 및 임상증상

비스테로이드소염제는 세계적으로 가장 많이 처방되는

약제 중 하나로, 그 종류가 다양하여 우리나라에서도 백여 종 이상의 상품명으로 판매되고 있다(Table 1). 비스테로이드소염제는 유럽에서 모든 처방약의 7.7% 이상을 차지하며 미국에서 2004년 한 해 1억 건 이상이 처방되었다[5]. 이들 약제는 고령자에서 근골격계 및 심혈관계 질환에 다양하게 처방되고 있어 급격한 고령화를 보이는 우리나라에서도 처방 빈도가 높아질 것으로 예상된다. 최근 발표된 소화성 궤양 환자의 임상상에 관한 국내 연구에서 전체 환자 중 65세 이상의 고령자가 48.1%, 비스테로이드소염제를 포함하는 궤양 유발 약제 복용을 21.0%로 보고하였다[6]. 특히 소화성 궤양 환자의 헬리코박터 파일로리 감염률이 48.0%로 이전 연구들에 비하여 현저히 낮은 결과를 보였다. 이는 급속한 고령화와 함께 비스테로이드소염제를 포함하는 궤양 유발 약제의 사용이 증가하면서 소화성 궤양에서 헬리코박터 감염의 역할이 감소했을 가능성을 시사한다[6]. 이는 국내 헬리코박터 감염의 혈청학적 유병률이 1998년 66.9%에서 2005년 59.6%로 감소하였으나[7], 소화성 궤양의 유병률은 1995년 18.0%에서 2005년 20.2%로 증가했다는 연구와 그 결과를 같이한다[8].

비스테로이드소염제 복용자는 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 증상을 40%에서 경험하며, 이는 비복용자에 비해 두 배 가량 높은 수치이다[5,9]. 실제로 비스테로이드소염제를 6개월간 복용한 류마티스 관절염 환자의 10-20%는 위장관 증상으로, 장기 복용자에서는 약 10%에서 위장관 합병증으로 약제를 중단하게 된다[10]. 그러나 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증이 나타난 환자의 50-60%는 어떠한 경고 증상이나 징후도 발견되지 않는다. 반대로 소화불량을 보인 환자의 50%는 내시경상 정상적인 점막소

**Table 1. Classification of nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

Chemical composition	Common NSAIDs
Salicylic acid derivatives	Aspirin, diflunisal, and salsalate
Par-aminophenol derivatives	Acetaminophen, and phenacetin
Propionic acid derivatives	Ibuprofen, dexibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, fenoprofen, loxoprofen, flurbiprofen, naproxen, and oxaprozin
Acetic acid derivatives	Indomethacin, tolmetin, diclofenac, aceclofenac, sulindac, etodolac, ketorolac, and nabumetone
Enolic acid derivatives	Piroxicam, isoxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, and lornoxicam
Anthranilic acid derivatives	Mefenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, and tolfenamic acid
Pyrazolidinedione	Phenylbutazone, and oxyphenbutazone
Sulfonanilides	Nimesulide
Diarylheterocycles (COX-2 selective inhibitors)	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etroricoxib, parecoxib, and lumiricoxib

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX, cyclooxygenase.

견을 보이기 때문에 약제 복용과 관련하여 증상이 발생하여도 합병증 발생을 예측할 수 없다[5]. 이러한 약제를 복용하는 환자에서 매년 상부위장관 부작용이 2.5-4.5%에서 발생하며 심한 출혈, 천공, 폐쇄 등과 같은 심각한 합병증의 발생률도 1-1.5% 정도로 알려져 있다[11]. 비스테로이드소염제에 의한 위장 점막 손상은 경미한 점막 손상부터 미란성 위염, 소화성 궤양, 출혈 및 천공과 같은 궤양 합병증에 이르기까지 다양한 양상을 보인다. 약제를 복용하는 환자의 30-50%는 내시경적으로 위생창자 점막 손상이 관찰되며[9], 약제 사용 첫 3개월 이내에 10-40%에서 위궤양이 생기고, 4-15%에서 십이지장 궤양이 발생한다[10].

### 위험 인자

비스테로이드소염제 복용자에서 위장관 합병증은 소화불량과 같은 증상으로 예측할 수 없으므로 합병증 증가와 관련된 위험인자를 파악하는 것이 중요하다. 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증의 위험인자는 이미 앞선 연구들을 통하여 잘 확립되어 있다(Table 2). 또한 2009년 대한소화기학회에서 발표한 가이드라인에서도 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양 발생의 위험인자로 소화성 궤양의 과거력, 고령(65세 이상), 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복 사용 등을 제시하였다[10].

소화성 궤양 또는 궤양 합병증의 과거력은 가장 중요한 위험인자 중 하나이다. 소화성 궤양의 과거력이 있는 환자는 병력이 없는 환자와 비교하여 출혈의 상대 위험도가 두 배 가량 증가하며 상부위장관 출혈의 절대 위험도도 증가한다[12,13]. 고령자는 다른 연령대와 비교하여 비스테로이드소

염제 복용 비율이 가장 높으며 70세 이상은 소화성 궤양의 병력과 유사한 정도의 위험도가 있는 것으로 여겨진다[5]. 고령자에서 위장관 출혈의 상대 위험도는 매년 대략 4%의 선형적 증가를 보이며 75세 이상 환자에서 상부 위장관 출혈은 1,000명-년당 20명 정도로 절대 발생률의 증가가 나타난다[14].

한 가지 이상의 비스테로이드소염제 또는 아스피린, 스테로이드, 항응고제와의 중복 사용은 비스테로이드소염제 관련 위장관 출혈의 위험도를 증가시킨다. 여기서 중요한 점은 20% 이상의 환자들이 비스테로이드소염제와 더불어 저용량 아스피린을 복용한다는 것이다. 아스피린과 COX-2 선택적 억제제 또는 전통적 비스테로이드소염제의 중복 사용에 대한 메타분석에서 COX-2 선택적 억제제와 아스피린 중복 사용은 COX-2 선택적 억제제 단독 사용보다 궤양 및 궤양 합병증의 위험성을 4배 높였다[15]. 또한 비스테로이드소염제와 항응고제의 중복사용도 출혈 위험성을 증가시킨다(odd ratio [OR], 9.7, 95% confidence interval [CI], 4.6-20.2) [16]. 스테로이드는 단독 사용 시 위장관 출혈 위험성을 증가시키지 않는다. 그러나 비스테로이드소염제와 중복 사용 시 소화성 궤양과 합병증의 발생이 증가하며, 특히 두 약제 모두 사용하지 않는 사람에 비해 위험성이 15배 가량 증가한다[17]. 비스테로이드소염제는 종류 및 용량, 사용기간 등에 따라 위장관 합병증의 정도가 다르게 나타난다. 2004년 발표된 메타분석에서 위장관 합병증의 위험도는 인도메타신(indometacin, relative risk [RR], 2.25; 1.00-5.08)이 가장 높았으며, 그 뒤를 이어 나프록센(naproxen, RR, 1.83: 1.25-2.68), 디클로페낙(diclofenac, RR, 1.73: 1.21-2.46), 피록시캄(piroxicam, RR, 1.66: 1.14-2.44), 테녹시캄(tenoxicam, RR, 1.43: 0.40-5.14), 멜록시캄(meloxicam, RR, 1.24: 0.98-1.56) 그리고 이부프로펜(ibuprofen, RR, 1.19: 0.93-1.54) 순이었다[18]. 또한 용량이 증가하거나 혈청 반감기가 길수록 위장관 합병증의 위험도가 증가한다[19].

헬리코박터 감염과 비스테로이드소염제 사용은 소화성 궤양 및 궤양 출혈의 독립적 위험 인자로 두 요소가 동반될 시 위험성은 상승한다. 헬리코박터 감염자에서 비스테로이드소염제 사용은 소화성 궤양 출혈의 위험성을 6.13배 높이며 이는 각 인자가 독립적으로 작용할 때의 위험도(헬리코박터 감염시 1.79배, 비스테로이드소염제 사용 시 4.85배)를 합한 값과 유사하다[20].

**Table 2. Risk factors for development of nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated peptic ulcers**

Age $\geq$ 60 (especially > 70 yr)
History of peptic ulcer and/or gastrointestinal bleeding
High-dose NSAID
Multiple NSAIDs
Concomitant antiplatelet agent (including low-dose aspirin)
Concomitant anticoagulants
Concomitant corticosteroids

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *H. pylori* is an independent and additive risk factor and needs to be addressed separately.

**진단 및 치료**

*진단*

일반적으로 소화성 궤양의 진단은 임상증상을 비롯한 여러 상황을 고려하여 의심되는 경우 상부위장관 내시경 검사로 확인한다. 그러나 현재 비스테로이드소염제를 복용하는 환자에서 어떠한 경우에 내시경 검사를 시행해야 하는가에 대한 명확한 지침은 없다. 앞서 언급한 바와 같이 비스테로이드소염제 사용자에서 위장관 증상을 포함하는 임상증상은 소화성 궤양 및 합병증을 예측할 수 없다. 또한 증상과 위생장자 점막 손상과의 연관성도 낮아서 증상이 있는 경우 내시경을 시행하는 것도 효율적이지 못하다. 그러므로 환자가 가지고 있는 위험인자를 파악하고, 위험도 평가(risk stratification)를 통한 전략적 접근으로 진단 및 치료를 시행해야 한다(Table 3). 궤양 발생 위험이 낮은 환자들은 약제의 변경, 비스테로이드소염제의 감량, H2 수용체 길항제 혹은 양성자펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI)의 선택적 사용을 고려하고 만일 증상이 지속되거나 출혈과 같은 합병증이 의심된다면 내시경 검사를 통해 확인할 수 있다[10,12].

*치료의 일반적 접근*

비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 치료에서 가장 중요한 것은 약제의 투여 중단 여부이다. 약제를 중단할 수 있는 환자의 소화성 궤양 치료는 비스테로이드소염제를 사용하지 않는 환자에서 발생한 소화성 궤양의 치료와 동일하다. 이러한 경우 PPI뿐만 아니라 H2 수용체 길항제, 미소프로스

톨(misoprostol) 등이 모두 사용될 수 있으나, 비스테로이드소염제의 중단이 어려운 경우 치료는 PPI와 미소프로스톨이 1차 약제로 권고된다[21].

미소프로스톨은 프로스타글란딘 유사체로 비스테로이드소염제에 의해 억제된 프로스타글란딘을 보충하기 위한 목적으로 사용된다. 비스테로이드소염제 투여 중단이 가능한 경우, 미소프로스톨은 소화성 궤양 환자에서 위약과 비교하여 우수한 궤양 치료 효과를 보였다(83% vs. 61%,  $p = 0.0028$ ) [22]. 또한 오메프라졸(omeprazole)과 미소프로스톨의 이중 눈가림 무작위 비교 연구에서 궤양 치료율은 오메프라졸이 75%, 미소프로스톨이 71%로 오메프라졸이 우월하였으나, 증상을 포함하는 전체적인 치료율에서는 큰 차이를 보이지 않았다[23]. 그러나 비스테로이드소염제를 계속 사용하는 경우 미소프로스톨은 PPI에 비하여 궤양 치료 효과가 감소한다[24]. H2 수용체 길항제는 비스테로이드소염제를 중단한 경우 소화성 궤양을 거의 대부분 치료하지만, 약제를 지속하는 경우 위궤양과 십이지장궤양 모두에서 치료율이 현저히 낮아진다[24]. H2 수용체 길항제인 라니티딘(ranitidine)과 오메프라졸, 란소프라졸(lansoprazole), 그리고 에소메프라졸(esomeprazole)을 각각 비교한 연구에서 PPI를 투여한 환자군이 월등히 높은 궤양 치료율을 보였다[25]. 궤양 치료율은 14-22% 차이로 PPI가 우세하였으나 PPI 약제 간 궤양 치료율에 대한 직접적인 비교 연구는 없는 상태이다. 결론적으로 강력한 위산 억제능력을 가지고 있는 PPI는 H2 수용체 길항제와 미소프로스톨에 비하여 우수한 궤양 치료 성적을 보이며, 비스테로이드소염제를 지속적으로 사용하는 환자의 궤양 치료에 일차 약제로 권고된다.

*헬리코박터 파일로리 감염이 동반된 경우의 치료*

헬리코박터 파일로리 감염은 소화성 궤양 재발에 중요한 역할을 담당하며 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증에서도 독립적 인자로 작용한다. 2009년 대한소화기학회 권고안에서 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양 환자에서는 헬리코박터 감염을 진단하고 치료해야 한다고 권고하였다[10]. 그러나 일부 보고에 의하면 헬리코박터 감염이 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 치유 과정에 도움이 될 수도 있다. 이는 비스테로이드소염제에 의해 억제된 프로스타글란딘이 오히려 헬리코박터 감염 시 증가하기 때문이다. 이러한 작용은 비스테로이드소염제에 의해 발생한 궤양 주변부

**Table 3. Patients at increased risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs gastrointestinal toxicity**

High risk	History of a previously complicated ulcer, especially recent, or Multiple (> 2) risk factors
Moderate risk	1-2 risk factors
Low risk	No risk factor
Risk factors:	
	History of a previously uncomplicated ulcer
	Advanced age ( $\geq 65$ yr)
	High dose NSAID therapy
	Concurrent use of aspirin (including low dose), corticosteroids, anticoagulants

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

에서 헬리코박터 감염으로 인해 COX-2의 mRNA (messenger ribonucleic acid) 및 단백 발현이 증가하고, 이는 프로스타글란딘의 증가에 의한 위산억제와 TGF- $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$ )와 VEGF (vascular endothelial growth factor)와 같은 성장인자의 과발현을 유도하여 궤양 치유에 도움을 준다[26]. 이것은 비스테로이드소염제 복용 중에 발생한 위궤양에서 그렇지 않는 경우에 비해 헬리코박터 감염률이 더 낮으며, 헬리코박터 감염자에서 비감염자에 비해 더 높은 궤양 치료율을 보인다는 임상연구가 뒷받침한다[27]. 이러한 결과로 2009년 대한소화기학회 비출혈 소화성 궤양 치료의 가이드라인에서는 비스테로이드소염제나 아스피린을 장기간 복용하고 있으면서 위궤양이 진단된 경우에는 위궤양 치료가 종료된 이후에 헬리코박터 제균 치료를 하도록 권고하였다[21].

## 예방

### 예방에 대한 일반적 권고사항

비스테로이드소염제에 의한 소화성 궤양 일차예방의 가장 효과적인 방법은 약제 사용을 중지하거나 사용하지 않는 것이다. 그러나 대부분의 환자는 약제를 중단할 수 없으며, 따라서 위험도 평가를 통한 전략적 예방 방법을 찾는 것이 중요하다. 미국소화기학회에서 발표한 진료지침에서는 위험도 평가를 바탕으로 환자군을 세분하여 권고안을 제시하였다(Table 3) [12]. 소화성 궤양 합병증의 병력 또는 세 개 이상의 위험인자를 갖는 고위험군은 비스테로이드소염제 사용을 자제할 것을 강력히 권고하고, 그렇지 못할 경우 COX-2 선택적 억제제와 함께 미소프로스톨 또는 PPI 사용을 제안하였다. 그리고 위험인자가 하나 또는 두 개가 있는 중간 위험군은 COX-2 선택적 억제제 단독 치료나 전통적 비스테로이드소염제와 미소프로스톨 또는 PPI의 병용요법을 선택하도록 하였다. 마지막으로 위험인자가 없는 저위험군은 특별한 예방적 조치를 취하지 말 것을 권장한다. 그러나 국내 진료지침에서는 미국과 같이 위험인자의 위험도 평가를 시행할 만큼의 임상적 데이터가 부족하여 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양 발생의 위험인자, 즉 소화성 궤양의 과거력, 고령( $\geq 65$ 세), 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복 사용이 있는 환자들을 고위험 환자로 정의하고, 이 환자들에서는 소화성 궤양 예방을 위한 조치로 COX-2 선택적 억제제의 사용, PPI 혹은 미소프로스톨의 병용투여를

권고하였다[10]. 또한 미국과 마찬가지로 위험인자가 없는 경우에는 예방 조치를 권고하지 않는다. 앞서 제시된 여러 예방법들의 상대적 효용성을 평가한 환자-대조군 연구에서 COX-2 선택적 억제제와 PPI의 병용요법이 가장 우수한 효과를 가지며 COX-2 선택적 억제제와 미소프로스톨의 병용, COX-2 선택적 억제제 단독사용, 전통적 비스테로이드소염제와 PPI 병용 그리고 전통적 비스테로이드소염제와 미소프로스톨의 병용 순으로 소화성 궤양에 대한 예방 효과를 보여 주었다[28].

### 예방에 사용되는 약제

#### 미소프로스톨

미소프로스톨은 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 예방 효과가 입증되어 예방 목적으로 사용이 입증된 첫 약제이다[12]. 건강한 지원자를 대상으로 이부프로펜과 미소프로스톨 또는 위약의 효과를 비교한 초기 연구에서 미소프로스톨은 소화성 궤양에 대하여 우수한 일차예방 효과를 보여 주었다[29]. 메타분석에서 미소프로스톨은 위약과 비교하여 위궤양과 십이지장궤양 발생을 각각 74%와 58% 감소시켰다[30]. 그리고 비스테로이드소염제 관련 위궤양에서 미소프로스톨은 H2 수용체 억제제와 비교하여 우수한 효과를 나타냈고 PPI인 란소프라졸과 비교하여 열등하지 않은 결과를 보였다[12]. 그러나 미소프로스톨은 비스테로이드소염제에 의한 위장관 합병증 예방에 우수한 효과를 가짐에도 불구하고 위장관 부작용으로 인해 그 임상적 사용은 제한이 있다. 미소프로스톨의 부작용은 경련성 복통을 동반한 설사로 약 30%에서 나타나며 임신부에는 태반 및 자궁 수축을 유발하여 유산의 위험성이 있어 사용에 주의를 요한다[21].

#### H2 수용체 길항제

H2 수용체 길항제는 벽세포의 H2 수용체에 히스타민(histamine)과 경쟁적으로 결합하여 위산 분비를 억제하는 약제로, 비스테로이드소염제를 사용하는 환자에서 위약과 비교하여 복통과 같은 위장관 증상을 감소시키는 데 효과적이다[5]. H2 수용체 길항제 표준용량은 소화성 궤양 예방약제로서 십이지장궤양의 발생을 76% 감소시키지만 위궤양에서는 효과가 없다[30]. 반면 두 배 용량에서는 위약과 비교하여 십이지장궤양 74%, 위궤양 56%의 발생률 감소 효과가 있으며 이는 일차, 이차 예방에 있어 같은 결과를 보인다[30]. 그러나 H2 수용체 길항제는 PPI에 비하여 증상 또는 출혈을 보이는 궤

양의 개발이 흔하게 나타난다. 최근 미국에서 시행된 약제 병용에 대한 지불의사액(willing to pay)에 근거한 경제적 분석에서는 H2 수용체 길항제가 비스테로이드소염제 관련 궤양 출혈의 예방을 위한 가장 효과적인 약제로 추천되었다[12]. 그러나 비용을 제외한 효과만 고려하면 H2 수용체 길항제는 그 사용에 제한이 있다. 국내의 권고안에서도 H2 수용체 길항제는 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 치료에 사용할 수 있으나 표준 용량의 H2 수용체 길항제는 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 일차 혹은 이차예방을 위해서는 권고되지 않는다.

### 양성자펌프 억제제

PPI는 위산 분비의 최종 단계인 벽세포 분비세포(secretory canaliculi)의 양성자 펌프에 비가역적으로 결합함으로써 위산 분비를 차단한다. PPI는 위약과 비교하여 내시경적으로 입증된 십이지장궤양과 위궤양의 발생을 각각 80%, 61% 감소시키며, 소화불량 증상을 현저하게 호전시킨다[30]. 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증 예방을 위해 오메프라졸 20 mg과 라니티딘 표준용량을 비교한 연구에서 PPI군은 H2 수용체 억제제에 비하여 위궤양(RR 0.32, 95% CI: 0.17-0.62)과 십이지장궤양(RR 0.11, 95% CI: 0.01-0.89) 모두에서 우월하였다[31]. PPI는 십이지장궤양 예방에 있어서 미소프로스톨과 비교하여 우수한 효과를 가진다(RR 0.25, 95% CI: 0.11-0.56) [30]. 현재 궤양 예방 효과와 부작용에 따른 약제 순응도를 고려하면, PPI는 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증의 예방 및 치료로써 가장 중요한 약제이다. 그러나 PPI 간에 효과를 비교한 연구는 부족한 상태여서 이 부분에 대한 추가 연구는 필요하다.

### COX-2 선택적 억제제

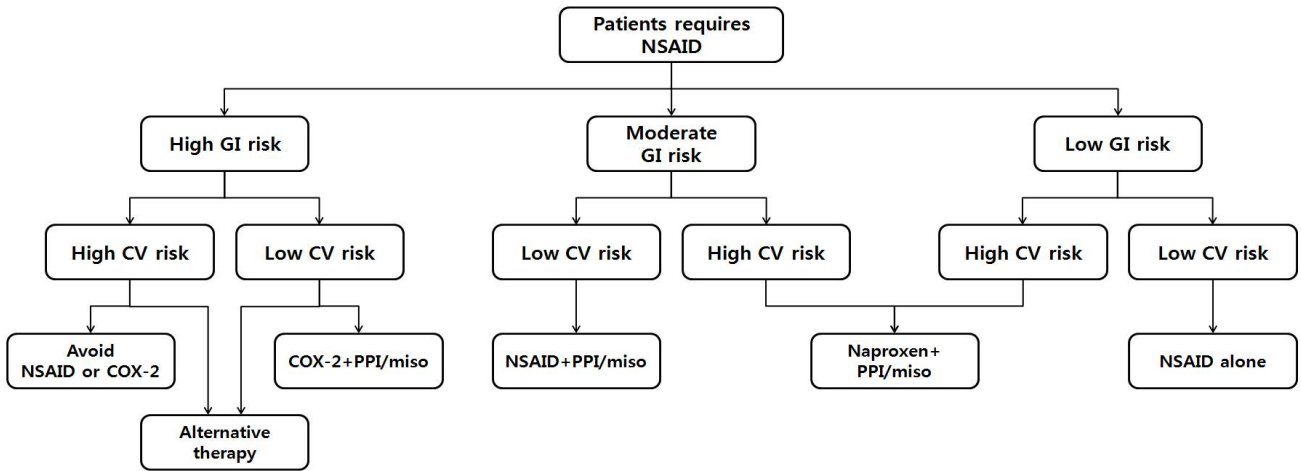
전통적 비스테로이드소염제는 비선택적으로 COX-1과 COX-2 모두에 작용하고, 이로 인하여 위장 점막에서 프로스타글란딘 합성이 감소하여 위장관 세포독성을 가진다. 이러한 부작용을 줄이기 위하여 항염증과 진통에 주로 작용하는 COX-2를 선택적으로 억제하는 약제로 COX-2 선택적 억제제가 개발되었다. 1998년 세레콥시브(celecoxib)가 COX-2 선택적 억제제로 처음 승인 받았으며, 이후 로페콥시브(rofecoxib), 발데콥시브(valdecoxib), 에토리콥시브(etoricoxib), 루미라콥시브(rumiracoxib) 등이 시판되었다. 그러나 COX-2 억제가 혈관 확장 및 혈소판 응집 억제 기능을 가진 혈관 프로스타사이클린

(vascular prostacyclin)의 합성을 억제하여 심근경색 및 혈전증과 같은 심혈관 부작용을 일으키는 것이 알려지면서, 로페콥시브와 발데콥시브는 시장에서 퇴출되었다[3,12]. COX-2 선택적 억제제는 표준용량의 전통적 비스테로이드소염제와 비교하여 소화성 궤양의 발생을 4-5배 정도 감소시킨다[32,33]. 그러나 소화성 궤양 출혈 병력과 같은 고위험 환자에서 COX-2 선택적 억제제 단독 치료는 효과적이지 않다. 고위험군에서 세레콥시브 단독 투여와 디클로페낙과 오메프라졸의 병용요법을 비교한 연구에서 6개월 뒤 궤양 발생률(18.7% vs. 25.6%,  $p = 0.21$ )과 재출혈률(4.9% vs. 6.4%,  $p = 0.15$ )은 차이를 보이지 않았다[34]. 반면 COX-2 선택적 억제제와 PPI의 병용 치료는 COX-2 선택적 억제제 단독 치료보다 고위험 환자에서 궤양 출혈 예방에 우수한 결과를 보였다(0% vs. 8.9%,  $p = 0.0004$ ) [35]. 결론적으로 고위험 환자는 COX-2 선택적 억제제 단독 또는 전통적 비스테로이드소염제와 PPI 병용투여가 소화성 궤양 및 출혈 재발의 위험성을 줄이지 못하며 COX-2 선택적 억제제와 PPI 병용만이 가장 효과적 방법이다.

COX-2 선택적 억제제 사용에 있어서 심혈관계 부작용은 대단히 큰 문제이다. 그리고 일반적으로 심혈관계 질환의 위험인자, 즉 이전 심혈관계 질환 병력, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 그리고 비만을 갖고 있는 환자는 예방적으로 아스피린을 투여받는다. 따라서 이러한 환자들은 COX-2 선택적 억제제의 심혈관 부작용과 함께 아스피린 병용 투여에 의한 위장관 합병증을 모두 고려해야 한다. 그러므로 심독성(cardiotoxicity)이 적은 나프록센을 COX-2 선택적 억제제를 대신하여 사용해야 하며 나프록센과 아스피린이 동시에 투여되는 경우에는 반드시 PPI 또는 미소프로스톨을 병용 투여한다(Fig. 1) [12].

### 비스테로이드소염제의 최신 치료 경향

전통적 비스테로이드소염제는 위장관 점막 손상을 초래하며, COX-2 선택적 억제제는 심혈관계 부작용의 위험성이 존재한다. 따라서 이러한 약제들의 문제점을 보완하기 위하여 기존의 전통적 비스테로이드소염제에 위장관 점막 보호 기능을 추가한 새로운 약제 개발이 진행되고 있다. 대표적으로 위장 점막의 무결성(mucosal integrity) 유지에 중요한 nitric oxide (NO), hydrogen sulphide (H<sub>2</sub>S) 그리고 phosphatidylcholine을 전통적 비스테로이드소염제에 결합한 화합물들이 개발되었다[3,36,37]. 이러한 약제는 동물실험과 예비연구를 통하여 효과가 입증되었으나 아직 상업적으로 사용되지는 않는다. COX/



**Figure 1.** Algorithm for the use of NSAID therapy and gastroprotective agents according to a patient’s gastrointestinal and cardiovascular risk. High CV risk is defined as the requirement for low-dose aspirin for prevention of serious CV. They may benefit from the substitution of a less cardiotoxic NSAID (eg. naproxen) instead of a COX-2 inhibitor. In addition, these patients should receive a PPI or misoprostol because the combination of naproxen and low-dose aspirin markedly increases the risk of GI bleeding. Patients at high GI risk who also have increased CV risk should not be treated with NSAIDs or coxibs and another form of treatment should be considered. NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GI, gastrointestinal; CV, cardiovascular; COX-2, cyclooxygenase-2 inhibitor; PPI, proton pump inhibitor; miso, misoprostol.

5-LOX 이중 억제제인 리코펠론(licofelone)은 COX와 5-LOX 둘 다 억제하여 강력한 항염증 작용을 가짐과 동시에 우수한 위장 점막 안전성을 보인다[2,3]. 이 밖에도 COX-2의 하류분자 표적치료제인 microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1), 락토페린(lactoferrin) 등이 연구되고 있다.

**헬리코박터 감염이 동반된 경우의 예방**

여러 연구 결과들을 종합해보면, 헬리코박터 파일로리 감염은 비스테로이드소염제 사용자에서 위궤양 발생을 증가시키며 헬리코박터 제균 치료는 고위험군에서 궤양 발생 위험을 현저히 감소시킨다[12]. 이러한 결과를 토대로 우리나라를 포함하는 여러 진료지침에서 비스테로이드소염제 투약이 필요한 고위험 환자에서 소화성 궤양의 예방을 위하여 헬리코박터 감염을 진단하기 위한 조치를 취하고 감염이 확인된 경우 치료를 시행할 것을 권고하고 있다[10,12,13]. 그러나 저위험 환자에서 비스테로이드소염제 사용 이전에 헬리코박터 감염 확인 및 치료가 필요한가에 대한 것은 진료지침 별로 약간의 차이가 있다. 미국과 캐나다에서는 헬리코박터 유병률이 높지 않아 비용 대비 효과적인 방법으로 간주하여 위험인자 유무와 상관없이 장기간 비스테로이드소염제를 사용하는 모든 환자에서 진단 및 치료를 권고하고 있으나, 감염률이 높은 국내에서는 서구의 권고안을 그대로 적용하기

에 그 임상 데이터가 부족하다. 따라서 2009년 대한소화기학회 가이드라인에서는 위험인자가 없는 비스테로이드소염제 사용 환자에서 헬리코박터 감염의 진단이나 치료를 권고하지 않는다. 일부 연구에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 비스테로이드소염제 장기 복용자에서 궤양 발생의 위험을 줄이지 못한다고 보고하였다[38,39]. 또한 PPI 유지 치료는 비스테로이드소염제 복용자에서 내시경으로 확인된 소화성 궤양의 일차 또는 이차예방에 헬리코박터 제균 치료 단독보다 우월하다[13]. 즉 헬리코박터 제균 치료는 소화성 궤양 예방 효과가 적으며, 특히 이차 예방의 경우 비스테로이드소염제 사용 전 제균 치료는 도움이 되지만 이미 약제를 투여 중인 환자에서는 그 효과가 떨어지므로 제균 치료 단독으로는 궤양 재발을 예방하지 못한다는 것이다. 이러한 근거로 한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2013에서는 장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료만으로는 소화성 궤양 발생의 위험을 감소시키지 못한다고 발표하였다[40]. 따라서 소화성 궤양 및 출혈의 병력과 같은 고위험 인자를 가진 환자는 장기간 비스테로이드소염제 사용이 필요한 경우 이차 예방을 위하여 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요하며, 지속적인 예방 효과를 위하여는 PPI의 병용 치료가 요구된다.

## 결 론

우리나라에서 비스테로이드소염제의 사용 증가로 인한 위장관 합병증의 증가는 피할 수 없는 현실이다. 따라서 이러한 환자에서 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증의 위험인자인 소화성 궤양의 과거력, 고령(65세 이상), 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복 사용을 파악하고, 위험도 평가를 통한 전략적 접근이 필요하다. 헬리코박터 파일로리 감염은 소화성 궤양의 독립적 인자로 장기간의 비스테로이드소염제 사용이 필요한 고위험 환자에서는 소화성 궤양 예방을 위하여 헬리코박터 감염을 진단하기 위한 조치를 취하고 감염이 확인된 경우 치료가 필요하다. 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 치료는 PPI뿐만 아니라 H2 수용체 길항제, 미소프로스톨 등이 사용될 수 있다. 궤양 및 합병증의 일차 또는 이차예방은 위장관 합병증의 위험인자와 심혈관계 질환의 위험인자를 모두 고려하여 비스테로이드소염제 단독, COX-2 선택적 억제제 단독, 또는 이들 약제와 PPI/미소프로스톨의 병용 요법 등을 고려한다. 그러나 저위험도 환자에서 예방적 헬리코박터 감염 검사 및 제균 치료, 비스테로이드소염제 복용자에서 내시경검사의 적응증, 개별 환자의 궤양 발생 위험도에 근거한 상세한 전략 등은 향후 연구가 필요한 분야이다.

**중심 단어:** 비스테로이드소염제; 소화성 궤양, 치료; 예방

## REFERENCES

1. Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:517-531.
2. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2012; 11:52-64.
3. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm* 2013;2013:258209.
4. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol* 2012;18:2147-2160.
5. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanasa A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:121-132.
6. Kim JJ, Kim N, Park HK, et al. Clinical characteristics of patients diagnosed as peptic ulcer disease in the third referral center in 2007. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:338-346.
7. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12: 333-340.
8. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
9. Sostres C, Gargallo CJ, Lanasa A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15(Suppl 3):S3.
10. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, et al. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:309-317.
11. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(3 Suppl 1):25-32.
12. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
13. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481-496.
14. Hernández-Díaz S, Rodríguez 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* 2000; 160:2093-2099.
15. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999;56:18-24.
16. Lanasa A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.
17. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.
18. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759-766.



19. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-576.
20. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
21. Cheung DY, Jung HY, Song HJ, et al. Guidelines of treatment for non-bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:285-297.
22. Jaszewski R, Graham DY, Stromatt SC. Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol: a double-blind multicenter study. *Dig Dis Sci* 1992;37:1820-1824.
23. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
24. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15(Suppl 3):S5.
25. McDonagh MS, Carson S, Thakurta S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5. Portland: Oregon Health & Science University, 2009.
26. Wu CY, Wu MS, Chen CJ, Li MC, Lin JT, Chen GH. The interaction of *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs in cyclooxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:50-55.
27. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study: NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1455-1461.
28. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008;134:937-944.
29. Lanza FL, Fakouhi D, Rubin A, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of the efficacy and safety of 50, 100, and 200 micrograms of misoprostol QID in the prevention of ibuprofen-induced gastric and duodenal mucosal lesions and symptoms. *Am J Gastroenterol* 1989;84:633-636.
30. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296.
31. Yeomans ND. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions: Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med* 1998;104(3A):56S-61S.
32. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1019-1027.
33. Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD. A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:125-132.
34. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-1043.
35. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-1626.
36. Gargallo CJ, Lanás A. Is NSAIDs-related gastrointestinal damage preventable? *J Dig Dis* 2013;14:55-61.
37. Lim YJ, Dial EJ, Lichtenberger LM. Advent of novel phosphatidylcholine-associated nonsteroidal anti-inflammatory drugs with improved gastrointestinal safety. *Gut Liver* 2013;7:7-15.
38. De Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477-485.
39. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805.
40. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.