

Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study

Sugano K, et al. Gut. 2014;63:1061-8



이준형 교수
삼성서울병원
소화기내과

아스피린은 저용량에서도 종종 위장관 출혈과 소화성 궤양을 일으킨다. 서구에는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)가 고위험 환자에서 소화성 궤양 발생을 줄인다는 몇몇 연구가 있었다. 그러나 동아시아의 환자들에서도 비슷한 효과가 있는지는 명확하지 않았다. LAVENDER 연구라고 명명된 이번 연구의 목적은 동아시아에서도 소화성 궤양의 병력이 있는 환자가 심혈관질환의 예방을 위하여 저용량 아스피린을 사용하는 경우 esomeprazole이 궤양 재발을 막는데 도움이 되는지를 알아보는 것이다. 일본, 한국, 대만의 57개 병원에서 저용량 아스피린(81-324 mg/day)을 복용하는 430명이 무작위배정되었다. 특이한 점은 모든 환자가 위장점막보호제인 gefarnate 100 mg을 매일 복용하였다는 점이다. 연구 프로토콜은 상당히 복잡했다. 대상 환자는 스크리닝을 포함하여 74주

간 20번 병원을 방문하여 내시경을 7번 받아야 하는 힘든 연구였지만 364명의 데이터가 최종적으로 결과 분석에 활용될 수 있다.

주결과변수(primary endpoint)인 궤양재발까지의 기간은 통계적으로 유의한 차이를 보였다(HR 0.09; 96.65% CI 0.02 to 0.41; p<0.001). 12주에 궤양이 없을 예상 확률은 esomeprazole 군에서 99.3%였고, 위약군에서 89.0%였다. 이러한 효과는 연구 기간동안 지속되었는데, 48주에 궤양이 없을 예상 확률은 esomeprazole 군에서 98.3%였고, 위약군에서 81.2%였다. 부작용은 양 군에서 큰 차이가 없었다. 연구자들은 동아시아인에서도 아스피린을 복용하는 고위험 환자에서 esomeprazole은 궤양재발을 막는데 효과적이라고 결론내리고 있다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 궤양 재발의 정의다. 복통, 출혈, 천공 등 임상적 증상, 증후는 보조적으로 이용되었고 주된 판정기준이 무증상 대상자의 정기적인 내시경에서 관찰되는 궤양이었기 때문이다. 연구에서 궤양의 판정기준은 내시경에서 조직검사를 이용하여 측정된 점막결손(mucosal break)이 3 mm 이상인 경우였다. 본 연구를 통하여 esomeprazole이 내시경으로 관찰되는 경미한 궤양을 줄이는데는 분명 효과적이라고 말할 수 있을 것이다. 그러나 복통, 출혈 및 천공과 같은 임상적으로 유의한 궤양 및 궤양합병증을 예방하는데 얼마나 도움이 되는지는 아직 명확하지 않은 측면이 있다. 향후 이에 대

한 검토와 연구가 필요한 상황이다.

우리사회의 고령화와 심혈관질환의 증가를 반영하여 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug) 및 아스피린의 사용례가 급증하고 있다. 이들 약제에 의한 부작용도 증가하고 있는데, 특히 소화성 궤양은 출혈, 천공, 협착과 같은 심각한 합병증을 발생시킬 수 있는 가장 중요한 부작용이다. 2009년 11월 대한소화기학회와 대한 Helicobacter 및 상부위장관 연구학회가 공동으로 소화성 궤양의 진단과 치료에 관한 몇 개의 가이드라인을 발표한 바 있으며 그 중 하나가 '비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 예방과 치료 가이드라인(이준형 등. 대한소화기학회지 2009;54:309-317)'이다. 그 내용을 일부를 요약한다.

비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 20-50%가 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 증상을 경험한다. 비스테로이드소염제를 6개월간 복용한 류마티스 관절염 환자의 10-20%가 위장관 증상으로 약물복용을 중단한다. 비스테로이드소염제를 사용하는 환자에서 상부위장관 출혈의 상대위험도는 3.8, 위장관 합병증 관련 사망의 상대위험도는 4.2로 추정되고 있다.

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 위험인자는 소화성 궤양의 과거력, 고령(65세 이상), 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중

복 사용 등이다. 이 중에서 가장 중요한 것은 합병증을 보였던 소화성 궤양의 과거력이다. 이는 한번 소화성궤양 출혈을 경험한 환자가 다시 출혈을 보이는 경우가 많다는 것을 뜻하므로 약물처방시 대단히 주의를 기울여야 한다. 다만 건강검진에서 발견된 경미한 궤양이 비스테로이드소염제에 의한 합병증 발생 위험을 증가시키지는 명확하지 않다. 헬리코박터 감염도 중요하다. 한 메타분석에서 비스테로이드소염제를 복용하는 환자 중 헬리코박터 감염자의 소화성궤양 발생률이 3.5배 높았다. 그러나 비스테로이드소염제를 사용하는 모든 환자가 헬리코박터 제균치료 대상이 되는 것은 아니다. 고위험 환자는 헬리코박터 감염의 진단과 치료가 권유되고 있으나, 저위험 환자는 특별한 조치가 필요하지 않다고 여겨진다. PPI는 비스테로이드소염제나 아스피린과 관련된 소화성 궤양 예방에 가장 널리 사용되는 약제이다. 하루 네 번 투여하여야 하는 미소프로스톨과는 달리 복용이 간단하고 눈에 띄는 부작용이 적기 때문이다. 위장관 부작용을 막기 위한 여러 전략을 비교한 국내 연구에서 PPI가 가장 비용-효과적이라고 보고된 바 있다.

이번 LAVENDER 연구는 동아시아에서도 저용량 아스피린을 사용 환자에서 esomeprazole이 고위험 환자에서 궤양 재발을 방지하는데 효과가 있다는 것을 전향적 연구로 입증하였다는 점에서 적지 않은 의미가 있다고 생각된다.

해외학회 참관기

DDW 2014 참관기



차재명 교수
강동경희대병원
소화기내과

올해 미국소화기학회(Digestive Disease Week, 이하 DDW)는 미국에서 가장 아름다운 도시 1위를 차지했던 시카고에서 개최되었다. DDW는 미국 소화기학회, 미국 소화기내시경학회, 미국 간학회, 미국 소화기외과학회의 공동 심포지엄으로 세계에서 가장 규모가 큰 소화기질환 관련학회로 매년 미국에서 개최되고 있다. 시카고는 뉴욕, LA에 이어 미국에서 3번째로 큰 도시이지만, 사람들은 아직까지도 시카고하면 1920년-1930년대를 주름잡던 악명 높았던 갠단 두목 알카포네를 먼저 연상한다. 시카고는 1871년 대화재로 도시 전체가 전소되어, 도시 계획하에 건설되어 다른 도시에 비해 인도가 넓고 도시 정비가 잘 되어 있으며, 미시건 호수 주변의 넓은 공원과 함께 아름다운 건물들의 스카이라인이 장관이다(사진 1). 미시건 호수에서 불어오는 바람이 무척 심하기 때문에 'Windy City'라는 별명으로 불리고 있다.

이번 DDW는 5월 3일-6일에 걸쳐 4일동안 개최되었는데, 필자는 주로 위장관질환에 대한 강의와 연구 발표를 참관하였다. 첫 날(5월 3일) 오전에는 미국 소화기학회의 위암에 대한 심포지엄과 임상연구 포럼이 있었고, 오후에는 미국 소화기학회의 임상 및 기초 연구 심포지엄과 미국 소화기내시경학회의 임상 심포지엄 및 비만 내시경 수술에 대한 특별 세션이 개최되었다. 미국의 비만 환자가 많기 때문에 비만 환자들의 내시경 치료에 대한 영역을 꾸준히 넓히려는 시도가 엿보였다. 첫 날의 하이라이트는 단연 미국 소화기내시경학회와 한국 소화기내시경학회의 공동 심포지엄이었다. 미국 소화기내시경학회장인 Kenneth K. Wang 박사와 한국 소화기내시경학회장인 최명규 교수가 좌장을 맡고, 중간임(Rex DK 교수), 대장 점막하박리술(이보인 교수), 소장질환에 대한 접근(심기남 교수), 췌담도 병변에 대한 새로운 진단 및 치료 시술(문종호 교수), 한국 내시경의 나아갈 방향(이용찬 교수)에 대한 강의를 이루어졌는데 대성황이었다. 대한민국 소화기내시경의 위상이 세계적으로 많이 향상되고

있음을 느낄 수 있는 세션이었다.

둘째 날(5월 4일) 오전에는 전일 개최된 한미 내시경학회 공동 심포지엄과 같은 형태로 일본과 미국의 소화기내시경학회 공동 심포지엄이 개최되었다. 하부위장관 협대역내시경(Shinji Tanaka 교수), 초확대내시경(Haruhiro Inoue 교수), 근초점 현미경내시경(Nazuki Sumiyama 교수), 광대역(Extra-wide-angle-view) 대장내시경(Toshio Uraoka 교수), 미국의 진보된 영상에 대한 고찰(Michael B. Wallace 교수)의 강의로 구성되었습니다. 한미 공동 심포지엄이 임상 주제에 대한 심포지엄에 가까웠다면, 일본과 미국의 공동 심포지엄은 여러 가지 내시경의 최신 기술에 집중되어 있어서 일본이 내시경 강국임을 느낄 수 있었다. 오후에는 미국 소화기내시경학회와 미국 소화기학회의 공동 총회 세션이 개최되었는데, 연구 결과를 발표하고 정리하는 강의의 형태로 구성되었다. 염증성장질환의 신약, 바렛 식도의 진단, 대장 폴립의 '절제 후 폐기 전략(주, 폴립의 의료비용이 증가하면서, 작은 폴립은 절제 후 병리 검사를 의뢰하지 않고 폐기하는 전략), 과민성장증후군의 식이 치료, 분변이식술, 비만의 내시경치료가 현재 핫토픽 연구분야라는 것을 알 수 있었다. 본 편집위원 중의 한 분인 김현수 교수가 총회 세션에서 5-9 mm 폴립의 절제에 대한 연구 결과를 발표하셨는데, 이제 한국의 연구가 세계와 어깨를 나란히 하는 수준임을 알 수 있었다(김현수 교수님 축하드립니다).

셋째 날(5월 5일)은 선별 및 추적 대장내시경에 대한 강의와 소장질환의 새로운 영상 진단법에 대한 강의와 연구들이 많이 발표되었다. 추적 대장내시경 검사에서는 거치상 폴립(serrated polyp)에 대한 강의와 연구가 여전히 많이 발표되었다. 선별 대장내시경 검사의 높은 경제적 비용을 고려하여 폴립 '절제 후 폐기 전략'과 우리나라의 포괄수과제와 비슷하게 이해가 되는 대장내시경 비용의 'bundle payment' 지불제도에 대한 논의가 많이 진행되고 있어서, 미국도 선별 대장내시경 검사를 도입하기 위한 준비를 하고 있는 것 같은 느낌이 들었다. 'Bundle payment'에서는 우리나라의 행위별 수가제와는 다르게 대장 정결 비용, 대장내시경 비용, 폴립이 있을 경우 절제 비용, 절제 후 출혈과 같은 시술 후 관리 비용 등의 모든 비용을 포괄하여 한번에 비용을 정산하는 개념으로 이해되었다. 소장의 영상 진단법은 컴퓨터 단층촬영과 MRI를 이용하여 소장질환을 진단하는 방법으로 과거와는 다르게 여러 가지 최신 기술을 이용하여 소장 병변을 비교적 정확하게 진단하고 있었다.

마지막 날(5월 6일)과 전일에 걸쳐서 염증성장질환의 최적화 전략에 대한 강의와 연구들이 많이 발표되었다. 염증성장질환의 치료에 대해 면역억제제와 생물학적 제제의 혈중 치료 농도와 항약물 항체를 측정하고, 각 개인



사진 1. 시카고의 야경

에 맞는 최적화 전략으로 치료해야 장기적인 치료 성적도 향상되고 비용 효과적이라는 접근이었다. 이들 약물에 대한 치료 효과가 낮아질 경우 경험적 접근이 아니라, 측정하고 대응하는 접근을 강조하는 것으로 장기이식 환자들의 면역억제제는 열심히 약물농도 모니터링을 하고 있지만, 염증성장질환 환자에서는 잘 모니터링하지 않는다는 지적이 인상적이었다. 현재 국내에서는 이들 약물들의 혈중 농도와 항약물 항체를 측정하기 어렵기 때문에 최근 경향을 국내 환자 치료에 적용하는 데에는 한계가 있지만, 최적화 치료가 국내에도 곧 도입될 수 있기를 기대해 본다.

5일 동안 진행되던 DDW를 회원들의 의견을 반영하여 현재의 4일 포맷으로 바꾸고 지난 6년 동안 DDW의 협의회장을 지낸 Friedman 박사가 임기를 마치고, 그레이스 엘타 박사(사진 2. 미시건 대학)가 새로운 협의회장으로 선출되었다. 최근 DDW는 한국, 중국, 일본, 스페인 등 다국적 심포지엄을 개최하며, 미국만의 학회가 아닌 명실공히 국제적 학회로 거듭나기 위



▶ DDW의 새로운 협의회장으로 선출된 그레이스 엘타 박사

한 노력을 많이 시행하고 있다. 하지만, 한때 2만 여명이 참석하던 DDW에 현재는 약 15,000여 명만이 참석하고 있어 규모가 축소되었을 뿐만 아니라, 의료 및 제약업계의 세계적인 한파가 예상되고 있기 때문에, 이러한 난관들을 어떻게 슬기롭게 극복할 수 있을지 귀추가 주목되고 있다.