

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 예방과 치료 가이드라인

성균관대학교 의과대학 내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실*, 경북대학교 의과대학 내과학교실[†],
중앙대학교 의과대학 내과학교실[‡], 고려대학교 의과대학 내과학교실[§]

이준행 · 이용찬* · 전성우[†] · 김정욱[‡] · 이상우[§] · 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 · 대한소화기학회

Guidelines of Prevention and Treatment for NSAID-related Peptic Ulcers

**Jun Haeng Lee, M.D., Yong Chan Lee, M.D.*, Seong Woo Jeon, M.D.[†],
Jeong Wook Kim, M.D.[‡], Sang Woo Lee, M.D.[§], Korean College of *Helicobacter* and
Upper Gastrointestinal Research, and Korean Association of Gastroenterology**

*Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,
Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine*, Seoul,
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine[†], Daegu, Department of
Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine[‡], Seoul, Department of Internal Medicine,
Institute of Digestive Diseases and Nutrition, Korea University College of Medicine[§], Seoul, Korea*

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used medications in Korea. Gastrointestinal toxicity, including peptic ulcer, is a common adverse effect of NSAIDs. Risk factors for NSAID-related peptic ulcer include a previous history of peptic ulcer, advanced age, high dose, concomitant use of corticosteroids, anticoagulants, other NSAIDs including low-dose aspirin. Preventive measure(s), such as COX-2 inhibitor, proton pump inhibitor or misoprostrol, should be done for patients requiring NSAID therapy who have high-risk factor(s) for peptic ulcer. Low dose aspirin also increases the risk of peptic ulcer, so preventive measure(s) should be done for high-risk patients. The eradication of *Helicobacter pylori* is recommended for high-risk NSAID-users. Treatment strategies for peptic ulcers in NSAID users are mostly the same for peptic ulcers in NSAID non-users. (Korean J Gastroenterol 2009;54:309-317)

Key Words: Non-steroidal anti-inflammatory drug; Peptic ulcer; Prevention; Guideline

서 론

비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug)는 다양한 종류의 급성 및 만성 근골격계 질환의 치료를 위하여 널리 이용되고 있으며,¹ 근간에는 항혈소판 작용을 가지고 있는 아스피린의 사용 빈도도 매우 높다.² 우리사회의 고령화와 심혈관계 질환의 증가를 고려할 때, 향후 비스테로

이드소염제의 사용례는 기하급수적으로 증가할 것으로 생각한다. 비스테로이드소염제의 광범위한 사용은 약물에 의한 부작용 증가라는 새로운 문제를 제기하고 있는데, 그중 소화성궤양은 출혈, 천공 및 협착과 같은 심각한 합병증을 발생시킬 수 있는 가장 중요한 문제이다.³⁻⁵ 비스테로이드소염제가 위장관을 손상시키는 중요 기전은 전신작용을 통하여 프로스타글란딘의 생성을 억제하는 것이지만, 위장관 점

연락처: 이상우, 425-707, 경기도 안산시 단원구 고잔1동 516
고려대학교 의과대학 안산병원 소화기내과
Tel: (031) 412-5580, Fax: (031) 412-5582
E-mail: leesw@kumc.or.kr

Correspondence to: Sang Woo Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Korea University Ansan
Hospital, 516, Gojan 1-dong, Danwon-gu, Ansan 425-707,
Korea
Tel: +82-31-412-5580, Fax: +82-31-412-5582
E-mail: leesw@kumc.or.kr

막에 대한 직접적인 자극도 함께 작용한다.

이번 가이드라인의 목표는 비스테로이드소염제와 저용량 아스피린의 합병증 중 하나인 소화성궤양의 위험인자와 임상상을 정리하고 예방과 치료에 대한 문헌 증거와 국내 전문가의 의견을 종합하여 일선에서 진료하는 의사들에게 방향을 제시하는 것이다. 이를 위하여 현재까지 국내외에서 발표된 다양한 문헌들을 검토하였고, 사안에 따라 증거가 불충분한 경우는 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회의 여러 전문가들의 자문을 받았다. 통상적인 비스테로이드소염제에 대한 내용을 먼저 논한 후 마지막에 아스피린과 관련된 내용을 보충하였다. 이번 가이드라인에서 증거 수준 (evidence level)은 2004년 발표된 The GRADE approach⁶를 변형하여 이용하였고 권고 등급(recommendation grade)을 함께 제시하였다(Table 1, 2).

본 론

1. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 역할

비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 10-60%는 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 증상을 경험한다.^{3,4} 실제로 비스테로이드소염제를 6개월간 복용한 류마티스 관절염 환자의 10-20%에서는 위장관 증상으로 약물복용을 중단한다.^{4,5,7} 비스테로이드소염제에 의한 궤양은 무증상인 경우가 많아 정확한 발생률을 알기는 어렵다. 비스테로

이드소염제를 복용하는 환자들을 대상으로 상부위장관내시경검사를 시행한 연구에 의하면, 처음 비스테로이드소염제를 사용하고 3개월 이내에 10-40%에서 위궤양이 발생하고, 4-15%에서 십이지장궤양이 발생한다.⁸⁻¹¹ 비스테로이드소염제를 사용하는 환자에서 상부위장관 출혈의 상대위험도는 3.8로,¹² 위장관 합병증 관련 사망의 상대위험도는 4.2로 추정되고 있다.⁷ 최근 심혈관계 질환 예방을 위해 하루 325 mg 미만의 저용량 아스피린 사용이 급증하고 있는데 이는 소화성궤양의 또 다른 중요 원인이다.

2. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 위험인자

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생의 위험인자는 소화성궤양의 과거력, 고령(65세 이상), 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복 사용 등이다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음).

비스테로이드소염제 사용자에서 위장관 합병증의 위험인자는 여러 환자-대조군 연구와 코호트 연구들을 통하여 잘 확립되어 있다(Table 3).^{4,5,13-15} 비스테로이드소염제를 사용한 환자에서 연령은 소화성궤양 발생의 독립적인 위험인자이다.^{16,17} 소화성궤양의 과거력이 있는 환자에서 소화성궤양과 그로 인한 합병증 발생의 위험이 높아진다. 그러나 건강검진에서 발견되는 경미한 궤양의 과거력이 비스테로이드소

Table 1. Evidence Level for the Guideline

Evidence level (증거 수준)	내용
1 높은 증거 수준	권고 사항을 강력히 지지하는 증거(level of evidence strongly in favor of recommendation)
2 중등도 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. Recommendation Grade for the Guideline

Recommendation grade (권고 등급)	내용
A 높은 권고 등급	다수의 출판된 무작위 배정 임상연구 혹은 하나의 디자인이 좋은 메타 분석에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence for multiple published, well-controlled randomized trials or a well-designed systemic meta-analysis)
B 중등도 권고 등급	적어도 하나의 출판된 무작위 배정 임상연구 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	임상경험이나 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

Table 3. Risk Factors for the Development of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-associated Gastroduodenal Ulcers

History of a previous ulcer, especially recent and/or complicated one
Advanced age (≥ 65 years)
High dose NSAID therapy
Concomitant use of corticosteroids
Concomitant use of anticoagulants
Other NSAIDs including low-dose aspirin

Helicobacter pylori is an independent and additive risk factor and needs to be addressed separately.

염제에 의한 궤양이나 그로 인한 합병증 발생의 위험을 증가시키지는 명확하지 않다. 항응고제의 병용도 위장관 출혈의 가능성을 현저히 증가시킨다.¹⁸ 스테로이드 단독 사용은 소화성궤양과 직접적인 관련이 없으나, 비스테로이드소염제와 병용하면 소화성궤양이나 그로 인한 합병증이 현저히 증가한다. 고용량의 비스테로이드소염제를 사용하는 경우, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제를 중복 사용하는 경우에도 궤양의 위험성이 높아진다. 헬리코박터 감염도 독립적인 궤양의 위험 인자이다. 16개의 환자-대조군 연구에 대한 메타분석에서 비스테로이드소염제를 복용하는 환자에서 헬리코박터 감염이 있을 경우 소화성궤양의 발생률이 3.53배 높았다.¹⁵ 대조군과 비교한 궤양출혈의 위험은 헬리코박터 감염에 의해 1.79배, 비스테로이드소염제에 의해 4.85배, 두 위험인자를 모두 가진 경우에는 6.13배 증가하였다.¹⁵

3. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 예방이나 치료를 위하여 사용할 수 있는 약제

1) 미소프로스톨(Misoprostol)

미소프로스톨(200 μ g q.i.d)은 비스테로이드소염제에 의한 위궤양과 십이지장궤양의 예방에 효과가 있으며,^{9,19-22} 고위험환자에서 중증 위장관 합병증을 감소시키는 데 도움이 된다.²² 그러나 미소프로스톨은 비스테로이드소염제에 의한 위장관 증상의 개선에는 크게 도움이 되지 않는다. 미소프로스톨의 사용에서 가장 문제가 되는 것은 설사와 복통 같은 합병증이 흔하다는 점이다. 따라서 부작용이 있는 경우 일반적인 경우보다 적은 용량의 미소프로스톨을 사용할 수 있다.²¹ 또 다른 부작용으로는 자궁의 수축력을 증가시키는 것인데 이로 인하여 자연 유산이 유발될 수 있으므로 가임기 여성에서는 주의해서 사용해야 한다.

2) H₂ 수용체 길항제(H₂ receptor antagonist)

H₂ 수용체 길항제는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 치료에 사용할 수 있으나 표준 용량의 H₂ 수용체 길항제는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 일차 혹은 이차 예방을 위해서는 권유되지 않는다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음).

몇몇 연구에서 H₂ 수용체 길항제가 비스테로이드소염제를 사용하는 환자의 위장관 증상을 감소시키는 데 효과적임을 보여주었다.^{23,24} 그러나 Singh 등의 코호트 연구에서 위장관 증상이 없던 환자에서 H₂ 수용체 길항제의 복용은 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증의 위험을 2.14배 증가시켰다.²⁵ 그 원인은 명확하지 않으나 H₂ 수용체 길항제가 비스테로이드소염제에 의한 위장관 증세를 감추기 때문일 것으로 추정되고 있다.⁵ 최근의 체계적인 분석에서 표준용량의 H₂ 수용체 길항제는 비스테로이드소염제 관련 위궤양에 대한 예방효과가 없는 것으로 분석되었다.²⁶ 그러나 두배 용량의 H₂ 수용체 길항제는 소화성궤양 발생 위험을 감소시킬 수 있다.^{24,26-28}

3) 양성자펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)

PPI는 현재 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 치료에 있어서 H₂ 수용체 길항제보다 우수한 것으로 인정되고 있다. Yeomans 등에 의한 임상시험에서 소화성궤양이 발생한 환자에서 비스테로이드소염제를 지속적으로 투여하면서 PPI와 H₂ 수용체 길항제의 효과를 비교하였을 때, 8주 후 궤양 치유율은 omeprazole 20 mg군에서 80%, omeprazole 40 mg군에서 79%, ranitidine군에서 63%로 omeprazole 투여군에서의 궤양 치유율이 ranitidine 투여군에서보다 유의하게 높았다.²⁹ 또 다른 연구에서도 위궤양 환자에서 비스테로이드소염제를 지속적으로 투여하면서 PPI와 H₂ 수용체 길항제의 효과를 비교하였을 때, 8주 후 궤양 치유율은 lansoprazole 15 mg군에서 69%, lansoprazole 30 mg군에서 73%, ranitidine군에서 53%로 lansoprazole 투여군에서의 궤양 치유율이 ranitidine 투여군보다 유의하게 높았다.³⁰ 최근 소화성궤양의 과거력으로 인하여 - 헬리코박터는 음성이었음 - 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 고위험군으로 간주된 환자에서 PPI가 유용하다고 보고되었다.³¹ 비스테로이드소염제나 COX-2 억제제를 복용하는 환자에서 소화성궤양의 발생률은 대조군에서 17.0%, esomeprazole 20 mg군에서 5.2%, esomeprazole 40 mg군에서 4.6%였다.³¹

PPI와 미소프로스톨이 모두 비스테로이드소염제에 의한 소화성궤양의 예방에 도움이 된다는 연구가 많으나 PPI와 미소프로스톨의 효과를 직접 비교한 연구는 거의 없다. 한 연구에서 omeprazole 20 mg을 하루 한 번 투여한 군과 미소

프로스톨 200 μg을 하루 두 번 투여한 군에서의 궤양 발생률을 비교하였는데, omeprazole군에서 궤양 발생률이 39%로 미소프로스톨군에서의 52%보다 유의하게 낮았다.³² 그러나 이 연구는 헬리코박터 감염 여부가 결과 분석에 포함되지 않았고, 미소프로스톨의 경우 표준 용량의 절반인 하루 400 μg을 사용했다는 한계가 있다. PPI는 하루 네 번 투여해야 하는 미소프로스톨과는 달리 하루 한 번만 투여해도 되며, 하루 800 μg의 표준용량 미소프로스톨보다 부작용이 적기 때문에 PPI가 비스테로이드소염제에 의한 소화성궤양 예방 목적의 우선적인 약제로 선택되고 있다.³³ 위장관 부작용을 막기 위한 여러 전략을 비교한 국내의 연구에서 PPI가 가장 비용-효과적이라고 보고된 바 있다.³⁴

4) COX-2 억제제(Cyclooxygenase-2 inhibitor)

Cyclooxygenase (COX)는 COX-1과 COX-2의 두 가지 형태로 존재한다. COX-1은 위점막 방어 기전에 중요한 역할을 하는 프로스타글란딘 생산에 관여하며 COX-2는 염증반응에 관여한다. 따라서 두 가지 COX 중 COX-2만을 선택적으로 억제할 경우 염증반응은 감소시키면서 위점막 손상은 줄일 수 있을 것이라는 개념에서 COX-2 억제제가 개발되었다. 최근의 여러 연구에서 기존의 비스테로이드소염제 사용에 비하여 COX-2 억제제의 소화성궤양 발생률이 낮았다. Celecoxib 400 mg과 naproxen 1,000 mg을 비교한 연구에서 약제 투여 12주 후 궤양발생률이 celecoxib군에서 9%로 naproxen군의 41%에 비하여 우수하였다.³⁵ 그러나, 저용량 아스피린을 병용하여 사용했을 경우는 COX-2 억제제와 기존 비스테로이드소염제 간에 궤양 발생률에서 차이가 없었다.^{36,37}

반복적인 궤양 출혈 환자에서 COX-2 억제제 단독 투여할 때와 비스테로이드소염제와 PPI를 병용 투여할 때의 재출혈률은 차이가 없었다.³⁸ Celecoxib 400 mg 단독 투여와 diclofenac 150 mg 및 omeprazole 20 mg의 병용 투여를 비교한 연구에서 재출혈률은 celecoxib 단독 투여군에서 4.9%, diclofenac/omeprazole 병용 투여군에서 6.4%였다.³⁸ COX-2 억제제에 PPI를 추가하는 것은 궤양출혈 환자의 재출혈을

감소시키는 데 도움이 된다.³⁹ Celecoxib 400 mg 단독 투여와 celecoxib 400 mg 및 esomeprazole 40 mg의 병용 투여를 비교한 연구에서 13개월 후 재출혈률은 각각 8.9%와 0%였다.³⁹

COX-2 억제제의 심혈관계 부작용은 매우 중요한 문제이다. Rofecoxib, valdecoxib은 심근 경색 등 심혈관계 질환의 위험을 증가시킨다고 보고되어 현재 시장에서 퇴출된 상태이다.⁴⁰ Celecoxib도 하루 800 mg의 고용량 투여 시에는 심혈관계 질환의 위험을 증가시킨다고 보고되었으나 하루 400 mg의 통상 용량 투여 시에는 이러한 위험 증가가 관찰되지 않았다.⁴¹ 향후 추사가 필요한 부분이다.

4. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 일차 예방

1) 위험인자에 따른 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 예방

비스테로이드소염제 투약이 필요한 고위험 환자에서는 소화성궤양 예방을 위한 조치(COX-2 억제제의 사용, PPI 혹은 미소프로스톨의 병용투여)가 필요하다(근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

이번 가이드라인에서는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생의 위험인자 - 소화성궤양의 과거력, 고령, 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복사용 - 를 가진 환자들을 고위험 환자로 정의한다(Table 3). 물론 여러 위험인자 중에서도 다소간의 차이가 있는데, 미국소화기학회에서는 합병증이 동반된 최근의 소화성궤양 병력을 가장 중요한 위험인자로 간주하여 가능한 가장 강력한 예방전략을 취하도록 권고하고 있다.^{33,42} 그러나 고위험 환자들을 또 다시 세부 분류하여 개별적인 권고안을 제시할 만한 충분한 국내 임상자료가 축적되어 있지 못하다. 따라서 이번 가이드라인에서는 고위험 환자에서 소화성궤양 예방을 위한 조치가 필요하다는 일반적인 권유만 채택하였다(Table 4). 환자 개개인의 궤양발생 위험도에 근거한 상세한 전략은 향후 중요한

Table 4. Recommendation for the Treatment of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-related Dyspepsia and Mucosal Injury

Clinical situation	Recommendation
Dyspepsia	Change of the medication, dose reduction, empirical treatment with H ₂ RA or PPI
<i>Helicobacter pylori</i> infection	Eradication treatment in patients with risk factor(s)
Active gastroduodenal ulcer with NSAID discontinuation	Treatment with H ₂ RA or PPI
Active gastroduodenal ulcer without NSAID discontinuation	Treatment with PPI
Prophylactic therapy	Concomitant treatment with misoprostol, a PPI, or a cyclooxygenase-2-selective NSAIDs

H₂RA, H₂ receptor antagonist; PPI, proton pump inhibitor.

연구과제이다.

비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증 발생률을 대상으로 한 최근의 환자-대조군 연구에서 앞서 언급된 여러 예방 전략들이 모두 위장관 합병증을 감소시키는 데 유용하다고 보고되었다. 그러나 예방 전략에 따라 다소간 차이를 보였는데 소화성궤양 합병증을 막는 데 가장 유용한 전략은 (1) COX-2 억제제+PPI, (2) PPI+저용량 미소프로스톨, (3) COX-2 억제제, (4) PPI, (5) 저용량 미소프로스톨의 순서였다.⁴³ 일반적으로 위험인자가 많을수록 강력한 예방조치를 취하는 것이 좋다.

현재까지의 자료에 근거할 때, 일반 수준의 위험도를 가진 환자, 즉 앞서 언급된 위험인자를 하나도 가지고 있지 않은 환자에서는 소화성궤양 예방을 위한 조치는 통상적으로 권유되지 않는다.

비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증은 위나 십이지장뿐만 아니라 소장이나 대장에서도 흔히 발생할 수 있다.⁴⁴ 소화성궤양의 예방을 위한 전략에도 불구하고 만성 빈혈뿐만 아니라 소장이나 대장에서의 출혈, 협착, 천공 등이 발생할 수 있다.^{45,46} 비스테로이드소염제 관련 장병증(enteropathy)을 예방하는 효과적인 방법은 아직 불명확하다. COX-2 억제제나 미소프로스톨이 도움이 된다는 일부 연구가 있으나 아직 그 효과는 불명확하다.^{47,48}

2) 헬리코박터 감염의 진단과 치료

비스테로이드소염제 투약이 필요한 고위험 환자에서 소화성궤양의 예방을 위하여 헬리코박터 감염을 진단하기 위한 조치를 취하고 감염이 확인된 경우 치료를 시행한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 낮음).

비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 헬리코박터 제균에 대한 메타분석에서 제균 치료를 시행한 환자군의 7.4% (34/459)와 대조군의 13.3% (64/480)에서 소화성궤양이 발생하여 대응비(odds ratio)는 0.43이었다.⁴⁹ 이러한 근거를 기반으로 고위험 환자에서는 헬리코박터 감염을 진단하기 위한 조치를 취하고 감염이 확인된 경우 치료를 시행하는 것이 좋다(Table 4). 고위험 환자에서 헬리코박터 치료 후 제균이 확인되었더라도 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 예방을 위한 일반적인 조치는 필요하다.

저위험 환자에서도 비스테로이드소염제 사용 이전에 헬리코박터 감염 여부를 진단하고 치료할 필요가 있는지 명확하지 않다. 서구에서는 저위험군에서도 헬리코박터 제균 치료가 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생 예방을 위한 비용 대비 효과적인 방법으로 간주되고 있다. 미국 소화기학회에서는 장기간의 비스테로이드소염제 치료를 필요로

하는 환자에서는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생의 위험도에 상관없이 헬리코박터 감염을 진단하기 위한 조치를 취하고 감염이 확인될 경우 치료할 것을 권고하고 있다.^{33,42} 그러나 헬리코박터 감염률이 매우 높은 국내에서 서구의 전략이 그대로 적용될 수 있는지 평가할 수 있는 자료는 거의 없어 향후 이 부분에 대한 연구가 우선적으로 시행될 필요가 있다고 생각한다. 현 단계에서는 위험인자가 없는 비스테로이드소염제 사용 환자에서 헬리코박터 감염의 진단이나 치료는 권유되지 않는다.

5. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 치료

1) 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 진단과 치료의 일반론

비스테로이드소염제를 끊을 수 있는 환자의 소화성궤양 치료는 비스테로이드소염제를 사용하지 않는 환자에서 발생한 소화성궤양의 치료와 동일하다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음).

어떤 환자에서 소화성궤양이나 이로 인한 합병증이 잘 발생하는지 명확히 알 수 없기 때문에 비스테로이드소염제를 투여하고 있는 환자에서 어떠한 경우 내시경 검사를 해야 하는지에 대한 명확한 지침은 없다. 특히 비스테로이드소염제를 사용하고 있는 환자에서는 궤양이 발생한다고 하더라도 증상이 없는 경우가 많기 때문에 주의를 요한다. 또한 환자의 증상과 점막손상 간의 관련성이 낮기 때문에 비스테로이드소염제를 치료받고 있는 환자에서 증상이 있는 모든 경우 내시경검사를 시행하는 것도 효율적이지 못하다. 따라서 궤양 발생의 위험도가 낮은 환자에서는 우선 약제의 변경, 비스테로이드소염제의 감량, H₂ 수용체 길항제 혹은 PPI의 선택적인 사용 등을 고려할 수 있다. 이러한 방법에도 증상이 계속되거나 출혈과 같은 합병증이 의심되는 경우에는 내시경검사를 시행할 수 있다. 국내에서는 40세 이상의 남녀에서 위암 조기진단을 위한 정기적인 내시경검사나 위장조영술이 추천되고 있는데, 비스테로이드소염제를 사용하고 있는 환자에서도 예외는 아니다.

비스테로이드소염제를 끊을 수 있는 환자의 소화성궤양 치료는 비스테로이드소염제를 사용하지 않는 환자에서 발생한 소화성궤양의 치료와 동일하다(Table 4). 그러나, 비스테로이드소염제를 계속 복용해야 할 경우에는 위십이지장 궤양의 치유를 촉진하기 위해서는 PPI 사용이 추천된다.^{30,50,51} 정확한 치료기간이 정해진 것은 없지만 일반적으로 궤양이 크거나 비스테로이드소염제를 계속 사용해야 하는 경우 장기간의 치료가 필요하다.

비스테로이드소염제 관련 궤양의 치유가 끝난 후 궤양 재

발을 막기 위한 이차 예방에 대한 연구자료는 부족하다. 일반적으로 비스테로이드소염제를 끊지 못하는 환자에서는 이차 예방 목적으로 PPI 혹은 미소프로스톨을 계속 병용 투여할 것을 권장한다.

2) 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 출혈 환자의 치료

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 출혈 환자는 비스테로이드소염제 사용을 가급적 중지하여야 한다. 이외의 치료는 비스테로이드소염제를 사용하지 않는 환자에서 발생한 소화성궤양 출혈의 치료와 동일하다.⁵² 최근의 소화성궤양 출혈은 비스테로이드소염제 관련 합병증 재발의 가장 중요한 위험인자이므로(Table 3), 이차 예방을 위하여 가능한 강력한 조치를 사용해야 한다.

3) 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 환자에서 헬리코박터 진단과 치료

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 환자에서는 헬리코박터 감염을 진단하고 치료해야 한다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음).

헬리코박터 감염은 소화성궤양 환자에서 재발을 방지하기 위한 가장 중요한 전략의 하나이다. 또한 비스테로이드소염제 사용 환자에서 헬리코박터 감염은 소화성궤양의 독립적인 위험 인자로서 인정되고 있다.⁵³ 헬리코박터 감염은 비스테로이드소염제 복용자에서 궤양과 연관된 출혈 등의 합병증 발생률을 2-4배 증가시킨다.⁵⁴ 따라서 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 환자에서는 반드시 헬리코박터 감염을 진단하고 치료해야 한다.⁵⁵

6. 저용량 아스피린 관련 소화성궤양

1) 저용량 아스피린 관련 소화성궤양의 임상상과 치료

하루 325 mg 이하의 저용량 아스피린을 복용하는 환자의 약 10%에서 궤양이 발생하는데, 이러한 궤양의 특징은 위 전정부에 호발하고, 다발 경향이 있으며, 비교적 얇고, 출혈이 흔하다는 것이다. 메타 분석에 의하면 하루 136 mg 이하의 아스피린을 복용하는 환자에서 위장관 출혈은 2.30%에서 발생하여 대조군 1.45%보다 유의하게 높았다.⁵⁶ 아스피린을 사용하는 환자는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양과 마찬가지로 대부분 자각증상을 동반하지 않기 때문에 아무 증상 없이 잘 지내다가 어느 날 갑자기 출혈로 발현하는 예가 많다.⁵⁷ 저용량 아스피린 사용자의 위장관 출혈 위험 인자도 궤양의 과거력, 비스테로이드소염제의 동반 사

용, 흡연, 음주, 고령 등으로 일반적인 비스테로이드소염제의 경우와 유사하다.^{58,59}

아스피린은 위 내의 산성 환경에서 위점막에 직접적인 손상을 미치므로 표면 코팅에 의한 장용제로 시판되기도 한다. 아스피린에 의한 위장관 손상은 직접적인 국소 작용뿐만 아니라 전신적인 작용을 통하여 프로스타글란딘 생성을 억제하는 것 또한 매우 중요하다. 따라서 장용제를 사용한다고 하더라도 위장관 부작용의 위험이 없어지는 것은 아니다.^{60,61}

저용량 아스피린을 사용하는 환자에서 발생한 소화성궤양의 치료는 일반적인 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 환자에서와 동일하다. 즉, 아스피린을 중단할 수 있는 경우는 H₂ 수용체 길항제나 PPI를 사용하고, 아스피린을 지속적으로 사용해야 하는 경우는 PPI를 사용해야 한다.

아스피린 투여를 중단하는 적응증에 대한 근거가 될 수 있는 적절한 임상연구 결과는 없다. 일반적으로 심혈관계 합병증이 없었던 환자에서 일차예방을 위하여 아스피린을 사용하던 경우, 합병증을 동반한 소화성궤양이 발생하면 궤양의 치료를 위하여 가급적 아스피린을 중단하는 것이 좋다. 그러나, 심혈관계 질환의 합병증이 있었던 환자의 이차 예방 혹은 혈관 스텐트의 폐쇄방지를 목적으로 아스피린을 사용하던 환자에서 합병증을 동반한 소화성궤양이 발생한 경우 아스피린 사용의 지속 여부는 환자의 심혈관계 위험도를 고려하여 개별화할 수밖에 없다.

2) 저용량 아스피린 사용 환자에서 소화성궤양 예방을 위한 조치

저용량 아스피린을 사용하는 환자에서 소화성궤양 예방을 위한 조치는 일반적인 비스테로이드소염제 사용 환자의 경우와 동일하다(근거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

점막 손상의 위험을 없애는 가장 확실한 방법은 가능한 한 아스피린을 사용하지 않는 것이므로, 항염증보다는 진통을 사용 목적으로 할 때에는 아스피린의 용량을 줄이거나 아세트아미노펜으로 대체하는 것이 추천된다. 저용량 아스피린을 반드시 사용할 필요가 있는 고위험 환자에서 소화성궤양과 그로 인한 합병증의 위험이 높으므로⁵⁹ 소화성궤양의 예방을 위한 조치는 일반적인 비스테로이드소염제 사용 환자와 동일하게 적용하는 것이 좋다. 60세 이상의 저용량 아스피린 사용자에서 절반 용량의 PPI가 내시경으로 확인할 수 있는 위궤양과 십이지장궤양의 발생률을 줄인다는 최근 보고⁶²가 있어 이에 대해서는 추시가 필요하다.

결 론

우리사회의 고령화와 심혈관계 질환의 증가 등으로 비스테로이드소염제의 사용 및 이에 따른 위장관 합병증 환자가 기하급수적으로 증가하고 있다. 이번 가이드라인에서는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생의 위험인자 - 소화성궤양의 과거력, 고령, 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복사용 - 를 가진 환자들을 고위험 환자로 정의하였으며, 이들에 대하여 소화성궤양 예방을 위한 조치(COX-2 억제제의 사용, PPI 혹은 미소프로스톨의 병용투여)가 필요하다는 점을 권고하고 있다. 고위험 환자에서는 헬리코박터 감염의 진단과 치료를 위한 조치도 필요하다. 저용량 아스피린을 사용하는 환자에서도 소화성궤양 예방을 위한 조치는 일반적인 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 환자에서와 동일한 수준에서 결정할 것을 권하고 있다.

참고문헌

- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
- Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007;34:179-186.
- Kim JW. NSAID-induced gastroenteropathy. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:134-141.
- Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:705-722.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899.
- GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-1494.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999; 56:18-24.
- Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988;2:1277-1280.
- Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993;119:257-262.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-535.
- Hernandez-Diaz S, Rodriguez 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.
- 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.
- Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-772.
- 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.
- Lanza LL, Walker AM, Bortnichak EA, Dreyer NA. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study. *Arch Intern Med* 1995;155:1371-1377.
- Lee HL, Han DS, Kim JB, et al. Importance of age and other risk factors in NSAID-induced gastropathy. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:246-251.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anti-coagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-1670.
- 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.
- Aadland E, Fausa O, Vatn M, Cohen H, Quinlan D. Protection by misoprostol against naproxen-induced gastric mucosal damage. *Am J Med* 1987;83:37-40.
- Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995;123:344-350.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-249.

23. Saunders JH, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: incidence of a non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:665-668.
24. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-1439.
25. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-1536.
26. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, 1-164.
27. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002296.
28. ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:347-351.
29. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med* 1998;338:719-726.
30. 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.
31. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-710.
32. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski 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.
33. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
34. Yun HR, Corzillius M, Kim SY, Bae SC. Korean cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with co-treatments to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-2 specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Med* 2001;60:574-588.
35. 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.
36. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000;284:1247-1255.
37. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:395-402.
38. 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.
39. 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.
40. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. N Engl J Med* 2000;343:1520-1528, 1522 p following 1528.
41. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
42. Graham DY, Chan FK. NSAIDs, risks, and gastroprotective strategies: current status and future. *Gastroenterology* 2008;134:1240-1246.
43. 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.
44. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
45. Lanasa A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:333-352.

46. Lanas A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer. *Am J Med Sci* 2009;338:96-106.
47. Morris AJ, Murray L, Sturrock RD, Madhok R, Capell HA, Mackenzie JF. Short report: the effect of misoprostol on the anaemia of NSAID enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:343-346.
48. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1279-1282.
49. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418.
50. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991;32:252-255.
51. Yeomans ND. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med* 1998;104:56S-61S.
52. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-857.
53. Graham DY, Lidsky MD, Cox AM, et al. Long-term nonsteroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:1653-1657.
54. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116:1305-1309.
55. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
56. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187.
57. Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008;43:581-588.
58. Leung FW. Risk factors for gastrointestinal complications in aspirin users: review of clinical and experimental data. *Dig Dis Sci* 2008;53:2604-2615.
59. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897-908.
60. Lee HL, Han DS, Kim JB, et al. Gastroduodenal injury in patients with low-dose enteric coated aspirin treatment. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:190-194.
61. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-571.
62. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastro-duodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2465-2473.