

Consideration for long-term safety issues of PPI

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과 이준행

1. 서론

PPI (proton pump inhibitor)는 위식도역류질환 치료의 중심이 되는 약물이다. 과거 H₂RA (histamine 2 receptor antagonist)에 반응하지 않던 환자들이 PPI 도입 후 현저한 증상 개선과 삶의 질 향상을 보였던 예는 많다. H₂RA에서는 유즙분비, 여성형유방증, 발기부전, 몇몇 약물과의 상호작용 등이 잘 알려진 반면, PPI는 눈에 띄는 부작용(side effect)이 적기 때문에 상대적으로 안전한 약제로 인식되고 있다. 그러나 다른 약물들과 마찬가지로 PPI에도 어느 정도의 부작용이 동반된다 (Table 1)¹. 최근 본 학회지에 'PPI 사용시 경험할 수 있는 부작용과 그 대책'이라는 제목의 종설이 발표된 바 있으며,² 해외에도 오늘의 주제에 대한 적지 않은 논문들이 있다.³⁻⁷ 따라서 본고에서는 임상적으로 관심이 높은 몇몇 이슈들에 대하여 짧게 검토하고자 한다.

2. 약물 부작용의 분류

안전성정보관리규정(식품의약품안전청고시 제 2004-30호)에서 약품 안전성 평가와 관련된 용어는 다음과 같이 정의되고 있다.⁸ 부작용은 의약품을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 유해사례(adverse event/adverse experience), 실마리정보(signal), 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR) 등을 포함한다. 유해사례는 의약품의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상 또는 질병을 말하며, 당해 의약품과 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아니다. 실마리정보는 인과관계가 알려지지 아니하거나 입증자료가 불충분하지만 그 인과관계를 배제할 수 없어 계속적인 관찰이 요구되는 정보를 말한다. 약물유해반응은 의약품을 정상적으로 투여·사용한 때에 발생한 해롭고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다.⁸

3. PPI와 다른 약제와의 상호작용

PPI는 시토크롬 P-450계 효소작용에 의해 간에서 대사되므로 시토크롬 P-450에 의해 대사되는 여러 약제와 상호작용을 일으킨다. 또한 PPI에 의하여 위의 산도가 변화되므로 케토코나졸의 흡수가 감소되는 등 다양한 영향이 있다.⁹ PPI와 다른 약제와의 상호작용은 공통적인 부분과 개별 약제에서 특이한 부분 등 다양하게 나타난다.

오메프라졸은 비스무스, 카페인, 카바마제핀, 다이아제팜, 디곡신, 메페니토인, 페니토인, 니페디핀, 와파린 등 다양한 약제의 흡수와 대사, 배설에 영향을 미친다.¹⁰ 오메프라졸은

CYP2C19에 의한 스스로의 대사를 억제할 뿐만 아니라 CYP2C19에 의한 다른 약제의 대사도 억제시킨다. 에시탈로프람, 플루오세틴, 올란자핀, 펜다미딘, 서트랄린, 보리코나졸이 이에 해당하나 임상적 의의는 밝혀져 있지 않다.⁹ 케토코나졸은 오메프라졸의 대사를 억제하는데 이는 CYP3A4를 억제하는 것과 관련이 깊다.¹¹ 플루복사민은 CYP2C19를 억제하여 오메프라졸의 배설을 억제한다.¹² 란소프라졸은 CYP1A2의 작용을 유도하여 투여 초기의 테오필린의 혈중 농도를 낮출 수 있다.¹³ 클레리스로마이신과 같이 복용하였을 때는 CYP3A4에 의한 란소프라졸의 대사가 억제되어 혈중농도가 높아진다.¹⁴ 라베프라졸은 CYP2C19에 의한 영향이 상대적으로 적다.⁹

4. PPI와 대장암

PPI에 의한 장기적인 위산억제는 위산저하증을 유발하고, 혈청 가스트린치를 상승시킨다.¹⁵ 가스트린은 대장 점막을 포함한 소화기계 상피세포의 성장촉진인자로 작용하기 때문에,¹⁶ 가스트린치의 상승은 위장관암 발생을 상승시킬 우려가 있다. 또한 위산저하증은 세균 과증식을 일으켜 이차 담즙산 형성을 촉진한다는 점도 고려되어야 한다.

최근 영국에서 시행된 대규모 환자대조군 연구에서 5년 이상 장기간 PPI 사용과 대장암 발생에는 상관관계가 없다고 보고되었다.¹⁷ 덴마크에서 시행된 비슷한 디자인의 연구에서도 PPI의 사용과 대장암 발생위험 사이에 상관관계가 없었다.¹⁸ 네덜란드의 환자대조군 연구에서는 PPI 사용과 대장암의 관계를 위치에 따라 분석하였는데, 좌측 대장암뿐만 아니라 우측 대장암 발생위험과도 상관관계가 없었다.¹⁹ 앞으로 PPI 사용 환자에서 대장암 발생률이 높아지는지에 대한 보다 장기간의 추적관찰이 필요하겠지만 현재로서는 세 개의 대규모 연구에서 그 위험성이 입증되지 않았기 때문에 지나치게 우려하기보다는 차분하게 추이를 지켜볼 때라고 생각된다.

5. PPI와 소장세균과증식 (SIBO)

이론적으로 장기간 PPI를 복용하면 저염산증이 초래되어 장관감염에 노출될 위험이 높다.²⁰ 특히 *H. pylori* 감염이 있는 환자에서 위내 pH는 *H. pylori* 감염이 없는 그룹보다 높으며, 장내 세균수가 더 많았다. ²⁰ Spiegel 등²¹에 의하면 과민성 장증후군 환자에서 소장세균과증식(small bowel bacterial overgrowth, SIBO)이 흔하고, 이들에서 PPI 복용자가 많다고 보고하였다.

PPI 사용으로 소장세균과증식이 발생하면, 섭취한 nitrate가 nitrites 와 N-nitrosoamines으로 보다 쉽게 전환될 것으로 추정할 수 있다. 그러나 정상군과 비교하여 PPI 사용군에서 nitrites 및 N-nitrosoamines이 증가하지 않는다는 결과도 있다.²⁰ 아직까지 PPI 사용과 위산분비억제에 의한 N-nitroamine생성이 위선암 발생에 미치는 영향은 불명확하다고 할 것이다.

PPI 사용자에서 *C. difficile* 원내 감염이 흔하다는 보고도 있다.²² 특히 고령의 환자에서

는 *C. difficile* 이외의 살모넬라, 캄필로박터 감염증이 호발한다.²³

6. PPI와 clopidogrel

아스피린과 clopidogrel과 같은 항혈소판제 투여가 증가하면서 PPI와의 상호작용에 대한 관심이 높다. 2006년 Gilard 등²⁴은 clopidogrel과 PPI의 상호작용에 관한 결과를 발표하였다. 당시 clopidogrel의 활성화에 시토크롬 P-450계가 필요하므로²⁵, 같은 시스템에 의하여 대사되는 PPI와 서로 영향을 주고 받을 수 있을 것으로 추정되었다.²⁴ 아스피린과 clopidogrel을 동시에 투여 받고 있는 환자에게 omeprazole 혹은 위약을 투여한 후 혈소판 활성을 조사한 연구에서 omeprazole을 복용한 그룹의 혈소판 활성의 감소가 대조군에 비하여 유의하게 낮았다(-32.6% 대 -43.3%, $p < 0.001$).²⁶ 즉 omeprazole이 clopidogrel의 약리작용을 약화시켰다.

최근 Ho 등²⁷은 급성 관상동맥 증후군으로 치료 후 clopidogrel을 복용하면서 추적 관찰한 8,205명을 대상으로 한 후향적 연구에서 PPI 복용군의 사망률과 재입원율이 유의하게 높다고 보고하였다. PPI의 약제간 차이에 대한 연구는 아직 미진한 실정이다.²⁸ 최근 CYP2C19 기능이 낮은 환자에서는 clopidogrel의 활성화 농도가 낮고, 이로 인하여 혈소판이 억제되지 않아 심혈관계 합병증이 많다는 흥미로운 연구가 NEJM에 발표된 바 있다.²⁹ CYP2C19 기능이 낮으면 clopidogrel이 활성화되지 않을 뿐만 아니라, PPI의 혈중 농도가 높아지므로 이들의 상호작용이 더욱 나쁜 방향으로 전개될 이론적인 가능성이 있다. 향후 이에 대한 연구 결과가 기다려진다. 아직까지 clopidogrel과 PPI의 병용투여에 따른 위험성에 대한 논쟁이 계속되고 있으며,³⁰ 현 시점에서는 clopidogrel을 복용하는 환자에서 PPI를 보다 명확한 적응증을 기반으로 투여하는 것이 좋다는 입장이다.

7. 결론

PPI는 기존의 위산억제제에 비하여 안전성이 높은 약제로 소개되면서 도입되었다. 그러나, 위식도역류질환의 유병률 증가와 함께 PPI 사용자도 많아지면서 최근에는 PPI 장기 사용시 발생할 수 있는 합병증에 대한 관심이 높다. 다른 모든 약물과 마찬가지로 적절한 적응증을 가진 환자에서 적절한 용량의 PPI를 적절한 기간 동안 사용하는 것^{31,32}이 최선일 것으로 생각된다.

Table 1. Adverse effects of proton pump inhibitors (selected) and their level of evidence¹

Categories	Adverse effects	Level of evidences
Cancer _L	Colorectal cancer	Two large negative case-control studies
	Gastric carcinoid tumors	No macrocarcinoids in humans described
	Gastric cancer	Plausible in the presence of <i>Helicobacter pylori</i> No human case reported
Infections	<i>Clostridium difficile</i>	Systemic review; OR 1.94
	Other bacterial enteric infections	Systemic review; OR 3.33
	Acute gastroenteritis in children	Prospective study; OR 3.58
	Community-acquired pneumonia	GERD may be a confounding factor. Recent negative case-control study
Nutritional	Osteoporosis and hip fracture	Case-control study; AOR 2.65 for age >65 years and high-dose PPI for > 1 year
	Vitamin B ₁₂ deficiency	Conflicting data Possible low risk in elderly patients
Others	AIN	Idiosyncratic; rare
	Panic attacks/anxiety	Case report only
	Hepatitis	Case reports only
	Reduced gallbladder motility	Small study in healthy volunteers

Table 2. Risk of colorectal cancer from a case-control study in UK¹⁷

Cumulative duration of PPI use	Adjusted OR (95% CI)	
	< 1.5 DDD/day	≥ 1.5 DDD/day
Nonuser	Reference	Reference
1-2 years	1.2 (0.9-1.5)	1.6 (0.5-4.8)
2-3 years	0.9 (0.6-1.3)	1.3 (0.4-4.3)
3-4 years	1.0 (0.6-1.9)	1.6 (0.4-5.8)
4-5 years	1.1 (0.6 -1.9)	1.8 (0.4-8.5)
> 5 years	1.0 (0.6-1.8)	2.2 (0.5-10.3)

참고문헌

1. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008;15:536-542.
2. Park HW, Jung HY. Safety profile of acid suppression with proton pump inhibitors. *Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res* 2009;2009:11-17.
3. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366-372.
4. Salgueiro E, Rubio T, Hidalgo A, Manso G. Safety profile of proton pump inhibitors according to the spontaneous reports of suspected adverse reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:548-556.
5. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896-903.
6. Cote GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:208-214.
7. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 1:55-63.
8. Song HJ, Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance and the role of family physicians. *J Korean Acad Fam Med* 2007;28:815-823.
9. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003;63:2739-2754.
10. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 3:18-26.
11. Bottiger Y, Tybring G, Gotharson E, Bertilsson L. Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:384-391.
12. Christensen M, Tybring G, Mihara K, et al. Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:141-152.
13. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 3:27-36.
14. Ushiyama H, Echizen H, Nachi S, Ohnishi A. Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during *Helicobacter pylori* eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6beta-hydroxycortisol. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:33-43.

15. Kim BW, Lee BI, Kim HK, et al. [Influence of long-term gastric acid suppression therapy on the expression of serum gastrin, chromogranin A, and ghrelin]. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:84-89.
16. Watson SA DL, Crosbie JD, Morris DL. The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. *Int J Cancer* 1989;43:692-696.
17. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133:748-754.
18. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007;133:755-760.
19. van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:966-973.
20. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:3-10.
21. Spiegel BM, Chey WD, Chang L. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2972-2976.
22. Famularo G, Gasbarrone L, De Simone C. Proton pump inhibitors and the risk for *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2009;302:31-32; author reply 32.
23. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-2056; quiz 2057.
24. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-2509.
25. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006;29:769-784.
26. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-260.
27. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-944.
28. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Cmaj* 2009;180:713-718.
29. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
30. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an

analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.

31. Pohland CJ, Scavnicky SA, Lasky SS, Good CB. Lansoprazole overutilization: methods for step-down therapy. *Am J Manag Care* 2003;9:353-358.
32. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104 Suppl 2:S27-32.