소화성 궤양 출혈의 약물 치료

마대원, 김병욱

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과학교실

Pharmacological Treatment for Peptic Ulcer Bleeding

Dae Won Ma, Byung-Wook Kim

Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Peptic ulcer bleeding (PUB) is the most common cause of non-variceal upper gastrointestinal bleeding, and its frequency has been declining over the past decades. However, mortality from PUB persists, and it is still a serious challenge in clinical practice. Although endoscopic intervention is the basic treatment modality for PUB, pharmacological therapy is an important adjunct. The emergence of proton pump inhibitors (PPIs) enables maintenance of intragastric pH >6, which greatly helps in the treatment of PUB. Continuous intravenous infusion of high-dose PPI reduces the re-bleeding rate, thereby helping avoid additional surgery in patients with high-risk stigmata. Moreover, administration of PPIs prior to endoscopy may reduce the need for additional endoscopic intervention. Recently introduced gastric acid suppressants, such as potassium-competitive acid blockers, have shown promising results in further treatment of PUB. (**Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:231-234**)

Key Words: Peptic ulcer bleeding; Pharmacological therapy; Proton pump inhibitor

서론

소화성 궤양 출혈은 비정맥류 상부위장관 출혈의 가장 흔한 원인으로, 과거보다 *Helicobacter pylori* 관련 소화성 궤양은 감소하는 추세지만 아스피린과 비스테로이드계 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 복용 증가로 인해 임상에서 여전히 흔하게 볼 수 있다.¹ 소화성 궤양 출혈에 대한 내시경 치료와 약물 치료의 발전에도 불구하고 그에 따른 사망률은 개선되지 않았다.² 서양의 한 코호트 연구에 의하면 재출혈을 비롯한 전반적인 삶의 질은 호전되었으나, 출혈 후 30일 이내 사망률은 통계적으로 유의하게 낮아지지 않았다.³

출혈을 동반한 소화성 궤양에서 분출이나 삼출이 있는 경우 즉각적인 내시경 치료를 권고하고, 깨끗한 궤양저가 있으면 약물 치료가 권고된다. 노출 혈관이나 혈전이 부착되어 있는 경우에는 내시경 치료가 우선시 되고 있으나, 강력한 위산분비억제제인 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 개발로 내시경 치료 없이 약물치료만으로도 재출혈을 감소시킬 수

있다는 보고가 있다.^{4,5} 따라서 내시경 치료와 함께 내시경 치료 후의 약물치료가 중요하다. PPI는 위 내 산도를 pH 6 이상으로 증가시키는 것이 가능하기 때문에 소화성 궤양 출혈의 핵심적인 약물이다.^{5,6} 본고에서는 소화성 궤양 출혈의 치료에 사용되는 PPI와 다른 약제들의 약물학적 기전과 효용성에 대하여 알아보려고 한다.

본론

1. 양성자펌프억제제

1) 작용 기전

위 내 pH가 낮아지면 혈소판의 응집이 억제되고, 펩시노겐이 펩신으로 전환되어 단백질을 분해를 가속시켜 혈전 용해가 증가한다.^{7,8} 따라서 위 내 pH를 높게 유지하는 것이 약물 치료의 핵심이라고 할 수 있다. 과거에는 H₂ 길항제를 사용하여 위 내 pH를 6 이상으로 증가시키는 것이 불가능하였으나 PPI의 사용으로 위 내 pH를 6 이상으로 유지하는 것이 가능하게 되었고, 그 결과 혈소판 응집이 일어나 혈전 용해를 막아 재출혈을 감소시킬 수 있다.

2) 효용성

소화성 궤양 출혈로 내원한 환자들에게 진단 내시경 후 경구 오메프라졸(omeprazole)과 위약 투여를 비교한 무작위 대조

Received: May 28, 2018 Revised: June 13, 2018 Accepted: July 4, 2018

Corresponding author: Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21451, Korea

Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: gastro@catholic.ac.kr

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구 결과, PPI 투여 군에서 재출혈(11% vs. 36.4%)과 수술의 필요성(7.2% vs. 23.6%) 모두 의미 있게 감소하였다.⁵ 내시경 치료 후 고용량의 오메프라졸 정맥 주사 투여군과 위약 투여군을 비교한 다른 무작위 대조 연구에서, 30일 이내 재출혈 비율이 위약 투여군에서 3.9배 높았다.⁶ 비슷하게 설계된 다른 연구에서 에소메프라졸(esomeprazole) 정맥 주사군이 위약 투여군에 비해 재출혈 빈도(5.9% vs. 10.3%), 추가 수술 빈도(2.7% vs. 5.4%) 및 사망률(0.8% vs. 2.1%)이 낮았다.⁹

소화성 궤양 출혈 환자에서 PPI와 위약 또는 H₂ 길항제의 효과를 비교한 24개의 무작위 대조 연구에 대한 메타분석에서 PPI 치료는 대조군에 비해 재출혈(10.6% vs. 17.3%)과 추가 수술의 빈도(6.1% vs. 9.3%)를 감소시켰지만, 사망률에는 차이가 없었다(3.9% vs. 3.8%).¹⁰ 또 다른 연구에서 고용량의 PPI 정맥 주사 투여가 위약군에 비해 재출혈(-14.6%), 추가 수술(-5.4%), 사망률의 감소(-2.7%)를 보였고, H₂ 길항제 투여군에 비해 재출혈의 감소(-11.8%)를 보였다.¹¹ 하지만 이 연구는 먼저 내시경 지혈술을 받은 고위험 출혈반 환자들에 포함되어 있으므로 단독 약물 치료가 소화성 궤양 출혈 환자의 사망률을 감소시켰다고 보기에는 무리가 있다.

3) 투여 용량과 경로

PPI의 적절한 투여 용량과 투여 경로에는 이견이 있다. 서구의 한 권고안에서는 소화성 궤양 출혈의 내시경 치료 후 재출혈의 위험이 높은 병변은 고용량 PPI를 쓰도록 하였고,¹² 아시아-태평양의 권고안에서도 내시경 치료 후 고용량 PPI를 권고하였다.¹³ 하지만 최근에 이와 반대되는 연구들도 발표되었는데, 한 메타분석에서 고용량 PPI군과 저용량 PPI군을 비교하였을 때, 재출혈률과 추가 수술 빈도에 차이가 없었다.¹⁴ 그러나 이 메타분석은 대상 환자의 수가 적은 연구들이 많이 포함되었고 저위험 출혈반 환자들도 포함되었다는 단점이 있다. 고용량 PPI를 정맥 주사하는 것이 경구 투여보다 위 내 pH를 6 이상 올리는 데 한 시간 정도 빠르다고 알려져 있지만,¹⁵ 최근에 시행된 한 무작위 대조 연구에서 고위험 출혈반을 보인 소화성 궤양 출혈 환자들을 대상으로 내시경 치료 후 고용량 PPI 정맥 주사군과 고용량 경구 투여군으로 나누어 비교하였을 때, 30일 내 재출혈률은 차이가 없었다(7.7% vs. 6.4%, $P=0.68$).¹⁶ 다른 메타분석에서 PPI의 경구 투여는 정맥 투여에 비해 비용 절감 등의 장점이 있으나 재출혈 발생 빈도, 수혈량, 수술 필요성 및 사망률에 통계적 차이가 없었다.¹⁷ 그러나 국가, 인종에 따른 생리학, 약동학적 특성 및 *H. pylori* 감염률에 차이가 있기 때문에 이러한 결과를 모든 사람에게 적용할 수는 없다.¹³ 따라서 적절한 약물 투여 경로와 용량은 아직 불확실하며, 환자의 위험도에 따라 고용량과 저용량을 결정하는 맞춤형 치료가 필요하다.

4) 투여 방법

고위험 소화성 궤양 출혈 환자들에게 PPI의 지속적 정맥 주사 투여가 권고되었지만 최근에 지속적 투여와 간헐적 투여를 비교한 메타분석이 발표되었다.¹⁸ 13개의 무작위 대조 연구가 포함되었고, 환자들은 고위험 출혈반이 있는 소화성 궤양 출혈 환자들로서 내시경 치료 후 고용량 PPI를 지속적으로 투여하는 군과 간헐적으로 투여하는 군으로 무작위로 나누어 배정하였다. 간헐적 투여는 지속적 투여에 비해 3일 내 재출혈, 30일 내 재출혈, 사망률, 수술 또는 재시술의 빈도, 응급 중재의 빈도에서 더 열등하지 않았다. 다른 메타분석에서도 비슷한 결과를 보이고 있지만,^{14,19} 우리나라에서 행해진 연구에서는 고용량 판토프라졸(pantoprazole)의 지속적 정맥 주사 투여가 하루 한번 투여보다 위산 분비 억제와 재출혈 감소에서 효과적이었다.²⁰ 우리나라 건강보험 기준에서는 소화성 궤양으로 인한 출혈 환자 중 활동성 출혈 또는 재출혈 고위험군인 경우에 판토프라졸 또는 에소메프라졸을 초회 80 mg을 일시 정맥 주사 후 8 mg/h로 3일간 지속 점적 투여하는 것을 인정하고 있다. 또한 소화성 궤양으로 인한 출혈로 경구 투여가 불가능한 경우에 1일 80 mg씩 3일 이내를 인정하고 있다. 이와 같이 우리나라에서는 고용량 지속적 정맥 주사 및 간헐적 정맥 주사를 모두 보험에서 인정하고 있으나, 더 많은 후속 연구가 필요하다.

5) 투여 시기

소화성 궤양 출혈로 내원한 환자들에게 내시경 시행 전에 PPI를 투여하는 것은 출혈을 호전시키는데 도움을 줄 수 있지만,²¹ 지속적 출혈이 있거나 혈액학적으로 불안정한 환자는 PPI 투여 때문에 내시경 치료가 지연되어서는 안 된다. 6개의 무작위 대조 연구를 비교한 메타분석에 의하면 내시경 치료 전 PPI 투여군이 대조군에 비해 사망률, 재출혈률 및 수술에 통계적 차이가 없었지만 내시경 시행 시 고위험 출혈반이 관찰되는 빈도나 내시경 중재 빈도는 감소하였다.²² 내시경 치료 전 PPI 투여가 비용-효과면에서도 우월하다는 보고가 있으나 아직 더 많은 연구가 필요하다.^{23,24}

2. 기타 다른 약물

칼륨경쟁적 위산차단제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)는 활성화된 벽세포에 존재하는 H⁺/K⁺-ATPase의 K⁺ 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 H⁺의 교환 과정을 방해함으로써 위산 분비를 줄이는 위산펌프길항제이다. 약제가 가역적이고 경쟁적이므로, 위산분비를 빠르게 억제하고, 오랫동안 그 효과를 나타낼 수 있다. 소화성 궤양 치료에 있어서 PPI와 비슷한 효과를 나타내었으나 아직 궤양 출혈의 치료에 대한 연구는 부족하다.²⁵

트라넥사민산(tranexamic acid)은 플라스민(plasmin)을 억제하여 응고 작용을 강화시키는 약물로서 수술이나 외상에 의한 출혈에 광범위하게 쓰이고 있다.^{26,27} 소화성 궤양 출혈에 트라넥사민산의 효과를 연구한 한 메타분석에서 트라넥사민군이 대조군에 비해 사망률의 감소를 보였다(risk ratio, 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.42~0.87; $P=0.007$).²⁸ 하지만 이 메타분석에 포함된 대부분의 연구가 PPI 개발 전인 1980년대에 이루어졌고 트라넥사민산의 부작용인 혈전색전증 발생 염려 때문에 현재는 소화성 궤양 출혈에서 권고되지 않는다.

소마토스타틴(somatostatin)과 그 유도체인 옥트레오타이드(octreotide)는 내장 혈류를 감소시키고 위산 분비를 억제하여 소화성 궤양 출혈에 효과가 있을 것으로 생각되었다. 한 메타분석에서도 소마토스타틴이 지속적 출혈의 위험성을 낮추는 것으로 나타났다(relative risk, 0.53; 95% CI, 0.43~0.63).²⁹ 하지만 지금은 다른 내시경 치료나 PPI 약제의 발전으로 소화성 궤양 출혈에 더 이상 추천되지 않는다.

결론

소화성 궤양 출혈에서 약물 치료의 목표는 위 내 pH를 6 이상으로 증가시키는 것이다. 과거에는 H_2 길항제가 쓰였으나 현재는 PPI가 치료의 핵심으로 자리잡았다. PPI 단독으로는 내시경 치료를 대체할 수 없으나, 내시경 치료 전에 투여하여 출혈 고위험 소견을 줄이고 치료 후에도 지속적인 투여로 재출혈 및 수술의 필요성을 감소시킬 수 있다. 또한 활동성 출혈이 있거나 재출혈의 위험성이 높은 경우에는 고용량 PPI 투여를 하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다. P-CAB은 PPI에 비해 효과적인 약동학적, 약력학적 특성을 가지고 있으나 소화성 궤양 출혈의 치료 효과에 대해서는 아직 연구가 부족하다. 트라넥사민산이나 소마토스타틴은 이론적으로는 효과가 있을 것으로 생각되나 현재는 소화성 궤양 출혈 치료에 추천되지 않는다.

ORCID

Dae Won Ma <https://orcid.org/0000-0002-0321-1140>

Byung-Wook Kim <https://orcid.org/0000-0002-2290-4954>

REFERENCES

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017;390: 613-624.
2. Kim JS, Kim BW, Park SM, et al. Factors associated with rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding: analysis of the Korean peptic ulcer bleeding (K-PUB) study. *Gut Liver* 2018;12:271-277.
3. Rosenstock SJ, Møller MH, Larsson H, et al. Improving quality of care in peptic ulcer bleeding: nationwide cohort study of 13,498 consecutive patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1449-1457.
4. Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994;39:706-712.
5. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-1058.
6. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-316.
7. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
8. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989; 30:1704-1707.
9. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-464.
10. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002094.
11. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-686.
12. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
13. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-1177.
14. Neumann I, Letelier LM, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD007999.
15. Laine L, Shah A, Bemanian S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2008;134: 1836-1841.
16. Sung JJ, Suen BY, Wu JC, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1005-1010.
17. Tsoi KK, Hirai HW, Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:721-728.
18. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a system-

- atic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-1762.
19. Wang CH, Ma MH, Chou HC, et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010;170:751-758.
20. Choi KD, Kim N, Jang IJ, et al. Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1617-1624.
21. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631-1640.
22. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD005415.
23. Al-Sabah S, Barkun AN, Herba K, et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:418-425.
24. Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1056-1063.
25. Miwa H, Uedo N, Watari J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:240-252.
26. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
27. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1096-1101.
28. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD006640.
29. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1062-1071.