양성자펌프억제제 장기 처방 과연 안전한가?

김태호

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 소화기내과

Proton Pump Inhibitor Long-term Prescription, Is It Safe?

Tae Ho Kim

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

Article: Genotoxicity in patients on long-term proton pump inhibitor therapy in Korea: a nested case-control, prospective, pilot study (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:47-53)

인간에게 있어서 위는 매우 중요한 장기로 가장 주된 기능은 섭취된 음식을 보관하고, 소화되기 쉬운 형태로 변형시켜 준비하는 역할을 한다. 이 과정에 관여하는 위산은 외부로부터 섭취된 미생물을 사멸시켜 감염으로부터 보호하는 역할을 하며, 단백질의 소화를 돕고, 철분, 칼슘, vitamin B12의 흡수를 촉진하는 역할을 한다. 또한 ketoconazole이나 itraconazole 같은 항진균제, 갑상선 호르몬, 항바이러스제제의 하나인 atazanavir, cefpodoxime이나 enoxacin 등의 항생제, 항혈전제인 dipyridamole 등의 생체 이용률을 향상시키는 역할을 하기도 한다.¹

1970년대 후반에 개발되어 1980년대 후반에 사용되기 시작한 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 양성자펌프를 비가역적으로 억제함으로써 강력한 위산 억제 효과를 가지고 있어 위산 관련 질환 치료에 혁명과도 같은 약제였으며, 지금도 소화성 궤양, 역류성 식도염 등의 치료에 가장 많이 처방되는 약제이다.² 최초로 개발된 omeprazole 외에도 현재는 lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, ilaprazole, esomeprazole, dexlansoprazole 등 다양한 종류의 PPI가 사용되고 있다. 노령화로 인하여 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 복용하는 인구가 증가되고 있으며, 이와 관련된 위장관 출혈이나 천공 등과 같은 NSAID 유발 위장관 합병증을

줄이기 위한 노력으로 PPI나 misoprostol을 병용하는 것이 일반화되어 가고 있다.³ 따라서 점차 PPI의 장기 처방이 증가되고 있으며, 이러한 장기 처방과 관련하여 PPI의 약물 부작용에 대한 염려 또한 점차 증가되고 있다. 이러한 장기 처방은 PPI의 부적절한 과잉 사용과 밀접한 관련이 있다. 일반적으로 과잉 사용의 원인으로 지목되고 있는 것은 PPI 치료에 대한 재평가 없이 약을 중단하지 않고 계속 사용하거나 PPI를 불충분하게 사용한 후 너무 일찍 필요 시 복용(on demand therapy)이나 간헐적 복용(intermittent therapy)으로 전환하여 약제에 대한 의존도를 높여 복용 기간을 연장시키는 경우가 주된 이유로 분석되고 있다.⁴ 특히 입원 시 스트레스성 궤양 예방을 목적으로 사용하였던 PPI를 퇴원 전에 중단하지 않거나 입원 시 부적절하게 사용되었던 PPI를 외래 진료 시 지속적으로 사용하는 경우도 주요한 원인으로 지목되고 있다.⁴ 이러한 처방 행태는 상대적으로 중한 입원 환자를 대상으로 하는 진료가 주가 되는 전공의 시절의 진료 행태가 그 이후에도 지속적으로 유지되고 있는 것으로 판단된다. 그러므로 이와 관련된 지속적인 학습 및 교육이 필요하다고 생각한다. 이러한 과잉 사용뿐 아니라 궤양성 병변 예방을 위한 고령에서의 과소 사용과 관련된 문제 또한 지속적으로 제기되고 있다.^{5,6}

PPI 사용과 관련된 부작용에 관한 우려는 1990년대 후반부터 꾸준히 제기되어 왔으며, 2000년대 후반에 들어와서 발표 논문 건수가 증가되었다.⁷ PPI의 장기 복용과 관련하여 고가스트린혈증(hypergastrinemia)과 관련된 위장관 악성 종양, 위산 저하와 관련된 장내 미생물 불균형(dysbiosis), *Clostridium difficile*, *Candida* 감염 등 장내 세균 감염 증가, 지역사회 획득

Received: February 11, 2020 Revised: February 12, 2020 Accepted: February 14, 2020

Corresponding author: Tae Ho Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Bucheon 14647, Korea

Tel: +82-32-340-7017, Fax: +82-32-340-7227, E-mail: kimtaeho@catholic.ac.kr

Copyright © 2020 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.

득 폐렴 증가, 철분이나 칼슘, vitamin B12 등의 미량원소의 흡수 장애와 관련된 부작용, 골다공증의 증가, 뇌에서 beta-amyloid 증가로 인한 치매 가능성 증가, 신장 기능 저하, 급성 심근경색 증가, 간경화 환자에서 세균성 복막염 증가 그리고 clopidogrel, ketoconazole 등의 약제와의 상호작용, 사망률의 증가 등 다양한 부작용들이 제기되고 있다.⁸ 그러나 많은 연구가 관찰 연구나 케이스 모음 발표로 그 근거가 약하며, 부작용을 일으키는 원인에 대하여 아직 잘 알려져 있지 않은 것이 사실이다. 지난 호에 발표되었던 Choi 등⁹의 연구는 PPI와 관련된 유전 독성(genotoxicity)의 대한 논문으로, PPI의 부작용의 원인을 풀 수 있는 하나의 실마리를 제공해주고 있다. 해당 논문은 1년 이상의 PPI 장기 복용자들을 대상으로 건강한 일반 인과의 비교를 통하여 micronuclei (MNi), nucleoplasmic bridges (NPBs) 그리고 nuclear buds (Nbuds)가 PPI 부작용을 일으키는 원인 중 하나가 될 수 있음을 제시하였다. 이러한 유전 독성의 가능성은 PPI의 사용과 관련되는 것으로 사료되는 고가스트린혈증, 헬리코박터 파일로리 위 내 감염의 확산 및 가속화와 더불어 위장관 악성 종양의 발생 위험도를 높일 가능성에 대한 기전으로 이해할 수 있다.¹⁰⁻¹² 그러나 이와는 반대로 PPI의 장기 사용이 위축성 위염 및 위암 그리고 대장암의 위험도를 높이지 않는다는 반론도 만만치 않다.¹³⁻¹⁵

PPI의 처방이 필요한 대표적 질환으로는 역류성 식도 질환, 호산구성 식도염, 소화성 궤양 질환, 헬리코박터 제균 치료, Zollinger-Ellison syndrome, 스트레스성 궤양 예방, NSAID 관련 위장관 질환, 기능성 소화불량증 등이 있으며, 특히 미란이나 협착을 동반한 역류성 식도염, 바렛식도, 위장관 출혈 등 궤양 관련 합병증의 위험성이 높은 NSAID, 아스피린 또는 항혈전제 복용 환자 등에 있어서는 장기간의 PPI 처방이 필요하다. 이러한 적절한 적응증을 가지고 처방된 약물을 복용하는 것은 약물 부작용으로 인한 잠재적인 위험성을 감수하고서도 충분히 가치가 있다고 생각하며, 이러한 경우 충분한 기간 동안 적절한 용량의 약물을 처방하는 것은 반드시 필요하다. 그러나 부적절한 적응증 및 적절한 재평가가 이루어지지 않은 상태에서 PPI를 지속적이고 습관적으로 처방하여 사용하는 것은 지양되어야 한다.

따라서 환자를 치료하고 약물을 처방하는 의료인으로서, 제기되는 부작용에 대하여 항상 관심을 가지고 주의해야 하는 의무를 가지고 있으나 이를 과장되어 받아들여 막연한 두려움으로 적절한 치료를 회피하지는 말아야 한다고 생각한다. 또한, 과학자로서 충분히 증명된 사항 및 적응증에 대하여 필요한 약물을 처방하여 환자를 치료하는 역할을 다해야 한다고 생각한다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Tae Ho Kim <https://orcid.org/0000-0003-2015-5176>

REFERENCES

1. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systematic review: impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1219-1229.
2. Sachs G, Shin JM, Munson K, Scott DR. Gastric acid-dependent diseases: a twentieth-century revolution. *Dig Dis Sci* 2014; 59:1358-1369.
3. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-738.
4. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:219-232.
5. Marcum ZA, Hanlon JT, Strotmeyer ES, et al. Gastroprotective agent underuse in high-risk older daily nonsteroidal anti-inflammatory drug users over time. *J Am Geriatr Soc* 2014;62: 1923-1927.
6. Medlock S, Eslami S, Askari M, et al. Co-prescription of gastro-protective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11: 1259-1269.e10.
7. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
8. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179.
9. Choi YI, Chung JW, Park DK, et al. Genotoxicity in patients on long-term proton pump inhibitor therapy in Korea: a nested case-control, prospective, pilot study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:47-53.
10. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006;55:1538-1544.
11. Wang TC, Koh TJ, Varro A, et al. Processing and proliferative effects of human progastrin in transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;98:1918-1929.
12. Watson SA, Durrant LG, 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.
13. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD010623.
 14. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162-1174.
 15. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007;133:755-760.