양성자펌프억제제 관련 부작용에 대한 현 시점에서의 의사 인식

최철웅^{1,2}

부산대학교 의과대학 내과학교실¹, 양산부산대학교병원 소화기내과 및 의생명융합연구소²

Current Physician's Perception of Proton Pump Inhibitor-related Adverse Effects

Cheol Woong Choi^{1,2}

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital², Yangsan, Korea

Article: Physicians' perceptions of proton pump inhibitor risks and recommendations to discontinue: a national survey (*Am J Gastroenterol* 2020;115:689-696)

요약: 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 위 식도역류질환, 소화성 궤양, 헬리코박터 파일로리 제균과 기능성 소화 불량증 등 속쓰림과 같은 위산 분비 과다와 관련된 다양한 상부위장관 질환에서 일차 치료로 추천되는 약제이다. 이 연구는 PPI 관련 부작용에 대한 의사의 인식과 그에 따른 처방을 알아보고자 하였다.

상기 연구는 2018년 6월 미국 의사 799명을 대상으로 인터넷 설문 조사를 통해 이루어졌다. 질문 내용은 PPI 부작용에 대해 어느 정도 알고 있는지, PPI가 연관된 것으로 알려진 부작용을 실제로 증가시킨다고 생각하는지 그리고 이런 부작용에 대한 걱정으로 어느 정도 처방을 바꾸었는지가 포함되었다. 이어 상부위장관 출혈 위험도가 다른 네 가지 시나리오(최소-위 식도역류질환 병력, 낮음-저용량 아스피린, 중간-저용량 아스피린과 와파린, 높음-소화성 궤양 병력과 저용량 아스피린)를 제시하고 각각의 경우에 복용하던 PPI를 어떻게 변경할지 설문하였다. 이후 상부위장관 출혈을 예방하는 목적으로 PPI가 얼마나 효과적이라고 믿고 있는지 물어보았다. 설문에 응답한 의사 437명 중 99.8%가 PPI의 부작용에 대해 알고 있었고, 69.6%가 그 부작용에 대해 걱정하고 있었으며(somewhat/very concerned), 부작용에 대해서 인식한 이후에는 75.8%가 PPI 처방을

변경하였다. 응답 의사 대부분은 PPI 부작용들 중 골절 및 골밀도 감소, *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 감염 및 폐렴에 대해 가장 우려하고 있었다. 응답 의사 중 67.3%가 상부위장관 출혈 예방 목적의 PPI 사용에 대한 관련 지침을 알고 있었지만, 상부위장관 출혈 예방 목적의 PPI 사용이 중등도 이상으로 효과가 있다고 생각하는 의사는 52%에 불과하였다. 네 가지 시나리오 중 상부위장관 출혈 위험이 낮은 위 식도역류질환 시나리오의 경우, 응답 의사 86%가 히스타민수용체억제제로 변경하거나 PPI를 적절히 중단하였다. 그러나 출혈 위험이 있는 다른 세 가지 경우에는 PPI를 중단하는 경우가 더 많았으며, 특히 상부위장관 출혈 고위험군 환자에서 응답 의사 79%가 PPI를 중단하거나 히스타민수용체 차단제로 변경하였다. 이는 상부위장관 출혈 고위험군 환자에서 사용하는 PPI의 출혈 예방 효과에 대한 인식 정도와 관련이 있었다(효과가 없거나 미미하다고 인식하는 의사에 비해서 중등도 효과로 인식한 의사군 odds ratio [OR] 7.68, $P<0.001$; 매우 효과적으로 인식한 의사군 OR 17.3, $P<0.001$).

이번 연구 결과, 대부분 의사들이 PPI의 부작용에 대해 알고 있었지만, 많은 의사들이 상부위장관 출혈 고위험군 환자에서 PPI 사용을 적절하게 인식하고 있지 않음을 보여주었다. 따라서 각 환자마다 PPI 사용에 따른 이득과 위험을 고려하여, 올바르게 PPI 처방을 할 수 있게 하는 것이 중요하겠다.

해설: PPI는 히스타민수용체억제제에 비해 하루 한 번의 처방으로 강력한 위산 분비 억제 효과를 보여, 현재 많은 지침들에서 PPI를 위산 관련 질환의 첫 번째 치료 약제로 추천하고

Received: May 28, 2020 Revised: June 3, 2020 Accepted: June 12, 2020

Corresponding author: Cheol Woong Choi

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-1535, Fax: +82-55-360-1536, E-mail: drluckface@gmail.com

This study was supported by a 2019 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

있지만, PPI 사용이 증가하면서 이와 관련한 부작용도 계속 보고되고 있다.^{1,2} 상기 연구에서 저자들은 골밀도 저하가 진단된 70세 여성에서 PPI를 사용하고 있을 때, 상부위장관 출혈 위험도가 서로 다른 시나리오를 의사들에게 제시하고(PPI 중단 시 1년 내 상부위장관 출혈 확률이 각각 0.5%, 1.5%, 2.7%), 각 시나리오에 따라 어떻게 처방하는지를 질문하였다. 그 결과, PPI 부작용을 우려하여 많은 의사들이 PPI 투여를 중단하였다. 특히, PPI 투여가 필수적인 상부위장관 출혈 고위험 환자 시나리오에서도 많은 의사들이 PPI를 중단(응답 의사의 48%)하거나 PPI를 히스타민수용체억제제로 변경하였으며(응답 의사의 31%), PPI 처방을 유지하는 경우는 21%로 낮았다. 즉, 상부위장관 출혈 고위험 환자의 79%에서 현재 기준으로 부적절한 치료를 받고 있을 가능성이 있으며, 그 이유는 PPI의 상부위장관 출혈 예방 효과를 잘 모르는 상태에서 부작용에 대한 걱정 때문으로 분석하였다.

많은 연구들을 통해 상부위장관 출혈 고위험군 환자에서 출혈 예방 목적으로 PPI 투여의 효과와 이득은 증명되어 있다.³⁻⁵ 소화성 궤양 관련 합병증의 치료와 재발 방지에 PPI가 히스타민수용체억제제나 프로스타글란딘 유사체보다 효과적인 것으로 알려졌으며,^{5,6} 현재 지침들은 상부위장관 출혈 고위험 환자에게 예방적 PPI 사용을 추천하고 있다.^{3,5,7} 그러므로 상부위장관 출혈 고위험군 환자들에게 PPI의 부작용에 대한 지나친 걱정 때문에 히스타민수용체억제제를 처방하거나 PPI를 처방하지 않는 것은 현재 기준으로 부적절하다.^{3,5,7} 골밀도 감소 및 골절, 신질환, 치매, 심혈관 질환, 소장 세균의 과증식(small intestinal bacterial overgrowth), 자발세균복막염(spontaneous bacterial peritonitis), *C. difficile* 감염, 폐렴, 비타민 및 미네랄 흡수 장애, 소화기암 증가 등이 PPI의 부작용으로 거론되고 있지만, 대부분 아직까지 그 인과 관계가 명확하지 않다.⁸ 2019년에 발표된 17,598명을 평균 3년 동안 관찰한 PPI의 안전성 관련 무작위 연구 결과,⁹ 알려진 부작용 중 대부분이 통계적으로 유의하지 않았고, 감염성 장염의 위험 증가만이 유의하였다.⁹ 이는 아마도 강력한 위산 분비 억제에 따른 위의 살균 효과 감소와 연관이 있을 것으로 생각된다. 상부위장관 출혈 발생 고위험군 환자는 이전 소화성 궤양 관련 합병증의 병력이 있었거나, 고령이나 동반 질환으로 인해 비스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 항혈소판제 또는 항응고제를 복용 중인 환자이기 때문에 PPI 투여 중단으로 발생할 수 있는 상부위장관 출혈이 예방되지 않을 경우, 상부위장관 출혈로 인해 사망에 이를 수도 있다.⁵ 그러므로 약제 처방에 대한 근거가 명확한 환자에게 PPI 투여를 중단하거나 부적절한 대체 처방을 하는 것은 우려할 만하다.

요약하면, 물론 아직 명확한 인과 관계가 증명되어 있지는 않지만 PPI 관련 부작용에 대한 연구가 지속적으로 발표되는

상황에서 PPI의 오남용은 지양되어야 한다. 하지만 약제 처방에 따른 이득이 명확히 증명되어 있는 환자에게 PPI 처방을 하지 않는 것은 바람직하지 않다. 다른 모든 약제와 마찬가지로, PPI 처방 시 명확한 근거가 있어야 하고, 불필요한 처방은 피하면서 효과적인 최저 용량으로, 필요한 기간만큼 사용하는 균형 잡힌 처방이 필요하다.

CONFLICTS OF INTEREST

Cheol Woong Choi is an editorial board member of the Journal but did not involve in the peer reviewer selection, evaluation, or decision process of this article. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

ORCID

Cheol Woong Choi <https://orcid.org/0000-0001-8867-3039>

REFERENCES

- Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-364.
- 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.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
- Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-1762.
- Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231-241.
- Choi CW. Peptic ulcer-related stenosis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:10-15.
- Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.

9. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157:682-691.e2.