대한소화기학회지 2009;54:285-297
DOI: 10.4166/kjg.2009.54.5.285

□ REVIEW □

비출혈 소화성궤양 치료의 가이드라인

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 울산대학교 의과대학 내과학교실*,
고려대학교 의과대학 내과학교실†, 서울대학교 의과대학 내과학교실‡

정대영 · 정훈용* · 송호준* · 정성우† · 정현채‡ · 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 · 대한소화기학회

Guidelines of Treatment for Non-bleeding Peptic Ulcer Disease

Dae Young Cheung, M.D., **Hwoon-Yong Jung,** M.D.*, **Ho June Song,** M.D.*, **Sung Woo Jung,** M.D.†, **Hyun Chae Jung,** M.D.‡, **Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research,** and **Korean Association of Gastroenterology**

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea School of Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Korea University College of Medicine†, Seoul National University College of Medicine‡, Seoul, Korea*

Over the past century, since the introduction of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), antacid, histamine H_2-receptor antagonists (H_2RA), proton pump inhibitors (PPI), and discovery of *Helicobacter pylori* infection, the paradigm of peptic ulcer disease has changed with marked decrease in morbidity and mortality. However, peptic ulcer disease still occupies a position as a major health problem with increase of aged population and NSAIDs usage. In daily general practice, the management of peptic ulcer disease is directed according to the presence of bleeding or not. For non-bleeding peptic ulcer disease, proper acid suppression and the correction of underlying causes such as *Helicobacter pylori* infection and NSAID use is the main stay of treatment. Though a complete understanding of pathophysiology and a perfect treatment strategy are still a challenge, this guideline aims to provide practical recommendations based on evidences or consensus of experts through in-depth literature review and expert meeting. **(Korean J Gastroenterol 2009;54:285-297)**

Key Words: Peptic ulcer; Non-bleeding; Treatment

서 론

소화성궤양에 대한 치료는 지난 한세기 동안의 의과학 진보와 더불어 급격히 발전하였다. 소화관 생리학을 근거로 1970년대 H_2 수용체 길항제, 1980년대 양성자 펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI)가 개발되어 치료에 적용하게 되었고 1984년 Marshall과 Warren에 의한 헬리코박터 균의 발견은[1] 소화성궤양의 병인에 대한 시각과 치료의 근간을 변화시키기에 이르렀다. 이에 20세기 중반까지 높은 이환율과 사망률을 가지는 난치 만성질환으로서 외과 수술이 근치 치료였던 소화성궤양은 20세기 후반에 위산억제와 헬리코박터 제균 요법을 근간으로 하는 내과 약물 치료로 치유 가능한 질환으로 그 인식이 변화하였다.

소화성궤양의 발생 빈도에 대하여 국내의 조사는 충분치 않으나 국제적으로 연간 발생률은 0.10-0.19%이며 연간 유병률이 0.12-1.50%로 과거에 비해 감소하였다.[2] 이는 현대

연락처: 정현채, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과
Tel: (02) 2072-2228, Fax: (02) 762-9662
E-mail: hyunchae@snu.ac.kr

Correspondence to: Hyun Chae Jung, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 28, Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-762-9662
E-mail: hyunchae@snu.ac.kr

사회에서 위생 환경의 개선으로 인한 헬리코박터 감염률 감소가 이유로 생각되고 있지만 다른 한편으로는 고령의 인구가 증가하고 근골격계와 심혈관계 질환의 증가에 따른 비스테로이드소염제(non-inflammatory anti-inflammatory drugs, NSAID)와 아스피린제제의 사용 증가는 소화성궤양의 발생을 증가시킬 수 있는 강력한 요인이기도 하다. 이에 소화성궤양의 치료는 여전히 중요한 임상 의의를 지니며 적절한 지침이 필요하다.

임상 현장에서 마주치는 소화성궤양의 경과는 출혈 등의 합병증 유무에 따라 달라지게 되어 출혈이나 천공, 협착 등의 합병증을 동반한 궤양은 약물 치료 외 내시경 치료나 외과 수술을 필요로 하며 합병증이 없는 비출혈 궤양은 위산억제제를 중심으로 한 약물 치료가 주된 역할을 한다. 이번 가이드라인에서는 비출혈 궤양의 치료에 대하여 과학적인 문헌을 근거로 하고 전문가 의견을 고려하여 일선 현장에서 적용 가능한 지침을 제시하려고 한다. 이를 위하여 현재까지 국내외에서 발표된 다양한 문헌들을 검토하였고, 사안에 따라 증거가 불충분한 경우는 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회의 전문가들의 자문을 받았다. 이번 가이드라인의 증거 수준(evidence level)과 권고 등급(recommendation grade)은 2004년 발표된 The GRADE approach를 변형하였으며 Table 1에 정리하였다.[3]

본 론

1. 비출혈 소화성궤양의 정의

소화성궤양은 임상적으로 활동기, 치유기, 반흔기의 병기를 가지며 활동기의 궤양은 출혈을 동반할 수 있다.[4] 이러한 활동기의 궤양은 내시경으로 관찰되는 궤양저의 상태에 따라 활동 출혈이 있는 궤양, 출혈은 없으나 혈관이 노출된 궤양, 응고된 혈괴가 궤양저에 부착된 궤양, 편평한 궤양저에서 적색 또는 흑색의 점이 있는 궤양, 깨끗한 궤양저를 가진 궤양으로 구분이 가능하여 이러한 형태학적인 특성은 궤양의 재출혈 위험도와 일치한다.[5,6] 이번 가이드라인에서 비출혈 소화성궤양은 궤양의 일반적인 정의에 따라 괴사된 점막상피의 탈락으로 점막하층이 노출된 병변으로 궤양저에서 활동성의 출혈이나 노출된 혈관이 없는 경우로 정의하며 궤양의 병기에서는 활동기와 치유기의 궤양을 포함한다.

2. 원인에 따른 소화성궤양의 치료 접근

1) 헬리코박터 연관 소화성궤양

헬리코박터 감염에 의해 발생한 소화성궤양에 대하여 헬리코박터 제균은 궤양을 치료하고 재발을 예방하는 가장 효과적인 방법이다(근거 수준 - 높음, 권고 등급 - 높음).

궤양의 치료를 위하여 헬리코박터 제균 기간을 포함하여 총 4주에서 8주 동안 항궤양 제제를 투여한다(근

Table 1. Evidence Level & Recommendation Grade for the Guideline

Evidence level (증거 수준)	
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)

Recommendation grade (권고 등급)	
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

거 수준 - 중등도, 권고 등급 - 중등도).

헬리코박터 감염은 NSAID와 더불어 소화성궤양 발생의 가장 중요한 원인으로 십이지장궤양의 약 90%와 위궤양의 약 70%에서 헬리코박터 감염이 있다. 최근 공중 위생의 개선으로 인해 헬리코박터의 감염률은 지속적으로 감소하여 최근의 국내 조사에서 헬리코박터 유병률은 약 40%이며 20세 이하의 인구에서는 12.5%로 낮은 연령층에서의 감염률은 급격히 감소하고 있다.[7,8] 그럼에도 불구하고 소화성궤양 환자에서 헬리코박터 감염률은 56.8%로 우리나라에서 헬리코박터 감염은 여전히 중요한 소화성궤양의 원인인자이다.[8]

헬리코박터 감염에 의해 유발된 소화성궤양의 치료는 질환 발생의 원인 인자인 헬리코박터를 제균하는 것이 근본적인 치료이다. 헬리코박터 제균 요법은 십이지장궤양에 대하여 제균 치료는 항궤양제의 투여보다 궤양의 치유효과가 우월하며(궤양이 지속되는 상대위험도=0.66; 95% 신뢰구간[CI]=0.58, 0.76) 십이지장궤양의 재발 억제에 대하여 제균 요법과 항궤양 제제의 유지요법은 동일한 효과를 가진다(궤양 재발의 상대위험도=0.73; 95% CI=0.42, 1.25). 위 궤양의 경우에도 제균 치료는 항궤양제의 투여와 동일한 궤양 치유 효과가 있으며(궤양이 지속되는 상대위험도=1.25; 95% CI=0.88, 1.76) 위궤양의 재발 억제에 대하여 제균 치료는 재발의 상대 위험도를 0.29 (95% CI=0.20, 0.42)로 낮추어 준다.[9,10] 따라서 헬리코박터 감염에 의해 발생한 소화성궤양에 대하여 헬리코박터의 제균 요법은 소화성궤양의 치료와 재발 억제에 대하여 충분히 효과적인 방법으로 판단 할 수 있다.

소화성궤양의 발생과 치유 과정에서는 헬리코박터와 더불어 개인의 유전 요인, 나이, 식이 습관, 약물 복용, 흡연과 음주, 동반 질환 등의 요인이 함께 작용한다. 특히 만성 폐질환, 신부전, 간경변증 등은 궤양의 발생 위험을 높이며 궤양의 크기는 치유 과정에 영향을 미치므로 제균 치료와 함께 추가적인 항궤양 제제의 투여에 대한 고려가 필요하다. 우리나라의 연구에서 1주간의 제균 치료 후 3주간의 항궤양 제제를 투여한 군에서는 제균 단독치료를 한 군에 비하여 4주 시점의 내시경 검사에서 궤양의 치유 정도가 1.35배였으며[11] 일본의 연구에서도 7주간의 추가적인 항궤양 제제의 투여가 8주 시점에서 궤양의 치유율을 1.58배 향상시켰다.[12] 또한 궤양의 크기에 대한 분석에서 1.5 cm보다 큰 소화성궤양은 1주간의 제균 치료 후 추가적인 항궤양 제제를 투여하지 않는 경우 8주 시점에서 단 5%만이 궤양의 치유에 도달할 수 있었다.[12]

2) 비스테로이드소염제 연관 소화성궤양

비스테로이드소염제에 의해 발생한 소화성궤양의 치료는 비스테로이드소염제의 투여 중단이 가장 중요하다. 그러나 비스테로이드소염제의 복용을 중단할 수 없는 경우에는 궤양의 치료 약제로 PPI가 우선 선택되며 미소프로스톨도 사용 가능하다. 항궤양 제제의 투여기간은 위궤양에 대하여 6-8주, 십이지장궤양은 4-6주 동안 투여한다.

COX-2 선택억제제는 기존의 비스테로이드소염제에 비해 소화성궤양 발생 위험도가 낮다.

헬리코박터의 제균은 비스테로이드소염제에 의한 소화성궤양 발생 위험도를 낮출 수 있다(근거 수준 - 높음, 권장 등급 - 높음).

비스테로이드소염제에 의한 위궤양에서 동반된 헬리코박터 제균은 항궤양 제제의 투여로 위궤양의 치료를 완료한 후 시행하는 것이 권장된다(근거 수준 - 중등도, 권장 등급 - 중등도).

비스테로이드소염제의 사용은 아스피린이 대량 생산 가능해진 이후 지속적으로 증가하고 있으며 비스테로이드소염제에 의한 위장관 부작용은 비스테로이드소염제 사용의 가장 큰 제한 요소이다. 최근에는 위장관 점막에서 점막의 혈류 조절과 점액 및 중탄산의 생산에 관여하는 cyclooxygenase-1 (COX-1)보다 염증 반응과 동통의 발생에 관여하는 cyclooxygenase-2 (COX-2)에 상대적인 친화도가 높은 선택 COX-2 억제제가 개발되어 위장관 손상의 위험도는 상당히 감소하였지만 비스테로이드소염제는 여전히 약물 유발 소화성궤양의 가장 중요한 원인이다.

비스테로이드소염제에 의해 유발된 소화성궤양의 치료에서 가장 중요한 것은 약물의 투여 중단 여부이다. 비스테로이드소염제를 중단할 수 있는 경우 궤양의 치료는 PPI 뿐 아니라 H_2 수용체 길항제, 프로스타글란딘 유사체가 모두 유효하다. 그러나 비스테로이드소염제의 투여를 중단할 수 없는 경우는 PPI와 프로스타글란딘 유사체가 1차 선택되어야 한다. 라니티딘의 8주 투여 후 위궤양의 치유율은 비스테로이드소염제를 중단한 경우 95%에 이르지만 비스테로이드소염제를 지속하는 경우에는 63%에서만 궤양이 치유되며, 십이지장궤양에서도 라니티딘의 8주 투여는 비스테로이드소염제를 중단하는 경우 100%에서 치유가 되지만 비스테로이드소염제를 지속하는 경우에는 84%만이 치유에 도달한다.[13] 비스테로이드소염제를 지속적으로 복용해야 하는 경우 라니티딘과 오메프라졸의 8주간 투여 시 십이지장궤양의 치유율은 79%와 93%이며 위궤양의 치유율은 64%와 83%로 PPI의 치료 효율이 우수하다.[14] PPI는 H_2 수용체 길항

제에 비교하여 8주간의 투여 시 약 20%의 치료적인 이익이 있으며 이는 위궤양에서 좀 더 두드러진다.[15] 프로스타글란딘 유사체인 미소프로스톨은 위약 대조에 비하여 비스테로이드소염제 연관 소화성궤양에서 궤양 치유에 유용성이 있으나 PPI와의 비교에서 그 결과가 열등하며 빈번히 나타나는 설사의 부작용은 사용의 제한점이다. 항궤양 제제는 십이지장궤양에서 4-6주, 위궤양에서 6-8주간 투여하여 80% 이상에서 궤양 치유에 도달할 수 있다.[14]

아스피린이나 비스테로이드소염제를 지속적으로 사용해야 하는 경우는 소화성궤양의 발생을 예방하기 위하여 지속적인 PPI의 병합 투여가 필요하다. PPI의 병합 유지요법은 소화성궤양의 재발 위험도를 단기 비스테로이드소염제 사용인구에서 0.70로 낮추고 장기 비스테로이드소염제 사용인구에서는 0.32로 감소시킨다. 그러나 H_2 수용체 길항제의 사용으로는 소화성궤양의 위험도를 감소시킬 수는 없다.[16] 프로스타글란딘 유사체인 미소프로스톨을 800 μg/일의 용량으로 비스테로이드소염제와 병합 투여하는 경우 소화성궤양의 발생은 억제하지만 설사와 복통이 발생하여 사용이 제한되며 이보다 적은 용량에서는 궤양 재발 억제에 효과적이지 못하다.[17] 따라서 비스테로이드소염제를 지속적으로 사용해야 하는 경우 소화성궤양의 위험이 있다면 지속적 PPI의 병합 투여를 선택하는 것이 바람직하다.

COX-2 선택억제제는 기존의 비스테로이드소염제에 비하여 소화성궤양 발생을 절반 정도로 줄일 수 있어 소화성궤양의 위험군에서 사용이 권장된다.[18,19] 그러나 COX-2 선택억제제의 사용에는 몇 가지 고려할 점이 있다. 첫째, 소화성궤양이 발생한 경우 COX-2가 궤양의 치유 과정에서 관여하기 때문에 선택 COX-2 선택억제제의 투여는 궤양의 치유 과정을 지연시킬 수 있다.[20,21] 둘째, 비스테로이드소염제와 함께 저용량의 아스피린을 복용하고 있는 경우 COX-2 선택억제제의 위장관 손상 억제 효과는 소실된다.[19] 이는 COX-1 억제가 우세한 아스피린과 COX-2 선택억제제의 병용이 위장관 점막에서 COX-1과 COX-2를 동시에 억제함으로써 점막의 보호 기능 감소와 치유 과정 저해가 일어나기 때문으로 설명할 수 있다. 셋째, COX-2 선택억제제의 사용은 뇌-심혈관계 질환 발생의 위험도를 증가시키는 것이다.[22] 따라서 뇌-심혈관 질환 발생의 위험도가 높은 사람에서는 COX-2 선택억제제의 투여는 피하여야 한다. 따라서 COX-2 선택억제제와 PPI는 뇌-심혈관 질환 발생의 위험도가 높지 않는 경우에 병합 투여하여 궤양에 따른 합병증의 발생을 유의하게 낮추어 줄 수 있다.[23]

헬리코박터 감염과 비스테로이드소염제 사용은 소화성궤양 발생에서 서로 독립적인 요인으로 작용하며 그 효과는 서로 상보적이다. 위험도의 측면에서 헬리코박터의 감염은 단독으로 소화성궤양의 발생 위험도를 18.1로 상승시키고 헬리코박터 감염이 있으면서 비스테로이드소염제를 복용하는 경우 소화성궤양의 위험도는 61.1로 상승한다.[24] 따라서 비스테로이드소염제를 시작하기 전에 헬리코박터를 제균하는 것은 현성 궤양의 치유와 경과를 호전시킬 뿐 아니라 향후 궤양 발생이나 재발 위험도를 0.26으로 낮출 수 있다.[25] 그러나 비스테로이드소염제 유발 소화성궤양에서 헬리코박터 감염은 궤양의 치유 과정에서 긍정적인 역할을 하기도 한다. 이는 생리적으로 비스테로이드소염제가 점막의 프로스타글란딘 생산을 억제하는데 반해 헬리코박터 감염은 점막에서 프로스타글란딘의 생산을 촉진하며[26] 헬리코박터 감염이 위점막의 COX-2 표현을 증가시키고, 증가된 COX-2는 손상된 점막의 치유과정에 관여하기 때문이다.[27] 비스테로이드소염제에 의해 유발된 소화성궤양 중 십이지장궤양에서 헬리코박터 감염의 긍정적인 효과는 명확치 않으나[28] 다수의 비교 연구에서 위궤양은 헬리코박터 감염이 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 항궤양 제제의 투여 후 궤양 치유 정도가 높아[15] 헬리코박터 제균이 궤양의 치유를 지연시키는 것을 시사하였다.[29] 따라서 비스테로이드소염제나 아스피린을 장기간 복용하고 있으면서 위궤양이 진단된 경우에는 위궤양 치료가 종료된 이후에 헬리코박터 제균 치료를 하도록 하는 것이 권장된다.

3) 헬리코박터-음성, 비스테로이드소염제-음성 소화성궤양

> 헬리코박터-음성, 비스테로이드소염제-음성 소화성궤양은 헬리코박터의 감염 및 비스테로이드소염제 복용에 대한 위음성 여부를 확인하고 원인 질환을 감별하여 원인 질환을 치료하는 것이 원칙이다.
>
> 헬리코박터-음성, 비스테로이드소염제-음성으로 원인을 알 수 없는 특발성 소화성궤양의 일반적인 치료는 PPI를 1차 약제로 선택하며 위궤양에 대하여 6-8주, 십이지장궤양은 4-6주 동안 투여한다. 그러나 일반적인 용량과 기간에서 위산 억제의 정도가 불충분하여 치료에 불응하거나 재발하는 경우 고용량의 장기 투여가 필요하다(근거 수준 - 낮음, 권고 등급 - 낮음).

헬리코박터-음성 비스테로이드소염제-음성 소화성궤양은 헬리코박터의 감염률 감소로 인하여 서구에서는 점차 증가하는 추세로 약 10%에서 35%로 추정된다.[30] 그러나 아직 헬리코박터의 감염률이 높은 아시아 지역에서는 서구에 비해 작은 부분을 차지할 것으로 생각되지만 우리나라의 조사보고는 아직 없으며 최근 일본의 연구에서 약 1.3%로 보고된 바 있어 우리나라도 이와 비슷한 수준일 것으로 판단한다.[31]

헬리코박터-음성, 비스테로이드소염제-음성 소화성궤양의 원인은 약물, 크론병, 림프종 등의 종양 질환, 중증의 전신

질환, 졸링거-엘리슨 증후군, *Helicobacter heilmannii*의 감염, 전신 비만세포종(systemic mastocytosis), Cameron 궤양, 기타 감염증 등이 알려져 있다. 그러나 환자가 인지하지 못한 NSAID의 사용이나 헬리코박터 진단의 위음성 가능성에 대해서도 반드시 고려가 필요하다. 특히 헬리코박터의 진단은 여러 가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 위산억제제의 사용은 위 전정부와 체부에서 균주의 밀도를 감소시킬 뿐 아니라 헬리코박터의 요소분해효소의 활성을 감소시켜 요소호기검사나 신속 요소분해효소 검사의 위음성 진단 가능성을 높인다. 또한 비스무트 제제 등을 포함한 항생제도 헬리코박터 감염과 요소분해효소의 활성을 억제하므로 헬리코박터의 진단 검사 전 이러한 진단에 영향을 줄 수 있는 약제의 복용을 중단시키는 것이 중요하다. NSAID의 복용에 관해서는 건강보조식품이나 한약제제, 약국에서 구입하는 복합제제의 일반의약품에서도 NSAID가 포함되어 있을 수 있으므로 자세한 복용력을 청취해야 할 뿐 아니라 NSAID에 대한 요검사도 고려할 수 있다.

원인이 밝혀진 헬리코박터-음성, NSAID-음성 소화성궤양의 치료는 원인 질환의 치료에 준한다. 그러나 원인을 알 수 없는 경우의 소화성궤양 치료는 아직 명확하지 않다. 이러한 원인 불명의 특발 소화성궤양의 임상 특성은 헬리코박터 감염이 진단된 소화성 궤양 중 헬리코박터 제균 후에도 궤양이 지속되는, 약 10%에 이르는 불응 소화성궤양과 유사할 것으로 생각하며 위산의 억제가 궤양의 치유와 재발 방지에서 가장 중요한 역할을 한다. 그러나 헬리코박터 감염이 있는 경우에 위산 분비샘의 염증과 위축 등에 의해 위내 산도가 상승하고 PPI에 의한 위산억제 효과가 증가하게 되는데 비하여[32,33] 헬리코박터 감염이 없는 경우는 PPI 등 위산억제제에 의한 위산억제 효과가 낮기 때문에 고용량 및 장기간의 PPI 투여가 필요할 수 있다. 일반적으로 원인 불명의 특발성 소화성궤양은 PPI를 1차 약제로 선택하며 십이지장궤양에서는 4주간, 위궤양에서는 8주간 투여한다. 그러나 전술한 바와 같이 일반적인 용량과 기간에서 위산 억제 정도가 불충분할 수 있어 일반적인 치료에 불응하거나 재발하는 경우 고용량의 장기 투여가 필요하다.

4) 의인 궤양(Iatrogenic ulcer after endoscopic resection)

적절한 수준의 위산 억제는 의인성 궤양 치유의 가장 중요한 인자로서 위점막의 점막절제술과 점막하 박리술 후 생성된 의인 궤양의 치료를 위해 PPI를 일차 선택 투여하는 것이 권장된다. 위산 억제의 기간은 1주에서 8주까지 궤양의 크기와 위치에 따라 투여하는 것이 바람직하다. 헬리코박터 감염이 있는 경우 제균을 하는 것이 궤양의 치유율을 증가시킬 수 있을 것으로 추정된다(근거 수준 - 중등도, 권고 등급 - 중등도).

내시경을 이용한 점막의 절제술은 위장관에 발생하는 조기위암과 선종을 포함한 다양한 종양 병변에 대하여 절제와 적출에 이용되고 있다. 기술적인 면에서 전통적인 술기인 내시경 점막 절제술은 비교적 작은 크기의 병변에 한정되어 적용하였지만 최근의 내시경 점막하 박리술은 분화형의 암종으로 점막하 침윤이 없다면 크기에 관계없이 적용할 수 있게 되었다. 따라서 점막의 절제 후 발생하는 의인 궤양의 크기도 증가함에 따라 궤양에 대한 관리와 합병증 방지를 위한 조치의 중요성이 더욱 커지게 되었다. 의인 궤양은 병리 특성이 병적인 소화성궤양과 달라 치유의 경과도 서로 다를 것으로 생각하지만 위산의 억제는 의인 궤양에서도 점막 상피의 회복과 출혈 억제에 대한 가장 중요한 인자이다.

의인성 궤양의 치료에 대하여 약제 선택이나 투여 기간 등에 관한 견해는 아직 명확히 일치되고 있지는 않다. 대부분의 연구 결과는 내시경 점막 절제술이나 점막하 박리술을 시행하는 우리나라와 일본에서 보고되고 있지만 대부분 작은 규모의 연구로서 일반적인 원칙의 근거로서는 미흡한 부분이 있다. 약제의 선택에 대하여 2.0 cm 이하의 의인 궤양에서는 H_2 수용체 길항제와 PPI의 투여에서 궤양의 치유에 차이가 없다고 보는 견해가 지배적이지만 2.0 cm 이상 크기의 의인 궤양에서는 PPI 투여가 H_2 수용체 길항제 투여에 비해 활동기 궤양을 치유기 궤양으로 신속하게 안정화시키고 24시간 이후 발생하는 지연 출혈의 위험을 약 1/4로 감소시킬 수 있다.[34-36] PPI의 투여 기간은 의인 궤양의 크기에 따라서 1주에서 8주간 투여되는 것이 일반적이다. 국내 연구에서 오메프라졸을 1주와 4주 투여한 군을 비교한 결과 4주 시점에서 내시경으로 관찰되는 축소된 궤양저의 크기는 그 차이가 유의하지 않았다.[37] 그러나 4.0 cm보다 큰 크기의 의인 궤양에서는 4주간의 PPI 투여 후에도 궤양저의 축소가 충분히 이루어지지 않으며 이러한 경향은 의인 궤양의 크기와 연관된다.[38] 따라서 4주 이후에 PPI의 투여가 궤양의 치유 과정을 단축하고 출혈 등의 합병증을 줄일 수 있다는 근거는 아직 없지만 궤양의 크기에 따라서 궤양의 완전한 치유에 도달하기 위해서는 8주간 PPI의 투여가 도움이 된다. 의인 궤양에 동반된 헬리코박터 감염에 제균 치료는 궤양의 치유율을 향상시키는 것으로 확인된 바 있으나 좀 더 연구가 필요한 실정이다.[39] 의인 궤양의 위치도 고려 대상이 된다. 유문동을 포함한 위 배출구의 의인 궤양이나 위분문부를 포함하는 위식도 접합부의 의인 궤양은 궤양의 치유과정에서 섬유화로 인한 내강 협착이 유발될 수 있으므로 적극적인 위산 억제로 치유기간을 단축하는 것이 필요하다.

5) 기타 궤양의 발생에 영향을 미치는 요인

흡연은 궤양의 치유 경과에 영향을 미칠 수 있으므로 중단하거나 피하는 것이 권장된다.

음주와 카페인음식, 스트레스 등은 궤양의 발생과 치유에 영향을 미칠 것으로 추정되었으나 현재까지 보고된 근거는 미약한 수준이다(증거 수준 - 낮음, 권고 등급 - 낮음).

소화성궤양의 발생에 영향을 미치는 인자로 헬리코박터 감염과 비스테로이드소염제 사용 이외에 고려해야 할 사항은 흡연, 음주, 스트레스, 경구 비스포스포네이트(bisphosphonate), 칼륨, 면역억제제, 연령에 따른 장 점막 프로스타글란딘의 생산 감소 등이 있다. 흡연은 소화성궤양과 궤양 합병증 발생의 위험인자일 뿐 아니라 궤양의 치유를 지연시키고 재발의 소인이기도 하다.[40,41] 흡연이 궤양의 발생과 연관되는 기전에 대해서는 아직 명확치 않은 부분들이 있으나 흡연이 위점막에서 프로스타글란딘의 생산을 감소시키고 십이지장 점막에서 중탄산의 분비를 억제하는 것이 알려진 사실이다. 헬리코박터와의 관계에서 흡연이 제균에 영향이 없으며 제균 후 궤양의 발생 위험을 높이지 않는다는 견해도 있으나 좀 더 연구가 필요한 실정이다.[42]

알코올이 소화성궤양의 위험요인이나 소인이라는 견해에 대해서는 많은 임상의사들이 동의하는데도 불구하고 명확한 근거는 찾아보기 힘들다. 와인이나 맥주 등 알코올 주류가 위내 산분비를 증가시키고[43,44] 동물 실험에서 무수알코올의 경구 투여는 위점막에 손상을 일으킬 수 있는 것은 잘 알려져 있으나 일반 주류의 알코올 농도에서 위점막 손상은 매우 표재성으로 일어나기 때문에 임상 의의를 규명하기 힘들다. 역학적으로 알코올과 관련된 간경변증 환자에서 소화성궤양의 유병률이 높지만 간경변증이 없는 알코올 사용자에서의 소화성궤양 유병률에 대해서는 잘 알려진 바가 없어 알코올이 소화성궤양의 위험요인이라고 단정하기에는 조심스러운 부분이 있다. 카페인을 포함한 차, 커피, 콜라 등의 음료가 위산 분비를 촉진시키는 것에 대하여[45] 소화성궤양과 관련되어 있을 것으로 보는 견해가 있으나 이에 대한 근거는 찾아보기 힘들고 최근에는 이에 대한 연구는 없는 실정이다. 정신 심리적인 스트레스의 영향에 대하여 전쟁이나 자연 재해의 상황에서 소화성궤양의 발생이 증가한다는 것에 근거한 주장들이 있지만[46] 명확하게 결론짓기에는 관련된 근거가 아직 부족하다.

3. 병기에 따른 소화성궤양의 치료 접근

소화성궤양의 치료는 궤양의 병기에 따라 수준을 정하는 것이 비용 효과적으로 타당하다.

비출혈성의 활동기 궤양은 그 원인에 따라 충분한 기간 동안 항궤양 제제의 투여와 위산 억제를 시행하고 적절한 시점에 헬리코박터의 제균 치료를 하여야 한다. 치유기 궤양은 활동기 궤양에 비하여 짧은 기간 항궤양 제제를 투여하여 치료할 수 있다.

반흔기 궤양은 항궤양 제제의 투여가 필요치 않으며 헬리코박터 감염이 있는 경우 제균 치료를 시행한다(근거 수준 - 낮음, 권고 등급 - 높음).

1) 비출혈 활동기 궤양

활동기 궤양은 명확한 경계를 가지는 점막의 결손부로서 궤양의 바닥은 점액으로 뒤덮이고 궤양의 변연에 부종과 충혈이 있으나 재상 상피의 발달은 없는 상태이다. 이 중 비출혈성 활동기 궤양은 궤양저의 활동성 출혈이나 노출된 혈관이 없는 상태를 일컫는다.[4] 비출혈 활동기 궤양은 약물요법이 원칙이다. 약물치료의 목적은 위산 억제이며 헬리코박터 감염이 있는 경우 제균이 필요하다. 위산 억제를 위하여 위산중화제인 마그네슘-알루미늄 화합물, H_2 수용체 길항제와 PPI를 투여할 수 있으나 PPI가 좀 더 강력하고 일정한 수준으로 위산을 억제할 수 있다. H_2 수용체 길항제와 PPI의 약물 투여 경로는 경구와 정맥 투여가 모두 가능하며 비출혈성 활동기 궤양에서 경구 투여는 정맥 투여와 효과가 동일하다.

2) 치유기 궤양

치유기에서 발견된 소화성궤양은 활동기의 궤양에 비하여 짧은 기간의 항궤양 치료로 치유에 도달할 수 있다.

3) 반흔기 궤양

반흔기 궤양은 조직 내 염증반응이 없이 섬유화가 진행되어 안정화된 상태이며 표면은 재생된 점막 상피로 덮여 있어 추가적인 항궤양 치료는 필요로 하지 않는다. 다만 헬리코박터 감염이 있는 경우 궤양의 재발로 이어질 수 있으므로 헬리코박터 진단은 필요하다.

4) 불응 및 재발 궤양

불응 궤양이란 8주 또는 12주간의 일반적인 위산분비억제치료 후에도 지속되는 소화성궤양으로 정의한다. 불응성 궤양으로 진단하는 경우 다음의 사항을 고려하여야 한다.

(1) 약제 복용의 순응도는 적절하였는가?: 표준 용량으

로 실패하였다면 두 배 용량으로 6-8주간 추가 치료하는 것이 권장된다.

(2) 헬리코박터 양성 궤양은 적절히 제균이 되었는가? 또는 헬리코박터 음성 궤양으로 진단하였다면 위음성의 가능성은 없는가?: 2가지 이상의 진단법을 사용한다.

(3) 비스테로이드소염제의 복용은 중지되었는가? 혹은 인지하지 못하는 비스테로이드소염제의 복용 가능성은 없는가?

(4) 흡연은 중지되었는가?

(5) 과분비 상태의 가능성은 없는가? 가스트린종의 가족력, MEN type I의 가족력, 만성 설사의 과거력, 부갑상선 기능항진증에 의한 고칼슘혈증, 졸링거-엘리슨 증후군의 징후는 없는가? (혈중 가스트린 치)

(6) 소화성궤양과 감별 되지 않는 일차 또는 전이 악성 궤양, CMV 등 감염, 코카인 사용, 염증성 장질환의 위 침범 등의 가능성은 배제되었는가?

Table 2. Anti-ulcer Drugs Available in Korea

분류(class)	성분(generic)
제산제(antacid)	Aluminum hydroxide
	Sodium bicarbonate
	Calcium carbonate
	Magnesium hydroxide
	Sodium Alginate
히스타민 제2형 수용체 길항제(histamine H_2-receptor antagonist)	Cimetitdine
	Ranitidine
	Famotidine
	Nizatidine
	Roxatidine
	Lafutidine
양성자 펌프 억제제 (proton pump inhibitor)	Omeprazole
	Esomeprazole (the S-optical isomer of omeprazole)
	Lansoprazole
	Pantoprazole
	Rabeprazole
	Ilaprazole
	Revaprazan
수크랄페이트(scralfate)	Sucralfate
비스무트(bismuth)	Colloidal bismuth subcitrate
	Bismuth subsalicylate
프로스타글란딘 E 유사체 (prostaglandin E analogue; misoprostrol)	Misoprostol
기타 점막 보호제	Eupatilin
	Ecarbet sodium
	Irsogladine maleate
	Rebamipide
	Sulglycotide
	Teprenone

불응성 궤양의 90%는 PPI의 8주 투여 후 궤양 치유에 도달할 수 있지만 10%는 추가적인 투약이 고려되어야 하며 수술 치료도 고려 대상이 된다.

4. 소화성궤양의 치료약제

현재 국내에서 사용 가능한 항궤양 제제는 다음과 같다 (Table 2).

1) 제산제

(1) 제형: Aluminum hydroxide
Sodium bicarbonate
Calcium carbonate
Magnesium hydroxide
Sodium Alginate

(2) 약리와 특성: 제산제는 위산을 중화하는 것 뿐 아니라 화학 손상에 대한 점막의 보호 작용 등을 통하여 궤양의 치유를 돕는다. 제산제의 점막 보호작용은 손상된 점막에서 성장인자를 촉진시키고 신생혈관의 생성을 촉진하며 담즙과 결합하여 담즙에 의한 소화작용을 억제한다. 또한 헬리코박터를 억제함으로써 궤양의 치유에 관여한다.

(3) 이상반응: 이상반응의 발생은 제산제의 사용기간과 양에 따라 결정된다. 흔한 부작용으로 마그네슘 제제는 설사를 유발하며 반대로 알루미늄 제제는 변비를 일으킨다. 신부전이 있는 경우 마그네슘 제제와 알루미늄 제제는 요배설의 감소로 인하여 혈중 농도가 상승하고 전신 부작용을 일으킬 수 있어 주의를 요한다. 마그네슘 제제는 고마그네슘 혈증을 유발할 수 있으며 제산제에 포함된 나트륨은 체내의 수분 저류를 가져올 수 있다. 칼슘은 고칼슘혈증과 대사성알칼리증, 신부전을 유발할 수 있으므로 투여에 주의가 필요하다. 제산제와 수크랄페이트에 포함된 알루미늄은 장에서 흡수된 후 신장을 통하여 배설되며 요중 농도는 1-3주 동안 상승된다. 정상에서 알루미늄의 혈중 농도 상승은 이상 반응을 초래하지 않지만 신부전이 있는 경우 알루미늄의 저류로 인한 신경독성과 빈혈이 발생할 수 있다. 또한 조직 내 알루미늄의 침착은 뇌에서 알츠하이머병의 발병에 관련되어 있을 것으로 추정되고 있다.[47] 구연산(citrate)은 알루미늄의 흡수를 약 50배 증가시켜 혈중 농도를 상승시킨다. 신부전이 있는 경우에는 제산제나 수크랄페이트와 함께 구연산이 포함되어 있는 약물이나 식품은 병용하지 않도록 한다. 알루미늄은 소장에서 인산염의 흡수를 저해하여 저 인산 혈증을 유발할 수 있다.

장기간의 비스테로이드소염제 사용자에서 위장 장애 증상을 개선시키기 위하여 병용 투여하는 제산제는 상부위장관 증상을 차폐함으로써 비스테로이드소염제를 단독 투여하는 경우에 비하여 궤양 합병증의 빈도를 2배 증가시킨

다.[48] 따라서 일괄적인 비스테로이드소염제와 제산제의 병용투여는 지양되어야 한다.

2) H_2 수용체 길항제

(1) 제형: Cimetidine
Ranitidine
Famotidine
Nizatidine
Roxatidine
Lafutidine

(2) 약리와 특성: H_2 수용체 길항제는 벽세포의 H_2 수용체에 히스타민과 경쟁적으로 결합하여 위산 분비를 억제한다. 벽세포의 위산 분비는 미주신경 말단에서 분비되어 무스카린 M3 수용체(muscarinic M3 receptor)에 작용하는 아세틸콜린, 전정부 G 세포에서 분비된 가스트린, 그리고 벽세포 근처의 장크롬친화세포에서 분비되어 벽세포의 기저측면에 존재하는 H_2 수용체에 작용하는 히스타민에 의해 조절되며 이 중 히스타민이 가스트린에 의한 위산 분비 기전에서 가장 중요한 역할을 함에 따라 1970년대까지 H_2 수용체 길항제는 위산 억제를 위한 가장 중요한 수단이었다. 최근에는 간접적인 G세포 억제와 H_2 수용제 차단을 기전으로 하는 약제도 개발되어 사용이 가능하다.[49,50]

약물의 역동은 경구 투여 시 신속히 흡수되고 음식에 의해 영향 받지 않으나 동시에 투여한 제산제에 의해 10-20%의 흡수가 저해될 수 있다. 경구 투여 후 1-3시간에 혈중 농도는 최고치에 이르며 뇌혈류장벽과 태반을 통과하여 전신에 분포되며 수유 중 모유를 통해 분비된다. 시메티딘과 파모티딘, 라니티딘의 생체이용률은 경구 투여 후 간에서 1차 대사를 거치면서 35%에서 60%까지 감소되지만 니자티딘은 간대사를 거치지 않으므로 생체이용률이 100%에 이른다.

약물의 제거는 간대사와 신배설에 의해 이루어진다. 간부전이 있는 경우 약물의 혈중 농도가 증가하지만 용량 조절은 중증의 신부전이 동반된 경우에만 필요하다. 시메티딘과 파모티딘은 사구체 여과율이 15-30 mL/min으로 감소한 경우, 니자티딘과 라니티딘은 50 mL/min 이하로 감소한 경우에 H_2 수용체 길항제의 투여 용량을 50%로 감량한다.[51] 복막 투석이나 혈액 투석이 H_2 수용체 길항제의 청소율에 미치는 영향은 매우 작아 용량 조절은 하지 않는다. 영아와 75세 이상의 고령에서는 신 청소율이 감소하므로 용량을 감량한다.

(3) 이상반응: H_2 수용체 길항제는 임상적으로 매우 안전하며 이상반응의 빈도는 매우 드물다. 시메티딘의 경우 약한 항남성호르몬 작용을 가지고 있어 고용량을 장기간 투여하는 경우 여성형유방과 발기부전이 드물게 나타날 수 있다.[52] 여성형유방의 빈도는 26주 이상 시메티딘을 사용하는 경우 약 0.2%이며 약물의 중단이나 교체로 회복될 수 있다. 중추신경계 작용으로 라니티딘의 사용 후 두통이 발생할 수 있으며[53] 그 외 혼동, 안절부절 못함, 흥분, 기면, 어지러움 등의 증상이 시메티딘 사용자에서 보고된다. 골수억제는 특이반응으로 발생하며 조혈모세포 이식 후 라니티딘의 사용 시 약 5%에서 골수억제의 원인으로 추정된다.[54] 그 외 다핵구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 범혈구감소증 등의 혈액학적인 이상반응의 발생이 보고된 바 있으며[55] 장기간 위산의 억제에 따라 비타민 B12의 흡수 장애 및 결핍이 발생할 수 있다.

다른 약물과의 상호작용은 간 cytochrome P450에 의해 매개된다. 시메티딘과 라니티딘의 투여 후 theophylline, phenytoin, lidocaine, quinidine, warfarin의 약물 대사가 저하되어 혈중 농도가 상승할 수 있다. 파모티딘과 니자티딘은 cytochrome P450을 낮은 친화도를 가져 다른 약물과의 상호작용은 없다.

(4) 내성과 반동: H_2 수용체 길항제는 2주 이상 장기간 투여 시 장크롬친화세포의 상향 조정에 따른 고가스트린 혈증 등으로 인해 위산 억제 효과가 상쇄되는 약물 내성이 발생한다.[56] 약물의 중단 후 유도된 고가스트린 혈증에 의한 위산 분비 증가는 약 9일간 유지된 후 소실된다.[57]

3) 양성자 펌프 억제제

(1) 제형: Omeprazole
Esomeprazole (the S-optical isomer of omeprazole)
Lansoprazole
Pantoprazole
Rabeprazole
Ilaprazole
Revaprazan

(2) 약리와 특성: PPI는 위산 분비의 최종 단계인 벽세포의 분비세로(secreting cannaliculi)의 양성자 펌프에 비가역적으로 결합함으로써 위산 분비를 차단한다. 양성자 펌프는 수소-칼륨 교환 ATP효소(H^+-K^+ ATPase)로서 벽세포의 분비세로에서 내강 측으로 약 3,000,000:1의 수소 이온 경사를 가지고 능동적으로 수소이온과 칼륨이온을 교환하여 위산을 분비한다. 그러나 위산 분비의 자극이 없는 기저상태의 벽세포에서 양성자 펌프는 세포질 내의 관소포(tubulovesicle)에 존재하며 위산 자극이 있는 경우 관소포가 미세융모의 형태로 분비세로에 융합하여 양성자 펌프가 세포의 첨측면으로 이동하게 된다. PPI는 모든 제제가 유사한 구조를 가지며 pKa가 오메프라졸/에소메프라졸, 란소프라졸은 약 4.0, 판토프라졸은 3.9, 라베프라졸은 5.0인 약염기인 전구약물의 상태로 벽세포 내로 이동하고 산성의 환경에서 활성화된 후 전구 약물의 SH-기가 양성자 펌프의 cystein기와 이중-황 결합(disulfide bond)을 형성하는 3단계의 과정을 통하여

효소를 억제한다. 따라서 PPI의 활성화가 벽세포 내부 환경의 산성도에 의존하므로 벽세포가 활성화되지 않은 공복 시 또는 다른 위산 억제제를 투여하는 경우 PPI의 활성도는 감소한다. 따라서 PPI의 투여는 벽세포가 활성화되는 식사 시점의 직전에 하는 것이 최대 효과를 얻을 수 있기 때문에 일반적인 투여는 아침 첫 식사 전 또는 식사와 함께 하는 것을 원칙으로 한다.

PPI에 의한 위산 억제는 활성화된 벽세포 분비 세로의 양성자 펌프를 대상으로 하기 때문에 1회 투여 시 억제되는 양성자 펌프는 충분치 않으며 5일간의 투여 후 약 80%의 양성자 펌프를 억제할 수 있다. 따라서 적절한 수준의 위산 억제에 도달하기 위하여 투약 시작 시점 2-3일간 하루 2회 투여를 하거나 또는 H_2 수용체 억제제를 사용하는 것이 도움이 된다.

PPI에 대한 내성은 관찰되지 않으며 약제를 중단한 후 2일까지 위산 억제 효과가 지속된 후 중단 후 14일에 기저 위산 분비와 최대 위산 분비는 모두 증가하여 약 2개월간 지속된다.[58]

약물 상호 작용은 흔하지 않다. Digoxin과 ketoconazole은 위산이 억제된 상태에서 경구 투여 후 흡수율이 저하하므로 digoxin level의 강하 및 ketoconazole의 혈중 농도 불충분에 대한 주의가 필요하다. PPI의 약물의 대사 간의 cytochrome p450에 의해 이루어지기 때문에 공통된 대사과정을 가지는 warfarin, diazepam, phenytoin의 투여 시 약물의 대사 감소로 인한 혈중 농도 상승에 유의하여야 한다.[59] 최근의 연구에서 항혈소판 제제인 clopidogrel과 PPI가 간의 cytochrome p450에 의해 서로 경쟁적으로 대사됨에 따라 clopidogrel의 효과가 PPI의 투여에 의해 저하되는 것에 대한 주의가 필요하다.[60,61]

(3) 이상반응: PPI에 의한 이상반응은 매우 드물지만 설사와 두통은 비교적 흔히 발생된다.[62] PPI에 의한 고가스트린 혈증은 동물 실험과는 달리 사람에서 유암종의 발생이 증명된 바는 없다. 다만 위저샘의 증식 용종증이 드물게 발생하지만 투약을 중단한 뒤 소실된다. 고가스트린 혈증은 약물의 중단 후 4주 이내에 정상으로 돌아온다. 최근 골대사와 관련되어 PPI가 소장에서 칼슘의 흡수율을 저하시킴으로써 골밀도를 감소시켜 7년 이상 고용량의 PPI를 사용하는 경우 골다공증과 관련된 고관절 골절의 위험도가 1.92로 상승하므로 고령의 환자에서 장기간 투여 시에는 주의를 요한다.[63]

(4) 내성과 반동: 약물 투여 후 발생하는 내성에 대한 보고는 없다. 약물의 투여 중단 후 고가스트린 혈증과 유도된 위산 분비 샘의 증가에 따른 위산 분비의 증가는 약 2주간 지속되고 이후 정상화된다.[58]

4) 수크랄페이트

(1) 제형: Sucralfate

(2) 약리와 특성: Complex metal salt로서 위산의 중화작용이나 위산 및 펩신의 분비에 영향을 주지 않고 급성 화학 손상으로부터 점막을 보호하고 치유과정에 관여한다. 수크랄페이트는 위산에 노출된 후 수산화 알루미늄은 해리되어 sulfate anion이 궤양저의 노출된 조직에 정전기력에 의해 부착된다. 궤양저 노출 조직에 부착된 수크랄페이트는 산성 소화 손상으로부터 보호 장벽의 역할을 하게 되며 점막의 프로스타글란딘 수준을 높이고 점액과 중탄산의 생산을 자극하며 담즙산과 부착하고 epidermal growth factor와 결합하며 혈관 생성을 촉진한다. 투약은 수크랄페이트가 pH 3.5 이하에서 효과적으로 궤양저에 부착하므로 매 식사 30-60분 전에 하도록 한다. 십이지장궤양과 위궤양에서 H_2 수용체 길항제에 상응하는 치료적 유효성이 있다.

(3) 이상반응: 수크랄페이트는 중대한 이상반응이 없이 드물게 알루미늄에 관련된 독성이 발생할 수 있다(antacid 편 참조). 동반 투약되는 약물과 결합하나 약효에 미치는 영향은 임상적으로 유의하지 않다.

5) 비스무트

(1) 제형: Colloidal bismuth subcitrate (De-Nol)
Bismuth subsalicylate (BSS, Pepto-Bistol)

(2) 약리와 특성: 비스무트가 위산 분비를 억제하거나 산도를 중화하지 않으나 점액과 복합체(complex)를 형성하여 궤양저에 덮여 위산 소화 손상으로부터 보호기능을 나타낸다. 궤양의 번연에서 대식세포를 유도하고 프로스타글란딘과 점액 및 중탄산의 점막 생산을 촉진함으로써 궤양 치유를 촉진한다. 비스무트의 궤양 치유는 헬리코박터 감염이 있는 궤양에서 효과적이며, 헬리코박터에 대하여 antimicrobial activity가 있어 헬리코박터의 제균에 사용된다.

(3) 이상반응: 대장에서 황화수소(hydrogen sulfide)와 반응하여 황화 비스무트(bismuth sulfide)를 형성하여 변을 검게 한다. 비스무트에 의한 전신 이상반응은 매우 드물다. 비스무트제제의 흡수율은 제형에 따라 달라 De-Nol이 Pepto-Bistol에 비해 흡수가 많으며 H_2 수용체 길항제와 함께 투여하는 경우 흡수율이 증가한다. 따라서 신부전이 있는 경우 주의를 요한다.

6) 프로스타글란딘 E 유사체

(1) 제형: Misoprostol

(2) 약리와 특성: PGE_2 유사체로서 점막의 혈관을 확장하고 점액과 중탄산 생산을 증가시킨다. 위산분비영역에서 벽세포(parietal cell)의 프로스타글란딘수용체에 부착하여 히스타민에 의해 유발되는 cyclic adenosine monophosphate

(cAMP)를 억제함으로써 위산 분비를 억제한다.[64] 경구 투여 후 30분에 혈중 peak 농도에 도달하며 반감기는 1.5시간이다. 경구 투여에 의한 국소 작용이 주된 약물 작용이며 정맥 투여보다 위장관 부작용을 줄일 수 있다. 미소프로스톨은 장에서 수분과 전해질의 분비를 촉진하여 설사와 복통을 유발할 수 있다. 음식과 함께 복약하여 설사를 줄일 수 있다.

궤양의 치유보다는 비스테로이드소염제 등에 의한 점막 손상에 대하여 예방적으로 사용된다.

(3) 이상반응: 주된 이상반응은 경련성의 복통을 동반한 설사로 투약 후 약 30%에서 나타난다. 임신한 여성에서 태반 및 자궁의 수축을 유발하여 유산을 유발할 수 있다.

7) 기타 점막 보호제

(1) 제형: Eupatilin
Ecarbet sodium
Irsogladine maleate
Rebamipide
Sulglycotide
Teprenone

(2) 약리와 특성: 궤양의 치료에서 위산 억제제와 더불어 투여되는 점막 보호제는 점막에서 프로스타글란딘의 생산을 촉진하고 성장인자 분비를 유도하여 항산화제로 작용하여 염증반응을 억제하는 것을 주된 기전으로 하고 있다. 현재까지 점막 보호제의 역할과 효능에 대한 연구는 아직 충분치 않다.

5. 소화성궤양의 치료 후 추적 검사

소화성궤양의 치료 후 추적 검사는 임상 증상과 증후가 궤양의 불완전한 치유를 시사할 때 시행한다. 일반적으로 십이지장궤양에서 추적 내시경검사는 시행되지 않으나 위궤양에선 치료 시작 후 4주에서 8주째 추적 검사를 시행한다. 이는 위궤양의 경우 악성 궤양과 양성 궤양의 육안 구분이 용이하지 않고 진단 당시에 시행한 조직 검사의 결과가 내시경 육안 소견과 상이한 경우 추적 검사를 통한 조직학적인 재검이 가능하기 때문이다. 특히 위체부와 위저부에서 발생한 위궤양은 추적검사를 통하여 악성 여부를 판정하는 것이 중요하다. 진단 시 궤양이 크거나 합병증이 동반된 경우에도 추적 검사가 필요하다. 시행된 추적 내시경 검사에서 완전 치유에 도착하지 못한 경우 악성 궤양의 감별을 위하여 추가 조직 검사를 시행한다. 헬리코박터의 제균 상태 확인은 추적 내시경보다는 비침습적인 방법인 UBT를 이용하는 것이 권장된다.

결 론

비출혈 소화성궤양 치료의 두 축은 적절한 위산 억제와 원인이 되는 요인 제거이다. 소화성궤양의 원인은 헬리코박터 감염과 비스테로이드소염제 사용이 주된 원인이지만 최근에는 내시경 점막 절제 후 발생하는 의인 궤양에 대한 관심도 필요하다. 위장관의 림프종과 크론병, 졸링거-엘리슨 증후군 등 전신 질환에 의해 발생하는 소화성궤양의 치료는 원인질환의 치료에 준하며 특발 궤양의 치료에서는 고용량의 장기간 요법이 필요할 수 있다. 소화성궤양의 일반적인 치료 기간은 4주에서 8주간이다. 위산억제는 H_2 수용체 길항제와 PPI가 주된 약제이며 항산제, 수크랄페이트, 비스무트 제제, 프로스타글란딘 유사체뿐 아니라 점막 보호와 염증 억제 및 재생 촉진을 위한 다양한 점막-세포 보호제제들이 사용 가능해졌다. 이번 가이드라인에서 포함하지 못한 다양한 상황이 존재할 수 있지만 일반적인 비출혈 소화성궤양의 치료에 대하여 유용한 지침으로 사용될 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-1315.
2. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: update on the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:938-946.
3. GRADE_Working_Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490-1494.
4. Sakita T, Fukutomi H. Endoscopic diagnosis. In: Yoshitoshi Y, ed. Ulcer of Stomach and Duodenum [Japanese]. Tokyo: Nankodo, 1971:198-208.
5. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994;331:717-727.
6. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet 1974;2:394-397.
7. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-340.
8. Do MY, Lee YC, Choi CH, et al. The changes in prevalence and the related factors of Helicobacter pylori infection in Korean health check-up subjects during 8 years. Korean J Gastroenterol 2009;53:76-83.
9. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003840.
10. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E,

Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD004062.

11. Jung JM, Shim KN, Oh HJ, et al. Role of anti-secretory treatment in addition to Helicobacter pylori eradication triple therapy in the treatment of peptic ulcer. Korean J Gastroenterol 2008;51:11-18.
12. Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with Helicobacter pylori? A randomized, controlled, prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:111-117.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1091-1097.
17. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002296.
18. 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.
19. 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.
20. Shigeta J, Takahashi S, Okabe S. Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats. J Pharmacol Exp Ther 1998;286:1383-1390.
21. Ukawa H, Yamakuni H, Kato S, Takeuchi K. Effects of cyclooxygenase-2 selective and nitric oxide-releasing non-steroidal antiinflammatory drugs on mucosal ulcerogenic and healing responses of the stomach. Dig Dis Sci 1998;43:2003-2011.
22. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728-738.
23. 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. The Lancet 2007;369:1621-1626.
24. 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.
25. 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.
26. Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with Helicobacter pylori in the stomach of humans and experimental animals. J Physiol Pharmacol 2006;57(suppl 3):S67-S79.
27. Wu CY, Wu MS, Chen CJ, Li MC, Lin JT, Chen GH. The interaction of H. pylori infection and NSAIDs in cyclo-oxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer. J Clin Gastroenterol 2005;39:50-55.
28. Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of H. pylori status on gastric ulcer healing in patients continuing non-steroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. Am J Gastroenterol 2002;97:2208-2214.
29. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of Helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. Gut 1996;39:22-26.
30. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. Am J Gastroenterol 2002;97:2950-2961.
31. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-Helicobacter pylori and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:635-640.
32. Verdu EF, Armstrong D, Fraser R, et al. Effect of Helicobacter pylori status on intragastric pH during treatment with omeprazole. Gut 1995;36:539-543.
33. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Helicobacter pylori augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996;110:725-732.

34. Ye BD, Cheon JH, Choi KD, et al. Omeprazole may be superior to famotidine in the management of iatrogenic ulcer after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:837-843.
35. Cheung DY, Park YB, Kim JI, et al. The comparison of the preventive efficacy of proton pump inhibitor and H2 receptor antagonists in bleeding complication after endoscopic resection Korean J *Helicobacter* Upper Gastrointest Res 2007;7: 231(abstract).
36. Jeong HK, Park CH, Jun CH, et al. A prospective randomized trial of either famotidine or pantoprazole for the prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection. J Korean Med Sci 2007;22:1055-1059.
37. Lee SY, Kim JJ, Lee JH, et al. Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. Gastrointest Endosc 2004;60:213-217.
38. Oh TH, Jung HY, Choi KD, et al. Degree of healing and healing-associated factors of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers after pantoprazole therapy for 4 weeks. Dig Dis Sci 2008.
39. Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Kim WH, Lee YC. Helicobacter pylori eradication therapy may facilitate gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized study. Helicobacter 2008;13:564-571.
40. Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1983;85:871-874.
41. Ma L, Chow JY, Cho CH. Cigarette smoking delays ulcer healing: role of constitutive nitric oxide synthase in rat stomach. Am J Physiol 1999;276:G238-248.
42. Bardhan KD, Graham DY, Hunt RH, O'Morain CA. Effects of smoking on cure of Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole. Helicobacter 1997;2:27-31.
43. Peterson WL, Barnett C, Walsh JH. Effect of intragastric infusions of ethanol and wine on serum gastrin concentration and gastric acid secretion. Gastroenterology 1986;91:1390-1395.
44. McArthur K, Hogan D, Isenberg JI. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans. Gastroenterology 1982;83:199-203.
45. Cohen S, Booth GH Jr. Gastric acid secretion and lower-esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine. N Engl J Med 1975;293:897-899.
46. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al. Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers. Am J Gastroenterol 1998;93:311-316.
47. Flaten TP, Glattre E, Viste A, Sooreide O. Mortality from dementia among gastroduodenal ulcer patients. J Epidemiol Community Health 1991;45:203-206.
48. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol Suppl 1999;56:18-24.
49. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Lafutidine, a newly developed antiulcer drug, elevates postprandial intragastric pH and increases plasma calcitonin gene-related peptide and somatostatin concentrations in humans: comparisons with famotidine. Dig Dis Sci 2006;51:114-120.
50. Itoh H, Naito T, Takeyama M. Lafutidine changes levels of somatostatin, calcitonin gene-related peptide, and secretin in human plasma. Biol Pharm Bull 2002;25:379-382.
51. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology 2000;118:S9-31.
52. McCarthy DM. Ranitidine or cimetidine. Ann Intern Med 1983;99:551-553.
53. Cantu TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. Ann Intern Med 1991;114:1027-1034.
54. Agura ED, Vila E, Petersen FB, Shields AF, Thomas ED. The use of ranitidine in bone marrow transplantation. A review of 223 cases. Transplantation 1988;46:53-56.
55. Takami N, Yamamoto Y, Matsuo H, Ohtani H, Sawada Y. Agranulocytosis possibly caused by ranitidine in a patient with renal failure. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40:520-523.
56. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. Tolerance to oral H2-receptor antagonists. Dig Dis Sci 1990;35:976-983.
57. Fullarton GM, McLauchlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H2 receptor antagonist. Gut 1989; 30:449-454.
58. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion--tolerance and rebound. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:1013-1018.
59. Humphries TJ. Clinical implications of drug interactions with the cytochrome P-450 enzyme system associated with omeprazole. Dig Dis Sci 1991;36:1665-1669.
60. Khalique SC, Cheng-Lai A. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. Cardiol Rev 2009;17:198-200.
61. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse out-

comes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301:937-944.

62. Schonhofer PS. Safety of omeprazole and lansoprazole. Lancet 1994;343:1369-1370.
63. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008;179:319-326.
64. Chen MC, Amirian DA, Toomey M, Sanders MJ, Soll AH. Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase. Gastroenterology 1988;94:1121-1129.