

RESEARCH UPDATE

아스피린 유발 소장병증에서 미소프로스톨의 효과

염동한, 류한승

원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환연구소

Effects of Misoprostol for Aspirin-induced Small Bowel Enteropathy

Dong Han Yeom and Han Seung Ryu

Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Article: Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users with Small Bowel Bleeding (*Gastroenterology* 2018;155:1090-1097)

요약: 최근 유럽과 미주에서 하부위장관 출혈은 증가하는 추세로, 아스피린을 포함한 비스테로이드항염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)가 중요한 원인으로 여겨지고 있다.^{1,2} 가장 효과적인 예방법은 원인 약제의 중단이지만 장기간의 약제 중단은 심혈관계 합병증을 증가시키기에 어려운 경우가 많고, 비스테로이드항염제 유발 소장병증(NSAID-induced enteropathy)의 병태생리는 위병증(gastropathy)과 달라 일반적인 약제에 잘 반응하지 않는다. 본 연구에서는 아스피린의 투여가 필요한 환자에서 소장 출혈 발생시 미소프로스톨(misoprostol)의 치료 효과를 확인하기 위하여 전향적 무작위 이중 맹검 연구를 수행하였다.³ 하루 160 mg 이하의 아스피린을 복용하는 환자 중 위장관 출혈의 증거(혈변, 흑색변, 혈액소 감소)가 있으나 위대장내시경에서 이상이 발견되지 않은 258명을 대상으로 시행한 캡슐내시경에서 5개 이상의 다발성 미란이 관찰된 경우나 거대 미란 또는 궤양을 보이는 총 84명의 환자를 선별하였다. 미소프로스톨(200 µg, 하루 4회) 및 아스피린(100 mg, 하루 1회) 병용군과 아스피린 단독 투여군으로 무작위 배정하여, 총 8주간의 약물 치료 후 추적 캡슐내시경을 시행하였으며, 1차 평가 변수는 소장 궤양의 호전, 2차 평가 변수는 혈액소 변화 및 궤양 또는 미란 개수의 변화였다. 소장 궤양의 호전율은

미소프로스톨 병용군에서 아스피린 단독 투여군보다 높았으며 (28.6% vs. 9.5%, $p=0.026$), 혈액소는 병용군에서 의미 있게 증가하였고(mean difference, 0.70 mg/dL; 95% CI, 0.05-1.36; $p=0.035$), 궤양 또는 미란 개수도 병용군에서 감소하였다 ($p=0.005$). 치료와 관련된 위장관 이상반응은 미소프로스톨 병용군에서 2배 정도 많았으나 대부분 내약성이 있었고 한 명만이 설사로 인하여 중도 탈락하였다.

해설: 비스테로이드항염제 유발 소장병증의 병태생리로 프로스타글란딘(prostaglandin) 감소, 직접 독성, 점액 및 인지질층의 파괴, 미토콘드리아 손상, 장간 재순환 및 장내 세균 불균형(dysbiosis) 등 다양한 요인들이 제시되었다.^{4,5} 치료로 프로스타글란딘 유사체인 미소프로스톨, 점막 보호제, 항생제, 생균제 등이 시도되었으나 효과적인 치료제는 없다.⁶ 아스피린은 가장 널리 사용되는 비스테로이드항염제 중 하나로, 아스피린 유발 소장병증의 유병률은 잘 알려져 있지 않지만 하부위장관 출혈의 중요한 원인으로 여겨지고 있다.⁷ 이 약제로 인한 소장 출혈시 가이드라인에서는 가능하면 아스피린의 중단을 권고하지만,⁸ 하부위장관 출혈 후 아스피린의 장기간 중단은 심혈관계 질환 및 사망을 증가시키고 아스피린의 지속

© This is an open access article 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. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 류한승, 54538, 익산시 무왕로 895, 원광대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Han Seung Ryu, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital, 895 Muwang-ro, Iksan 54538, Korea. Tel: +82-63-859-1674, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: hanseung@wonkwang.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9359-0075>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

적 투여는 하부위장관 출혈 재발의 위험을 증가시킨다. 아스피린 유발 소장병증의 치료에 대한 연구로는 미소프로스톨이 초기에 시도되었으나 소규모 파일럿 연구 이후 더 이상 진행이 없었으며,⁹ 점막 보호제로 rebamipide, polaprezinc, geranylgeranylacetone 및 생균제인 *Lactobacillus casei* 등이 일부 연구에서 효과가 있었으나,¹⁰⁻¹³ 단일 맹검(single-blind) 및 소수의 환자를 대상으로 한 결과였다. 미소프로스톨은 부족한 프로스타글란딘을 보충하는 역할로 소장병증에서도 좋은 효과를 기대하였으나, 초창기에 시행된 대규모 연구에서 설사, 복통, 방귀 등 높은 위장관 부작용(30%)으로 임상적 사용 및 연구가 활발히 진행되지 못한 면이 있었다.¹⁴ 본 연구는 아스피린을 유지하면서 소장병증에 대한 치료와 관련된 첫 번째 무작위 이중 맹검 연구이며, 보다 병태생리에 근접한 치료로서 미소프로스톨의 가능성을 확인하는 의미가 있다. 특히, 약제 부작용 중 설사(7.1%), 복통(7.1%), 복부 불편감(19.0%) 등 위장관 이상반응이 대조군보다 두 배 많았지만, 연구를 중단할 정도의 설사는 1명(5.3%)으로 이전 연구보다 적었다.

제한점은 미소프로스톨 치료시 28.6%에서만 소장 궤양 호전을 보였고, 거대 미란 또는 궤양이 미소프로스톨 병용군 21.4%, 대조군 28.6%에서 여전히 관찰되었다. 미소프로스톨의 부분적인 치료 효과는 아스피린으로 인한 소장병증에 프로스타글란딘 이외에 다른 경로가 중요할 수 있음을 시사한다. 또한, 양성자펌프억제제가 미소프로스톨 병용군에서 7명(16.7%), 대조군에서 11명(26.2%)에서 투여되었다. 양성자펌프억제제는 장내 세균 불균형을 초래하여 비스테로이드항염제 유발 소장병증을 악화시킬 가능성이 있어,¹⁵ 병용군에서 미소프로스톨이 더 효과적인 것으로 보일 수 있다. 본 연구에서는 양성자펌프억제제의 영향을 보정한 분석에서 미소프로스톨은 소장 궤양 호전에 대한 보호인자였다(adjusted OR, 3.64; 95% CI, 1.06-12.51; p=0.040).

본 연구에서 미소프로스톨은 아스피린에 의한 소장 출혈 환자에서 아스피린을 유지하면서 치료 효과를 확인한 첫 번째 약제이나 제한된 치료 효과를 보였다. 추후 아스피린 유발 소장병증의 병태생리의 다중 경로에 대한 연구를 토대로 완전한 점막 병변의 호전과 위장관 합병증 발생의 예방에 효과적인 약제의 개발 및 후속 연구를 기대한다.

REFERENCES

1. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-1641.
2. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:906-912.e2.
3. Kyaw MH, Otani K, Ching JYL, et al. Misoprostol heals small bowel ulcers in aspirin users with small bowel bleeding. *Gastroenterology* 2018;155:1090-1097.
4. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2018;154:500-514.
5. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res* 2017;15:446-455.
6. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol* 2013;48:689-697.
7. Chen WC, Lin KH, Huang YT, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1542-1550.
8. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1265-1287; quiz 1288.
9. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1279-1282.
10. Mizukami K, Murakami K, Abe T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol* 2011;17:5117-5122.
11. Watari I, Oka S, Tanaka S, et al. Effectiveness of polaprezinc for low-dose aspirin-induced small-bowel mucosal injuries as evaluated by capsule endoscopy: a pilot randomized controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:108.
12. Shiotani A, Haruma K, Nishi R, et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:292-298.
13. Endo H, Higurashi T, Hosono K, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011;46:894-905.
14. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-249.
15. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-1222.