소화성 궤양에 대한 근거중심 처방

Evidence—based Treatment of Peptic Ulcer Disease

김 진 호
울산의대 서울아산병원 소화기내과
서울 송파구 풍납 2동 388－1
Jin—Ho Kim, M.D.
Department of Internal Medicine · Division of Gastroenterology
University of Ulsan College of Medicine
Asan Medical Center
E—mail : jhkm@amc.seoul.kr

Abstract

Before the discovery of *H. pylori,* the therapy of peptic ulcer disease(PUD) was focused on the acid secretion. Although acid secretion is still important in the pathogenesis of PUD, eradication of *H. pylori* and therapy/prevention of NSAID—induced disease is the mainstay of therapy these days. Multiple drugs have been evaluated in the therapy of *H. pylori.* No single agent is effective in eradicating the organism. Combination therapy for 10 to 14 days provides the greatest efficacy. The combination of two antibiotics among amoxicillin, metronidazole and clarithromycin plus either a PPI or bismuth compound(RBC : ranitidine bismuth citrate) has comparable success rates. Medical intervention for NSAID—related mucosal injury includes treatment of an active ulcer and prevention of future injury. Ideally the injurious agent should be stopped as the first step in the therapy of an active NSAID—induced ulcer. If that is possible, then treatment with one of the acid inhibitory agents (H2 blockers, PPIs) is indicated. Cessation of NSAIDs is not always possible because of the patient's severe underlying disease. Only PPIs can heal GUs or DUs, independent of whether NSAIDs are discontinued. Prevention of NSAID—induced ulceration can be accomplished by misoprostol (200 μg qid) or a PPI. The use of COX—2 specific inhibitor may also reduce injury to gastric mucosa. *H. pylori*—negative idiopathic peptic ulcer disease appears to be increasing. Antisecretory drugs remain the mainstay of treatment for promoting healing of idiopathic peptic ulceration. However, in the absence of *H. pylori* infection, antisecretory drugs are less effective in inhibiting gastric acidity. Managment of idiopathic PUD needs to be further defined and will require new clinical studies.

Keywords : Gastric ulcer; Duodenal ulcer; Peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; NSAID
핵 심 용 어 : 위궤양; 십이지장궤양; 소화성 궤양; 헬리코박터; 비스테로이드성 소염제

서 론

소화성 궤양은 위궤양과 십이지장궤양을 포함하며, 점막 손상의 크기가 5 mm 이상이면서 점막하층 이상이 침범된 상태를 말한다. 소화성 궤양의 일생 유병률은 약 10%로 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 많이 발생하고 있는 질환이다. 위 내시경검사나 상부 위장관 조영술로 진단할 수 있으나 위궤양에서는 암의 가능성을 염두에 두고 내시경적 생검조직검사를 시행하여야 한다. 과거 소화성 궤양의 치료로는 안정요법, 식이요법, 약제요법이 단독 또는 복합으로 이용되어 왔다. 증상 호전과 궤양 치유에는 효과적이었으나 치료 후 대부분의 궤양이 재발하고 합병증 발생의 빈도도 감소되지 않는 결정적인 문제점이 있었다. 1982년 *H. pylori*균이 보고된 이후 많은 연구 결과에 따라 소화성

표 1. 소화성 궤양의 원인

흔한 원인

1. *H. pylori* 감염
2. 비스테로이드성 소염제 사용
3. 신체적 스트레스

흔하지 않은 원인

1. 위산분비 항진 증후군
   ① 가스트리노마
   ② 비만세포 증식증
   ③ 호염기세포 증가증
   ④ 전정부 G세포 기능항진증 또는 증식증
2. 감염증
   ① 바이러스 감염 : 제1형의 단순포진 바이러스
   거대세포바이러스
   ② 기타 감염 :결핵, 매독
3. 십이지장 폐쇄증
   선천성 띠 congenital band
   윤상췌장 annular pancreas
4. 혈관부전증
   crack-cocaine 연관 천공
5. 방사선 치료
6. 항암화학요법 (간동맥 항암제 주입)
7. 유전성 궤양

궤양에 대한 이해가 완전히 바뀌었다. 현재는 *H. pylori* 감염과 아스피린을 포함하는 비스테로이드성 소염제(NSAID) 사용이 소화성 궤양의 2대 원인으로 인정되고 있으며(표 1) 이에 따라 원인을 제거하는 방향으로 치료 방침이 근본적으로 바뀌게 되었다.

1. *H. pylori*

*H. pylori*는 그람음성 간균으로 위 점액층과 위 상피세포 사이에 존재하며 점막 손상을 일으킬 수 있는 숙주 반응을 유도한다. *H. pylori* 감염이 지속되면 일부에서 소화성 궤양이 발생한다. *H. pylori* 감염이 소화성 궤양의 원인이라는 근거는 십이지장궤양 환자의 90% 이상, 위궤양 환자의 70% 이상에서 이 균의 감염이 증명되며,

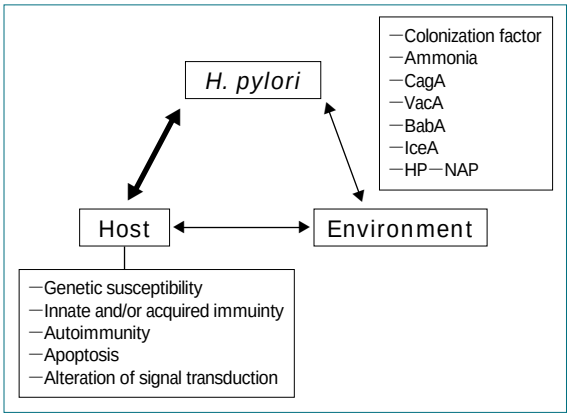

그림 1. *H. pylori*와 숙주의 연관관계

성공적으로 제균되면 궤양의 재발이 현저히 감소한다는 연구 결과에 있다. 현재 2종류의 *H. pylori* 유전자 염기서열이 완전히 밝혀져 있으며 *H. pylori*가 어떻게 소화성 궤양을 유발하는지, 그 자세한 기전에 대하여 많은 연구가 진행중에 있다. 아마도 *H. pylori*의 독성인자와 숙주의 유전적 소인 등이 겹쳐져 질병상태에 이를 것으로 판단된다(그림 1). *H. pylori*가 열악한 환경에서 생존하기 위하여 요소분해효소(urease), catalase, lipase, adhesin, 혈소판 활성화 요소, 세포독소 연관항원(cytotoxin-associated gene protein or antigen : Cag A), pic B, bab A, ice A, 중성구 활성화 단백, vacuolating cytotoxin(Vac A) 등을 보유하게 되는데 상기 독성 요소들의 분비능력으로 *H. pylori*를 분류하기도 한다. *H. pylori* 감염에 의한 위, 십이지장 점막 손상의 기전은 세균이 분비하는 독성 물질들에 의한 국소적 손상, 숙주의 국소 또는 전신 면역반응에 의한 손상과 가스트린 분비 항진 및 소마토스타틴 분비 억제에 따른 위산분비과다에 의한 손상 등으로 생각하고 있으나 이들 가설에 대하여 아직 논란이 많은 실정이어서 더 많은 연구가 필요하다.

표 2. 비스테로이드성 소염제 복용에 따른 점막 손상의 임상상

	표재성 점막 손상	내시경적 궤양	임상적 궤양
발현양상	급성(복용 후 수 분 이내)	아급성(수 일 또는 수 개월)	만성(수 개월 또는 수 년)
궤양의 깊이	점막층에 국한	중간 형태	장막까지 침범
병태생리	국소성(프로스타글란딘 감소)	전신성(프로스타글란딘 감소)	전신성
궤양의 크기	소 형	＞3 ~ 5 mm	대 형
임상적 중요성	미미함	드물게 임상적 궤양으로 발전	합병증 병발이 흔함
치 유	신 속	대부분 신속하나 만성 경과도 있음	지 연

표 3. NSAID에 의한 소화성 궤양 발생의 위험요소

Established	Possible
Advanced age	Concomitant infection with *H. pylori*
History of ulcer	Cigarette smoking
Concomitant use of glucocorticoids	Alcohol consumption
High−dose NSAIDs	
Multiple NSAIDs	
Concomitant use of anticoagulants	
Serious or multisystem disease	

2. 비스테로이드성 소염제(NSAID)

NSAID는 고령화 사회에서는 가장 흔하게 처방되는 약제 중 하나이다. 가벼운 부작용인 구역과 소화불량증은 복용자 50~60%에서 발생하며 심각한 부작용인 출혈성 궤양은 많게는 연간 사용자의 3~4%에서 발생된다고 보고되어 있다. 모든 종류의 NSAID가 소화성 궤양을 일으킬 수 있다. 복용예의 약 50%에서 미란 또는 점상 출혈 등 급성 표재성 점막소견을 보이며 5~30%에서는 직경이 3~5 mm 이하의 소위 내시경적 궤양이 생기며 3~4%에서는 합병증이 동반되는 임상적 궤양까지 생긴다(표 2). 부작용 발생위험이 높은 경우는 고령, 소화성 궤양의 과거력, 스테로이드 동시 사용, 고용량의 NSAID 사용, 여러가지 NSAID의 복합처방, 항응고제 사용과 심각한 전신 질환이 있는 경우이며 *H. pylori* 양성, 음주, 흡연자에서도 주의를 요한다(표 3). NSAID에 의한 점막 손상은 위점막 방어체계에 직접 영향을 미치는 국소효과와 프로스타글란딘 생성 억제와 관련된 전신작용에 의한 것으로 나눌 수 있다. 경구나 주사, 어느 경로로 투여해도 궤양이 생길 수 있으며 국소 작용에 의한 표재성 점막 손상은 복용 수 분 이내에 생긴다. 아스피린이나 NSAID는 약산성으로 위 속의 강산 환경을 만나면 이온화되지 않고 지질 선호형(lipophilic)으로 존재하게 되어 위 상피세포의 지질막을 쉽게 통과하고 세포 내로 들어가서 이온화되면 세포 손상을 초래한다. 전신적 작용으로 프로스타글란딘 합성이 저해되어 점막 손상이 더 촉진된다. NSAID는 상피세포 내에서 cyclooxygenase(COX)의 활성도를 억제하여 내인성 프로스타글란딘의 생성을 감소시킨다. COX는 크게 COX−1과 COX−2로 나뉘는데 COX−1은 생리적으로 항상 발현되어 위, 십이지장 점막을 보호하는 쪽으로 작용하며 COX−2는 싸이토카인 등의 자극에 의해 발현되어 염증을 증가시키는 유도 발현형이다(그림 2). NSAID가 염증 치료에 효과가 있는 기전은 COX−2 활성을 저해하는 데 있으며, 이 약제가 위 점막 궤양과 신기능 장애 등의 부작용을 일으키는 이유는 COX−1 활성의 저해 때문으로 인정되고 있다. 일반적으

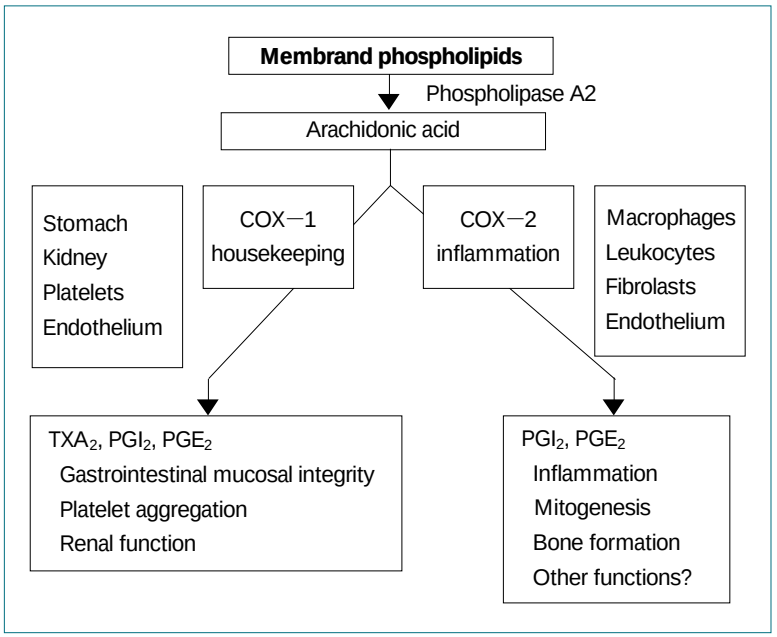

그림 2. COX−1 and COX−2

로 사용되는 NSAID는 이 COX−1, COX−2 모두를 차단하여 결국 방어기전을 담당하는 프로스타글란딘까지 감소시켜서 점막 방어 및 복구 재생 기능이 저해되는 부작용을 초래하게 된다. 최근에 COX−2에만 선별적인 COXIB 제제가 개발되어 시판되고 있어서 환자의 치료에 도움이 된다. NSAID 장기 복용자에서는 십이지장궤양보다 위궤양이 더 잘 생기며 50% 이상에서 위 전정부 염증이나 *H. pylori* 감염이 없는 것이 특징이다.

3. 신체적 스트레스

쇼크, 패혈증, 심한 화상, 심한 상처, 두부 손상이 생기면 급성 미란성 변화에서부터 출혈성 궤양까지 생길 수 있다. 위산분비 영역인 위 저부와 체부에 스트레스로 유발된 위염 또는 위궤양이 잘 생긴다. 위장관 출혈이 흔하며 생명이 위독할 정도까지 가능하다. 호흡 보조장치가 필요한 호흡부전증이나 혈액응고장애가 있는 경우 출혈 위험이 증가하며 48~72시간 후에 잘 생긴다. 두부 손상(Cushing's 궤양)이나 심한 외상(Curling's 궤양)의 경우 위산분비가 증가되어 있지만 점막 허혈과 방어 장벽의 파괴도 궤양 발생에 주요한 역할을 한다. 위산분비 저해제를 예방적으로 사용하면 출혈 빈도가 줄어드는 것으로 보아 위산도 중요한 역할을 함이 틀림없다고 생각된다. 호흡 보조장치 사용 환자, 응고장애 환자, 다장기 부전증 환자, 심한 화상 환자 등 고위험군에서 예방적 조치가 꼭 필요하다. 위장 내 pH를 3.5 이상으로 유지하기 위하여 히스타민−2 수용체 길항제 또는 프로톤 펌프 저해제를 지속적으로 정주하거나, 액상 제산제를 2~3시간마다 투여하거나, 수크랄페이트 1 gm을 4~6시간마다 투여한다.

4. 흔하지 않은 원인들

가스트린 분비 종양(졸링거 엘리슨 증후군), 전신성 비만세포 증식증, 전정부 G 세포 과증식 또는 기능 항진증, 호염기 세포 과다증 등 위산 과다분비 증후군, 단순 포진 바이러스 또는 거대세포 바이러스 감염 등 감염증, 십이지장 폐색증, 혈관 부전증과 crack cocaine 마약 사용자, 방사선 치료, 간동맥을 통한 항암화학요법 등에서 소화성 궤양이 발생한다.

5. 다른 관계 요소들

1) 흡 연

흡연자에서는 유병률이 높고, 잘 치유되지 않으며, 합

병증 병발이 높고 궤양과 관련된 사망률이 높다.

2) 알코올

소화성 궤양의 원인이 된다거나 악화시킨다는 객관적인 근거는 아직 없다. 알코올 농도가 낮은 맥주, 와인 등은 위산분비를 최대 위산분비량의 90%에 이를 정도로 촉진한다고 보고되어 있으나 농도가 높은 술은 도리어 위산분비에 영향을 주지 않거나 감소시킨다고 보고되어 알코올과 위산분비는 직접적인 관계가 없음을 시사하고 있다. 그러나 고농도의 알코올은 점막 출혈을 동반하는 급성 점막 병변을 일으킬 수 있다.

3) 음식물 및 커피

궤양의 발생과 연관이 있다는 결정적인 음식물은 아직 없다. 비록 어떤 음식이나 음료, 양념류가 소화불량 증세를 야기하지만 이들이 소화성 궤양을 일으키는지 여부는 모른다. 커피도 증상을 악화시키고 역류를 조장하고 위산분비를 증가시킨다고 보고되었으나 궤양 발병과는 직접적인 연관이 없는 것으로 보인다. 카페인을 뺀 커피도 같은 작용이 있는 것으로 보아 카페인 자체가 위산분비 촉진의 원인은 아닌 것 같다.

4) 유전적 소인

직계 가족에서 3배의 유병률이 보고되었으나 아마도 가족 내 *H. pylori* 감염이 문제로 생각되며 혈액형 O형의 nonsecretor에서 유병률이 높다고 보고되어 있는데 이것도 *H. pylori*가 O형 항원에 특히 잘 부착하는 성질에 따른 것이 아닌가 의심되어 유전적 소인의 증거가 미약하다 하겠다. 그러나 일란성 쌍생아에서 이란성 쌍생아에서보다 유병률이 높은 점 등은 유전적 소인의 가능성을 완전히 배제할 수 없게 한다.

5) 심리적 스트레스

소화성 궤양에 특이한 전형적인 성격적 특성은 인정되지 않으며 정신적 스트레스가 증상을 악화시키는 점은 인정되나 소화성 궤양을 유발한다는 객관적 증거는 없다. 심리적 스트레스를 받으면 위산분비가 증가하고 점막에 손상이 생긴다는 실험 보고가 있으나 아직 인체에서 궤양 유발과는 거리가 있다.

6) 소화성 궤양이 잘 동반되는 질환

만성 폐질환, 만성 신부전증과 이식수술 후, 간경변증, 요로결석, 1-안티트립신 결핍증 등에서 소화성 궤양의 병발률이 높다.

결론적으로 소화성 궤양 발생의 가장 중요한 원인은 *H. pylori* 감염과 NSAID 사용으로 재론의 여지가 없으나 최근 보고에 의하면 *H. pylori* 음성이면서 NSAID 복용력도 없는 경우가 증가하고 있다. *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 분류시 가장 중요한 것은 검사가 부정확하게 되지 않도록 조심하는 것이다. *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 60% 이상이 NSAID에 의한 것이기 때문에 약제에 의한 2차성 소화성 궤양을 제외하고 또 다른 희소한 원인을 배제하고 남은 예들을 소위 '특발성 궤양'이라고 분류할 수 있다. 이 특발성 궤양은 아마도 유전적 소인, 위산분비의 변화, 위배출 시간의 단축, 점막방어기전의 손상, 심리적 스트레스, 흡연 등과 관련이 있을 것으로 생각된다.

소화성 궤양의 병태생리

위, 십이지장 점막은 위산, 펩신, 담즙산, 췌장 소화효소, 약제, 세균, 음식물에 포함된 유해물질 등 공격인자들

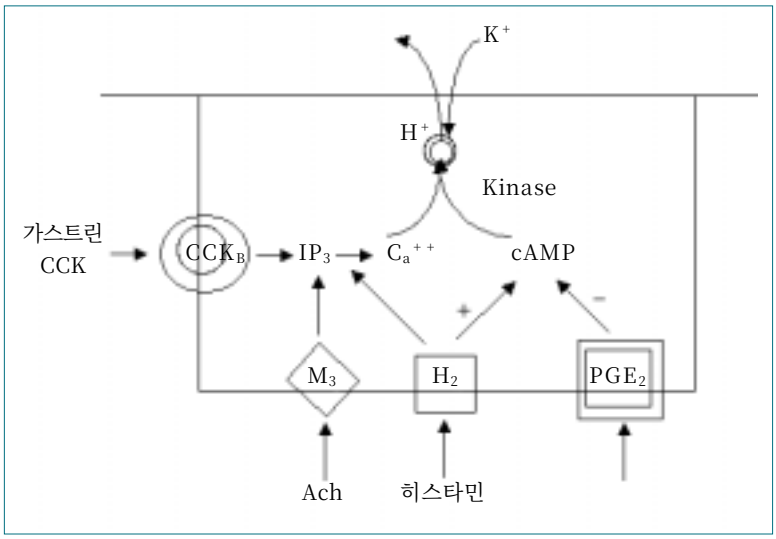

그림 3. 벽세포에서의 위산분비 조절

에 의해 끊임없는 공격을 받고 있지만 대부분이 정상상태를 유지하고 있는데, 이는 점막을 방어하고 손상시 복구하는 복잡한 신체 방어기전이 뒷받침하고 있기 때문이다. 상기한 원인인자들의 작용으로 공격인자가 증가되거나 방어 및 복구인자들의 기능이 저하되어 평형이 깨지면 소화성 궤양이 발생하게 된다.

1. 점막 공격인자 : 위산과 펩신

위산과 펩신은 위점막의 손상을 초래할 수 있는 주요 위분비 산물이다. 사실 *H. pylori*가 각종 위염 및 소화성 궤양의 원인으로 인정받기 이전에는 소화성 궤양의 기저 원인으로 위산이 거론되어 왔다. 그렇다고 현재는 위산분비가 중요하지 않다는 의미는 아니며 *H. pylori* 감염에 의하여 발생하는 소화성 궤양은 궁극적으로는 위산에 의하여 점막이 손상을 받은 결과이다. 그러나 위산 외에도 apoptosis, 세포독소, 싸이토카인 등이 관여하고 있으며 점막 방어인자의 감소도 일익을 담당한다. 위산분비는 기저 분비와 음식물 섭취로 자극받았을 때의 분비 상태로 구분해 살펴보아야 한다. 기저 분비는 주기적인데 밤에 가장 활발하며 아침에 가장 낮다. 미주신경을 통한 콜린성 자극과 국소적 히스타민성 자극에 의한다. 음식물 섭취로 자극되는 위산분비는 뇌상, 위상, 장상의 3상으로 구분한다. 시각, 후각, 미각을 통하는 뇌상은 콜린성 자극으로 위산이 분비되며, 위상에서는 섭취된 음식물 중 아미노산이나 펩타이드가 위 내로 들어가서 가스트린 세포를 자극하여 가스트린이 분비되게 하고 이 가스트린이 위벽 세포를 직·간접으로 자극하여 위산분비가 촉진된다. 음식물이 장 내로 들어가면 팽창과 소화된 영양소에 의해 위산분비가 자극되며 동시에 위산분비 억제기전도 작용한다. 요약하면, 위산은 아세틸콜린, 히스타민, 가스트린이 각각의 벽 세포 수용체를 자극하여 궁극적으로는 프로톤 펌프(H^+, K^+−ATPase)를 통하여 위강 내로 분비되게 된다(그림 3). 이들 외에 위강 내 칼슘도 위산분비를 조장한다. 위산분비 억제물질인 프로스타글란딘, 소마토스타틴 등에 대한 수용체도 벽세포에 존재한다. 위 으뜸세포는 펩신의 비활동성 전구물질인 펩시노겐을 분비한다. 위산이 펩신으로 전환할 수 있게 하고 펩신의 활동을 가능하게 하지만 소화성 궤양에서 펩신의 역할은 아직 알려지지 않은 실정이다.

2. 기타 공격인자

산소 및 질소에서 생성되는 자유 유리기(free radicals)와 류코트리엔 및 혈소판 활성인자, 트롬복산, 엔도텔린 등이 위점막 세포 손상에 관여할 것으로 보인다.

3. 점막 방어 및 복구

위 상피는 위산, 펩신, 담즙산 등 내인성 독성 물질들의 끊임없는 공격을 받고 있으며, 동시에 자극성 음식물, 약제, 알코올, 세균 등 외인성 독성 물질도 끊임없이 접하게 된다. 따라서 정교한 생물학적 시스템이 점막 손상을 방어하고 있으며 동시에 점막 손상 발생시 신속하게 원상복구시킨다. 점막 방어시스템은 3단계로 나눌 수 있는데 상피세포 전단계 요소, 상피 자체 요소, 상피세포 후방 요소들로 구성된다. 방어 제1선은 점액과 HCO_3^-층이며 이 층은 수소이온 등 여러가지 분자들에 대한 물리화학적 경계선으로 작용한다. 점액은 위, 십이지장 점막의 표면 상피세포에서 분비되며 물과(95%) 지질과 당단백질로 이루어져 있다. 방어 제2선은 상피세포 자체로 점액생산, 상피세포 이온 운반체(ion transporters)와 세포 사이의 tight junction들이다. 이온 운반체는 세포 내 pH와 HCO_3^- 생산을 유지한다. 상피세포 전 단계의 저항선이 무너져 상처가 생기면 주위의 위 상피세포들이 상처받은 지역을 회복시키기 위하여 이동하는데 이 현상을 복구(restitution)라 한다. 세포분열과는 무관하며 혈류가 정상적으로 있어야 하고 주위환경이 알칼리 환경이어야 한다. 복구기전에 의해 효과적으로 수리되지 않는 큰 손상은 세포 증식을 필요로 하는데 세포 증식의 조절에는 프로스타글란딘과 여러 성장인자가 관여한다. 상피세포 후방의 방어 수리기전에는 위 점막하층에 있는 정교한 미세혈관계의 역할이 중요하다. 풍부한 점막하층의 미세 순환계에서 HCO_3^-가 공급되며 이 HCO_3^-가 벽 세포에서 HCl 분비로 생성된 산을 중화시킨다. 게다가 이 미세 순환계를 통하여 공급된 필요한 영양분과 산소가 신진대사에서 생긴 독성 부산물을 제거한다. 프로스타글란딘들은 위 상피의 방어와 수리에 중심적인 역할을 한다. 위 점막은 풍부하게 프로스타글란딘을 포함하고 있는데 이들은 점액과 HCO_3^-의 분비를 촉진하고, 위산분비를 억제하며, 위 점막의 혈류와 상피세포의 복구기전을 유지하는데 중요하다.

소화성 궤양의 치료

본격적인 소화성 궤양의 치료는 위산분비에 관여하는 벽 세포 수용체 자극에 대한 생리학적 지식이 발전되고, 원인으로서의 *H. pylori* 감염과 NSAID 사용의 중요성이 밝혀짐에 따라 대변혁이 생겼다. 위산을 겨냥한 제산제와 위산분비 억제제 치료법의 중요성이 아직도 인정되고 있지만 유지요법을 시행하지 않으면 80% 이상에 이르는 재발을 방지할 수가 없다는 결정적 약점이 있다. 따라서 현재의 소화성 궤양 치료의 근간은 *H. pylori* 감염이 있는 경우에는 *H. pylori* 제균요법에 뒤이은 위산분비 억제제 사용이 NSAID에 의한 궤양인 경우에는 NSAID 사용 지속 여부에 따라 치료방침을 결정하는 근원적 치료법이다. *H. pylori* 감염이 없고 NSAID 사용 등 이차적인 소화성 궤양의 증거가 없는 경우에는 위산분비 억제제 사용을 근간으로 하는 전통적 치료를 시행한다.

무자극 식이(bland diet)나 죽 등 유동식을 포함한 다양한 식이요법이 추천되고 있다. 무자극 유동식을 하면 증상은 호전되지만 궤양 치유가 빨라진다는 보고는 없다. 따라서 기본적으로는 음식물에 제한을 두지 않는 것이 원칙이다. 그러나 소화성 궤양 치료의 목표의 첫번째가 신속한 증상의 호전이기 때문에 통증 등 증상이 심한 환자에서는 환자가 먹어서 증상이 악화되는 음식물의 형태나 종류는 피하게 하는 것이 타당하다. 경험적으로 소화성 궤양 환자들이 증상을 악화시킨다고 호소하는 음식물은 딱딱한 음식물, 후추, 마늘, 너무 맵거나 짠 음식, 기름기

표 4. *H.pylori* 박멸에 효과적이라고 인정되는 병합요법

복용약제(1회 용량)					1일 복용횟수	복용기간(일)
클래리스로마이신(CLA) 포함 삼중병합요법						
PPI 오메프라졸 20 mg 란소프라졸 30 mg 판토프라졸 40 mg	+	AMOX 1,000 mg	+	CLA 500 mg	2	10~14
RBC 400 mg	+	AMOX 1,000 mg	+	CLA 500 mg	2	7
메트로니다졸(MET) 포함 삼중병합요법						
BIS 하루 4번	+	TET 500 mg 하루 4번	+	MET 500 mg 하루 3번		14
PPI 하루 2번	+	AMOX 500 mg 하루 3번	+	MET 500 mg 하루 3번		14
*CLA와 MET 포함 삼중병합요법						
PPI	+	CLA 500 mg	+	MET 500 mg		7
RBC 400 mg	+	CLA 500 mg	+	MET 500 mg		7
사중병합요법						
PPI + 하루 2번	BIS + 하루 4번	TET 500 mg + 하루 4번		MET 500 mg 하루 3번		7

* 실제 일차 치료 처방으로의 사용은 문제가 있다

CLA : clarithromycin, PPI : proton pump inhibitor, AMOX : amoxicillin, RBC : ranitidine bismuth citrate, BIS : colloidal bismuth citrate, TET : tetracycline, MET : metronidazole

많은 음식, 튀김, 커피 등이 있는데, 먹어서 환자가 불편을 느낀다고 호소하면 먹지 않게 하는 것이 타당하다. 역으로 어떤 종류의 음식물도 증상을 악화시키지 않는 한 특별히 제한할 필요는 없다. 음식물을 소량씩 자주 먹는 것은 위산분비가 지속되게 하여 해로울 수 있으며 취침 전 식사는 야간 위산분비를 촉진하여 해롭다. 적당량의 알코올이 궤양을 악화시킨다는 보고는 없으나 포도주, 맥주 등은 위산분비를 촉진한다고 알려져 있어 금하는 것이 좋다. 또 고농도의 알코올은 위 점막 손상을 초래할 수 있으므로 역시 금해야 한다. 카페인 제거 커피를 포함한 모든 커피와 발포성 음료들도 궤양을 악화시킨다는 직접적 증거는 없으나 위산분비가 항진되므로 피하는 것이 바람직하다. 우유는 속쓰림 등 증상을 일시적으로 완화시킬 수 있으나 우유에 함유된 칼슘과 단백질에 의해 반동성 위산분비가 뒤따르게 되어 나쁘게 작용할 수 있다. 금연시 치유속도도 빠르고 난치성 궤양의 빈도도 떨어지기 때문에 금연시켜야 한다. 안정제나 항우울제의 사용은 특별한 경우에만 추천된다.

1. *H. pylori* 감염 양성 소화성 궤양의 치료

H. pylori 제균 치료가 기본이다. 소화성 궤양의 발생이 처음인지 아닌지와 상관없이, 활동기의 궤양인지 반흔인지 여부에 상관없이, 이차성 소화성 궤양인지 여부에 또한 관계없이 *H. pylori* 감염이 확인되면 *H. pylori* 제

표 5. 국내에서 *H. pylori* 치료 추천

	복용약제 (1회 용량)					사용기간(일)
일차치료	PPI 하루 2번	+	AMOX 1,000 mg 하루 2번	+	CLA 500 mg 하루 2번	10~14
	RBC 400 mg 하루 2번	+	AMOX 1,000 mg 하루 2번	+	CLA 500 mg 하루 2번	7
	*BIS 하루 4번	+	TET 500 mg 하루 4번	+	MET 500 mg 하루 3번	14
이차치료	PPI 하루 2번	+	* BIS Triple			

* BIS Triple = BIS + TET + MET

균치료를 시행하여야 한다. *H. pylori* 제균요법으로 많은 약제들이 연구되어 졌으나 아직 단독 사용으로 *H. pylori*를 제균할 수 있는 효과적인 약제는 개발되지 않았다. 따라서 여러가지 약제를 복합하여 10~14일 사용하는 위산분비 억제제와 항생제의 복합요법이 추천되고 있다. 복합요법에 가장 많이 사용되는 약제는 위산분비 억제제로 프로톤 펌프 저해제(PPI), 라니티딘과 비스무스의 복합제(RBC), 항생제로 아목시씰린(AMO), 테트라싸이클린(TET), 메트로니다졸(MET), 클래리스로마이신(CLA)과 그 외 비스무스 제제(BIS) 등이다. 소화성 궤양의 치료 목표는 증상을 호전시키고, 궤양의 치유를 촉진하고, 재발과 합병증 발생을 방지하는 것인데 *H. pylori*가 성공적으로 제균되면 재발이 현저히 감소하고 출혈성 합병증의 재발도 감소되며 유문부 출구폐쇄의 합병증도 완화된다고 보고되어 있다. 제균치료 처방의 선택에는 제균 효율성, 환자 순응도, 항생제 내성, 가격 등이 고려되어야 하는데 제균 효율성이 85~90%는 되어야 한다. PPI+AMO, PPI+CLA, RBC+CLA 등의 2제 요법은 제균 효율성이 낮아서 추천되지 않으며, BIS+MET+TET(AMO), PPI(or RBC)+AMO+CLA, PPI(or RBC)+CLA+MET 등의 3제 요법이 1차 치료로 추천되는데 제균 효율성도 유사한 것으로 보고되고 있어서 그 지역의 MET나 CLA의 원발성 내성균 유병률에 따라 처방을 선택하여야 한다(표 4).

위산분비 억제제가 복합요법 처방에 포함됨으로 해서 증상의 조기 호전과 제균 효과가 증강되었다. 3제 요법 사용예의 20~30%에서 부작용이 보고되었는데 BIS 사용시의 흑변, 변비, 흑설 등, AMO 사용시의 위막성 대장염, 항생제 연관 설사, 오심, 구토, 피부반점, 알레르기 반응 등과 TET 사용시의 피부반점, 간독성, 아나필락시스 등이나 심각한 부작용의 발생은 희소하다. 항생제 치료시 염려 중 하나는 항생제 내성균의 출현이다. 내성률은 지역에 따라 다르며 MET, CLA, AMO, TET에 대한 내성균이 보고되어 있으나 AMO, TET의 내성균은 드물다. 그러나 체외 검사에서의 내성 여부는 치료 성공 여부에 영향을 주지 않는다. 북미와 우리나라를 포함하는 아시아에서 체외 검사로 MET에 대한 내성률이 30~95%까지 보고되어 있지만 MET 포함 3제 요법이 내성균주에 감염된 예 50% 이상에서 제균에 효과가 있다고 보고되어 있다. 3제 요법 실패의 대부분은 항생제 내성균 때문으로 간주되고 있으며, 실패시 2차 요법으로 4제 요법(PPI+BIS+MET+TET)을 사용하면 효과가 있는 것으로 보고되어 있다(표 4). 그래도 제균에 성공하지 못하면 배양검사와 항생제 예민도 검사를 실시하여 항생제 조합을 선택하여야 한다. 우리나라에서는 일차 치료로 PPI+AMO+CLA의 3제 요법 10일이 추천되고 제균 실패시 2차 요법으로 PPI+BIS+TET+MET의 4제 요법 7일이

표 6. NSAID에 의한 위점막 손상의 치료법

임상적 상황	권장 치료법
활동성 궤양	
NSAID 중단	H2 수용체 길항제 또는 PPI
NSAID 지속	PPI 특이적 COX−2 저해제로 교체
점막 손상의 예방	프로스타글란딘 제제 : 미소프로스톨 PPI 특이적 COX−2 저해제로 교체
H.pylori 감염	활동성 궤양이 있거나 궤양의 과거력이 있으면 제균 장기간 NSAID 사용 계획이면 제균

추천된다(표 5).

제균 치료에 이어 히스타민−2 수용체 길항제나 PPI 제제로 전통적인 궤양 치료가 필요한데 치료기간은 특별한 이유가 없으면 전체적으로 4~8주가 추천된다.

제균 성공 후의 재감염률은 1~3%로 높지 않은 것으로 보고되어 있다.

2. NSAID에 의한 소화성 궤양의 치료

활동기 궤양의 치료와 점막손상 예방 조처로 대별할 수 있다(표 6).

1) 유발된 활동기 궤양의 치료

가능하다면 NSAID 사용을 중지하고 PPI나 히스타민−2 수용체 길항제 등 위산분비 억제제로 전통적인 소화성 궤양 치료를 시행해야 한다. NSAID의 지속적인 사용이 불가피한 경우에는 PPI를 사용하여 치료하는 것이 가장 효율적이다. 사용하고 있는 NSAID와 효과가 동일한 특이적 COX−2 저해제가 있다면 교체하여야 한다.

2) 위점막 손상의 예방 치료

만성적으로 NSAID 사용이 불가피하고 위점막 손상의 확률이 높다고 판단되면 소화성 궤양이 발생하기 전에 예방 조치가 필요하다. 이 목적으로는 프로스타글란딘 제제인 미소프로스톨과 PPI 제제가 유효한 것으로 보고되어 있으며 히스타민−2 수용체 길항제도 십이지장궤양의 예방에는 효과적인 것으로 보고되어 있다. celecoxib이나 rofecoxib 등 COX−2에 특이하게 작용하는 COXIB 계열로 NSAID 계열 약제를 대체하는 것이 추천된다. 그러나 COXIB도 신장 기능 변화, 색전 형성 등이 가능하다고 보고되고 있어서 주의가 필요하다. NSAID 투여 전에 *H. pylori* 감염 여부를 확인하고 제균 치료를 선행하는 것에 대하여도 아직 논란이 많은 실정이나 궤양의 병력이 있거나 장기간 NSAID 사용이 불가피한 경우 검사 후 제균이 추천된다.

3) *H. pylori* 음성이면서 NSAID 사용력도 없는 소화성 궤양의 치료

H. pylori 제균요법 후의 치료, NSAID에 의한 궤양의 치료 또는 최근에 그 빈도가 증가하고 있는 *H. pylori* 음성이면서 NSAID 사용력도 없는 소화성 궤양의 치료에는 과거의 전통적 소화성 궤양의 치료법이 이용되는데, 위산 등 공격인자를 억제하고 방어인자를 증강시키는 약제를 사용하는 치료법이다. 히스타민−2 수용체 길항제 또는 PPI 제제가 가장 이상적이다. 여러가지 약제를 복합하여 사용하는 것이 효과적이라는 근거가 없기 때문에 단독으로 사용하는 것이 추천된다. 치료 면에서도 아직 정립되지 않았으나 표준치료에 잘 듣지 않을 때가 있고 합병증도 빈번하게 발생할 수 있으며 재발시에는 장기간의 유지요법이 필요할 것으로 생각된다.

(1) 위산을 중화시키거나 위산분비를 억제하는 약제

① 제산제

현재는 기본적인 치료약제로는 추천되지 않으며 일시

적인 증상 완화를 위해 사용되고 있다. 가장 많이 사용되는 종류는 수산화 알루미늄 겔과 수산화 마그네슘 겔로 두가지의 복합제제가 가장 흔하다. 수산화 알루미늄은 변비와 인을 소모하는 등의 부작용이 있고 수산화 마그네슘은 설사의 부작용이 있다. 마그네슘 제제는 만성 신부전증이 있는 경우에는 사용하여서는 안된다. 과거 탄산화칼슘이나 중조가 사용된 경우가 있었으나 지금은 추천되지 않는다. 제산제는 위산의 중화 외에 펩신활성도 억제, 표피성 성장인자 분비 촉진, 새로운 맥관 형성 촉진, 담즙 흡착 등의 부수적인 효능도 있다. 제산제는 식후 1시간에 복용하는 것이 효과적이며 1일 280~1,000 mmol을 중화시킬 수 있는 용량을 복용할 경우 80%의 소화성 궤양의 치유율을 기대할 수 있다.

② 히스타민-2 수용체 길항제(H2RA)

H2RA는 기저 위산분비와 음식물 자극 후 위산분비를 차단하나 콜린성 자극에 의한 위산분비는 일부만 차단된다. 씨메티딘, 라니티딘, 파모티딘, 니자티딘, 록사티딘 등이 있으며 구조가 히스타민과 유사하다. 효능의 차이는 없으나 역가의 차이가 있다. 하루 유효량을 저녁식사 후 한번 복용시키거나 아침, 저녁으로 2번 나누어 복용시킨다. 통상 4~8주간 투여한다. 하루 한번 취침 전에 씨메티딘은 800 mg, 라니티딘, 니자티딘은 300 mg, 파모티딘은 40 mg, 록사티딘은 150 mg이 상용량이며 4주 치료 후 치유율은 80%이다. 씨메티딘은 장기 사용시 항안드로젠 효과가 있어서 여성형 유방, 유즙 분비, 발기부전 등이 있을 수 있으며 간세포 내 cytochrome P450 효소를 저해하여 warfarin, phenytoin, theophylline 등의 약제 대사에 이상을 초래할 수 있으므로 조심해야 하며 일시적으로 간 기능 이상소견, 크레아티닌 상승, 프로락틴 상승 등의 소견이 있을 수 있고 일시적인 정신장애도 가능하다. 특히 노년층에서 사용시 정신이 혼미해질 수 있음을 염두에 두어야 한다. 그 외에 혈구 감소 등의 부작용이 드물게 있을 수 있다. 가장 먼저 소개된 씨메티딘 이후의 약제들은 그 부작용의 발현빈도가 현저히 적다. 장기간 사용시 위산분비 억제작용이 소실될 수 있으며 약제 중단시 위산분비의 반동이 있을 수 있다.

③ 프로톤 펌프 저해제(Proton Pump Inhibitor : PPI)

위산은 벽세포 내의 프로톤 펌프인 H^+, K^+-ATPase에 의해 세포 밖으로 배출된다. PPI 제제들은 H^+, K^+-ATPase와 양가 결합을 이루어 비가역적으로 불활성화시켜서 위산분비를 억제한다. 현재 오메프라졸(40 mg), 란소프라졸(30 mg), 라베프라졸(10 mg), 판토프라졸(20 mg), 에소메프라졸(20 mg) 등이 시판되고 있다. 최초 개발된 오메프라졸은 위산에 취약하여 장용성 캡슐에 싸서 복용하면 pH 6 이상의 환경에서 용해되어 흡수된다. 흡수된 오메프라졸은 벽세포 내에서 관상소포나 세관 체계의 산성 환경에 잡혀서 sulfenamide로 전환되고 이 물질이 H^+, K^+-ATPase의 α-고리에 있는 씨스테인(cysteine)과 결합하여 H^+, K^+-ATPase를 불활성화 시킨다. 따라서 PPI는 위산분비 자극의 마지막 공통경로를 완벽하게 차단하므로 가장 강력한 위산분비 억제효과가 있다. 보통 복용 후 2~6시간 후 작용이 시작되어 72~96시간 지속된다. 매일 복용하여 1주일이 경과되면 기저 및 자극 후 위산분비의 95%가 감소된다. 반감기는 약 18시간으로 약을 중단한 후 2~5일이 지나야 위산분비가 정상화된다. PPI 제제가 가장 유효하게 작용할 시기는 프로톤 펌프가 가장 활성화되어 있을 때이므로 아침 식사 전에 복용하는 것이 가장 효율적이라고 추천된다. 중등도의 고가스트린혈증이 생길 수 있으며 동물실험에서 ECL 세포 증식에 의한 칼씨노이드(carcinoid) 종양 발생 보고가 있으나 인체에서는 아직 없다. 위 속이 저산 상태이기 때문에 케토코나졸, 암피실린, 철분, 디곡신 등의 흡수장

애가 있을 수 있으며 오메프라졸 등은 cyto-chrome P450 효소저해 능력이 있으므로 warfarin, valium, phenytoin 등의 약제 사용시 주의를 요한다. 약제 중단시 위산분비의 반동적 상승이 있을 수 있다.

위궤양을 PPI 제제로 치료하면 H2RA 치료보다 효과가 좋은 것으로 보고되어 있다.

H2RA의 십이지장궤양 치유율은 4주에 70~80%, 8주에 87~94%이며 PPI 제제의 경우에는 2주에 63~93%, 4주에 80~100%로 보고되어 있다.

(2) 점막 방어기능 증강제

단독으로는 별로 사용되지 않으며 위산분비 억제제와 병용하여 주로 사용된다. 궤양 치유의 질을 높여서 재발을 줄일 수 있다는 보고가 있다.

① 수크랄페이트

수산화 알루미늄과 황산자당의 복합체로 물에는 용해되지 않으나 산성 환경에서 분해되어 음이온의 황산자당기가 생기는데 양이온의 궤양 조직단백과 결합하여 물리화학적 저지막을 형성한다. 담즙과 펩신을 흡착하고 내인성 프로스타글란딘 합성 촉진, 점액 및 HCO_3^- 분비 촉진, 표피성장인자 생성 촉진 작용이 있다. 변비가 2~3%에서 생기며 만성 신부전 환자에서 알루미늄 유발 신경독성, 인 저하 등의 부작용이 가능하다. 하루 한번에 1 gm씩 4번 복용시킨다.

② 비스무스

*H. pylori*에 대한 균 억제 작용이 알려져 재등장된 약제이다. CBS(colloidal bismuth subcitrate)와 BSS (bismuth subsalicylate : pepto-Bismol) 등의 제제가 있으나 국내에는 전자만 있으며 *H. pylori* 제균요법시 120 mg 정제를 하루 4번 복용시킨다. 궤양 치유기전은 아직 정확히 모르나 다른 점막 방어기능 증강제와 유사하리라 판단하고 있다. 단기간 사용의 심각한 부작용은 없으나 장기간 사용시 신경독성이 있을 수 있다.

③ 프로스타글란딘

위산분비 억제작용, 점막 방어와 점막 손상 복구에 중요한 역할을 한다는 점이 알려진 후 소화성 궤양 치료제로 개발되어졌다. 다량의 프로스타글란딘은 벽세포의 수용체와 결합하면 저해 G 단백인 Gi 단백을 통하여 cAMP 생성을 차단하여 위산 생산을 저해한다. 약전 용량의 프로스타글란딘은 점액과 HCO_3^- 생성을 촉진하고 점막하층의 혈류를 증가시켜서 위점막 방어능과 복구능을 항진시킨다. 프로스타글란딘 제제인 미소프로스톨이 미 식품의약청에서 NSAID 사용자의 위, 십이지장 점막 손상의 예방 약제로 사용이 허가되어 있다. 부작용으로 10~30%에서 복통 및 설사가 생기며, 자궁 수축 및 자궁 출혈을 유발할 수 있어서 임산부나 가임 여성에서의 사용은 금기이다. 궤양 치유능력도 히스타민-2 수용체 길항제보다 우수한 점이 없어서 소화성 궤양의 1차 치료제로는 추천되지 않고 NSAID 장기 사용자의 점막 손상 예방을 위한 약제로 주로 추천된다. 용량은 200 μg을 하루 4번 투여한다. misoprostol 외에 enprostil, rioprostil 등의 약제가 있다.

④ 기 타

그 외 점액 생성을 촉진하는 teprenone, 미세순환 개선 효과가 있는 cetrexate, 프로스타글란딘 대사 효소를 억제하는 sofalcone, 조직 재생을 촉진하는 aldioxa 등이 있고 산소 자유 유리기를 제거하는 rebamipide가 있다.

(3) 그 외의 치료약제

항콜린제는 무스카린 수용체를 차단하여 산 분비를 억제한다. 그러나 부작용이 많아 일차 궤양 치료제로는 추천되지 않는다. 피렌제핀과 텔렌제핀 등은 M1 수용체 차단제로 항콜린제 부작용을 줄이고 위산분비 억제능은 높인 약제이지만 일차 치료제로는 추천되지 않는다. 항우울

제들도 부작용 때문에 추천되지 않으며 감초 추출물인 카베녹솔론은 위 상피세포의 수명을 연장시키고 점액 분비와 분비된 점액의 점성을 높임으로써 궤양치료 효과를 얻을 수 있는 약제로 한 때 위궤양 치료에 쓰인 적이 있으나 알도스테론과 비슷하게 소디움과 수분을 축적시키며 저칼륨혈증을 일으키는 부작용이 있고 동시에 궤양치료 효과의 우수성 결여로 현재는 1차 치료제로 사용하지 않는다. 가스트린 수용체 차단제인 프로글루마이드도 개발되었으나 치료 효과가 뛰어나지 않아서 현재는 쓰이지 않고 있다.

(4) 항궤양제가 다른 약제에 미치는 영향

위강 내에서 제산제, 수크랄페이트, 비스무스 등은 tetracycline, ciprofloxacin, INH, digoxin, warfarin, ranitidine 등의 약제와 붙어서 흡수를 저해한다. 위강 내 산도가 떨어지면 비타민 B_{12}, 칼슘, 철분 등의 흡수가 저해되고 ketoconazole 등의 약제도 용해가 되지 않는다. 씨메티딘과 오메프라졸은 cytochrome P450계의 효소기능을 저해하여 warfarin, phenytoin, theophylline, valium, propranolol 등 약제의 대사를 방해한다. 라니티딘과 PPI 제제인 란소프라졸과 판토프라졸도 일부 저해 기능이 있어 약제를 동시 투여시 주의를 요한다.

4) 소화성 궤양의 치료 요약

일단 소화성 궤양으로 진단되면 약물요법에 앞서 이 병변이 *H. pylori* 감염에 의한 것인지, NSAID 복용에 의한 것인지 감별하여야 한다. *H. pylori* 감염이 증명되면 NSAID 사용 여부에 관계없이 우선 *H. pylori* 제균 3제 요법의 10일 치료가 추천된다. 이어서 히스타민−2 수용체 길항제나 PPI 제제의 치료로 전환하여 쉽게 재발할 조건을 가지고 있지 않은 대상예에서는 치료기간 전체가 4~8주의 기간이 되게 치료한다. *H. pylori* 제균 치료의 성공 여부 판정에는 치료 종료 4주 이후에 ^{13}C 또는 ^{14}C 요소호기검사(urea breath test : UBT)를 시행하는 것이 가장 좋다. 혈청검사는 항체의 역가가 떨어지는데 6개월 이상의 시간이 걸리고 일부에서는 없어지지 않아서 박멸의 근거로 이용하기 어려운 실정이다. NSAID가 원인으로 확인되면 NSAID 사용을 중지하고 PPI나 히스타민−2 수용체 길항제 등 위산분비 억제제로 치료해야 한다. 그러나 NSAID의 지속적인 사용이 불가피한 경우에는 PPI를 사용하는 것이 가장 효율적이다. 가능하면 특이적 COX−2 저해제로 교체하는 것이 바람직하다. *H. pylori* 음성이면서 NSAID 사용력도 없는 소화성 궤양의 치료는 공격인자를 억제하거나 방어인자를 증강시키는 약제가 추천되는데 H2RA 또는 PPI 제제가 가장 이상적이다. 여러가지 약제를 복합하여 사용하는 것이 효과적이라는 근거가 없기 때문에 단독으로 사용하는 것이 추천된다. 금연시키고 과도한 음주를 절제하게 하며 정신적 스트레스를 받는 상황을 피하게 하는 것이 좋다. 위, 십이지장궤양의 90% 이상이 상기의 치료법으로 치유된다. 십이지장궤양은 악성이 거의 없어서 꼭 추적 관찰이 추천되지는 않으나 증상의 호전이 없거나 재발했거나 합병증이 의심되면 추적 내시경검사를 시행하여야 한다. 위궤양에서는 항상 위암의 가능성을 염두에 두고, 치료 8~12주 후에 추적 내시경검사로 반드시 확인하여야 하며 필요하면 생검을 다시 시행하여 조직을 확인하여야 한다. 치료에도 불구하고 증상이 지속되면 내시경검사로 난치성 궤양이 있는지 확인하여야 한다. 12주 이상 치료했는데도 불구하고 치유되지 않은 위궤양이나 8주 이상 치료에도 불구하고 십이지장궤양이 완치되지 않은 경우를 난치성 궤양이라고 하는데, 최근에는 치료 약제의 발전으로 드물다. 특별한 다른 이유가 발견되지 않는 난치성 소화성 궤양인 경우 *H. pylori*가 제균되지 않았으면

2차 제균 치료를 실시하고, NSAID 사용을 금지시키며 고용량의 프로톤 펌프 저해제로 치료하면 8주 치료로 90% 이상에서 치유된다. 난치성 궤양은 치유되더라도 쉽게 재발하는데 점막 방어기전에 문제가 있을 수 있으며 또 궤양 치유의 질이 또한 만족스럽지 못할 수 있기 때문에 유지요법을 고려해야 한다. *H. pylori*가 보고되기 전까지 소화성 궤양의 특징의 하나가 재발을 잘 한다는 점이었다. 아직도 일부의 궤양은 재발을 잘하는데 영향을 미치는 요소는 궤양의 치유의 질, 지속적인 *H. pylori* 감염, NSAID 사용, 합병증의 병력, 과거 재발 병력, 난치성 궤양 병력, 거대 궤양, 구부 변형, 심한 흡연력 등이다. 이들 고위험군에서는 *H. pylori* 제균이 확인될 때까지 유지요법을 지속하여야 하며 *H. pylori* 제균 치료 실패시와 *H. pylori* 음성 궤양의 경우에는 정상 용량의 유지요법도 고려하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Harrison's Principles of Internal Medeicine. 15th ed. 2001 ; 1649 - 65
2. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Chapter 40 : Peptic ulcer disease and its complications, 2002
3. 김진호. *Helicobacter pylori*의 치료. 대한내과학회지 2000 ; 58 : 378 - 85
4. 송인성 편저. 소화성 궤양. 대한소화기학회 총서 8, 2002
5. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. Am J Gastroenterol 2002 ; 97 : 2950 - 61