

RESEARCH UPDATE

## 양성자펌프억제제의 사용이 비스테로이드성 항염증제 유발성 소장손상의 발생률을 증가시키는가?

전성란

순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기병센터 소화기연구소

### Can Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-induced Small Bowel Injury?

Seong Ran Jeon

Digestive Disease Center, Institute for Digestive Research, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Article:** Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-controlled Trial (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:809-815.e1)

**요약:** 최근 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)와 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)를 함께 복용 중인 환자에서의 소장 점막 손상을 60-80% 정도로 높게 보고하고 있다.<sup>1,2</sup> 이에 Washio 등<sup>3</sup>은 양성자펌프억제제가 비스테로이드성 항염증제 유발성 소장 점막 손상을 악화시키는지에 대해 전향적 무작위대조연구를 진행하였다. 이 연구에서는 다양한 비스테로이드성 항염증제 중 상부위장관에 대한 부작용을 최소화하고 위약군에서 위산 분비 억제제 사용을 중단하기 위해 cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제인 celecoxib를 사용하였다. 57명의 건강 지원자를 celecoxib (200 mg, 하루 2회)와 위약을 복용시킨 군(30명)과 celecoxib와 양성자펌프억제제인 rabeprazole (20 mg, 하루 1회)을 복용시킨 군(27명)으로 무작위 배정하여 2주 동안 복용토록 하였다. 대상자는 모두 연구 시작 시점과 약제 복용을 종료한 2주 시점에 캡슐 내시경 검사를 받았고, 이를 통해 두 군에서 소장 점막 손상(궤양과 미란)의 개수와 발생률을 비교하고자 하였다. 미란의 개수는 COX-2+양성자펌프억제제군이 COX-2+위약군보다 더 많았

지만( $p=0.02$ ), 궤양의 개수는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. COX-2+양성자펌프억제제군의 26%에서 공장에 점막 손상이 발생하였으나 COX-2+위약군에서는 공장에 점막 손상이 관찰되지 않았고( $p=0.003$ ), 이러한 경향은 회장에서는 관찰되지 않았다. COX-2+양성자펌프억제제군이 COX-2+위약군에 비해 소장 점막 손상(44.4% vs. 16.7%,  $p=0.04$ )과 소장 손상의 위험도(상대위험도, 2.67; 95% CI, 1.08-6.58) 모두 의미 있게 높았다.

**해설:** 비스테로이드성 항염증제는 COX-의존적 또는 비의존적 경로를 통해 장 투과성을 증가시키고 세균 전위(bacterial translocation)를 일으키거나, 비스테로이드성 항염증제에 의해 과증식된 그람 음성 세균은 toll-like receptor 4의 활성화를 통해 전 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 분비를 촉진시킴으로써 소장 점막 손상을 유발할 수 있다.<sup>4,5</sup> 1980년대 양성자펌프억제제가 개발된 후 상부위장관 점막 손상의 예방에 효과적인 약제로 인정되고 있으나,<sup>6</sup>

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 전성란, 04401, 서울시 용산구 대사관로 59, 순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기병센터 소화기연구소

**Correspondence to:** Seong Ran Jeon, Digestive Disease Center, Institute for Digestive Research, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea. Tel: +82-2-709-9202, Fax: +82-2-709-9696, E-mail: 94jsr@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

소장 점막에 미치는 영향은 아직까지 명확하지 않다.

비스테로이드성 항염증제와 lansoprazole 또는 omeprazole을 병용한 동물 실험 결과, omeprazole은 소장 점막 손상에 대한 예방 효과를 나타내지 않았으나 lansoprazole은 용량 의존적으로 소장 점막 손상에 대한 예방 효과를 나타내는 것으로 보고하였다.<sup>7</sup> 이는 양성자펌프억제제가 heme oxygenase-1을 상향 조절함으로써 항염증, 항산화 효과를 나타내 소장 점막 손상을 예방하는 기전에 근거한 것이나, 실제 임상에서 비스테로이드성 항염증제와 양성자펌프억제제를 함께 복용해도 높게는 80%까지 소장 점막 손상이 발생하는 것으로 보고하고 있다.<sup>12</sup> Wallace 등<sup>8</sup>은 동물 실험 모델에서 양성자펌프억제제가 비스테로이드성 항염증제 유발성 장병증(NSAIDs-induced enteropathy)을 악화시키는 것을 발견하였다. 이는 양성자펌프억제제가 만성적으로 위산 분비를 억제시켜 장내 세균 불균형(dysbiosis)을 유발함으로써 발생하며, 양성자펌프억제제가 전체 세균의 다양성에 영향을 미치지 보다는 장내 특정균주의 변화를 가져옴으로써 소장 점막 손상을 악화시키는 것으로 이해되고 있다.<sup>8-10</sup> 최근 캡슐내시경을 사용한 단면조사연구에서도, 양성자펌프억제제와 히스타민 H2 억제제와 같은 위산 분비 억제제의 사용을 비스테로이드성 항염증제 유발성 소장 손상을 가져오는 독립적인 위험인자로 보고하였다.<sup>11</sup> 건강 지원자를 대상으로 한 단기간의 무작위 대조 연구에서, celecoxib 단독 복용군(6.4-16%)에 비해 celecoxib와 양성자펌프억제제를 동시에 복용한 군(25.5-55%)에서 더 높은 소장 손상 발생률을 보이는 것으로 나타났다.<sup>12</sup>

Washio 등<sup>3</sup>의 연구에서, 저자들은 비스테로이드성 항염증제 유발성 소장 손상에 대한 양성자펌프억제제의 동시 사용 효과에 대해 평가하고자 하였고, 양성자펌프억제제를 함께 복용하였을 때 소장 점막 손상이 의미 있게 높게 나타나는 것을 확인하였다(44.4% vs. 16.7%,  $p=0.04$ ). 또한 공장 점막 손상에 있어 두 군 간에 명백한 차이를 보였는데(COX-2+양성자펌프억제제군 vs. COX-2+위약군: 26% vs. 0%,  $p=0.003$ ), 저자들은 원위부 소장에 비해 근위부 소장의 장내 세균이 좀 더 위산 분비 억제제의 영향을 받는 것으로 추정하였고, 이는 비스테로이드성 항염증제 유발성 소장 손상에 있어 양성자펌프억제제가 의미 있는 영향을 미친다는 것을 시사한다. 그러나, 의미 있는 동반질환을 가진 환자일수록 양성자펌프억제제를 복용할 가능성이 높고, 양성자펌프억제제와는 상관 없이 기저질환 자체만으로도 장내 세균 변화가 유발될 수 있으므로 이러한 연구 결과는 해석에 주의를 요한다. 또한, 이 연구는 2주간의 단기간 연구로, 장기적인 결과를 알기 어렵고 양성자펌프억제제의 동시 복용에 의한 소장 점막 손상의 증가가 임상적으로 어떤 의미가 있는지는 명확하지 않다. 즉, 무증상의 만성 비스테로이드성 항염증제 복용자에서 소장 미란을 높게

보고하고 있으나, 임상적으로 비스테로이드성 항염증제 복용과 관련된 출혈, 빈혈, 협착, 천공, 단백소실장병증(protein losing enteropathy) 등과 같은 소장 손상과 관련된 의미 있는 합병증의 발생은 0.4-2.5%로 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>13,14</sup> 또한, 양성자펌프억제제와 관련된 문제점 중 하나인 장내 세균 불균형 발생은 동물 실험 결과를 기반으로 한 근거로, 아직까지 인체를 대상으로 한 연구는 부족한 상태이나, 인체를 대상으로 한 무작위 예비 연구에서 *Lactobacillus casei*를 추가하는 것이 만성 비스테로이드성 항염증제 복용자의 소장 점막 손상을 감소시킨다고 보고하였다.<sup>15</sup> 그러나, 인체 내 장내 세균은 식이, 운동, 약물, 환경 등의 다양한 인자에 영향을 받는다.<sup>16</sup> 따라서 비스테로이드성 항염증제 유발성 장병증에서 장내 세균의 역할을 규명하기 위해서, 만성 비스테로이드성 항염증제 복용자에서 장내 세균이 어떤 특정한 패턴을 갖는지에 대한 연구가 필요할 것이다.

Washio 등<sup>3</sup>의 연구를 포함한 여러 연구에서 양성자펌프억제제의 사용이 만성적으로 위산 분비를 억제시킴으로써 장내 세균 불균형을 유발하여 비스테로이드성 항염증제 유발성 소장 손상의 발생을 증가시킨다고 보고하고 있다. 하지만 만성 비스테로이드성 항염증제 복용자에서 양성자펌프억제제가 상부위장관에 미치는 긍정적인 효과와 소장 점막 손상에 미치는 잠재적인 위험을 세심히 평가하여 사용 여부를 결정하는 것이 올바른 것이다.

## REFERENCES

1. Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, et al. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *Eur J Clin Invest* 2010;40:504-510.
2. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008;43:270-276.
3. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:809-815.e1.
4. Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, et al. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old. *Curr Med Chem* 2012;19:77-81.
5. Rhee SH. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut. *Intest Res* 2014;12:90-95.
6. Umegaki E, Yoda Y, Tokioka S, Murano M, Higuchi K. Protective effect of roxatidine against indomethacin-induced small intestinal mucosal injury in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25 Suppl 1:S35-S40.
7. Yoda Y, Amagase K, Kato S, et al. Prevention by lansoprazole, a

- proton pump inhibitor, of indomethacin -induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol* 2010;61:287-294.
8. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011;141:1314-1322, 1322.e1-5.
  9. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology* 2015;149:883-885.e9.
  10. Han DS. Current status and prospects of intestinal microbiome studies. *Intest Res* 2014;12:178-83.
  11. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, et al. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Dig Liver Dis* 2013;45:390-395.
  12. 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.
  13. Chan FK. Do proton pump inhibitors exacerbate nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel enteropathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:816-817.
  14. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-179.
  15. 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.
  16. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-184.