

RESEARCH UPDATE

중환자실에 입원 중인 중증 환자에서 양성자펌프억제제를 이용한 스트레스 궤양 출혈 예방이 필요한가?

조재호, 신철민

분당서울대학교병원 소화기내과

Issues on the Stress Ulcer Prophylaxis Using Proton Pump Inhibitor in Intensive Care Unit

Jae Ho Cho and Cheol Min Shin

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Article: Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU (N Engl J Med 2018;379:2199-2208)

요약: 중환자실에 입원 중인 중증 환자에서 스트레스 궤양성 위장관 출혈에 대한 예방 요법(stress ulcer prophylaxis)의 이익(benefit)과 위험(risk)에 대한 연구는 부족하다.¹ 이러한 배경에서 저자들은 중환자실에 입원 중인 환자에서 스트레스 궤양 출혈의 예방을 위하여 사용되는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)는 위약(placebo)보다 위장관 출혈의 위험은 낮추지만 병원 감염과 심근 허혈과 같은 합병증은 높일 것이라는 가설을 세우고 본 연구를 진행하였다. 이 연구는 유럽 다기관 공동, 평행 설계, 위약 대조, 무작위 배정, 이중 맹검, 임상시험이다. 덴마크, 핀란드, 네덜란드, 노르웨이, 스위스 그리고 영국에 있는 31곳의 중환자실에서 2016년 1월 4일부터 2017년 10월 22일까지 쇼크, 항응고제 복용, 투석 치료, 기계적 환기, 간질환, 응고 장애와 같은 적어도 한 가지 이상의 위장관 출혈의 위험인자를 가지고 있는 18세 이상 성인 환자를 대상으로 하였다. 총 3,298명을 모집하여 1,645명의 pantoprazole군과 1,653명의 위약군으로 1:1 무작위 배정하였다. 시험에 배정된 후 환자들에게 중환자실 퇴실이나 사망 시까지 최대 90일 동안 스트레스 궤양 출혈을 예방하기 위한 약물이 투여되었다. Pantoprazole군에는 pantoprazole

40 mg과 0.9% 생리식염수 10 mL 혼합물을, 위약군에는 0.9% 생리식염수 10 mL를 매일 1회 정주 투여하였다.

일차 평가 지표(primary outcome)는 90일 사망률이며, 이차 평가 지표(secondary outcome)는 90일 이내에 다음의 5가지 사건이 발생한 환자수로 평가하였다. 이차 평가 지표에 이용된 5가지는 첫째, 임상적으로 중요한 사건(임상적으로 의미 있는 위장관 출혈, 폐렴, *Clostridium difficile* [*C. difficile*] 감염 그리고 심근 허혈의 4가지로 정의)의 발생, 둘째, 임상적으로 의미 있는 위장관 출혈, 셋째, 감염성 이상 사례(폐렴과 *C. difficile* 감염), 넷째, 중대한 이상 반응(아나필락시스, 무과립구증, 범혈구감소증, 급성 간부전, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사용해증, 간질성 신염 그리고 중재 시술과 관련된 혈관 부종) 그리고 다섯째로 생명 유지 장치(기계 환기, 순환 보조 장치, 신장 투석 등)를 사용하지 않는 생존 일수의 비율이다. 여기서 임상적으로 의미 있는 위장관 출혈이란 현성 위장관 출혈 또는 출혈 24시간 이내 다음 4가지 중 1가지 이상이 있는 경우로 정의하였다. 첫째, 수축기 혈압, 평균 동맥압 또는 이완기 혈압이 20 mmHg 이상 감소한 경우, 둘째, 혈관수축제 또는 승압제의 투여 시작 또는 기존 용량의 20%

© 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: 신철민, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 분당서울대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Cheol Min Shin, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7057, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: scm6md@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2265-9845>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

이상 증량한 경우, 셋째, 혈색소 수치가 최소 2 g/dL 감소한 경우, 넷째, 2 단위 이상의 농축 적혈구를 수혈한 경우이다.

결과를 살펴보면, 일차 평가 지표인 90일 사망률은 pantoprazole군에서 31.1% (510/1,642), 위약군에서 30.4% (499/1,640)로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(상대위험도 1.02; 95% CI 0.91-1.13; $p=0.76$). 또한 환자들을 간질환 유무, 응고 장애 유무, 쇼크, 기계적 환기, 내과계 또는 외과계 중환자실 입실 여부에 따라 하위 집단 분석(subgroup analysis)을 진행하였을 때에도 pantoprazole군과 위약군 사이에 90일 사망률에는 차이가 없었다. 다만, Simplified Acute Physiology Score II 53점 기준으로 환자의 중증도를 구분하였을 때는 상이한 결과를 보였는데, 중증도가 높은 환자군에서는 pantoprazole군이 사망률이 높은 경향(상대위험도 1.13; 95% CI 0.99-1.30)을 보이고, 중증도가 낮은 환자군에서는 pantoprazole군이 사망률이 낮은 경향(상대위험도 0.92; 95% CI 0.78-1.13)을 보였다(p for heterogeneity=0.05).

이차 평가 지표 결과를 보면 첫째, 적어도 하나 이상의 임상적으로 중요한 사건 발생은 pantoprazole군에서 21.9% (360/1,644), 위약군에서 22.6% (372/1,647)였으며(상대위험도 0.96; 95% CI 0.83-1.11), 둘째, 임상적으로 의미 있는 위장관 출혈은 pantoprazole군에서 2.5% (41/1,644), 위약군에서 4.2% (69/1,647)였고(상대위험도 0.58; 95% CI 0.40-0.86), 셋째, 감염성 이상 사례 발생은 pantoprazole군에서 16.8% (276/1,644), 위약군에서 16.9% (279/1,647)로 두 군이 유사하였으며(상대위험도 0.99; 95% CI 0.84-1.16), 넷째, 중대한 이상 반응 발생은 두 군 모두 없었다. 그리고 다섯째, 생명 유지 장치의 사용이 없는 평균 생존 일수의 비율은 pantoprazole군에서 92% (95% CI 60-97), 위약군에서 92% (95% CI 65-97)로 두 군이 유사하였다. 이차 평가 지표의 경우 다중 비교를 위한 보정이 부족하여 유의수준(p -value)을 구할 수 없었다.

결론적으로, 중환자실 환자에서 스트레스 궤양 출혈 예방을 위한 pantoprazole 사용은 위약과 비교하여 90일 사망률에서 차이가 없었으며, 임상적으로 의미 있는 위장관 출혈, 폐렴, *C. difficile* 감염 그리고 심근 허혈의 4가지로 구성된 임상적으로 중요한 사건 발생도 pantoprazole 사용이 위약과 비교하여 차이가 없었다.

해설: 중환자실 환자에서 발생하는 스트레스 궤양 연관 위장관 출혈은 잘 알려진 합병증이며,² 이는 중환자실 입실 기간의 연장과 사망률 증가로 이어진다고 알려져 있다.³ 중환자실 환자에서 위장관 출혈은 대략 5% 전후에서 발생하며,⁴ 급성기 질환(쇼크, 호흡부전, 머리 손상, 화상), 기저 만성 질환(간 질환, 신장애, 응고 장애, 헬리코박터 파일로리 감염), 약물(항

응고제, 항혈소판제, 비스테로이드성 항염증제) 그리고 기계 환기나 신장 투석과 같은 생명 유지 장치를 사용하는 중환자실 환자에서 이러한 위장관 출혈의 위험성이 증가한다.^{4,6} 이처럼 위장관 출혈의 위험이 높은 중환자실 환자에서 스트레스 궤양 예방(stress ulcer prophylaxis)은 흔하게 시행되어 왔으며 가이드라인에서도 양성자펌프억제제나 히스타민 H2 수용체 길항제(histamine 2 receptor antagonist)의 사용을 권고하고 있다.⁷

하지만 최근 중환자실 환자에서 예방적 양성자펌프억제제를 사용하는 것에 대한 이익과 위험에 대하여 논란이 지속되고 있다. 최근 메타분석 연구에 의하면 총 5,283명이 포함된 31개의 무작위 임상시험에서 예방적 양성자펌프억제제의 사용이 히스타민 H2 수용체 길항제(교차비[OR] 0.38; 95% CI 0.20-0.73)나 위약(OR 0.24; 95% CI 0.10-0.60)에 비하여 위장관 출혈 위험을 유의하게 낮춘다고 보고한 반면(증거수준: 중등도), 총 5,498명이 포함된 36개의 임상시험을 분석하였을 때, 양성자펌프억제제의 사용과 위약 사이에 사망률의 차이는 없다고 보고하였다(OR 0.86; 95% CI 0.62-1.18; 증거수준: 중등도).¹ 특히 위산 억제 치료의 부작용으로 병원 감염이나 심근 허혈의 위험성에 대한 우려가 증가하고 있으며 위산 억제 치료로 인한 위장관 출혈 예방의 이익보다 이들 부작용으로 인한 이환율과 사망률의 증가와 이로 인한 의료 비용의 증가가 문제점으로 대두되고 있다.⁴ 메타분석 연구에서도 총 5,452명이 포함된 35개의 임상시험에서 예방적 양성자펌프억제제의 사용이 위약과 비교하여 폐렴의 발생을 증가시킬 가능성이 있다고 보고하였다(OR 1.52; 95% CI 0.95-2.42; 증거수준: 중등도).¹ 또한, 중환자실 환자 3,286명을 후향적으로 관찰한 연구에서 예방적 양성자펌프억제제의 사용이 *C. difficile* 연관 설사의 발생을 증가시킨다고 보고하였다(OR 3.11; 95% CI 1.11-8.74; $p<0.05$).⁸

이 연구는 예방적 pantoprazole 사용이 위약과 비교하여 90일 사망률에 차이가 없으며, 임상적으로 의미 있는 위장관 출혈, 폐렴, *C. difficile* 감염, 심근 허혈의 4가지 중 적어도 1가지 이상의 임상적으로 중요한 사건 발생에 대해서도 차이가 없었다. 이 연구는 큰 표본 크기와 많은 국가의 다기관 중환자실이 참여한 무작위 임상시험이라는 점에서 그 결과가 시사하는 바가 크다.

요약하면 현재 중환자실 환자에서 스트레스 궤양 연관 위장관 출혈의 예방 요법에 대한 유효성과 안전성에 논란이 있다. 이들 환자에서 예방적 양성자펌프억제제의 사용이 위장관 출혈 발생을 다소 낮추기는 하지만, 사망률에는 유의한 차이를 보이지 못하였다. 또한, 양성자펌프억제제의 부작용에 대한 우려(비록, 이 연구에서도 병원 감염과 같은 부작용이 증가한다는 확실한 증거는 아직 없지만)가 지속적으로 제기되고

있다. 따라서, 중환자실 환자에서 스트레스 궤양 연관 위장관 출혈을 예방하기 위하여 양성자펌프억제제를 무분별하게 사용하는 것에는 확실한 근거가 없으며, 감염과 같은 부작용의 위험 부담이 있으므로 이익과 위험의 균형적인 관점에서 무분별한 사용이 과연 옳은 것인지를 생각해 보아야 한다.

REFERENCES

1. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2018; 44:1-11.
2. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978;298:1041-1045.
3. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5:368-375.
4. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 2018;378: 2506-2516.
5. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377-381.
6. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:833-845.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.
8. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Crit Care* 2014;29:696.e11-e15.