

## 비스테로이드 항염제와 아스피린에 의한 소화성궤양

심영광<sup>1</sup>, 김나영<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>분당서울대학교병원 내과, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소

### Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease

Young Kwang Shim<sup>1</sup> and Nayoung Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Despite decreasing *Helicobacter pylori* prevalence, the prevalence of peptic ulcer disease is increasing in the aged population, mainly due to increasing use of NSAIDs to manage pain and inflammation. In addition, low dose aspirin is employed as an anti-coagulant for those who have suffered or are at high risk of ischemic stroke and cardiovascular disease. However, NSAIDs and aspirin are injurious to mucosa of stomach and duodenum. NSAID-induced inhibition of mucosal prostaglandin synthesis is thought to be a major mechanism of gastrointestinal mucosal injury. The proportion of elderly has increased rapidly in Korea, with the proportion over 65 years old expected to be 24.3% in 2030. In this higher-risk population, the strategy to reduce the incidence of NSAID-related peptic ulcers and complications such as bleeding, obstruction and perforation is very important. Proton pump inhibitors (PPIs) with cyclooxygenase-2 inhibitor can be used for reducing the risk of NSAID-related ulcers and upper gastrointestinal (GI) complications. However, continuous use of PPI has several problems. In addition, NSAID-related problems in the lower GI tract have increased, in contrast to the decrease of NSAID-related upper GI disease. The aim of this review is to provide an evidence-based knowledge regarding the mechanism, complications of treatment, and prevention strategies for NSAID- or aspirin-related peptic ulcer disease in Korea. (*Korean J Gastroenterol* 2016;67:300-312)

**Key Words:** Non-steroidal anti-inflammatory agents; Aspirin; Peptic ulcer

## 서 론

소화성궤양의 발생률은 서양의 자료에 의하면 1910년에 최고치였으며 이후 1950년부터 1980년도까지 점차 감소하였고 소화성궤양으로 인한 합병증과 이로 인한 사망도 현저히 줄었다.<sup>1,2</sup> 그 주된 이유로는 소화성궤양의 주요 위험인자인 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염에 의한 소화성궤양이 위생상태 개선 및 사회경제적 여건 개선과 *H. pylori* 제균 치료의 보급으로 점차 감소했기 때문이다.<sup>1,3</sup> 반면 aspirin을 포함한 비스테로이드성 진통소염제(NSAID)에 의한

소화성궤양의 발생이나 합병증은 변화가 없거나 오히려 증가하고 있는데,<sup>4,5</sup> 우리나라에서 1995년부터 2005년까지 10년 간 다기관에서 분석한 자료에서도 십이지장궤양은 줄었으나 위궤양은 의미있게 증가하여 이러한 가능성을 시사한 바 있다.<sup>6</sup> 이는 인구의 고령화가 진행되면서 근골격계질환이나 심뇌혈관질환 등의 만성질환을 가진 환자군이 늘고 있고 aspirin이나 NSAID의 지속적 사용이 증가하고 있기 때문이다. 특히 소화성궤양에 의한 출혈이나 천공에 의한 사망률이 노령층에서 증가하는 이유는<sup>7,8</sup> 노령층의 위 점막 방어기전이 손상되어 aspirin과 NSAID 손상에 취약해지기 때문이다.<sup>9,10</sup> 이에

© 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: 김나영, 13620, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Nayoung Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com

Financial support: This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant for the Global Core Research Center (GCRC) funded by the Korea government (MSIP) (No. 2011-0030001). Conflict of interest: None.

본 고에서는 우리나라에서 *H. pylori* 감염률이 지속적으로 감소함<sup>11</sup>에도 불구하고 인구의 노령화에 의해 소화성궤양의 추이가 달라지고 있음을 소개하고 관심을 기울여야 할 aspirin을 포함한 NSAID에 의한 소화성궤양 발생의 기전, NSAID에 의한 소화성궤양과 *H. pylori* 감염과의 연관성, NSAID에 의한 소화성궤양 출혈 등의 합병증과 사망률이 비교적 높은 이유 및 NSAID에 의한 소화성궤양의 치료와 그 예방에 대해 논의해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 인구 고령화와 위 점막의 변화

우리나라 인구의 연령층별 인구분포에 대한 통계청 발표자료에 의하면 2013년 65세 이상의 고령자가 전체 인구의 12.2%였으며, 1970년 3.1%에서 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있다. 향후 2030년에는 24.3%, 2050년에는 37.4%까지 더욱 높아질 것으로 예상된다(통계청 자료). Kang 등<sup>10</sup>은 다양한 연령의 쥐를 이용한 실험에서 노화가 진행될수록 위 점막총 하부 1/3이 각종 산화물들의 축적과 함께 결체조직으로 대체되고, 점액과 중탄산염 및 프로스타글란딘(prostaglandin, PG)의 생성이 저하되며, 혈관 생성이 억제되어 점막 손상에 대한 복원력이 감소함을 보인 바 있다. 위장관 세포 노화의 기전으로 crypt와 가까이 위치한 점막 상피세포 및 근육층 신경총의 일부 신경세포에서 DNA 손상이 발견되고, 근육층신경 내 활성산소(reactive oxygen species, ROS)가 증가하는데,<sup>12,13</sup> 노화가 진행되면서 신경세포는 ROS에 의한 손상에 더 취약해지는 것으로 생각된다.<sup>14</sup> 위산 분비 측면에서 Majumdar<sup>15</sup>는 노화가 진행될수록 위 전정부의 가스트린 분비가 줄어들어 결과적으로 위산 분비가 감소하게 되며, 가스트린에 대한 위 점막의 반응성 역시 감소하여 점막의 위산 분비

및 성장 촉진이 제한된다고 설명하였는데, Jo 등<sup>16</sup>의 F344 쥐를 이용한 실험에서도 노화에 따라 위산 분비가 감소하는 양상을 보여 이를 증명한 바 있다. 반면 위축성 위염이 없는 건강한 노인의 경우 위산 분비 감소가 관찰되지 않아,<sup>17</sup> 노인에서의 위산 분비 감소는 노화 자체보다는 *H. pylori* 감염에 따른 위축성 위염에 기인할 가능성이 높다는 주장도 있다.<sup>18</sup>

### 2. 우리나라 소화성궤양군 성격의 변화 및 NSAID와 aspirin에 의한 소화성궤양의 특징

#### 1) 우리나라 소화성궤양군 성격의 변화

고령화가 될수록 골관절염 등의 만성 근골격계 질환, 심뇌혈관 질환의 유병률이 증가하고 aspirin을 포함한 NSAID의 사용이 증가하여 이를 진통소염제에 취약한 노령층에서의 위장관 점막 손상 또한 증가할 것이므로 소화성궤양군의 성격도 달라지리라 추측된 바 있다. 실제 우리나라에서 1990년에 3차 병원에 입원한 소화성궤양 환자의 평균 나이는 47.8세,<sup>19</sup> 1996년에서 1997년 사이에 내시경으로 진단 받은 소화성궤양 환자 180명의 평균 나이는 53.8세,<sup>20</sup> 2003년부터 2008년 사이에 내시경으로 진단 받은 소화성궤양 환자 475명의 평균 나이는 58.2세,<sup>21</sup> 2007년 한 해 동안 내시경으로 진단 받은 소화성궤양 환자 310명의 평균 나이는 61.5세<sup>22</sup>로 점차 상승하는 결과를 보여주었다(Table 1). 또한 소화성궤양의 가장 큰 원인인 *H. pylori*와 NSAID의 복용력 중 먼저 *H. pylori* 유병률에 대해 살펴보면 1996년에서 1997년 사이 소화성궤양으로 진단받은 환자 180명 중 *H. pylori* 유병률은 82.8%,<sup>20</sup> 2003년에서 2008년 사이 소화성궤양 환자 475명 중 *H. pylori*의 유병률은 72.6%,<sup>21</sup> 2007년 소화성궤양 환자 310명의 *H. pylori* 유병률은 48.0%<sup>22</sup>로 감소하여 급격한 감소를 나타내고 있다(Table 1). 반면 NSAID를 포함한 ulcerogenic drugs을 사용한 환자군의 비율은 1996-1997년에는 26.1%였으나,

**Table 1.** Changes of Clinical Characteristics of Patients with Peptic Ulcer in Korea

Year	1990 <sup>19</sup>	1995 <sup>6</sup>	1996 <sup>19</sup>	1996-1997 <sup>20</sup>	2000 <sup>6</sup>	2003-2008 <sup>18</sup>	2005 <sup>6</sup>	2006 <sup>19</sup>	2007 <sup>22</sup>
Patient (n)	60	1,518	80	180	1,980	475	2,042	61	310
Age (yr), mean±SD	47.8		50.8	53.8±13.7		58.2±14.9		58.1	61.5±15.0
Aged patients (%)				32.2 ( $\geq 60$ yr)		29.6 ( $> 70$ yr)			48.1 ( $> 65$ yr)
NSAID and ulcerogenic drugs <sup>a</sup> (%)				26.1		23.6 (NSAID), 22.5 (aspirin)	28.0		21.0
<i>Helicobacter pylori</i> infection (%)			68.1	82.8	59.7	72.6	57.2		48.0
Male (%)	82.6		75.4	77.2		70.3		66.7	66.7
Location of ulcer									
Gastric ulcer (%)	52.4	53.3	57.3		59.1	56.0	56.0	52.0	61.2
Duodenal ulcer (%)	40.4	46.7	44.4		40.9	44.0	44.0	40.7	38.8
Smoking (%)				58.9		34.3			
Alcohol (%)				43.9		35.8			
Bleeding (%)				17.8					35.5

<sup>a</sup>Ulcerogenic drugs include aspirin, clopidogrel, warfarin.

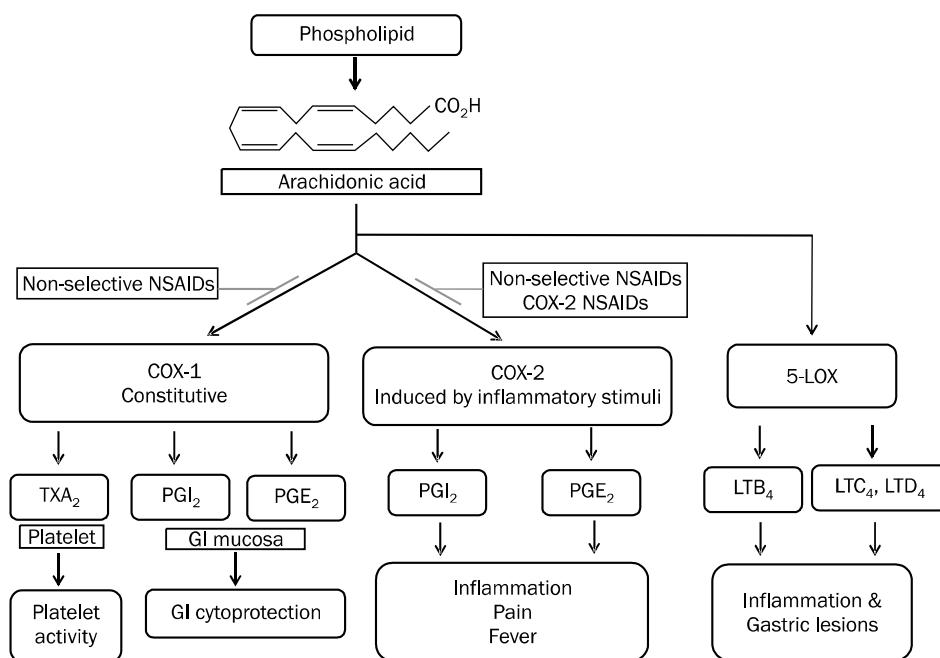
2003-2008년에는 NSAID와 aspirin 복용력이 각각 23.6%와 22.5%로 큰 증가를 보인 바 있다(Table 1). 흥미로운 것은 소화성궤양 환자에서의 남녀 비율의 변화가 뚜렷하다는 것이다. 즉 1990년에는 남자가 82.6%를 차지하였으나 2007년도에는 66.7%로 감소하여 결국 여자 환자에서의 NSAID 복용 증가로 소화성궤양이 증가했음을 시사하고 있다(Table 1). 이론적으로는 NSAID로 인한 소화성궤양이 약제의 중단으로 호전될 수 있을 것으로 생각되지만 만성질환 및 만성적인 통증으로 약물을 중단하기가 어렵기 때문에 NSAID의 지속적인 복용으로 난치성 소화성궤양이 결국 합병증에 이르게 되는 등 현실적인 어려움이 있다.

한편 NSAID와 aspirin에 인한 소화성궤양 중에서도 위궤양과 십이지장궤양은 그 영향을 받는 면에서 다소 차이가 있다. 우리나라에서 10년간 내시경검사를 받은 사람을 대상으로 한 대단위 코호트 연구(1995년도 8,441명, 2000년 10,350명, 2005년 10,102명)에서 *H. pylori*는 의미 있는 감소를 보였고( $p < 0.001$ ), 십이지장궤양은 8.4%, 8.7%, 8.2%로 별 변화를 보이지 않은 반면( $p = 0.449$ ) 위궤양은 9.6%, 10.5%, 12.0%로 의미 있게 증가한 것을 통해( $p < 0.001$ ) 이러한 사실을 알 수 있다.<sup>6</sup> 구체적으로 NSAID를 복용한 군에서의 위궤양 유병률은 23.6%로 비복용군의 10.4%보다 높고 십이지장궤양의 경우는 NSAID 복용군에서 12.3%로 비복용군의 8.3%보다 높긴 하지만 위궤양군보다는 낮았다.<sup>6</sup> NSAID를 복용한 군에서의 위궤양 유병률 23.6%는 NSAID를 복용하는 군의 15-30%에서 소화성궤양이 발생한다는 외국 보고와 비슷하다.<sup>23,24</sup> 각 연도별로 분석한 Kim 등<sup>6</sup>의 보고를 보면 위궤

양군은 NSAID 복용군에서 17.6%, 19.4%, 28.0%로 증가하면서 비복용군의 7.5%, 9.2%, 13.1%보다 의미있게 높은 반면( $p < 0.001$ ), 십이지장궤양군은 NSAID 복용군에서 11.2%, 9.8%, 13.4%로 비복용군의 7.9%, 7.6%, 9.5%와 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 위궤양은 NSAID와 aspirin에 영향을 많이 받고 십이지장궤양은 *H. pylori*에 영향을 많이 받는 것으로 정리할 수 있겠다.

## 2) *H. pylori* 및 NSAID와 aspirin 복용력 유무에 따른 소화성궤양의 특징

최근 노령화와 당뇨, 고혈압, 뇌졸중, 악성종양 등의 기질질환을 가지고 있는 군이 증가하고 이들에서 *H. pylori*나 aspirin과 NSAID 복용력과 같은 원인이 없는 소화성궤양이 증가하면서<sup>8,25</sup> 소화성궤양의 분류를 1) *H. pylori* 감염에 의한 소화성궤양, 2) NSAID와 aspirin에 인한 소화성궤양, 3) 두 가지 원인이 없는 특발성 소화성궤양(idiopathic type)으로 분류하고 있다. 이 세 가지 분류 중 aspirin과 NSAID에 인한 소화성궤양군은 전반적으로 여자에서 빈번하고, 고연령층, 출혈과 천공 등의 합병증 및 기저질환이 많고, 사망률이 2배 이상 높으며, 무증상군이 많았다.<sup>19,26,27</sup> 이처럼 NSAID에 의한 소화성궤양군에서 무증상의 경우가 많은 이유는 NSAID에 의한 무통(analgesia) 효과와 함께 NSAID가 기존의 무통성 궤양을 악화시키는 효과가 있기 때문이다. 결국 출혈이나 천공 등의 합병증 가능성이 높아지는데 특히 감각이 무뎌지고 방어기전이 약한 고령층에서 이러한 합병증이 발생하기 쉽다. 특히 NSAID에 의한 소화성궤양의 경우 출혈이 빈번한 이유는 NSAID가 위 점막 세포뿐 아니라 혈소판의 thromboxane A2



**Fig. 1.** Two related isoforms of the COX and LOX enzyme pathway and the role of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). COX-1 is expressed constitutively. It regulates normal cellular processes such as gastric cytoprotection, vascular homeostasis, platelet aggregation, and kidney function. COX-2 is increased during states of inflammation or in response to mitogenic stimuli. Nonselective NSAID inhibits the COX-1 and COX-2 pathways. Selective COX-2 NSAIDs inhibit only the COX-2 pathway. When COX-1 and COX-2 are inhibited, its inhibitor, 5-LOX enzyme, is more activated and LTB<sub>4</sub>, C4 and D4 are more induced. COX, cyclooxygenase; PG, prostaglandin; TX, thromboxane; LOX, lipoxygenase; LT, leukotriene; GI, gastrointestinal.

(TXA2) 합성을 억제함으로써 항혈소판 효과를 보이기 때문이다(Fig. 1). 한편 소화성궤양의 원인이 뚜렷하지 않은 특발성 성격은 *H. pylori*나 aspirin, NSAID 복용력이 있는 소화성궤양군과 다른 면이 있을 것으로 추측된다. 2006년 9월부터 2008년 8월까지 2년 동안 분당서울대학교병원 소화기내과 내시경실에서 진단되고 1년 이상 추적검사가 이루어진 소화성궤양 환자 173명 중 특발성 소화성궤양군 28명(16.2%)과 *H. pylori* 또는 NSAID와 aspirin에 의한 소화성궤양군 145명(83.8%)을 비교해보면 나이, 성별, 흡연, 음주력, 궤양의 위치, 출혈에서는 차이가 없었다.<sup>28</sup> 특발성 소화성궤양군에서 만성질환(고혈압, 당뇨, 심장질환, 만성신질환 등) 병력이 42.9%로 *H. pylori* 또는 NSAID와 aspirin에 의한 소화성궤양군의 25.5%보다 다소 높았으나 통계적 차이에 이르지 못했고( $p=0.062$ ), 다만 1년 이내 궤양 재발은 25.0%로 원인이 있었던 군의 6.2%보다 의미있게 높았다( $p=0.002$ ).<sup>28</sup> 또한 약복용 비용, 내시경 횟수, 입원비용 등 직접적인 의료비용 측면에서 유의하게 많은 비용이 들어가는 차이가 있었다.<sup>28</sup> 즉 *H. pylori* 또는 NSAID와 aspirin처럼 원인이 확실한 경우가 오히려 치료가 용이함을 보여준 보고인데 홍콩에서의 보고를 보면 특발성 궤양에 의한 출혈의 경우 사망률이 더 높아<sup>27</sup> 소화성궤양 환자의 경우 이러한 세 가지 군 중 어디에 속하는지 원인 분석이 필요함을 시사해준다 하겠다.

### 3) 노령화에 따른 NSAID 소화성궤양 합병증 증가

소화성궤양의 합병증은 소화성궤양 환자의 약 25%에서 발생하며 대표적인 합병증으로 출혈, 천공이 있고 그 외에도 관통을 통한 누공, 위 유문부 폐쇄가 있다.<sup>29</sup> *H. pylori* 감염 감소로 소화성궤양의 유병률이 감소할 것으로 예상되었지만 그 합병증으로 인한 입원율은 고령화에 따른 NSAID 복용력 증가 등의 원인으로 인하여 큰 변화가 없거나 오히려 증가하는 것으로 보고된다.<sup>45</sup> 소화성궤양 출혈은 소화성궤양 합병증 중에서 가장 흔하며 소화성궤양 환자의 15-20%에서 발생하는 것으로 보고된다.<sup>29,30</sup> 천공이나 위 유문부 폐쇄 등의 합병증은 감소하는 데 비해 소화성궤양 출혈은 오히려 증가하는 것으로 보고되고 있는데 고령화에 따른 aspirin을 포함한 NSAID의 사용량 증가가 그 원인으로 생각된다.<sup>30</sup> 실제로 2007년 분당서울대병원에서 진단된 소화성궤양의 임상상을 보면 65세 이상의 고연령군에서의 소화성궤양 출혈은 43.6%로 저연령군의 14.3%보다 의미 있게 높았고( $p=0.035$ ) 내시경 치혈술이 필요한 경우가 22.1%로 저연령군의 13.7%보다 높았다( $p=0.047$ ).<sup>22</sup> 실제 심사평가원 자료를 이용한 대단위 연구에서 우리나라 2006년에서 2007년 사이 소화성궤양 출혈의 발병률은 100,000명당 22.1명이며 30일간 사망률은 2.15%였는데, 이를 연령으로 나누어 분석한 결과 60세 이하의 환자군에서는 30일간 사망률이 0.83%, 80세 이상의 환자군에서는

7.65%로 연령이 증가함에 따라 증가하였으며 남성보다 여성에서 30일간 사망률이 높았다(Table 2).<sup>7</sup> 소화성궤양에 의한 천공은 소화성궤양 환자의 2-10%에서 발생하며 소화성궤양으로 인한 수술의 가장 흔한 원인이다.<sup>31</sup> 또한 소화성궤양에 의한 천공은 심각한 합병증이며 사망률이 25% 정도로 높은 것으로 보고되고 있고 특히 고령의 환자에서 NSAID 사용의 증가로 소화성궤양 천공이 증가하고 있다.<sup>32-34</sup> 우리나라에서 2006년에서 2007년까지 4,258명의 소화성궤양에 의한 천공 환자를 대상으로 한 연구에서 소화성궤양에 의한 천공의 발병률은 100,000명당 4.4명이며 남성(7.53)의 발병률이 여성(1.24)보다 6배 가량 높고 30일간 사망률은 연령이 증가함에 따라 증가하였다(Table 2).<sup>8</sup> 즉 80세 이상의 환자군에서는 거의 20%에 가까웠고 남성 환자(2%)보다 여성환자(10%)에서 높은 것으로 나타났다(Table 2).<sup>8</sup> 특히 이렇게 고령에서 사망률이 높은 이유는 고령의 환자나 스테로이드, 면역억제제, 마약성 진통제 복용환자 또는 당뇨환자에서는 천공에 의한 증상이 뚜렷하지 않을 수 있기 때문으로 보인다.<sup>35,36</sup> 한편 소화성궤양에 의한 관통은 궤양이 장벽 방향으로 진행하였으나 개방성 천공은 일어나지 않은 상태를 지칭한다. 소화성궤양의 위치와 주변장기의 위치에 따라 췌장, 간, 담도, 대장, 혈관 등의 장기로 관통을 일으킬 수 있다.<sup>37</sup>

### 3. NSAID와 aspirin에 의한 소화성궤양의 기전

NSAID와 aspirin에 인한 위 점막 손상은 국소적인 흡수와 혈액으로 흡수되고 간에서 대사된 후 일어나는 다양한 기전에 의해 발생한다.<sup>38-42</sup> 주요한 세 가지 기전으로는 첫째 세포막 투과(membrane permeabilization), 둘째 cyclooxygenase (COX)-1 효소 억제 및 PG 생성 억제, 셋째 염증매개자(proinflammatory mediators)의 생산 증가이다.<sup>39</sup> 이 중 반복적인 NSAID 노출에 의한 소화성궤양의 주요 병태 생리는 위장관 점막의 COX-1 활동의 저해를 야기하는 NSAID의 전신적인 작용에 의한 것인데 세 가지 각각에 대한 설명은 다음과 같다.

#### 1) 세포막 투과(membrane permeabilization)

NSAID는 위 점막 세포에 직접적으로 세포독성 작용을 하여 위장관 점막의 손상을 일으키는데<sup>43,44</sup> 이러한 직접적인 세포독성 작용은 COX의 억제와는 무관하다.<sup>45</sup> 즉 NSAID를 경구 투여하면 위액 중의 수소 이온과 결합하여 이온화된 NSAID가 위의 세포막을 투과하여 위 점막 상피세포에 들어간다. 이는 세포 내 산성화를 유발하고 세포 내의 미토콘드리아의 기능을 억제하여 장벽(epithelial barrier)을 손상시키며,<sup>14</sup> 위 점막 세포의 괴사와 세포자멸사를 유발시킨다.<sup>46</sup> 하지만 이러한 NSAID와 aspirin의 직접적인 위장관 점막 손상은 임상적으로 중요한 소화성궤양을 유발시키지는 않을 것으로 생각된다. 이렇게 생각되는 근거로는 enteric-coated (장용

Table 2. Demographic Characteristics of Korean Patients with Peptic Ulcer Bleeding and Perforated Peptic Ulcer in 2006-2007<sup>7,8</sup>

Variable	Peptic ulcer bleeding (n=21,107) <sup>7</sup>			Perforated peptic ulcer (n=4,258) <sup>8</sup>		
	n (%)	30-day mortality No. of deaths (%)	Crude MRR (95% CI)	n (%)	30-day mortality No. of deaths (%)	Crude MRR (95% CI)
Total	21,107 (100)	454 (2.2)		4,258	135 (3.2)	
Age (yr)						
<60	11,099 (52.6)	92 (0.8)	1.00	3,143 (73.8)	33 (1.1)	1.00
60-79	8,453 (40.0)	243 (2.9)	3.50 (2.75-4.45)	892 (20.9)	59 (6.6)	2.76 (1.7-4.5)
≥80	1,555 (7.4)	119 (7.7)	9.55 (7.28-12.5)	223 (5.2)	43 (19.3)	8.39 (4.8-14.1)
Sex						
Male	16,177 (76.6)	296 (1.8)	1.00	3,650 (85.7)	74 (2.0)	1.00
Female	4,930 (23.4)	158 (3.2)	1.78 (1.46-2.16)	608 (14.3)	61 (10.0)	1.71 (1.1-2.6)
Charlson comorbidity index						
Low (0)	19,779 (93.7)	366 (1.9)	1.00	3,291 (77.3)	38 (1.2)	1.00
Medium (1-2)	1,158 (5.5)	64 (5.5)	3.53 (2.75-4.53)	747 (17.5)	60 (8.0)	3.85 (2.5-6.0)
High (≥3)	170 (0.8)	14 (8.2)	4.62 (2.71-7.88)	220 (5.2)	37 (16.8)	8.52 (5.1-14.3)
PU-related hospitalization						
No	20,230 (95.8)	427 (2.1)	1.00	4,053 (95.2)	118 (2.9)	Excluded <sup>c</sup>
Yes	877 (4.2)	27 (3.1)	1.47 (0.99-2.19)	205 (4.8)	17 (8.3)	
Ulcer-related drug <sup>a</sup> users						
No	15,605 (73.9)	301 (1.9)	1.00	2,710 (63.6)	43 (1.6)	Excluded <sup>c</sup>
Yes	5,502 (26.1)	153 (2.8)	1.45 (1.19-1.77)	1,548 (36.4)	92 (5.9)	
Antiulcer drug <sup>b</sup> users						
No	8,294 (39.3)	(1.9) <sup>d</sup>	1.00	3,602 (84.6)	134 (3.7)	Excluded <sup>c</sup>
Yes	12,813 (60.7)	(2.8) <sup>d</sup>	1.45 (1.19-1.77)	656 (15.4)	1 (0.2)	

30-day mortality is calculated as the ratio of PUB and PPU-related deaths per 100,000 persons.

MRR, mortality rate ratio; PU, peptic ulcer; PUB, peptic ulcer bleeding; PPU, perforated peptic ulcer.

<sup>a</sup>Ulcer-related drug is defined as NSAIDs (including aspirin and COX-2 inhibitors), oral glucocorticoids, and anticoagulant (warfarin and clopidogrel).

<sup>b</sup>Anti-ulcer drug is defined as proton pump inhibitors and H<sub>2</sub> receptor antagonist.

<sup>c</sup>Excluded due to lack of statistical significance on stepwise logistic regression, as indicated by p>0.05.

<sup>d</sup>Original paper showed 30-day mortality (%) instead No. of deaths. The sum did not match with 454.

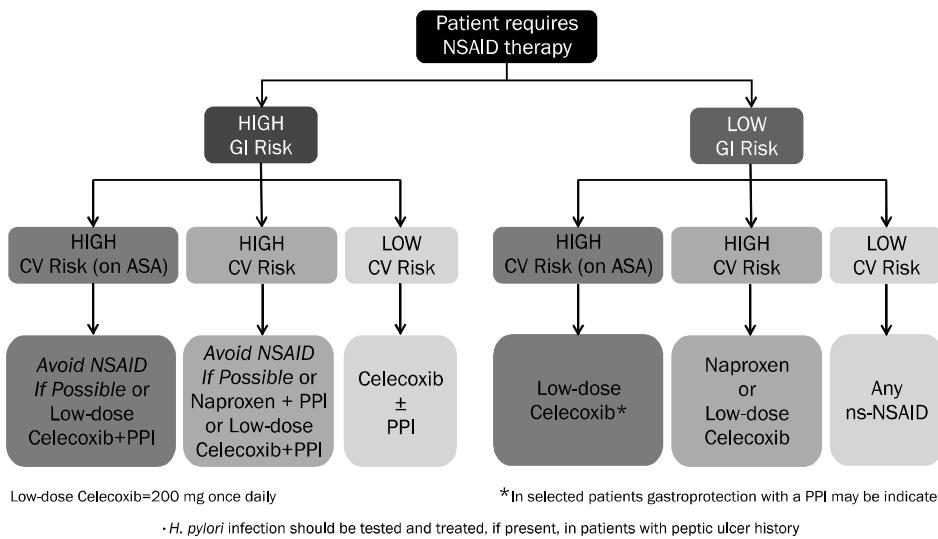
Modified from articles of Bae et al.<sup>7</sup> (Euro J Gastroenterol Hepatol 2012;24:675-682) and Bae et al.<sup>8</sup> (J Epidemiol 2012;22:508-516).

코팅) aspirin을 사용할 경우 위에서 분해되지 않아 위의 점막 손상이 줄어들지만 코팅되지 않은 aspirin을 사용한 경우에 비해 소화성궤양으로 인해 발생하는 위장관 출혈을 줄이지는 못하고<sup>47</sup> 또한 비경구 NSAID 투여 역시 위궤양과 십이지장궤양을 유발시킨다는 점 등이 이를 뒷받침 한다.<sup>48,49</sup>

## 2) Cyclooxygenase (COX)-1 효소와 프로스타글란딘의 억제

NSAID는 전신적인 작용을 통해서 임상적으로 중요한 위장관 점막 손상을 유발한다. 이와 관련된 기전에서 중요한 역할을 하는 COX 효소는 분류상 각기 다른 기능을 하는 COX-1과 COX-2의 두 가지 아형이 있다.<sup>50</sup> COX-1은 arachidonic acid를 분해하여 위장관 점막에서는 PG를 합성하고 혈소판에서는 thromboxane을 생성하여 지혈을 돋는다(Fig. 1). 즉 COX-1은 PG를 합성하여 위산으로부터 위 점막을 보호하고 위 점막의 혈류를 유지시키며 중탄산염을 생산하는데,<sup>51,52</sup> 흡수된 NSAID가 COX-1의 활성을 억제함으로써 내인성 PG 합성이 감소된다. PG의 합성이 감소되면 상피세포의 점액과 중탄산염의 분비 및 점막 혈류가 저하되고 상피세포의 증식 저

하와 손상에 대한 저항력 이상으로 인해 위 점막의 손상이 발생한다. 즉 NSAID로 인한 소화성궤양은 주로 COX-1의 억제에 의해 발생하는 것이다.<sup>53-55</sup> 이에 반해 COX-2는 세포 손상, 병적 상태에서 내독소(endotoxin), tumor necrosis factors (TNF)-α나 interleukin (IL)-β와 같은 염증매개물질, 종양인성 요인(tumor-derived factors)으로 인하여 활성화된다 (Fig. 2).<sup>56,57</sup> 한편 NSAID에도 종류가 있는데 작고 날카로운 구조를 이용하여 COX-1 수용체 뿐 아니라 크고 다소 무딘 구조의 COX-2 수용체(receptor)에 모두 결합할 수 있는 비선택적 NSAID (non-selective NSAID, ns-NSAID; 예: indometacin, naproxen, diclofenac, piroxicam, ibuprofen 등)가 있고, 이에 반해 그 구조가 다소 크고 무디게 생겨 COX-2 수용체에만 결합할 수 있는 COX-2 억제제(celecoxib, etodolac 등)가 있다. 아스피린은 ns-NSAID로 분류되고 있으나 일부 COX-2 매개 반응을 유발하기도 한다. 선택적 COX-2 억제제는 이론적으로는 COX-1에 매개되는 PG의 위장관 점막 보호 기능을 보존할 수 있으나 실제 임상에서 권고되고 있는



**Fig. 2.** Algorithm for long-term NSAID therapy according to a patient's gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) risk factors. ASA, aspirin; ns-NSAID, non-specific NSAID; PPI, proton pump inhibitor. Adapted from the article of Scarpignato et al.<sup>81</sup> (BMC Med 2015;13:55).

용량에서 COX-1를 억제할 수 있어, 선택적 COX-2 억제제 단독 사용에서도 여전히 위장관 점막 손상의 가능성은 존재하게 된다.<sup>58,59</sup> 하지만 COX-2 억제제인 celecoxib에 대한 여러 보고에서는 ns-NSAID보다 출혈 가능성이 적은 것으로 보고되고 있고<sup>60,61</sup> 비식도정맥류 출혈에 대한 아시아태평양 가이드라인에서는 celecoxib를 다른 비선택적 NSAID와 구별하여 출혈 가능성이 적은 NSAID로 분류하고 있다.<sup>62</sup>

### 3) 염증매개물질의 활성화

NSAID에 의해 PG의 합성이 저해되면 상대적으로 lipoxygenase의 활성이 증가하여 lipoxygenase pathway의 결과물인 류코트리엔(leukotriene, LT)의 생산이 증가된다.<sup>63-65</sup> 증가된 LT는 염증을 유발시킬 수 있고 혈관 내피를 연축시켜 조직의 허혈로 인한 위장관 점막의 손상을 유발하는 한편 재관류 스트레스를 유발하여 ROS의 생성 증가를 초래한다.<sup>63-65</sup> 또한 TNF- $\alpha$  같은 염증매개물질을 생산하며 위 점막의 혈류를 감소시키고 ROS 생성 증가로 인해 위장관 조직손상이 발생한다.<sup>66</sup>

### 4. *H. pylori* 감염과 NSAID의 상호작용에 의한 소화성궤양 발생 및 제균 치료 가이드라인

소화성궤양을 유발하는 가장 큰 인자인 NSAID와 *H. pylori* 감염이 같이 있는 경우 소화성궤양이 더 잘 발생하는지, 그리고 어린 나이에 *H. pylori* 감염이 되었지만 별 문제 없이 살다가 고령의 나이에 관절염이나 척추협착증이 발생하여 지속적으로 NSAID를 복용해야 하는 상황일 때 *H. pylori* 검사를 해서 제균하는 것이 좋을지에 대해 많은 연구 결과가 축적된 바 있다. 즉 기존에 소화성궤양이 있었거나 반흔이 있다면 소화성궤양 재발 방지를 위해 *H. pylori*를 제균해야 한다. 또한 aspirin이나 NSAID를 지속적으로 복용해야 하는 경우 삶

의 질 향상을 위해서 *H. pylori* 검사를 해야 하고 *H. pylori* 양성이면 *H. pylori* 제균을 하는 것이 좋다는 보고와 함께<sup>67</sup> 이에 대한 우리나라 가이드라인도 있다.<sup>36,68</sup> 즉 *H. pylori* 제균 치료가 효과가 있을 것으로 생각되는 경우, 예를 들어 아스파린을 제외한 NSAID 초기 환자와 소화성궤양 합병증의 병력이 있었던 아스파린 장기 복용 환자에서는 *H. pylori* 감염에 대한 검사를 시행할 것을 권장하고 있다.<sup>36,68</sup> 반면 *H. pylori* 감염률이 낮은 미국이나 캐나다에서는 위험인자 유무와 상관없이 장기간 NSAID를 사용하는 모든 환자에서 *H. pylori* 감염 여부를 진단할 것을 권장하고 있어 좀 더 적극적인 내용을 담고 있다.<sup>69</sup> 이렇게 적극적인 권고사항이 나오고 있는 이유는 NSAID와 *H. pylori*에 의한 위장관 손상은 각각 다른 기전에 의해 발생하기 때문에, 두 인자가 함께 존재하는 경우 위장관 손상의 위험을 증가시킨다고 알려져 있기 때문이다.<sup>70-72</sup> 이 두 인자는 위장관 점막의 상피세포의 생명 주기에 관여하게 되는데, *H. pylori* 감염은 위장관 점막의 만성적인 과증식 상태를 유발하는 동시에 상피세포의 자멸사를 촉진시키며, NSAID는 정상적인 세포 생명 주기를 억제하여 성장을 억제하고 상피세포의 자멸사를 촉진시킨다.<sup>70</sup> 또한 이 두 인자 모두 점액의 점도를 감소시킴으로써 위장관 손상을 증가시켜 두 가지 인자가 같이 있는 경우 각각의 경우보다 소화성궤양 발생을 증가시킨다고 보고된 바 있다.<sup>73</sup> NSAID 복용 환자에서 *H. pylori* 감염이 동반된 경우 감염이 동반되지 않은 경우에 비해 소화성궤양의 발생률이 60배 정도 높고 출혈이 발생할 위험은 6배 높았다.<sup>71</sup> 또한 NSAID 사용 환자에서 *H. pylori* 감염군이 비감염군보다 합병증이 없는 소화성궤양의 발생 위험이 1.81배로 의미 있게 높았다는 연구 결과가 그 예이다.<sup>72</sup> 아스파린을 사용하는 환자에서도 비슷한 결과를 보이는데, *H. pylori* 감염자에게 아스파린을 투여하면 위장관 점막의 손

상이 약물 투여 3일 후 최고에 이르게 되고 14일 이후에도 지속되나, *H. pylori* 제균 후에 아스피린을 투여하면 약물 투여 3일 후부터 위장관 점막 손상이 점차 감소한다는 적응현상(adaptation)이 보고된 바 있다.<sup>74</sup> 이러한 NSAID에 대한 위 점막의 적응현상은 동물실험에서도 관찰되고 있다.<sup>75</sup> NSAID나 아스피린 관련 여러 가이드라인이나 연구 결과를 보면 NSAID나 아스피린 치료 직전 *H. pylori*를 제균하는 것은 NSAID나 아스피린의 소화기 점막 부작용 감소에 도움이 되고 특히 소화기궤양의 기왕력이 있는 경우는 필수적이라 할 수 있다.<sup>76-79</sup> 하지만 이미 오랜 기간 NSAID를 사용하고 있는 사람에게는 유용하지 않게 보인다는 보고<sup>80,81</sup>도 있어 향후 이에 대한 연구가 더 필요하다 하겠다.

### 5. NSAID와 aspirin에 의한 소화성궤양의 치료

소화성궤양의 치료 목표는 증상 완화와 궤양의 호전, 궤양과 관련된 합병증과 재발을 방지하는 것이며 합병증 발생시에는 내시경 치료나 수술을 할 수도 있겠으나 약물 치료가 기본이다. NSAID나 aspirin으로 인해 유발된 소화성궤양은 NSAID와 aspirin의 투약 중단이 가능한지의 여부가 중요하다. 즉 NSAID의 투약 중단이 가능한 경우에는 투약을 중단하고 표준적인 소화성궤양 치료를 시행하면 된다. Proton pump inhibitors (PPIs)는 물론 histamine-2 receptor antagonists (H2RAs)도 거의 모든 환자의 치료에 도움이 된다. 그러나 NSAID의 투약을 지속하는 경우에는 H2RA 사용으로 소화성궤양이 치유되는 환자의 비율이 줄어든다. 예를 들어 190명의 NSAID로 인한 소화성궤양 환자에서 H2RA를 투약한 경우의 치료 성공 여부를 확인한 연구에서, NSAID를 중단한 환자군에서 NSAID를 중단하지 않은 환자군에 비해 위궤양과 십이지장궤양의 치료 성공률이 유의하게 높았으며<sup>82</sup> 이와 비슷한 결과를 보인 보고가 많았다.<sup>83,84</sup> 따라서 NSAID를 중단하기 어려운 경우에는 소화성궤양의 치료로 PPI를 우선적으로 추천하는데 특히 소화성궤양의 출혈이 있었던 환자가 지속적으로 NSAID를 필요로 하는 경우는 COX-2 억제 NSAID와 함께 PPI를 복용하는 것을 추천하고 있다.<sup>62</sup>

또한 PPI는 NSAID 복용을 중단하지 않은 소화성궤양 환자의 치료에서 misoprostol보다도 효과적인 것으로 보인다. 하루 네 번 misoprostol 200 µg을 복용한 그룹과 하루에 한번 omeprazole 20 mg 또는 40 mg을 복용한 그룹으로 나누어 8주간 치료한 연구에서 omeprazole 20 mg을 복용한 그룹이 misoprostol을 복용한 그룹보다 위궤양의 치유율이 높았고( $p=0.004$ ), omeprazole 40 mg을 복용한 그룹도 위궤양의 치유율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다( $p=0.14$ ).<sup>85</sup> 십이지장궤양의 치유율도 omeprazole 20 mg 또는 40 mg을 복용한 그룹이 misoprostol 그룹보다 높았다( $p<0.001$ ).<sup>85</sup>

NSAID에 의한 소화성궤양의 경우 *H. pylori* 감염 치료가 중요한 관건이 된다. 즉 NSAID에 의한 소화성궤양의 경우 *H. pylori* 감염이 있을 때 소화성궤양의 합병증이 증가하고 소화성궤양 재발원인에 대한 답변분석에서 *H. pylori* 감염이 유일한 재발인자였기에<sup>21</sup> *H. pylori* 제균이 매우 중요하다. 하지만 반대로 *H. pylori* 감염이 위 점막의 COX-2 발현을 증가시켜 NSAID에 의해 억제되었던 PG 증가를 유도하기에 궤양 치유에 도움이 된다는 보고가 있다.<sup>83,86</sup> 이에 따라 NSAID와 aspirin에 의한 위궤양으로 진단된 경우 위궤양 치료가 종료된 후에 *H. pylori* 제균 치료 시행을 권고하고 있다.<sup>87</sup>

### 6. Aspirin과 NSAID에 의한 소화성궤양 예방

고연령층이 증가하고 퇴행성관절염이 증가하면서 NSAID 사용은 급증하고 있다. 영국에서는 매년 항염증과 동통완화 목적의 처방건이 1,700만개에 달하고 있고<sup>88</sup> 2030년도에는 2000년도에 비해 2배에 달한다고 예상하고 있다.<sup>89</sup> NSAID를 사용하면서 상부 소화관 점막 부작용, 소화성궤양 및 그에 따른 합병증을 예방하기 위해서는 위장관 점막 손상을 적게 유발하는 NSAID를 선택하여 최소의 용량으로 짧은 기간 동안 사용하고, PPIs나 PG analogues의 병용, COX-2 선택적 억제제 사용, *H. pylori* 감염 여부의 진단 및 치료 등을 고려할 수 있다.<sup>38,90,91</sup> 그러나 여러 연구들에 의하면 심혈관질환의 1차 예방을 위해 aspirin 대신 clopidogrel을 사용하거나 NSAID와 H2RA 또는 sucralfate을 병용, 장용 코팅 또는 완충된 aspirin을 사용하는 것은 소화성궤양이나 그에 따른 합병증을 예방하는 데 효과적이지 않았다.<sup>38</sup> 한편 NSAID의 상부위장관 부작용은 PPI 사용에 의해 감소하는 추세인 반면<sup>92</sup> 하부위장관 부작용 발생률이 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있고,<sup>92-95</sup> 그 부작용의 임상적 영향력이나 심각도가 상부보다는 하부위장관에서 오히려 큰 것으로 알려지면서<sup>92</sup> 하부위장관 부작용 발생이 새로운 변수가 되고 있다. 즉 소화성궤양 발생률도 적고 하부위장관의 부작용이 적은 NSAID의 선택에 관심이 모아지고 있는 것이다. 또 다른 변수는 심혈관질환 발생의 증가와 NSAID에 의한 심혈관계 부작용이다. 즉 고연령층에서의 심혈관계(cardiovascular, CV) 질환의 발생빈도가 높고 그 위험성이 커지는 가운데 노령층 퇴행성관절염 환자에서의 심혈관계 질환 동반(CV comorbidity)율이 44%로 높고<sup>96-98</sup> 21.4%에서는 저용량 아스피린을 복용하고 있어<sup>99</sup> 이에 대한 가이드라인이 필요한 상황인 것이다. 이에 본 고에서는 이러한 필요성에 의해 발표된 2015년 가이드라인<sup>80</sup>을 소개하고자 한다.

#### 1) 상부와 하부 소화관 부작용과 혈관계 위험률을 감안한 NSAID 선택의 필요성

NSAID 사용에 의한 부작용 중 상부위장관에서의 PPI의

유용성에 대해서는 잘 알려져 있으나 십이지장 이하 위장관의 부작용에 대해서는 별반 도움이 되지 않는다는 사실은 잘 알려져 있다.<sup>80,100</sup> 비선택적 NSAID의 소장 부작용에 대해서는 캡슐 내시경이 등장하면서 그 발생 빈도와 성격이 밝혀지고 있는데,<sup>101,102</sup> NSAID 사용자의 75%에서 소장 근위부에서는 주로 점막이 벗겨지는 양상을 보이고 있었고 소장 궤양은 주로 원위부 소장에서 발생하였다.<sup>103-105</sup> 이러한 부작용 발생의 기전으로는, NSAID가 소장의 점막 투과율을 상승시키면 소장 세균이나 담즙 등의 장내 내용물 등이 점막에 들어가서 반응을 일으켜 소장점막에 궤양이 생기고 이로 인한 출혈, 천공 등의 합병증이 발생할 수 있는 것으로 밝혀지고 있다.<sup>106</sup> 흥미롭게도 허혈성 심질환 환자 538명을 대상으로 한 연구를 보면 저용량 aspirin을 복용하면서 PPIs를 같이 사용한 경우 상부위장관 출혈에 대한 효과와 무관하게 하부위장관 출혈이 증가했다는 보고가 있었다.<sup>102</sup> 이러한 기전으로는 PPI에 의한 위산 분비 억제로 인해 dysbiosis가 유발되고<sup>107</sup> 결국 이러한 NSAID의 소장 점막 손상이 악화될 수 있음이 시사되고 있다.<sup>108,109</sup> 한편 celecoxib와 같은 COX-2 선택적 억제제가 ns-NSAID보다는 하부위장관 부작용이 적다는 보고에 힘입어<sup>110</sup> 최근 가이드라인에는 COX-2 억제제가 상·하부위장관에서의 부작용이 ns-NSAID보다 적다는 내용이 포함되어 있다.<sup>80</sup>

한편 심혈관계 부작용에 대한 보고도 많이 나오고 있는데 140만명의 case-control 연구에서 rofecoxib 내지 ns-NSAID를 복용하는 경우 심혈관계 부작용이 더 많이 발생함이 알려지면서<sup>111</sup> NSAID의 심혈관계 부작용에 대한 관심을 모은 바 있다. 또 다른 연구에서는 아스피린을 복용하지 않고 있는 류머티즘 관절염군에서 rofecoxib 복용자에서 naproxen보다 CV 질환 위험률이 높았고<sup>112</sup> 알츠하이머(Alzheimer disease) 환자에서 naproxen을 복용하는 경우 celecoxib보다 CV 질환 위험률이 높았다는 보고<sup>113</sup>를 기초로 Fig. 2와 같은 알고리즘을 제시한 바 있다.<sup>80</sup> 즉 바람직한 NSAID를 선택하기 위해서는 gastrointestinal (GI) 및 CV 위험률을 감안해야 한다는 것이다(Fig. 2). 이는 특히 NSAID 복용을 피할 수 없는 노령층에서 감안해야 하는 것으로 보이는데 1) 과거 소화성궤양 합병증 병력, 여러 가지 NSAID 복용 및 고용량의 NSAID 복용, *H. pylori* 감염 등 높은 GI 부작용 발생 위험성이 있고 CV 부작용 발생 가능성이 있으면서 아스피린을 복용하고 있는 경우에는 1일 200 mg의 저용량 celecoxib와 PPI를 같이 복용하고, 2) CV 및 GI의 두 가지 위험률이 있으나 aspirin을 복용하지 않고 있는 경우는 비교적 심혈관 부작용 발생률이 적은 naproxen+PPI 내지 저용량의 celecoxib와 PPI를 같이 복용하고, 3) 높은 GI 부작용 발생 위험률은 있으나 CV 부작용 발생률이 낮은 경우 celecoxib±PPI를 권유하고 있다(Fig.

2). 한편 GI 부작용 발생률이 낮은 경우는 NSAID를 피하라는 내용은 삭제되고 1) aspirin 복용을 하면서 CV 부작용 위험률이 높은 경우 저용량의 celecoxib를, 2) aspirin 복용을 하지 않고 있는데 CV 부작용 위험률이 높은 경우 naproxen 내지 저용량의 celecoxib를 권유하고 있으며, 3) CV 부작용 위험률이 낮은 경우는 NSAID 선택에 제한이 없다(Fig. 2). 하지만 우리나라에서 이러한 접근법이 안전한가에 대해서는 추가 연구가 필요하다 하겠다.

## 2) NSAID 내지 아스피린을 복용하게 될 경우 소화성궤양 예방 전략

NSAID 내지 아스피린을 사용하게 될 경우 소화성궤양 예방 전략의 근간은 특히 65세 이상의 연령층에서 주의가 필요하다는 것인데 우리나라 연구에서도 NSAID를 처방할 때 PPIs를 포함한 궤양 예방약제를 병용하는 사례가 증가하고 있다. 유럽의 한 연구에서는 NSAID와 궤양 예방약제를 병용 투여하는 비율이 1997년에 5.1%에서 2002년에는 15.9%로 증가한 결과를 보여준 바 있고,<sup>114</sup> 다른 연구에서는 이들을 병용 투여하는 비율이 1997년 10.4%에서 2005년에 21.0%로 증가하였고 소화성궤양의 연간 발생률은 1997년 1,000명당 1.1명에서 2005년에는 1,000명당 0.52명으로 감소하여 병용 투여가 효과적임을 시사한 바 있다.<sup>115</sup> 우리나라에서는 설사 부작용으로 잘 쓰이지 않는 misoprostol은 PGE analogue로서 NSAID와 aspirin으로 인한 소화성궤양의 예방 효과에 대해 많은 연구가 이루어졌다. NSAID를 지속적으로 복용하는 환자군을 대상으로 한 위약 비교 연구(placebo-controlled study)에서 misoprostol은 위궤양과 십이지장궤양의 발생률을 각각 75%와 87% 감소시키는 효과가 있었다.<sup>116</sup> 또한 NSAID 복용자에서 misoprostol과 ranitidine의 소화성궤양 예방 효과를 비교한 연구에서 misoprostol이 더 효과적이었으며<sup>117</sup> misoprostol과 sucralfate를 비교한 연구에서도 misoprostol이 더 효과적이었다.<sup>118</sup> 고용량의 diclofenac (200-300 mg/일)을 복용하는 암환자를 대상으로 한 연구에서는, 하루 두 번씩 200 µg의 misoprostol을 복용하는 환자군에서 하루 두 번씩 150 mg의 ranitidine을 복용하는 군에 비해 NSAID로 인한 소화성궤양을 예방하는 효과가 우월했다.<sup>119</sup> 외국인 대상 연구에서 하루에 네 번 misoprostol 200 µg을 복용하였을 때 9-13%에서 설사가 발생하였는데, 실제 임상에서 misoprostol의 부작용에 의한 설사의 중증도는 경도에서 중등도이며 보통 자가 회복(self-limiting)된다.<sup>120</sup>

PPIs는 misoprostol에 비해 NSAID로 인한 소화성궤양의 예방효과는 약간 떨어지지만 misoprostol에 비해 설사나 복통 등의 부작용이 적어 지속적으로 복용하기에 수월하다.<sup>121,122</sup> 또한 PPI는 NSAID를 지속적으로 복용하고 있는 환자군에서 궤양의 새로운 발생뿐만 아니라 궤양의 재발도 감소시키는 효과

가 있다.<sup>21,123</sup> 미국의 한 연구에서도 NSAID와 PPIs의 병용 투여가 1998년 6.7%에서 2002년 8.2%로 증가한 결과를 보여 준 바 있다.<sup>124</sup> H2RA는 고용량으로 사용할 때 NSAID를 사용하는 환자군에서 위궤양과 십이지장궤양을 예방하는 효과가 있었고 H2RA를 표준용량으로 사용할 때는 십이지장궤양의 발생률을 약간 감소시켰다.<sup>29,125,126</sup> NSAID를 오랜 기간 사용하는 환자를 대상으로 한 연구에서 고용량의 famotidine (40 mg을 하루에 두 번 복용)을 병용하였을 때 위궤양과 십이지장궤양의 발생률을 모두 낮추었다.<sup>30</sup> 한편 소화성궤양과 궤양 예방약제에 대한 우리나라 연구를 보면 4주 이내 PPI를 사용하였을 경우에는, NSAID 사용력 유무와 소화성궤양의 발생이 통계적인 유의성을 갖지 못한 반면에( $p=0.334$ ), 4주 이내 PPI를 사용하지 않았을 경우에는 NSAID를 사용한 군에서 63.4%, 사용하지 않은 군 41.4%에서 소화성궤양이 발생하여 통계적으로도 유의함을 확인할 수 있었다( $p<0.001$ ).<sup>21</sup> H<sub>2</sub> 수용체 차단제의 사용력이 있는 환자군에서도 이러한 경향은 유사하게 나타나, 4주 이내 H<sub>2</sub> 수용체 차단제를 사용하였을 경우에는 NSAID의 사용력 유무에 따른 소화성궤양 발생률의 차이가 통계적인 유의성을 갖지 못하였으나( $p=0.097$ ), 4주 이내 H<sub>2</sub> 수용체 차단제를 복용하지 않았을 경우에는 NSAID 사용군(73.3%)이 사용하지 않은 군(52.2%)보다 소화성궤양 발생률이 높았다. 이는 통계적으로도 유의하여( $p<0.001$ )<sup>21</sup> PPI와 H2RA의 예방효과를 증명한 것으로 볼 수 있다.

한편 많은 연구가 진행되고 있는 위 점막 보호제는 위산 분비가 적고 위 점막 저항기전이 낮은 고령층에서 이론적으로는 NSAID에 의한 소화성궤양 예방 효과가 있을 것으로 기대되지만 임상연구에서 아직 확실한 효과가 증명되지 않아 계속 더 많은 연구가 필요하다 하겠다.

## 결 론

소화성궤양은 PPIs의 사용 및 *H. pylori* 감염의 치료 발전 등으로 인하여 그 발생률과 유병률이 감소할 것으로 예상되었으나 위궤양의 유병률은 오히려 늘고 있고 여성의 비율이 증가하고 있다. 우리나라를 비롯한 세계 인구의 고령화로 인한 위장관 점막의 변화 및 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 또는 근골격계 질환을 포함한 만성질환의 치료를 위해 aspirin을 포함한 NSAID의 사용량이 증가한 것이 그 원인으로 지목되고 있다. 특히 고령의 환자일 경우에는 증상이 특징적이지 않을 수 있으므로 aspirin과 NSAID를 사용할 때는 소화성궤양과 같은 부작용 발생 가능성에 대해 더욱 세심한 관심과 예방이 필요하다.

NSAID로 인한 소화성궤양의 치료를 위해서는 우선 NSAID의 중단이 가능한지 살펴보아서 가능하면 중단하고, 불가능할 경우 NSAID의 종류 및 용량, 사용기간 등을 검토하여 소화성

궤양의 악화를 최소화할 수 있도록 해야 한다. NSAID를 지속해야 할 경우 예방을 위해서 misoprostol이나 PPIs 등을 병용할 수 있고, ranitidine의 경우 고용량에서 NSAID에 의한 소화성궤양을 예방할 수 있다고 보고되었다. 특히 *H. pylori* 감염이 있는 경우 NSAID와의 소화성궤양 발병 기전이 다르고 두 가지 조건에 의해 소화성궤양 발생 상승효과가 있다는 점을 감안하여 NSAID 초기 치료 환자는 *H. pylori*를 검사하고 양성일 때 제균 치료가 필요함을 여러 가이드라인에서 소개하고 있다.

소화성궤양의 대표적인 합병증인 출혈, 천공은 우리나라 연구 결과에 의하면 고령에서 발생률이 높았는데, 고령에서는 특징적인 증상 및 징후 등이 나타나지 않을 수가 있어 그 위험성이 더 높다고 할 수 있다. 또한 NSAID는 상부위장관 합병증뿐만 아니라 하부위장관 합병증도 유발하므로 지속적으로 NSAID를 사용하는 환자의 경우 상·하부위장관 합병증 및 심혈관계 부작용 발생 위험도를 감안하여 NSAID를 선택하는 것이 필요하다.

## REFERENCES

- Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-946.
- Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg* 2010;251:51-58.
- Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:613-635.
- Manuel D, Cutler A, Goldstein J, Fennerty MB, Brown K. Decreasing prevalence combined with increasing eradication of *Helicobacter pylori* infection in the United States has not resulted in fewer hospital admissions for peptic ulcer disease-related complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1423-1427.
- Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1587-1593.
- Kim JI, Kim SG, Kim N, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
- Bae S, Kim N, Kang JM, et al. Incidence and 30-day mortality of peptic ulcer bleeding in Korea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:675-682.
- Bae S, Shim KN, Kim N, et al. Incidence and short-term mortality from perforated peptic ulcer in Korea: a population-based study. *J Epidemiol* 2012;22:508-516.
- Newton JL. Changes in upper gastrointestinal physiology with

- age. *Mech Ageing Dev* 2004;125:867-870.
10. Kang JM, Kim N, Kim JH, et al. Effect of aging on gastric mucosal defense mechanisms: ROS, apoptosis, angiogenesis, and sensory neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G1147-G1153.
  11. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
  12. Jurk D, Wang C, Miwa S, et al. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell* 2012;11:996-1004.
  13. Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell* 2009;8:311-323.
  14. Camilleri M, Cowen T, Koch TR. Enteric neurodegeneration in ageing. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:185-196.
  15. Majumdar AP. Regulation of gastrointestinal mucosal growth during aging. *J Physiol Pharmacol* 2003;54 Suppl 4:143-154.
  16. Jo HJ, Kim N, Nam RH, et al. The effect of cochinchia momordica seed extract on gastric acid secretion and morphologic change in aged rat stomach. *Gut Liver* 2013;7:560-568.
  17. Salles N. Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:805-819.
  18. Park KS. Aging and digestive diseases: at the view of the functional change of gastrointestinal tract. *Korean J Gastroenterol* 2011;58:3-8.
  19. Kwon JH, Choi MG, Lee SW, et al. Trends of gastrointestinal diseases at a single institution in korea over the past two decades. *Gut Liver* 2009;3:252-258.
  20. Kim HG, Lee CK, Cho SM, et al. Neuregulin 1 up-regulates the expression of nicotinic acetylcholine receptors through the ErbB2/ErbB3-PI3K-MAPK signaling cascade in adult autonomic ganglion neurons. *J Neurochem* 2013;124:502-513.
  21. Kim JJ, Kim N, Lee BH, et al. Risk factors for development and recurrence of peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:220-228.
  22. Kim JJ, Kim N, Park HK, et al. Clinical characteristics of patients diagnosed as peptic ulcer disease in the third referral center in 2007. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:338-346.
  23. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-535.
  24. Aalaykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:705-722.
  25. Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137:525-531.
  26. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987;28:527-532.
  27. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156:1530-1536.
  28. Kang JM, Seo PJ, Kim N, et al. Analysis of direct medical care costs of peptic ulcer disease in a Korean tertiary medical center. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:36-42.
  29. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1005-1012.
  30. Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis* 2011;29:491-493.
  31. Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:517-531.
  32. Christensen S, Riis A, Nørgaard M, Sørensen HT, Thomsen RW. Short-term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population-based cohort study. *BMC Geriatr* 2007;7:8.
  33. Kocer B, Surmeli S, Solak C, et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:565-570.
  34. Jang HJ, Choi MH, Shin WG, et al. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea? A prospective multi-center study. *Dig Dis Sci* 2008;53:1527-1531.
  35. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. *RBC H. pylori Study Group*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:251-261.
  36. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, et al. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:309-317.
  37. Jo YW, Choi JY, Ha CY, Min HJ, Lee OJ. The clinical features and prognostic factors of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the patients with liver cirrhosis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:235-242.
  38. Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19:44-52.
  39. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm* 2013. doi: 10.1155/2013/258209
  40. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol* 2012;165:67-74.
  41. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
  42. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013;19:1673-1682.
  43. Tomisato W, Tanaka K, Katsu T, et al. Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:1032-1039.
  44. Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 1997;41:344-353.

45. Lichtenberger LM. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited. *Biochem Pharmacol* 2001;61:631-637.
46. Tomisato W, Tsutsumi S, Rokutan K, Tsuchiya T, Mizushima T. NSAIDs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1092-G1100.
47. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413-1416.
48. Estes LL, Fuhs DW, Heaton AH, Butwinick CS. Gastric ulcer perforation associated with the use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother* 1993;27:42-43.
49. Wolfe PA, Polhamus CD, Kubik C, Robinson AB, Clement DJ. Giant duodenal ulcers associated with the postoperative use of ketorolac: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1110-1111.
50. Zidar N, Odar K, Glavac D, Jerse M, Zupanc T, Stajer D. Cyclooxygenase in normal human tissues—is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *J Cell Mol Med* 2009;13:3753-3763.
51. Gudis K, Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Dig Dis Sci* 2005;50 Suppl 1:S16-S23.
52. Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T, Sliwowski Z, Ochmański W, Hahn EG. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol* 2004;55 Suppl 2:5-17.
53. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11693-11697.
54. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:489-504.
55. Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 1983;245:G601-G623.
56. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91: 12013-12017.
57. Seibert K, Masferrer JL. Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. *Receptor* 1994;4:17-23.
58. 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.
59. Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15: 691-703.
60. MacDonald TM, Morant SV, Goldstein JL, Burke TA, Pettitt D. Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2003;52: 1265-1270.
61. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008; 134:937-944.
62. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al; Asia-Pacific Working Group. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-1177.
63. Vaananen PM, Keenan CM, Grisham MB, Wallace JL. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation* 1992;16:227-240.
64. Hudson N, Balsitis M, Everitt S, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993;34:742-747.
65. Peskar BM. Role of leukotriene C4 in mucosal damage caused by necrotizing agents and indomethacin in the rat stomach. *Gastroenterology* 1991;100:619-626.
66. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997;112:1000-1016.
67. Song HJ, Kwon JW, Kim N, Park YS. Cost effectiveness associated with *Helicobacter pylori* screening and eradication in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin. *Gut Liver* 2013;7:182-189.
68. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
69. Graham DY, Chan FK. NSAIDs, risks, and gastroprotective strategies: current status and future. *Gastroenterology* 2008; 134:1240-1246.
70. Kim GH, Lee HJ. NSAID-induced gastropathy and *H. pylori* infection. In: Kim N, ed. *Helicobacter pylori*. Seoul: Daehan Medical Book Publishing, 2015:298-306.
71. 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.
72. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:130-142.
73. Wardi J, Shirin H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal toxicity and *Helicobacter pylori*. *Isr Med Assoc J* 2003;5:195-197.
74. Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology* 1998;114:245-255.
75. Lee BH, Kim N, Nam RH, et al. Difficult establishment of a chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastric inflammation rat model due to gastric adaptation and small bowel damage. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:341-347.
76. Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer

- relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1:9-16.
77. Vergara M, Catalán 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.
78. Kiltz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori*-what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1342-1347.
79. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
80. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
81. de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477-485.
82. 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.
83. 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.
84. Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
85. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
86. Wu CY, Wu MS, Chen CJ, Li MC, Lin JT, Chen GH. The interaction of *H. pylori* infection and NSAIDs in cyclooxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:50-55.
87. Cheung DY, Jung HY, Song HJ, Jung SW, Jung HC; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Guidelines of treatment for non-bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:285-297.
88. Health and Social Care Information Centre. Prescription cost analysis. England 2006. Health and Social Care Information Centre; 2007 [cited 2016 May 15]. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB01307>
89. Federal Interagency Forum on Aging Related Statistics. Older Americans 2012: Key indicators of well-being. Washington, DC: US Government Printing Office; 2012 [cited 2016 May 15]. Available from: [http://www.agingstats.gov/agingstatsdotnet/Main\\_Site/Data/Data\\_2012.aspx](http://www.agingstats.gov/agingstatsdotnet/Main_Site/Data/Data_2012.aspx)
90. 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. *Lancet* 2007;369:1621-1626.
91. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
92. 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.
93. Zhao Y, Encinosa W. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding in 1998 and 2006. HCUP Statistical Brief #65 [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; Dec 2008 [cited 2016 May 15]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb65.pdf>
94. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190-1195.
95. Cavallaro LG, Monica F, Germanà B, Marin R, Sturniolo GC, Saia M. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospective population based study from 2001 to 2010. *Dig Liver Dis* 2014;46:313-317.
96. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care* 2002;8(15 Suppl):S383-S391.
97. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1453-1458.
98. Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med* 2011;9:38.
99. Greenberg JD, Bingham CO 3rd, Abramson SB, Reed G, Sebaldt RJ, Kremer J. Effect of cardiovascular comorbidities and concomitant aspirin use on selection of cyclooxygenase inhibitor among rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2005;53:12-17.
100. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:433-464.
101. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:64-71.
102. Endo H, Hosono K, Inamori M, et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009;79:

44-51.

103. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-59.
104. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128: 1172-1178.
105. 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.
106. Scarpignato C. NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target? *Gut* 2008;57:145-148.
107. Shin CM, Kim N, Kim YS, et al. Impact of long-term proton pump inhibitor therapy on gut microbiota in F344 rats: pilot study. *Gut Liver* 2016. [Epub ahead of print]
108. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chieccio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 504-508.
109. Compare D, Pica L, Rocco A, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011;41:380-386.
110. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751-767.
111. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-481.
112. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. 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.
113. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 2006;1:e33.
114. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 Suppl 3:iii23-iii31.
115. Cai S, García Rodríguez LA, Massó-González EL, Hernández-Díaz S. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1039-1048.
116. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Misoprostol Study Group*. *Ann Intern Med* 1993; 119:257-262.
117. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:223-227.
118. Agrawal NM, Roth S, Graham DY, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;115:195-200.
119. Valentini M, Cannizzaro R, Poletti M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: comparison between misoprostol and ranitidine in prevention of upper gastrointestinal damage. *J Clin Oncol* 1995;13:2637-2642.
120. Inman W. Drug safety research unit (Southampton). *PEM News* 1991;7:32-34.
121. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-175.
122. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmonds D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948.
123. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 701-710.
124. Steinman MA, McQuaid KR, Covinsky KE. Age and rising rates of cyclooxygenase-2 inhibitor use. Results from a national survey. *J Gen Intern Med* 2006;21:245-250.
125. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-2332.
126. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-1439.