

## Drug Safety Report

# 소화성 궤양 치료 약물의 안전성 정보

대한약사회 지역의약품안전센터

### 개요

소화성 궤양 치료제로 프로톤펌프억제제(PPI), H<sub>2</sub> 수용체 길항제(H<sub>2</sub>RA), 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> 유도체, 제산제, 비스무트염, 수크랄페이트 등이 있다. PPI 제제는 가장 널리 사용되어 온 약물로, 수개월 이상 장기 복용하는 경우도 많다. 최근에는 칼륨 경쟁적 위산 분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)의 사용이 급격히 증가하고 있다. PPI, P-CAB과 같은 위산억제제를 장기 투여할 경우 다양한 종류의 부작용이 발생할 수 있고, 특히 고령 환자의 경우 더욱 주의가 요구된다.

### 키워드

소화성 궤양, 프로톤펌프억제제, PPI, H<sub>2</sub> 수용체 길항제, H<sub>2</sub>RA, 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> 유도체, 비스무트염, 수크랄페이트, 칼륨 경쟁적 위산 분비 억제제, 부작용, 이상반응

## 소화성 궤양 치료 약물의 종류와 이상반응

소화성 궤양 치료에 사용되는 약물의 기전과 이상반응은 [표 1]과 같다.

표 1. 소화성 궤양 치료 약물의 종류 및 대표적인 이상반응

약물 계열	기전	사용	이상반응	비고
PPI(오메프라졸, 판토프라졸,	가장 강력한 산 억제	모든 <i>H. pylori</i> 음성 소화성 궤양 치료에 있어 표준	두통, 오심, 구토, 설사, 고창, 드물게 혈소	내약성 좋은 편, 골절 위험 증가

란소프라졸, 라베프라졸, 에소메프라졸 등)		요법, NSAIDs 또는 아스피린 유발성 궤양 예방, 박멸 요법에 있어 필수 요소, 출혈성 궤양에 정맥 투여 가능	판감소증, 백혈구감소증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증, 간기능이상, 신장기능이상	와 관련 있을 수 있음, 폐렴, <i>Clostridium difficile</i> 감염
H <sub>2</sub> 수용체 길항제 (시메티딘, 라니티딘, 파모티딘, 니자티딘, 록사티딘 등)	산(acid) 억제	<i>H. pylori</i> 음성 소화성 궤양에 사용, 산 억제에 있어 비열등성(inferiority) 으로 인해 PPI로 대체될 수 있음	두통, 어지러움, 설사, 졸림, 여성형유방(시메티딘), 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 간기능이상, 신장기능이상, 췌장염	
프로스타글란딘 E <sub>1</sub> 유도체 (미소프로스톨)	점막 저항(mucosal resistance) 증가, 약산 억제	<i>H. pylori</i> 음성 위궤양, NSAIDs 유발성 궤양 예방	설사, 복통, 두통, 오심, 구토, 고창, 월경불순, 저인산혈증	임신 시 금기
<i>H. pylori</i> 박멸 요법	<i>H. pylori</i> 감염 치료	모든 <i>H. pylori</i> 양성 궤양 치료에 있어 표준 요법	조합에 따라 다양한 이상반응 발생 가능, 대체로 복통, 위장통증, 설사, 미각변화, 두통 등을 동반하는 경우가 많음	
비스무트염 (시트르산염, 차살리실산염 등)	약한 항박테리아 효과, 점막에서의 프로스타글란딘 합성 증가	<i>H. pylori</i> 박멸 4제 요법에 포함됨	이상반응은 드문 편이며 대변 또는 혀의 색이 어두워지는 것이 가장 흔한 편, 구토, 설사 등 유발 가능	
수크랄페이트	국소적으로 위점막 보호막을 선택적으로 형성	위산과다, 급·만성 위염 등에 의한 위점막 병변 개선, 역류성식도염 등에 사용	변비	

### 1. 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitors, PPI)

프로톤펌프억제제(이하 PPI)는 1980년대 후반에 도입된 이후 소화성 궤양 치료의 접근 방식을 실질적으로 변화시켰다. 1회 투여 시 억제되는 프로톤 펌프가 충분치 않으므로 적절한 수준의 위산 억제에 도달하기 위해 투약 시작 후 2~3일 간 하루 2회 투여하거나 H<sub>2</sub> 수용체 길항제를 병용하는 것이 도움이 된다.

PPI에 대한 내성은 관찰되지 않았으나 장기 투여 시 위의 pH를 증가시키고 저염산증(hypochlorhydria), 무산증(achlorhydria)을 유발시킬 수 있다. 저염산증은 고가스트린혈증(hypergastrinemia)을 유발할 수 있는데 이는 위 폴립(polyps)과 위 용종(gastric carcinoids), 나아가 위암으로 이어질 수 있다. PPI 장기 사용 시 심각한 비타민(특히 B<sub>12</sub>와 C) 및 미네랄(철, 칼슘 및 마그네슘) 결핍을 나타낼 수 있다. 이들 비타민·미네랄의 흡수 및 생체 이용률을 위해서는 일정 수준의 위산이 필요하기 때문이다. 또한 임신부가 PPI 장기 복용 시 선천성 기형의 잠재적 위험이 발생할 수 있다. PPI 장기 사용에 의한 산 역제는 장, 호흡기, 요로의 감염을 유발할 수 있다.

식품의약품안전처는 FDA의 자료에 근거하여 고용량 또는 장기 사용 시 '고관절, 손목 뼈, 척추 골절 위험성 증가 가능성'을 경고한 바 있으며(2010), 장기 복용 시 저마그네슘혈증을 유발할 수 있다는 내용의 안전성 서한을 발표하기도 하였다(2011).

골절 위험성은 PPI를 최소 일 년 이상 또는 고용량 처방받은 환자에게서 나타났으며 주로 50세 이상의 고령자에게서 나타났다. PPI와 골절 위험성 증가 간의 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나, PPI는 소장에서 칼슘 흡수율을 저하시킴으로써 골밀도를 감소시키고 7년 이상 고용량 PPI를 사용한 환자에게서 골다공증과 관련된 고관절 골절의 위험도가 1.92로 2배가량 상승하는 것으로 나타났다. 따라서 골다공증 위험이 있는 고령의 환자에게 PPI를 장기 투여할 경우 주의해야 하며, 최대한 저용량으로 단기 사용해야 한다.

PPI에 의한 저마그네슘혈증은 심한 경우 근강직, 부정맥, 경련 등을 유발할 수 있으며 특히 디곡신 등을 병용할 경우 심각한 부작용을 일으킬 수 있어 지속적인 모니터링 등 주의가 필요하다. PPI 복용 중 비정상적인 심장박동 및 심장리듬, 급한 심박, 두근거림, 근경련, 떨림, 경련 등의 증세가 있을 경우 즉각 치료해야 하며 소아의 경우 비정상적인 심장박동은 피로, 배탈, 현기증, 어지럼 등을 유발할 수 있다.

식품의약품안전처는 PPI 투여 시 *Clostridium difficile*성 설사(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, 이하 CDAD) 발생이 증가할 수 있다는 내용의 안전성 서한을 발표한 바 있는데(2012), 이 역시 FDA의 자료에 근거한 것이다. PPI 투여 환자에게서 개선되지 않는 설사, 지속적인 설사, 복통, 발열이 나타날 경우 즉시 전문가의 개입이 필요하다.

환자들은 PPI에 의지하기보다 생활 습관 개선 등 다른 방법을 강구하는 것이 중요하다. PPI는 단기(4주간 지속 후 1~2주 동안 용량 감량) 사용하거나 대체 요법이 없는 적응증에만 사용하도록 해야 한다.

PPI 장기 사용은 약물 상호작용, 전해질 불균형, 골절, 신부전, 혈관기능장애 및 심혈관 사건 등을 포함하는 부작용을 유발할 수 있으므로 적절하지 않으며 노인의 경우 더욱 주의해야 한다.

## 2. H<sub>2</sub> 수용체 길항제(H<sub>2</sub> receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA)

H<sub>2</sub> 수용체 길항제(이하 H<sub>2</sub>RA)는 벽세포의 H<sub>2</sub> 수용체에 히스타민과 경쟁적으로 결합, 위산 분비를 억제 하는데 PPI가 등장한 후부터 PPI에 비해 소화성 궤양 치유율이 높지 않아 역할이 제한되었다. 그러나 장기 치료가 필요한 경우 H<sub>2</sub>RA는 PPI보다 영양소 흡수 저해 작용이 작으므로 잠재적인 부작용이 적은 편이다.

H<sub>2</sub>RA는 주로 신장을 통해 제거되는 약물로서 신장 기능이 저하된 고령 환자에게서 드물게 가역적인 착란 등 정신신경계 이상반응 등을 유발할 수 있으므로 신기능 저하 환자에게 투여 시 주의가 필요하다.

## 3. 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> 유도체(misoprostol)

미소프로스톨은 합성 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> 유사체로서 NSAIDs 등 프로스타글란딘 저해요법에 의해 소모된 방어용 프로스타글란딘을 대체함으로써 위점막을 보호하여 위·십이지장궤양의 예방과 치료에 효능이 있다. 미소프로스톨은 장에서 수분과 전해질의 분비를 촉진시켜 설사, 복통 등을 유발할 수 있으나, 음식과 함께 섭취 시 설사 증상을 줄일 수 있다. 특히 자궁 수축 효과가 있으므로 임신한 여성에게 사용 시 태반 및 자궁의 수축을 유도하여 유산을 유발할 수 있다.

## 4. 제산제

수산화알루미늄(aluminum hydroxide), 중탄산나트륨(sodium bicarbonate), 탄산칼슘(calcium carbonate), 수산화마그네슘(magnesium hydroxide), 알긴산나트륨(sodium alginate) 등의 제산제는 위산을 중화시키고 화학적 손상에 대해 점막 보호 작용을 하여 궤양의 치유를 돕는다.

제산제는 사용기간 및 용량에 따라 이상반응이 다르게 나타나는데 흔하게 마그네슘 제제 복용에 의한 설사와 알루미늄 제제에 의한 변비가 나타날 수 있다. 특히 신장 기능에 이상이 있는 경우 마그네슘 제제와 알루미늄 제제는 소변 배출 감소에 의해 혈중 농도가 상승하여 전신적인 부작용을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다. 마그네슘 제제는 고마그네슘혈증을 유발할 수 있으며 나트륨 함유제제는 체내 수분 저류와 관련이 있다. 칼슘 제제는 고칼슘혈증과 대사성알칼리증, 신부전 등을 유발할 수 있으므로 투여에 주의가 필요하다.

## 5. 비스무트염(시트르산염, 차살리실산염 등)

비스무트염은 점액과 복합체(complex)를 형성하여 궤양을 덮음으로써 위산에 의한 소화기계 손상을 막을 수 있다. 특히 감염이 있는 궤양에서 효과적이므로 *H. pylori*에 제균에 사용된다. 비스무트에 의한 전신 이상반응은 매우 드문 편이며, 가장 흔한 부작용은 대변 및/또는 혀의 색이 어두워지는 것이다. 비스무트염이 대장에서 황화수소(hydrogen sulfide)와 반응하여 황화비스무트(bismuth sulfide)를 형성하여 변을 검게 하며, 이러한 증상은 무해하고 약물 중단 시 사라진다.

## 6. 수크랄페이트(sucralfate)

수크랄페이트는 대체로 국소적으로 작용하므로 상대적으로 안전하게 여겨지는 약물이다. 가장 흔한 부작용은 환자의 1~10%에서 나타나는 변비이며, 당뇨병 환자에게는 고혈당증이 보고된 바 있다(이는 주로 수크랄페이트 경구 현탁액에 포도당이 포함되어 있기 때문이다).

## 7. 칼륨 경쟁적 위산 분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)

칼륨이온과 경쟁적으로 위벽세포 프로톤펌프에 결합하여 가역적으로 위산 분비를 억제한다. 위산을 억제하므로 부작용 양상은 PPI 제제와 유사할 것으로 여겨진다. P-CAB 계열의 약물은 상대적으로 신약에 속하며 임상 현장에서의 효과 및 부작용 데이터가 충분하지 않으므로 향후 지속적인 모니터링이 필요하다.

# 사례연구: PPI 장기 투여 시 위험

## 1. PPI의 심혈관계 이상반응

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 67세 남성이 라베프라졸 10 mg을 처방받아 복용 후 심계항진과 빈맥 등의 증상을 호소한 사례가 있었다.

PPI 장기 사용에 의한 심혈관 질환 위험 증가와 관련하여 몇 가지 기전이 제시되고 있는데, 만성 사용에 의한 저마그네슘혈증은 부정맥을 촉진시킬 수 있다. 일반적으로 PPI 요법 시작 후 3개월 정도가 지나면 마그네슘 수치가 낮아지고 그 증상으로 근육 경련, 현기증, 진전, 비정상적인 심장 박동 및 발작 등이

유발될 수 있다. 특히 티아지드(thiazide), 루프(loop) 이뇨제 병용 시 심각한 전해질 이상 및 심장 부정맥 발생 가능성이 더 높아진다.

혈관에서 산화질소(nitric oxide, NO)는 혈소판이 응집하고 및 혈관벽에 부착하는 것을 억제하고, 혈관의 염증 또한 억제하므로 심혈관 질환 예방 및 치료에 도움이 된다. 비대칭 디메틸아르기닌(asymmetric dimethylarginine)이라는 효소는 산화질소의 합성을 억제하여 심혈관에 부정적인 영향을 미치는데, 디메틸아르기닌 디메틸아미노하이드롤라제(dimethylarginine dimethylaminohydrolase) 효소가 비대칭 디메틸아르기닌을 분해하여 산화질소 합성을 돕는다. 이때 PPI가 디메틸아르기닌 디메틸아미노하이드롤라제 효소의 활성을 손상시킴에 따라 산화질소 합성을 저해하고 혈소판의 반응성과 혈전증을 증가시킬 수 있다. PPI에 의해 산화질소 수치가 감소하면 관상동맥혈전증, 죽상동맥경화증, 관상동맥질환 등이 가속화될 수 있다.

리소좀의 산성화는 세포 건강 유지에 필수적인 요소이다. PPI는 내피(endothelial) 리소좀의 산성화를 저해할 수 있는데 PPI가 위벽 세포의 양성자 펌프를 차단하듯이 리소좀 양성자 펌프를 차단하여 산성화 능력을 손상시킬 수 있다. 리소좀의 활동에 손상이 생기면 단백질 응집체가 축적되며 산화 스트레스를 유발하거나 내피의 노화를 가속화시킬 수 있다. PPI에 의해 유발된 내피 기능 장애는 심근경색, 치매, 신부전 및 사망 위험 증가와 관련 있을 수 있다.

## 2. PPI와 빈혈

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 82세 여성이 판토프라졸을 장기간 꾸준히 복용해 왔으며, 최근 들어 빈혈이 심해졌다고 호소한 사례가 있었다. 환자는 입원 치료가 필요할 수도 있는 상황이나 본인이 거부하는 상태이며 일단 약물 복용을 중단해보기로 하였다.

철분은 적혈구 생성에 필수적이며 위장관에서 식이 철을 흡수하여 철분의 균형이 이루어진다. PPI의 장기 투여는 위산 분비를 감소시키고 위장관에서의 철 흡수를 감소시켜 철결핍성 빈혈을 유발할 수 있다. PPI에 의한 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 또한 빈혈의 원인이 될 수 있다. 비타민 B<sub>12</sub> 결핍으로 인해 적혈구가 제대로 형성되지 않고 성숙이 저해될 수 있다.

## 약사 Point

- PPI 장기 복용 시 비타민·미네랄 흡수를 저해하여 저마그네슘혈증, 빈혈, 골다공증, 전해질 불균형 등을 유발할 수 있으며 혈관 노화를 가속화하여 심혈관계 질환, 치매 등에 영향을 미칠 수 있다.
- 최근 각광받고 있는 P-CAB 또한 위산억제제이므로 장기 복용 시 PPI와 유사한 이상반응을 유발할 수 있으나, 현재 임상에서의 자료가 충분치 않으므로 향후 꾸준한 모니터링이 필요하다.
- PPI 장기 복용 환자의 경우 생활 습관 변화 및 기타 제산제(H<sub>2</sub>RA, 중화 제산제 등) 사용 등을 통해 PPI 사용을 줄이거나 중단할 수 있는 방법을 강구하는 것이 바람직하다.

## 참고문헌

1. Koyyada A. (2021). Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*, 76(1), 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.019>
2. "프로톤펌프억제제(PPI) 안전성서한 배포 보고(통보)", 의약품안전나라 의약품통합정보시스템, 2022년 11월 21일 접속, <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/>
3. Kavitt, R. T., Lipowska, A. M., Anyane-Yeboah, A., & Gralnek, I. M. (2019). Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *The American journal of medicine*, 132(4), 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>
4. 정혜경, 강승주, 이용찬, et al. (2020). 한국인 헬리코박터 파일로리 감염 치료 근거 기반 임상진료지침 개정안 2020. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2020; 20(4):261-287. DOI: <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2020.0045>
5. "Coming Off a Proton Pump Inhibitor", U.S. Department of Veterans Affairs, last modified Dec 4, 2020, accessed Nov 21, 2022, <https://www.va.gov/WHOLEHEALTHLIBRARY/tools/coming-off-a-proton-pump-inhibitor.asp>
6. "What to Know About H2 Receptor Blockers for GERD", WebMD, last modified Dec 01, 2021, accessed Nov 21, 2022, <https://www.webmd.com/heartburn-gerd/what-to-know-h2-receptor-blockers-gerd>

7. Kudaravalli P, John S. Sucralfate. [Updated 2022 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Isl and (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551527>
8. Ariel, H., & Cooke, J. P. (2019). Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist DeBa key cardiovascular journal*, 15(3), 214-219. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-214>
9. Imai, R., Higuchi, T., Morimoto, M., Koyamada, R., & Okada, S. (2018). Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 57(6), 899-901. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9554-17>