

# 불응성 궤양

김 선 문

건양대학교 의과대학 건양대학교병원 내과

## Refractory Ulcer

Sun Moon Kim

Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

### 서론

최근에 소화성궤양은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 치료, 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 중단, 강력한 위산억제제인 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 사용으로 대부분 효과적으로 치료가 되나 일부는 이러한 치료에 반응하지 않으며 이를 불응성 궤양이라고 한다. 불응성 궤양(refractory peptic ulcer)의 정의는 표준화되어 있지 않다. Lanas 등은 치료의 종류와 기간에 따라 정의를 하였는데 불응성 위궤양은 H2 수용체 길항제 12주, PPI 8주에 치료되지 않을 때, 불응성 십이지장 궤양은 H2 수용체 길항제 8주, PPI 6주에 치료되지 않을 때로 정의하였다.<sup>1</sup> 하지만 일반적으로 PPI 투여 후 8-12주 후에 치료되지 않거나 항분비성 약제를 끊은 후 빠르게 재발하는 경우를 말한다. 소화성궤양이 내과적 치료에도 계속되거나 악화되면 궤양 위험인자 존재, 부정확한 투약, 지속적인 *H. pylori* 감염, 비 *H. pylori* 관련 감염과 기저 질환으로 특발성 위산과분비(idiopathic gastric hypersecretion) 또는 Zollinger-Ellison 증후군 등이 있는지 확인하여야 한다(Table 1).<sup>2,3</sup>

본고에서는 불응성 소화성궤양의 원인 및 임상 양상과 내시경 추적검사를 언제 어떻게 해야 하는지 문헌고찰과 경험을 통해 알아보려고 한다.

### 본론

#### 1. 불응성 소화성궤양의 진단적 접근법

2009년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회와 대한

소화기학회에서 발표한 비출혈 소화성궤양 치료의 가이드라인에서는 불응성 궤양으로 진단이 되면 다음 사항을 고려하도록 권고하고 있다.<sup>4</sup>

- (1) 약제 복용의 순응도는 적절하였는가?
- (2) 헬리코박터 양성 궤양은 적절히 제균이 되었는가? 또는 헬리코박터 음성 궤양으로 진단하였다면 위음성의 가능성은 없는가?
- (3) 비스테로이드소염제의 복용은 중지되었는가? 혹은 중지하지 못하는 비스테로이드소염제의 복용 가능성은 없는가?
- (4) 흡연은 중지되었는가?
- (5) 과분비 상태의 가능성은 없는가? 가스트린종의 가족력, MEN type I의 가족력, 만성 설사의 과거력, 부갑상선 기능항진증에 의한 고칼슘혈증, Zollinger-Ellison 증후군의 징후는 없는가?
- (6) 소화성궤양과 감별되지 않는 일차 또는 전이 악성 궤양, CMV 등 감염, 코카인 사용, 염증성 장질환의 위 침범 등의 가능성은 배제되었는가?

#### 1) 헬리코박터 파일로리 감염의 지속

*H. pylori*를 성공적으로 제균하면 대부분의 불응성 궤양은 신속한 치유가 가능하고 NSAIDs, 아스피린 지속 사용 혹은 위산 과분비 상황이 겹쳐있는 예외적 상황을 제외하고는 항분비 약제 치료에 불응하는 궤양의 치유율도 높인다. *H. pylori* 감염이 지속되는 경우는 처음부터 발견하지 못했거나 위음성으로 치료를 안 했거나, 항균제 치료 후에도 제균이 되지 않은 상황들을 생각해 볼 수 있다. 현재 *H. pylori* 감염을 진단하는 어떤 검사방법도 100% 정확하지 않기 때문에 감염을 확실히 배제하기 위해서는 임상에서 사용하고 있는 방법 중 적어도 두

**Table 1.** Causes of Refractory or Recurrent Peptic Ulcer Disease

Persisting <i>H. pylori</i> infection	
Poor compliance with treatment	
Resistant organism	
Inadequate <i>H. pylori</i> regimen	
Unrecognized <i>H. pylori</i> infection:	
False negative <i>H. pylori</i> testing	
Skipped or inadequate testing	
Ulcers related to nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)	
Continued NSAIDs use	
Undiscovered NSAIDs use	
Poor response to PPI co-therapy	
Other mechanisms	
Impaired healing:	
Dense fibrosis	
Cigarette smoking, especially heavy	
Giant ulcer	
Inadequate inhibition of acid secretion:	
Non-compliance	
Pharmacologic resistance to histamine type 2 receptor antagonists (H2RAs) or PPIs	
Rapid PPI metabolizers	
Tolerance to H2RAs	
Hypersecretory states:	
Gastrinoma	
Antral G cell hyperfunction	
Idiopathic hypersecretory duodenal ulcer	
Comorbid conditions:	
Uremia	
Cirrhosis	
Catabolic state	
Pulmonary or multisystem failure	
Co-therapies:	
Glucocorticoids	
Cytotoxic drugs	
Other drugs, such as methamphetamine or cocaine use	
Uncommon causes:	
Cancer	
Crohn's disease	
Infections other than <i>H. pylori</i>	
Eosinophilic and other inflammatory conditions	

*H. pylori*, *Helicobacter pylori*; PPI, proton pump inhibitor (cited from Andrew et al.<sup>2</sup>).

종류 이상 시행하여 모두 음성인 경우에 *H. pylori* 음성으로 판단하여야 한다.<sup>5,6</sup> 특히 상부 위장관 출혈이 있을 때, 4주 이내에 항생제 사용이나 2주 이내에 산분비 억제제를 사용한 경우, 위축성 위염과 장상피 화생이 존재하는 부위에서 조직을 채취하는 경우 위음성이 나올 수 있어 주의를 요한다.<sup>7-9</sup> 제균이 되지 못한 상황은 부적절한 약제의 선택, 항생제 내성, 환자의 비협조 등이 가장 흔한 원인이 된다. 최근에 1차 치료제와 2차 치료제에 의한 내성이 증가하고 있어 순차치료, 동시치료 등 다양하게 시도되고 있지만 여전히 치료되지 않는 환

자들이 존재한다.<sup>5</sup>

### 2) NSAIDs 약제의 지속적 사용

아스피린이나 NSAIDs의 지속적 사용이 불응성 궤양의 또 하나의 중요한 요인이다. NSAIDs사용 중에 궤양이 재발하거나 치유되지 않고 심지어 수술을 받는 환자에서도 아스피린이나 NSAIDs사용을 인정하지 않는 경우가 있다. 한 연구에서 불응성 궤양의 40%에서 NSAIDs의 남용이 있었다.<sup>10</sup> NSAIDs사용자의 44%에서 환자가 처음에 부정하였으나 혈소판 cyclooxygenase 활동도를 평가함으로써 진단이 가능하였다. 처방 없이 약국에서 구매하여 사용하는 경우가 있을 수 있고 한약이나 대체의학 치료제에 NSAIDs성분이 포함되었을 가능성도 있다.<sup>11</sup> 불응성 또는 재발성 궤양의 모든 환자는 지속적으로 이 약제를 사용하는지 확인해야 하며 혈청 cyclooxygenase 활성, platelet adherence assay, salicylate 농도를 측정하면 간접적으로 최근의 NSAIDs 사용여부를 확인할 수 있다.

### 3) 담배와 스트레스

효과적인 항분비 치료제로 흡연에 의한 궤양 치료의 방해를 극복할 수 있으나 흡연량이 많은 경우 궤양 치유에 방해가 될 수 있다. 스트레스를 포함하는 정신적인 요인이 궤양의 발생을 증가시킨다는 일부 보고가 있으나 궤양의 재발이나 치유에 대한 보고는 거의 없다.

### 4) 위산 과분비 질환

Zollinger-Ellison 증후군은 식도에 심한 미란과 궤양을 동반한 역류성 식도염, 다발성의 비전형적인 장소에 발생하는 재발성, 난치성 궤양, 현저한 위체부 점막주름과 설사를 동반하는 궤양환자에서 의심할 수 있다. 75%가 특발성이고 25%는 다발성내분비종양(MEN, multiple endocrine neoplasia) type I을 동반하여 MEN-I 가족력이 있거나, MEN-I 연관 내분비기능장애가 있을 때도 의심해볼 수 있다.<sup>12</sup> Zollinger-Ellison 증후군은 72시간 이상 가능하다면 7일 동안 PPI를 끊고 혈청 가스 트린 농도를 측정하여 1,000 pg/mL 이상이거나 기저위산분비량(BAO)이 15 mEq/h 이상이면 확진할 수 있다. 측정하기 복잡한 위산분비를 측정하지 않으려면 공복 시 위내 산도가 pH 2 이하임을 확인하면 된다. 공복 시 가스 트린이 100-1,000 pg/mL 이고 위산도가 pH 2 이상이면 secretin 자극시험을 시행해야 하며 가스 트린이 200 pg/mL 이상 증가하거나 기저치의 50% 이상 상승하는 경우 Zollinger-Ellison 증후군으로 진단한다. 일단 진단이 내려지면 MEN-I의 형태로 발견되었는지를 확인하는 것이 좋다.<sup>13</sup> 만성 위축성 위염이나 장기간의 PPI 사용 후에도 혈청 가스 트린이 증가하기 때문에 가스 트린 증가 단독으로는 진단을 할 수 없다. 작은 크기의 가스 트린 종양은 somatostatin receptor scintigraphy, CT, 초음파내시경 검사, 자기 공명 영

상 등을 통하여 확인한다. Somatostatin receptor scintigraphy 과 초음파내시경 검사를 같이 시행하면 gastrinoma를 90% 이상에서 찾을 수 있다.<sup>14</sup> 이러한 검사에서도 실패하면 혈관조영술을 통한 혈액 채취를 통하여 병변의 국소 위치를 추정한다.

5) 동반질환

요독증, 호흡 부전, 간경변증 등의 전신질환이 있는 경우 궤양 형성, 치유 지연, 합병증 등을 증가시킨다. Corticosteroid, cytotoxic 약제, cocaine 등도 위궤양 형성에 기여할 수 있다.

6) 기타요인

크론병, 호산구성 위장염, 거대세포바이러스, 1형 단순포진 바이러스, 결핵균, 매독균 등이 있다.

7) 거대궤양

거대 위궤양은 3 cm 이상, 거대 십이지장궤양은 2 cm 이상일 때를 말하며 모든 위궤양의 10~24%가 이에 해당된다.<sup>15</sup> 위궤양은 크기에 무관하게 재산제에 주마다 3 mm 가량 치유된다고 보고되어 있다. 따라서, 큰 궤양은 치유되는데 더 많은 시간이 필요하며 십이지장 궤양의 크기도 치유속도에 영향을 미친다. 큰 궤양은 크고 깊은 반흔을 형성한다. 거대 위궤양은 나이가 많은 사람에게 흔하며 식욕부진과 체중감소 등의 증상이 흔하다.<sup>16</sup> 작은 궤양에 비해 출혈의 빈도와 응급 수술의 빈도가 높으며 사망률이 높다. 거대 십이지장궤양은 출혈, 천공 등의 합병증의 빈도가 높다.<sup>17</sup>

8) 악성 궤양

악성 궤양은 정의상 불응성 궤양에 속하지 않으나 위암의 많은 환자들이 처음에 궤양으로 판단되는 것이 흔하다. 처음 조직검사서 악성세포가 나오지 않더라도 적절한 항분비 치료에도 궤양이 호전되지 않는 경우는 악성궤양을 의심하여 적극적인 조직검사를 해야 한다. 또한, 어떤 조기위암의 경우는 항분비 치료에 호전을 보이므로 추적 내시경 검사 시에 반드시 조직검사를 시행해야 한다. 일반적인 십이지장 궤양은 조직검사를 시행하지 않으나 큰 궤양 형태인 경우, 호발하는 위치에 있지 않거나 종괴를 형성하는 경우는 조직검사를 시행하는 것이 좋으며 내시경 추적검사가 필요한 경우도 있다.

2. 불응성 소화성궤양의 내시경 검사, 추적검사 시기와 방법

불응성 소화성 궤양의 추적검사 시기와 방법에 대해서는 정립된 것이 없다. 문헌고찰과 개인적인 경험을 참고하여 개인적인 의견을 정리해 본다. 먼저 위궤양과 십이지장 궤양에 따라 접근방식이 다르기 때문에 구분하여 기술하겠다.

처음 내시경에서 위궤양이 진단이 되면 6-8주간 PPI를 근간으로 하는 항궤양 치료를 한다. NSAIDs를 복용하는 경우는 가능하다면 끊도록 하고, 끊을 수 없을 때는 궤양치료를 위해 PPI

를 사용한다. *H. pylori*균이 있다면 제균이 필요하다. 제균 여부의 확인은 항생제를 복용한 경우 4주, PPI나 H2 수용체 차단제를 복용한 경우는 2주 후에 가능하므로 일반적으로는 치료 종료 2-4주 사이에 내시경 검사를 하게 되는데 이때까지도 궤양이 남아 있는 경우를 불응성 궤양이라 할 수 있다. 이때 앞에서 거론되었던 다양한 인자들을 생각해 볼 수 있다. 내시경 검사를 하면서는 각종 악성 질환과 감염질환을 배제하기 위해 조직검사가 반드시 필요하고 *H. pylori* 감염 또는 제균 여부를 조직검사 또는 급속 요소분해효소 검사로 확인한다. 출혈이 동반된 소화성궤양의 경우는 이 전 검사가 음성이었다라도 다시 한번 감염여부를 확인하는 것이 좋다. 추적 내시경 검사 당시에 증상이 없고 재생상피가 균일하게 발달되어 있으면서 궤양이 작게 남아 있는 형태라면 조직검사서 특이 사항이 없는 경우 PPI를 1-2개월 간 더 치료한 후 추적내시경 검사를 시행하면 될 것으로 생각된다. 남아있는 궤양의 크기가 크거나 주변이 불규칙하게 치유되는 경우는 PPI에 반응을 하지 않는 궤양일 수 있어 조직검사를 여러 군데에서 하고 자세히 확인할 필요가 있으며 조직검사서 특별한 결과가 나오지 않더라도 1개월 이내에 조기에 추적검사를 하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 추적 내시경 검사 시에도 역시 깊은 조직검사가 필요하다.<sup>15</sup>

처음 내시경에서 십이지장 궤양으로 진단이 되면 4-6주간 PPI를 1차 약제로 선택하여 치료를 하게 되는데 90%이상 치유가 된다. 위궤양과 마찬가지로 *H. pylori*균이 있는 경우 제균 치료가 필요하지만 일반적으로 십이지장 궤양은 암이 흔하지 않아 추적 내시경검사는 필요하지 않으며 비침습적인 검사인 UBT 검사로 제균 여부를 확인한다. 추적 내시경 검사가 필요한 경우는 4주 이상의 치료에도 증상이 지속될 때, 궤양이 십이지장 구부의 원위부에 위치하는 경우, 큰 궤양인 경우, 종괴를 형성하는 경우이다. 종괴를 형성하는 경우는 처음 내시경 당시부터 조직검사가 필요하고 조직검사서 특이 소견이 없더라도 십이지장 선암, 점막하 종양이나 림프종이 동반되어 있을 수 있어 추적 내시경검사 및 조직검사가 필요하다. 종괴가 의심되거나 큰 궤양의 경우는 종괴 및 천공의 확인을 위해 컴퓨터 전산화 단층 촬영이 필요한 경우도 있다. 십이지장 구부의 원위부에 다발성 궤양이 있는 경우는 Zollinger-Ellison 증후군을 고려해 봐야겠다.<sup>15</sup>

3. 불응성 소화성궤양의 치료

*H. pylori*균이 있다면 제균이 필요하며, 이 것은 궤양의 치유가 잘 되게 하고 궤양 재발을 감소시킨다. NSAIDs는 가능하다면 끊는 것이 좋으며, 이전 치료에 불응성이지만 앓았다면

NSAIDs의 사용 중에도 8주간의 항분비 치료에 치유 될 수 있다.

1) 항분비 치료

H2 수용체 길항제 및 PPI는 *H. pylori* 감염이 없는 난치성 소화성궤양 치료에 가장 중요하며 강력한 항분비 치료가 추천된다. H2 수용체 길항제로 치료에 실패한 경우 PPI로 치료하는 것이 좋으며 H2 수용체 길항제와 PPI의 병합치료는 상승효과가 없고 오히려 PPI의 활성화에 방해를 준다. 대부분의 난치성 소화성 궤양은 PPI 2개월간의 치료로 호전이 되나 반응이 없는 경우 위산분비와 위내 pH측정이 필요하다. pH가 4이상으로 하루의 90%가 유지되면 십이지장 궤양의 대부분이 호전된다. *H. pylori*나 NSAIDs 유발 궤양의 원인이 치료된 불응성 궤양은 6~24개월간 충분히 항분비 치료를 하는 것이 좋다.<sup>2</sup>

2) 수술

현재 PPI를 위시하여 많은 좋은 약제들의 개발로 수술이 필요한 경우는 많이 감소하였다. 하지만 충분한 약물치료에 반응하지 않는 궤양, 내과 치료를 받을 수 없을 때, 합병증의 고위험군, 거대 위, 십이지장 궤양, 적절한 내과 치료에 실패한 경우, 유지요법 동안의 재발, 충분한 내과 치료 중 재발한 궤양에서 수술적 치료를 고려해 볼 수 있다.<sup>12</sup>

결론

불응성 궤양은 지속적인 *H. pylori*균의 감염과 아스피린과 NSAIDs 사용이 가장 흔한 원인으로 먼저 이에 대한 확인이 필요하며 환자의 약물 복용력, 흡연 여부, 위산 과분비 상태, 궤양 자체의 원인에 대해서도 신중하게 파악하여야 한다. 또한, 위궤양 형태로 나타나는 악성 궤양이나 각종 감염성 질환 등을 배제하기 위해 상부 위장관 내시경 검사와 적절한 조직검사가 필요하다. 아직 정립된 검사 방법과 시기, 치료가 없는 실정으로 다양한 원인인자에 대한 진단적 접근을 통하여 적절한 치료의 선택으로 불응성 궤양의 치료가 효과적으로 이루어지기를 기대하며 앞으로 이에 대한 많은 관심과 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Lanas AI, Remacha B, Esteva F, Sainz R. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology* 1995; 109:1124-1133.
2. Andrew HS, Mark F, Shilpa G. Refractory or recurrent peptic

- ulcer disease. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2010.
3. Guzzo JL, Duncan M, Bass BL, et al. Severe and refractory peptic ulcer disease: the diagnostic dilemma: case report and comprehensive review. *Dig Dis Sci* 2005;50:1999-2008.
4. 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.
5. Seo SI, Kim HY. Helicobacter pylori-related Peptic Ulcer Disease. *Korean J Med* 2014;86:655-663.
6. 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 Gas-troenterol* 2013;62:3-26.
7. Dickey W, Kenny BD, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of Helicobacter pylori in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:289-293.
8. Farinati F, Valiante F, Germana B, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with precancerous changes and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:321-326.
9. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 848-863.
10. Lanas A, Remacha B, Sainz R, Hirschowitz BI. Study of outcome after targeted intervention for peptic ulcer resistant to acid suppression therapy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:513-519.
11. Mishra LC, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of Withania somnifera (ashwagandha): a review. *Altern Med Rev* 2000;5:334-346.
12. Napolitano L. Refractory peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:267-288.
13. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med* 1994;97: 436-444.
14. Prinz RA. Localization of gastrinomas. *Int J Pancreatol* 1996; 19:79-91.
15. ASGE Standards of Practice Committee, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, et al. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010;71:663-668.
16. Yii MK, Hunt PS. Bleeding giant gastric ulcer. *Aust N Z J Surg* 1996;66:540-542.
17. Fujimoto M, Shimizu I, Horie T, et al. Recurrent giant longitudinal duodenal ulcer with massive hemorrhage in a Helicobacter pylori negative patient. *J Med Invest* 2001;48: 210-215.