

불응성 궤양 (Refractory ulcer)

이준행

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

1. 불응성 궤양의 정의

소화성 궤양(peptic ulcer)은 오해를 가져오기 쉬운 명칭이다. 과거 궤양이 자가소화(autodigestion)에 의하여 발생된다는 병태생리학적 이해에 근거하여 소화성 궤양이라는 이름으로 불리었으나 점차 공격인자와 방어인자에 대한 이해가 깊어지면서 최근에는 양성 위궤양, 십이지장 궤양 혹은 위십이지장궤양으로 불리는 경우가 많다. 다만 오랜 전통에 따라 아직 교과서에서는 소화성 궤양이라는 이름이 남아있을 뿐이다.

위십이지장궤양은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 치료, 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 중단, 강력한 위산억제제인 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 사용으로 수 주 혹은 수 개월 사이 효과적으로 치료되지만 일부 이러한 치료에 반응하지 않으면 불응성 궤양(refractory ulcer)라고 부른다. 어느 정도의 치료에도 불구하고 호전되지 않을 때 불응성 궤양으로 불려야 하는지 통일된 의견은 없다. H2 수용체 길항제 (Histamine 2 receptor blocker, H2RA) 시대에는 위산 분비 억제능력이 다소 낮기 때문에 12주 치료에 호전이 없을 때 불응성으로 판단하는 경우가 많았다. H2RA보다 위산분비억제능이 뛰어난 PPI를 사용한 후에는 8주 투약에도 호전되지 않는 것을 불응성 판단의 보편적 기준으로 사용하였다. 최근에는 보다 강력한 약제인 칼륨 경쟁적 위산 분비 억제제(potassium competitive acid blocker, P-CAB)가 도입되면서 불응성 궤양의 판단 기준이 변경되어야 한다는 논의가 활발하다. 필자는 PPI와 P-CAB 모두에서 8주 이상 치료에 반응이 없을 때 불응성 궤양으로 부르는 통일된 기준을 사용하고 있다. PPI나 P-CAB을 사용하여 호전된 후 약제를 중단하였을 때 빠르게 재발하는 경우를 불응성 궤양으로 포함시켜야 하는지 명확하지 않다. 림프종 영역에서 relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (RR DLBCL)라는 용어가 널리 사용되고 있는 바와 같이 재발성/불응성 궤양 (relapsed/refractory ulcer)라 부르는 것이 좋겠다는 의견도 편의를 위하여 불응성 궤양에 재발성 궤양을 포함하여 사용하는 경우가 더 많다.

2. 불응성 궤양의 감별진단

소화성궤양이 내과적 치료에도 계속되거나 악화되면 부정확한 투약, 지속적인 H. pylori 감염, NSAIDs의 사용, Zollinger-Ellison 증후군 등이 있는지 확인하여야 한다. 임상적으로 가장 중요한

것은 위암이나 기타 종양성 질환이 없는지 확인해야 한다는 점과 궤양보다는 미란인데 궤양으로 오인되는 경우가 아닌지 확인하는 것이 중요하다. 2009년 대한 Helicobacter 및 상부위장관 연구 학회와 대한소화기학회에서 발표한 비출혈 소화성궤양 치료의 가이드라인에서는 불응성 궤양으로 진단이 되면 다음 사항을 고려하도록 권고하고 있다.

- 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?

3. 증례로 살펴보는 불응성 궤양

1) 당뇨 환자에서 관찰된 위궤양의 늦은 호전

당뇨병성 신부전과 말초신경병증을 가진 63세 남성에서 발견된 위궤양으로 조직검사서 암 소견이 없었고 헬리코박터 양성이었다 (Figure 1-A). PPI + amoxicillin + clarithromycin 1주 투약하였고 이어서 PPI를 4주 더 투약하였다. PPI 3제요법의 표준 치료기간은 2020년 이전에는 1주였으며 2020년 발표된 제4차 헬리코박터 가이드라인 이후에 2주가 적용되고 있다. PPI를 2주 중단 후 시행한 내시경에서 위각의 궤양이 작아졌으나 아직 작은 crater가 남아있었다 (Figure 1-A). Helicobacter 호기검사는 음성이었다. PPI를 추가 투약한 후 호전되었다. 만성질환을 가진 환자에서 양성 위궤양이 다소 천천히 호전되는 경향을 보일 수 있다.

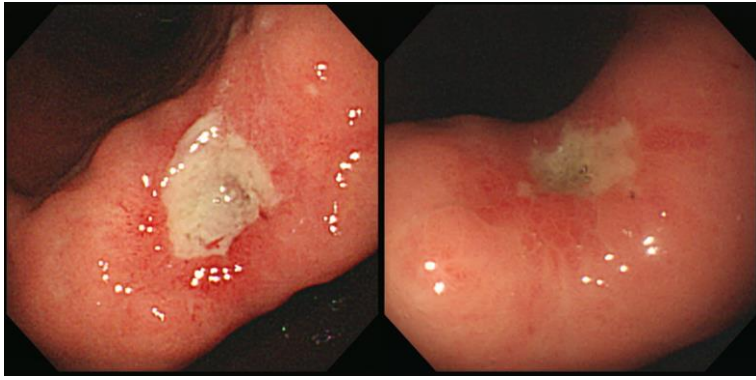


Figure 1. Refractory gastric ulcer in a diabetic patient with nephropathy and polyneuropathy. (A) Initial endoscopy showed an H-1 stage ulcer crater at the center of the gastric angle. (B) After *Helicobacter* eradication and 4 weeks of PPI treatment, the ulcer became smaller but persistent. Additional PPI was given.

2) 류마티스 관절염과 당뇨 등을 가진 환자에서 관찰된 위궤양의 늦은 호전

류마티스 관절염, 당뇨, 통풍, 고혈압, 의인성 쿠싱 증후군 등을 가진 남자 70세 환자에서 발견된 위전정부 소만 위궤양으로 조직검사에서 암 소견은 없었고 여러 번 시행한 조직검사에서 헬리코박터는 음성이었다 (Figure 2-A). PPI를 사용하면 장기 추적관찰을 하였으며 약간의 호전과 악화를 반복하였으며 궤양이 호전되기까지 1년 이상의 시간이 소요되었다 (Figure 2-B,C,D).

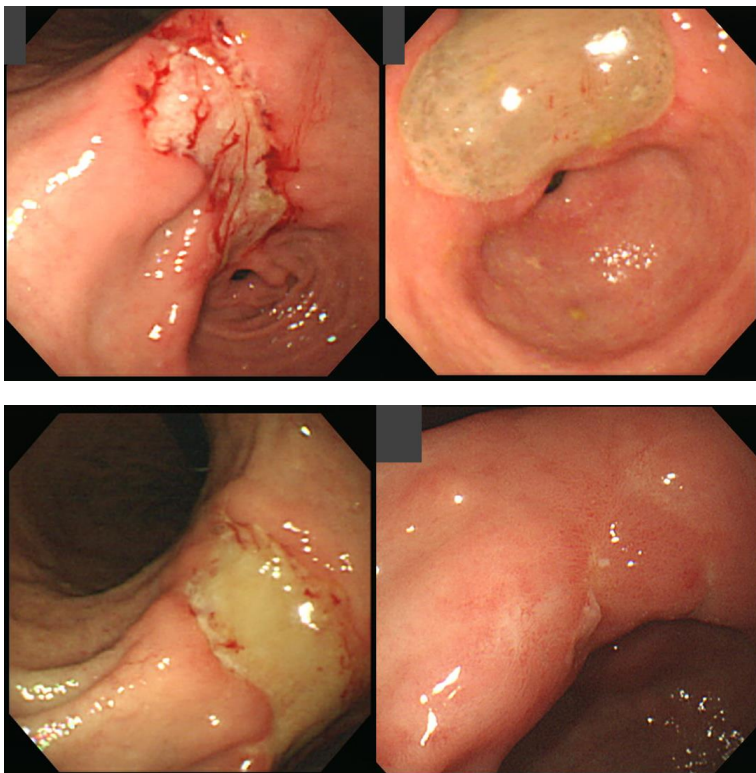
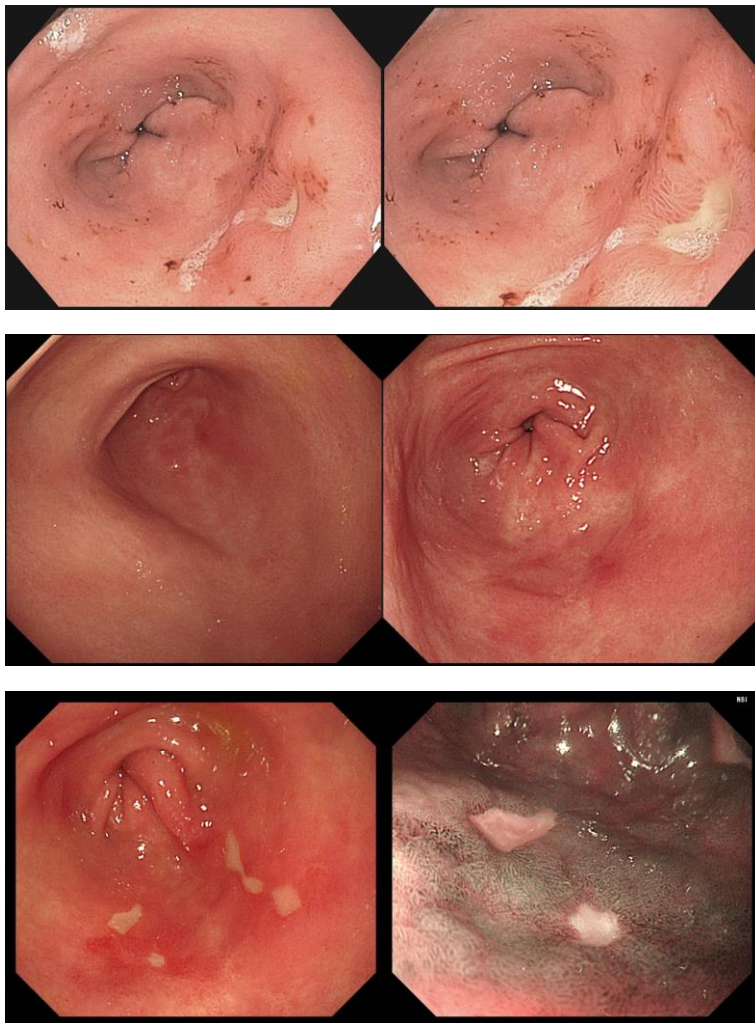


Figure 2. Very slow healing process of the benign gastric ulcer in a patient with rheumatoid arthritis,

diabetes, gout, hypertension and iatrogenic Cushing syndrome. (A) Initial endoscopy showed an active ulcer crater at the lesser curvature side of the antrum and angle. Helicobacter was negative. (B) 2 months after the initial endoscopy. (C) 6 months after the initial endoscopy, (D) The ulcer crater was finally healed after 18 months of PPI therapy.

3) 특별한 기저질환이 없는 70대 여성의 만성적인 전정부 궤양

10년 전부터 내시경 검사 시 만성적으로 위궤양이 발견된다는 소견으로 내원한 70대 여성이다. 2014년부터 위궤양이 있었다고 들었고 처음 가지고 온 사진은 2017년 사진이었다 (Figure 3-A,B). 헬리코박터는 음성이었고 NSAIDs 복용력은 없었다. 혈액검사와 CT에서도 이상 소견이 없었다. 표준 용량 PPI 2개월 투약 후 호전되었다 (Figure 3-C,D). 수년 후 다발성 궤양이 재발하였다 (Figure 3-E,F). 저용량 PPI를 투약 후 다발성 궤양은 호전되었다. (Figure 3-G,H). 증상이 없는 상태에서 PPI 투약하면 궤양이 호전되고 PPI를 끊으면 다시 재발하는 양상을 보이는 환자로 언제까지 PPI를 투약해야 할지 결정하지 못하고 있다.



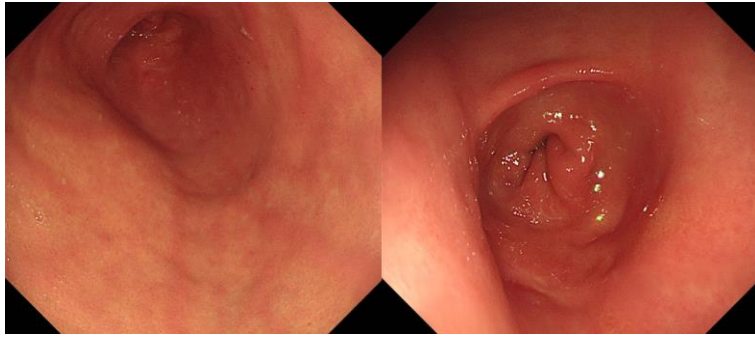


Figure 3. Chronic peptic ulcer in patients without systemic disease. (A,B) Gastric ulcer at the greater curvature of the antrum in 2017. (C,D) The ulcer was improved after 2 months of standard dose PPI. (E,F) In a screening endoscopy a few years later, asymptomatic multiple small ulcers were found in the antrum. (G, H) The ulcers were completely healed after half dose PPI therapy.

4) 불응성 궤양으로 의뢰된 환자에서 발견된 위장관간질종양

65세 여성이 위체부 소만의 불응성 궤양으로 의뢰되었다. 약 8주간의 PPI 치료에도 불구하고 궤양이 남아있는 상태였다 (Figure 4-A,B). CT 검사에서 위벽에 닿아있는 큰 종괴가 관찰되었고 중앙의 궤사가 현저하였다 (Figure 4-C). 위아전절제술이 시행되었고 위장관간질종양 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)로 확인되었다.

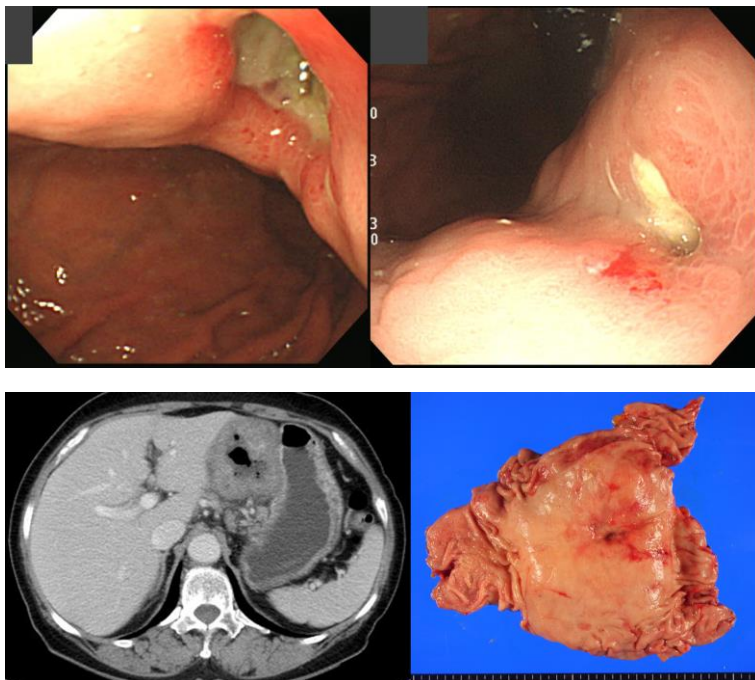


Figure 4. GIST referred as a refractory ulcer. (A) Initial endoscopy. (B) 8 weeks after PPI therapy. (C) CT showed a large mass with central necrosis abutting the lesser curvature of the gastric body. (D)

Subtotal gastrectomy specimen. The final diagnosis was GIST of high risk of malignant potential (12x11 cm) without lymph node metastasis.