



중환자에서 스트레스성 궤양 예방 약물에 따른 감염성 합병증 발생률 비교

박선영^{1,2} · 최재희^{3,4} · 윤영주² · 이정연^{1,3*}

¹이화여자대학교 임상보건과학대학원, ²강남세브란스병원 약제부, ³이화여자대학교 약학대학, ⁴건국대학교병원 약제부
(2015년 12월 28일 접수 · 2016년 3월 3일 수정 · 2016년 3월 14일 승인)

Comparison of Histamine 2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors on Infectious Complications in Critically Ill Patients

Sun young Park^{1,2}, Jae Hee Choi^{3,4}, Young Ju Youn², and Sandy Jeong Rhie^{1,3*}

¹Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Gangnam Severance Hospital, Seoul 06273, Republic of Korea

³College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences and Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

⁴Department of Pharmacy, Konkuk University Medical Center, Seoul 05030, Republic of Korea

(Received December 28 2015 · Revised March 3, 2016 · Accepted March 14, 2016)

ABSTRACT

Background: The use of acid suppressive agents became a standard therapy in an intensive care unit (ICU) to prevent stress related gastrointestinal mucosal damage. However, the risk of infectious diseases has been concerned. **Objective:** The study was to determine the differences between histamine 2 receptor antagonists (H2RA) and proton pump inhibitors (PPI) in incidence of nosocomial pneumonia and pseudomembranous colitis (PMC) by *Clostridium difficile* with patients in ICU. **Methods:** This is a retrospective comparative study including patients admitted to the ICU who were at least 18 years of age and stayed for more than 48hrs from August 1, 2014 to January 31, 2015. The propensity score analysis and propensity matched multivariable logistic regression were used in analyzing data to control for confounders. **Results:** A total of 155 patients were assessed. H2RA were prescribed in 110 (53.9%) and PPI were in 45 (22.1%). Nosocomial pneumonia developed in 37 (23.9%); 25 (22.7%) were on H2RA and 12 (26.7%) were on PPI. The unadjusted incidence of nosocomial pneumonia was slightly higher in the patients with PPI (odds ratio (OR) 1.24; 95% confidence interval (CI): 0.54–2.71) compared to them with H2A. After adjusting with propensity score, the adjusted OR with PPI was 1.35 (95% CI: 0.44–4.11). The propensity score matched analyses showed similar results. **Conclusion:** The uses of PPI and H2RA as a stress ulcer prophylaxis agent showed similarity in the incidence of nosocomial pneumonia and PMC.

KEY WORDS: Stress ulcer prophylaxis, intensive care unit, pneumonia, pseudomonas membranous colitis, proton pump inhibitors, histamine 2 receptor antagonists

중증 질환을 가지고 있는 환자들은 그 질환에 의한 생리적 스트레스를 받게 되며, 그 결과로 위장관내 점막의 손상 및 궤양 등이 발생한다는 것은 알려져 있다.¹⁾ 특히 중환자에서 스트레스 관련 점막 손상 발생률은 6-100%까지 보고되고 있으며 한 내시경적 연구에 의하면 중환자실 입실 후 24시간 이내 75-100%의 환자들에서 스트레스 관련 점막 손상의 증거가 발견되었다.^{1,2)}

점막 손상은 궤양 및 위장관 출혈로 진행되기도 하는데 특

히 임상적으로 의미 있는 위장관 출혈(clinically important gastrointestinal bleeding)의 발생은 중환자실 입원 기간을 연장시키며 사망률을 높이는 것으로 나타났다.^{3,4)}

Cook³⁾ 등은 메타분석 연구에서 스트레스 관련 궤양 및 이로 인한 위장관 출혈의 상대적 위험이 예방적 약물의 사용으로 50%까지 감소한다고 보고한 바 있으며, 미국병원약사회(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)에서도 1999년 stress ulcer prophylaxis (SUP)에 대한 치료지침을

*Correspondence to: Sandy Jeong Rhie, College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences and Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea
Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

발표하였다.⁶⁾ 이에 따라 여러 임상연구들에서 위 내 pH를 3.5-5.0으로 유지하여 위점막 손상을 예방하는 방법으로 위산 분비 억제 치료(acid suppressive therapy)가 많이 연구되었다.^{1,5,6)}

Histamine 2 receptor antagonists (H2RA)와 Proton pump inhibitor (PPI)가 주로 사용되고 있으며, PPI와 비교하여 H2RA는 내성 발현으로 인해 위산 분비 억제 효과를 상실하는 것으로 보고되고 있다.⁷⁾ 이러한 H2RA의 내성 발현과 더불어 SUP에 있어 PPI의 효과는 Levy⁸⁾ 등의 연구에서도 증명되었으며 많은 연구들에서 임상적으로 의미 있는 출혈의 예방에 있어 PPI의 우월성이 입증되었고 그 결과 PPI의 사용이 점점 증가하고 있다.

위산 분비 억제 약물의 사용이 위내 pH를 상승시키고, 이로 인한 위장 내 세균 군집(bacterial colonization)의 증가가 후두의 역행적 군집(retrograde colonization)을 일으킬 수 있다는 것이 보고되어⁹⁾ 중환자에서 병원성 폐렴의 위험인자 중 하나로써 SUP 약물이 보고되었다. 병원성 폐렴에 대한 연구 뿐 아니라 Howell¹⁰⁾ 등은 위산 분비 억제 치료가 *Clostridium difficile*에 의한 pseudomembranous colitis (PMC) 감염의 증가와 독립적인 관련이 있음을 보여주었을 뿐 아니라 용량 반응 관계도 나타내었다. 중환자 대상 연구인 Barletta¹¹⁾ 및 Buendgens¹²⁾ 등의 최근의 연구에서도 병원성 *Clostridium difficile*에 의한 PMC의 잠재적 위험인자로서 PPI를 평가하였으며 PPI를 2일 이상 사용한 경우 PMC가 두 배 이상 증가했음을 보고하였다.

그러나 많은 연구의 진행에도 불구하고, Herzig¹³⁾나 Beaulieu⁹⁾의 연구에서는 그 결과가 일정하지 않았으며 계속해서 논란이 되고 있다. 국내에서도 중환자의 스트레스성 궤양 예방을 위해 위산분비 억제 약물이 사용되고 있으며 2012년 surviving sepsis campaign에서 PPI가 SUP 약물로 추천되면서 PPI의 사용이 더욱 증가하고 있는 것으로 보인다. 따라서, 스트레스성 궤양 예방 약물의 사용에 있어 이러한 합병증과의 관계를 분명히 하여 약물 선택 기준 설정 시 활용해야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 한 상급종합병원 중환자실 환자들에서 SUP를 위한 위산 분비 억제 약물들의 사용 현황과 대표적 두 약물군인 H2RA와 PPI의 사용이 병원성 폐렴 발생률과 PMC 발생률에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

연구 방법

연구대상

2014년 8월부터 2015년 1월까지 6개월 동안 약 800명상 규모의 한 상급종합병원의 중환자실에 입실한 만18세 이상 성인 환자 중 스트레스성 궤양 예방을 위해 위산 분비 억제제인 H2RA 또는 PPI 중 한 가지 약물을 투여 받은 155명의 환자를 대상으로 하였다. 중환자실 입실 후 48시간 이내 퇴실한 환자, 치료 목적으로 위산 분비 억제 약물을 복용 중인 환자, 입실 시

감염으로 진단 받은 환자 및 최근 위장관 출혈의 근거가 있는 환자, 이식환자 또는 면역억제제를 투여받고 있는 환자는 제외하였다.

자료 수집과 정의

대상 환자들의 전자의무기록(electronic medical record, EMR)을 후향적으로 검토하여 자료를 수집하였다. 환자군의 기초적 분석을 위하여 입원당시 연령, 성별, 흡연 및 음주 여부와 입원 시 진단명, 기저질환을 조사하였고, 재원기간과 중환자실 입원 기간을 조사하였다.

중환자실 입원은 조사 기간 내 여러 번 입원하였을 경우, 첫 번째 입원만을 고려하였고 중환자실 입원 기간 또한 재원 기간 중 첫 번째 입실 기간만을 포함하였다. 기저 질환은 질환별 가중치를 두어 계산한 점수인 동반상병지수(Charlson comorbidity index, CCI)를 이용하였다.^{14,15)} Beaulieu 등⁹⁾의 연구에서와 같이 질환의 중증도는 APACHE II score를 이용하여 평가하였으며 점수에 따라 12점이하, 13-20점, 21점 이상의 세 그룹으로 나누어 분석하였다. APACHE II score, 기관절개술(tracheostomy) 시행여부, 혈액응고장애 여부는 중환자실 입실 당시를 기준으로 조사하였고, 중환자실 입원 기간 동안 기계 호흡장치의 필요 여부는 입실 시점부터 48시간 이상 인공호흡기 치료를 시행하였을 경우에 조사하였다.

SUP는 중환자실 입실기간이 1일 이상인 환자 중, 투여된 H2RA와 PPI 중에서 약물 투여 시작일이 입실 당일인 경우에는 약물 투여 시점 1일, 다음 날 투여되었을 때는 약물 투여 시점 2일로 정의하였다. 또한 상용량 이외의 용량으로 투여한 경우는 제외하였다. 약물 투여와 폐렴 발생의 시간적 순서를 고려하여 중환자실 입실 48시간 이후 SUP 약물을 투여한 경우 위산 분비 억제 약물에 노출되지 않은 것으로 고려하였고, 중환자실 입실 후 약물 투여 시작 일을 조사하였다.¹³⁾

그리고 약물 선택에 영향을 미칠 수 있는 기타 약물들과의 병용 여부는 기간 내에 사용한 경우 노출된 것으로 정의하였다. 동반 약물로 사용시 주의가 필요한 코르티코스테로이드는 미국병원약사회에서 SUP를 권고할 수 있는 위험인자로 제시한 1일 250 mg이상에 해당하는 고용량의 코르티코스테로이드를 기준으로 투여 여부를 조사하였다.^{6,16)} 그 외에 수면제, 항응고제(heparin, warfarin, enoxaparin, dalteparin, dabigatran, apixaban 및 rivaroxaban), 항혈소판제(aspirin, clopidogrel 과 prasugrel), 신경근육이완제와의 병용여부도 조사하였다.

중환자실 입원기간 동안 폐렴으로 진단되거나 퇴원 진단명으로 포함된 경우, 그리고 흉부 방사선 촬영에서 폐렴소견이 보이며 leukopenia, leukocytosis 또는 발열 등의 임상적 증상과 함께 감염내과 또는 호흡기내과 전문의에 의해 진단된 경우 병원성 폐렴의 발생으로 정의하였다. *Clostridium difficile*에 의한 PMC는 중환자실 입실 48시간 이후 *Clostridium difficile*

toxin test에서 양성 결과가 나온 경우를 *Clostridium difficile*에 의한 PMC로 정의하여 위산 분비 억제 약물 사용과의 관계를 분석하였다.

출혈여부는 Huang 등의 연구에서와 같이 overt bleeding과 임상적으로 의미 있는 출혈로 구분하여 조사하였다.^{1,2,3,17)}

그 외 혈소판 수치, International normalized ratio (INR), 부분 트롬보 플라스틴시간(aPTT)를 조사하고 이상 검사결과에 대하여 혈액응고장애여부를 확인하였다.

자료 분석

수집된 자료의 통계분석은 IBM SPSS statistics version 22.0 및 R 3.2.0을 이용하여 수행하였다. 연속형 변수인 나이와 재원일수, 중환자실 입원기간 등은 평균(mean)과 중앙값(median), 범위(range)로 나타냈으며, 범주형 변수는 절대수치와 백분율로 나타내었다. 연속형 변수를 비교하기 위해 Student's t test를 사용하였고 범주형 변수의 비교를 위해 chi-square test를 이용하였으며, 기대빈도값이 5 미만인 경우가 20%를 넘는 경우 Fisher's exact test를 사용하였다.

환자의 변수들을 통제하기 위하여 PPI를 투여 받게 될 경향을 propensity score로 정의하고 다중회귀 분석을 실시하였으며 이를 covariate으로 포함시켜 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 또한 propensity score matching을 실시하여 투여 약물의 종류가 병원성 폐렴 발생에 미치는 영향을 분석하였다.

통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

윤리심의 위원회 및 이해충돌

이 연구는 강남세브란스병원 윤리심의위원회(IRB)의 심의를 통과하였으며 과제번호 3-2015-0042 로 연구승인을 받았다.

연구결과

대상 환자의 일반적인 특성

연구기간 동안 연구대상으로 선정된 환자는 총 155명으로 H2RA 투여군 110명 (71.0%), PPI 투여군 45명 (29.0%)으로 나타났다. 두 군 간의 연령, 성별 구성에서 모두 통계적인 차이는 없었다(Table 1).

APACHE II score는 H2RA 군에서는 21점 이상이 47명 (42.73%)으로 가장 높은 비율을 차지한 반면 PPI 군에서는 21점 이상은 5명(11.11%)으로 가장 낮은 비율을 차지하였고, 13점에서 20점의 중간 그룹이 26명(57.78%)으로 가장 높은 비율을 차지하였다($p < 0.001$).

그러나 동반질환을 비교하기 위한 CCI 점수의 경우 PPI군에서 동반상병지수가 통계적으로 유의하게 점수가 높았다($p = 0.006$). 동반사용약물은 항응고제가 두 군 간에서 차이가 있었다($p < 0.001$). H2RA는 수술을 위해 입원한 경우에서 많이 사

용하는 것으로 나타났으며, PPI는 감염 관련 사유로 입원한 경우에서 사용이 많았다($p < 0.001$).

즉, APACHE II 점수, CCI 점수, 입원 사유 그리고 항응고제 병용에서 두 군간에 유의한 차이가 있었다(Table 1).

위산 분비 억제 약물 사용 현황

투여된 위산 분비 억제 약물의 경우 H2RA는 ranitidine 50 mg iv 또는 150 mg po제제, famotidine 20 mg iv/po, lafutidine 20 mg po와 cimetidine 200 mg 또는 400 mg iv/po로 사용되었으며, PPI는 esomeprazole 20 mg 또는 40 mg iv/po, pantoprazole 40 mg iv/po, lansoprazole 15 mg 또는 30 mg po, omeprazole 20 mg po제제가 투여되었다.

중환자실에서의 위산 분비 억제제의 투여는 117명(75.5%)에서 입실 제1일에 시작되었고, 대상환자 중 48시간 이내 투여된 경우는 148명(95.5%)이었다.

임상적으로 의미 있는 출혈은 발생하지 않았으며 overt bleeding 이 H2RA 군에서 1명, PPI 군에서 5명에서 발생하였으나 스트레스성 궤양의 증거는 확인되지 않았다.

약물 사용과 폐렴 발생 비교

H2RA 과 PPI 투여군 간의 폐렴 발생은 unadjusted odds ratio (OR)가 1.24 (95% confidence interval (CI): 0.54-2.71)로 PPI를 사용한 군에서 높은 경향을 나타냈다. propensity score를 covariate으로 하여 다중 로지스틱 회귀 분석을 실시한 경우 OR은 1.35 (95% CI: 0.44-4.11)로 다소 증가하는 경향을 보였으나 신뢰구간은 더 넓었다.

Matched data에서 90명을 대상으로 투여된 위산분비 억제 약물의 종류와 병원성 폐렴 발생을 비교하였을 때, H2RA 군은 45명 중에 10명(22.2%)에서 폐렴이 발생하였고 PPI 군은 45명 중 12명(26.7%)에서 폐렴이 발생하였다. OR은 1.27 이었으며(95% CI: 0.49-3.40) propensity score를 포함하여 회귀분석을 실시하였을 때 odds ratio는 1.38 (95% CI: 0.45-4.30)로 다소 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2).

약물 사용과 *Clostridium difficile* 에 의한 PMC 발생 비교

PMC의 경우 H2RA 사용 환자 군에서 5명(4.5%), 그리고 PPI를 투여 받은 군에서 4명(8.9%)이 발생하였다. 전체 환자에서 PPI를 SUP로 투여 받은 경우 보정 후의 OR은 2.06 (95% CI: 0.30-13.75)이었고 matched group에서도 보정 후 OR 2.17 (95% CI: 0.31-19.32)로 PMC이 증가하는 경향이 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다.

고 찰

최근 연구들에서 SUP를 위한 위산 분비 억제 약물을 사용한

Table 1. Patients and clinical characteristics.

Characteristics	Total (n = 155)	Acid suppressive drugs		p-value
		H2RA (n = 110)	PPI (n = 45)	
age (years)				0.125
mean ± sd	61.34 ± 16.1	59.7 ± 14.4	64.8 ± 19.8	
median	62	60.5	72	
range	19-91	19-89	20-91	
sex(male) (n,%)	87 (56.1)	64 (58.2)	23 (51.1)	0.531
smoking (n,%)	52 (33.5)	39 (35.5)	13 (28.9)	0.55
alcohol (n,%)	56 (36.1)	41 (37.3)	15 (33.3)	0.78
APACHE II score (n,%)				< 0.001*
≤ 12	48 (31)	34 (30.9)	14 (31.1)	
13-20	55 (35.5)	29 (26.4)	26 (57.8)	
≥ 21	52 (33.5)	47 (42.7)	5 (11.1)	
coagulopathy, (n,%)	35 (22.6)	24 (21.82)	11 (24.44)	0.886
direct ICU admission	96 (61.9)	73(66.4)	23(51.1)	0.111
SUP start day (n,%)				0.089
day 1	117 (75.5)	88 (80.0)	29 (64.4)	
day 2	31 (20)	17 (15.5)	14 (31.1)	
day 3	7 (4.5)	5 (4.5)	2 (4.4)	
length of stay (day)				0.711
mean ± sd		32.6 ± 27.6	30.8 ± 29.5	
median		22.5	19	
Range		3-162	6-167	
ICU stay (day)				0.967
mean ± sd		11.2 ± 16.3	11.0 ± 21.2	
median		5.5	6	
range		3-142	3-145	
reason for admission (n,%)				< 0.001*
malignancy	21 (13.5)	16 (14.5)	5 (11.1)	0.758
infection	25 (16.1)	10 (9.1)	15 (33.3)	< 0.001*
surgery	72 (46.5)	60 (54.5)	12 (26.7)	0.003*
others	37 (23.9)	24 (21.8)	13 (28.9)	0.466
Age adjusted CCI				0.006*
mean	3.43	3.03	4.42	
median	3	3	4	
range	0-11	0-10	0-11	
procedures ¹ (n,%)				
MV for ≥ 2days	60 (38.7)	47 (42.7)	13 (28.9)	0.154
tracheostomy	6 (3.9)	4 (3.6)	2 (4.4)	1
CVC	117 (75.5)	82 (74.5)	35 (77.8)	0.827
Medications ² (n,%)				
sedatives	52 (33.5)	41 (37.3)	11 (24.4)	0.178
steroids	9 (5.8)	8 (7.3)	1 (2.2)	0.4
anticoagulants	33 (21.3)	12 (10.9)	21 (46.7)	< 0.001*
antiplatelet agents	16 (10.3)	8 (7.3)	8 (17.8)	0.097
NMB	25 (16.1)	14 (12.7)	11 (24.4)	0.119

Abbreviations : H2RA, Histamine 2 receptor antagonists; PPI, Proton pump inhibitor; CCI, Charlson comorbidity index; MV, Mechanical ventilation; CVC, Central venous catheter; NMB, Neuromuscular blockers

¹counted only cases which was done at the time of ICU admission.

²counted only cases that received before acid suppressive drug administration.

*indicates p-value < 0.05

Table 2. Odds ratios for nosocomial pneumonia associated with PPI.

Analysis	No of outcomes/No of patients				
	H2RA	PPI	OR	95% CI	p-value
Crude (unadjusted)	25/110 (22.7%)	12/45 (26.7%)	1.24	0.54-2.71	0.6
Propensity score adjusted (fully adjusted)			1.35	0.44-4.11	0.59
Matched ¹ group (unadjusted)	10/45 (22.2%)	12/45 (26.7%)	1.27	0.49-3.40	0.62
Matched group (adjusted)			1.38	0.45-4.30	0.57

¹Matched by propensity score**Table 3.** Odds ratio for PMC associated with PPI.

Analysis	No of outcomes/No of patients				
	H2RA	PPI	OR	95% CI	p value
Crude (unadjusted)	5/110 (4.5%)	4/45 (8.9%)	2.05	0.49-8.11	0.3
Propensity score adjusted (fully adjusted)			2.06	0.30-13.75	0.46
Matched ¹ group (unadjusted)	2/45 (4.4%)	4/45 (8.9%)	2.1	0.39-15.72	0.41
Matched group (adjusted)			2.17	0.31-19.32	0.45

¹Matched by propensity score

환자 중에서 스트레스성 궤양 및 출혈의 발생 빈도는 매우 낮으나 오히려 병원성 폐렴이나 PMC 감염 등의 병원 내 감염의 위험이 증가할 수 있다는 점에서 우려가 높아지고 있다.^{3,5,18)} 특히 더 강력한 위산분비 억제 작용을 가지는 PPI 사용의 증가는 이러한 감염성 합병증의 위험을 더 높일 것으로 생각되어 관심이 커지고 있다.¹⁹⁾ 여러 국외의 연구들에서 대표적인 SUP 약물인 H2RA와 PPI의 영향을 비교하는 연구들이 지속적으로 이루어져 왔지만 그 결과는 일치하지 않고 있다.^{9,20,21)}

본 연구는 대상환자들의 기저특성이 두 군간에 차이를 보였다. 이는 작용 기전 차이에 따른 약물사용 선호도에 기인한 것으로 생각되며, 다른 연구에서도 보고된 바 있다. H2RA를 투여 받은 환자들은 대부분 흉부외과 수술 또는 신경외과 수술을 위해 입원한 환자들이었다. 이러한 결과는 기존의 외과 환자들을 대상으로 한 Miano,²⁰⁾ Bateman²²⁾ 등의 연구 결과의 영향일 것으로 생각된다. 반면에 CCI 점수가 높은 내과계 환자의 경우, PPI의 선택이 높았다. 이는 입원 시 이미 여러 기저 질환을 가지고 있는 환자 군에서 위장관 출혈의 예방을 위한 약물 선택 시 PPI를 고려하기 때문이라고 생각한다. 또한 H2RA의 경우 수일 내 내성이 발생하는 것으로 알려져 있으며⁷⁾ 출혈에 있어 기저 질환 및 나이, 항응고제의 사용 등이 위험인자로 알려져 있어 고령자의 분포가 더 높고 동반질환을 더 많이 가지고 있는 환자들에서 PPI의 사용이 고려되었을 것으로 생각된다.²³⁾ 따라서, 본 연구에서는 MacLaren¹⁶⁾ 등의 연구에서와 같이 propensity score를 통한 분석을 진행하여 두 군간의 기저 상태 차이로 인한 영향을 보정하였다.^{10,16,22)}

전체 155명의 환자 중 임상적으로 의미 있는 출혈은 발생하지 않았으며 overt bleeding 은 6명(3.9%)에서 발생하였는데 H2RA 군에서 1명(0.91%), PPI 군에서 5명(11.1%)에서 발생하

였다. 중환자를 대상으로 한 MacLaren¹⁶⁾ 등의 연구에서 PPI 사용군의 위장관 출혈 발생이 유의하게 높았는데 이는 점막 손상을 일으키는 또 다른 기전 때문일 것으로 분석하였다. 두 약물 모두 위산 분비를 억제시키지만 H2RA의 경우 점막 손상 후 산화적 스트레스를 감소시킬 수 있는 재관류 손상을 제한하는데 이러한 차이가 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.²⁴⁾ 또한 발생 환자수가 적어 유의한 의미를 찾을 수는 없으나 PPI 군이 기저질환과 출혈에 영향을 미치는 여러 위험인자들을 더 많이 가지고 있었을 것으로 생각된다.

Eom²⁵⁾ 등의 메타 분석 및 유사연구에서 병원성 폐렴뿐 아니라 지역사회 획득성 폐렴도 포함하여 분석하였는데 PPI의 사용이 지역사회 획득성 폐렴의 증가와 유의한 관련이 있었다.^{26,27)} 특히 Laheij²⁶⁾ 등의 연구에서는 약물과 폐렴 발생에 있어서 분명한 용량반응 관계를 나타냈다.

Non-ICU 환자들을 대상으로 한 연구로²¹⁾ 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 연구에서 SUP 약물의 사용은 병원성 폐렴을 2.7 배 증가시켰으며 중환자실 입원환자를 제외한 63,878명을 대상으로 한 연구에서도 보정 후 OR 가 1.3 (95% CI: 1.1-1.4)으로 유의하게 폐렴 발생을 증가시켰다.¹³⁾

본 연구에서는 병원성 폐렴에 있어서 PPI의 사용이 다소 위험을 증가시키는 경향을 띄었지만 유의한 의미를 가지지 않았다. 현재까지 보고된 위산 분비 억제 약물과 병원성 감염에 대한 많은 연구들에서 서로 다른 결과를 보이고 있는데 중환자 35,312명을 대상으로 진행한 MacLaren¹⁶⁾ 등의 연구에서는 폐렴 발생에 대한 PPI의 OR 가 1.2 (95% CI: 1.03-1.41)로 높게 나타난 반면 내과계 중환자실 환자 787명을 대상으로 진행했던 Beaulieu⁹⁾ 등의 연구에서 PPI의 adjusted hazard ratio는 0.63으로 PPI가 감염성 질환의 위험을 높일 것이라는 가정과

오히려 반대의 결과를 보이기도 하였다. 이에 대해 최근 여러 메타분석이 이루어졌는데 중환자를 대상으로 PPI의 안전성과 효용성을 비교한 Lin²⁸⁾ 등의 연구에서 PPI의 폐렴 발생에 대한 상대적 위험도는 0으로 나타났고 폐렴 발생뿐만 아니라 출혈 예방이나 사망률에 있어서도 차이를 보이지 않았다. 이보다 더 많은 무작위 임상시험 연구를 포함하여 메타 분석한 Barkun²⁹⁾ 등의 연구와 Alhazzani³⁰⁾ 등의 연구에서도 폐렴 발생이 다소 증가하기는 하였으나 유의한 차이를 나타내지 않았고 반면 출혈 예방에 있어서는 PPI가 효과적인 것으로 나타났다. 그러나 중환자실의 환자들을 대상으로 한 연구들에서는 PPI의 사용이 병원성 폐렴의 위험을 다소 증가시키는 경향을 나타냈으나 유의하지 않았고 약물 사용과 병원성 폐렴은 관계가 없는 것으로 나타났다.

Clostridium difficile 에 의한 PMC감염과 위산분비 억제 약물 사용의 관련성에 관한 Howell,¹⁰⁾ Barletta¹¹⁾ 연구들에서 PPI의 사용이 유의하게 감염의 위험을 높이는 것으로 나타나고 있다. 이번 연구에서도 PMC 감염은 PPI군이 더 높게 나타났으며, matched group에서 분석하였을 때도 PPI군에서 더 높은 경향을 보였다.

본 연구는 중환자실 환자들을 대상으로 연구를 진행하였기 때문에 약물의 영향 이외 다른 인자들을 통제하여 분석을 진행하였다. 그러나 선행연구와 같이 약물을 선택한 이후 다른 위험 인자들의 영향을 완전히 배제할 수 없었을 것으로 생각된다.

본 연구는 국내에서 중환자를 대상으로 SUP를 위해 사용하는 위산 분비 억제제의 종류에 따른 감염성 합병증을 비교 분석하였으며 관찰연구에서 나타나는 교란변수들을 통제하여 분석한 첫 연구라 사료된다. 그러나 단일 기관 연구로 약물의 선택에 있어 선택 편중이 존재할 수 있었을 것으로 생각되며 입원 당시의 기록만을 가지고 조사한 후향적 연구로 입원 전 환자의 위산 분비 억제제 사용 및 기타 약물 사용이력 등을 알 수 없었기 때문에 이러한 영향들을 고려할 수 없었던 한계가 존재한다.

본 연구에서는 SUP를 위한 위산 분비 억제제 투여를 중환자실 입실 후 48시간 이내 투여를 시작한 경우로 정의하였다. 이를 통해 폐렴 발생에 미치는 약물의 영향을 분명히 할 수 있었지만 입원 기간 동안 약물의 변경 또는 중단 등으로 인한 영향은 통제할 수 없었다. 그러나 입원 기간 내 투여된 약물을 모두 포함했던 Herzig^{13,21)} 등의 연구에서 입원 48시간 이후 약물 투여가 시작된 경우를 제외하고 재분석하였을 때에도 결과에 유의한 차이가 없었던 것으로 보아 크게 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

본 연구에서 SUP를 위한 H2RA투여군과 PPI투여군 간에 감염성 합병증 발생은 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 적은 환자수와 다양한 입원 사유로 결과 도출에 한계가 존재하는

점을 고려할 때, 향후 입원 사유별 환자군 내에서의 SUP 약물의 영향을 분석하는 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 말씀

본 연구의 본문 편집과 문헌정리에 도움을 준 이화여자대학교 약학대학 박소현 학생에게 감사드립니다.

참고문헌

1. Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38(2):245-65.
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(7):835-47.
3. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;91(5):519-27.
4. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. Canadian Critical Care Trials Group. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5(6):368-75.
5. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002;30(6 Suppl):S351-5.
6. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(4):347-79.
7. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999;94(2):351-7.
8. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42(6):1255-9.
9. Beaulieu M, Williamson D, Sirois C, et al. Do proton-pump inhibitors increase the risk for nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit? *J Critical Care* 2008;23:513-8.
10. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170(9):784-90.
11. Barletta JF, Sclar DA. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18(6):714.
12. 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 Critical Care* 2014; 696.e11-696.e15.
13. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301(20):2120-8.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
15. Kastner C, Armitage J, Kimble A, et al. The Charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(3):

- 270-4.
16. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):564-74.
 17. Cook D, Guyatt G, Marshall J, *et al.* A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1998;338(12):791-7.
 18. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, *et al.* Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 2004;51(57):757-61.
 19. Daley RJ, Rebeck JA, Welage LS, *et al.* Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004;32(10):2008-13.
 20. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, *et al.* Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest* 2009;136(2):440-7.
 21. Herzig SJ, Doughty C, Lahoti S, *et al.* Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia. *Ann Neurol* 2014; 76:712-8.
 22. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, *et al.* Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5416.
 23. Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, *et al.* Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med* 2013;28(5):683-90.
 24. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;2(3):17-26.
 25. Eom CS, Jeon CY, Lim JW *et al.* Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(3):310-9.
 26. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ *et al.* Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955-60.
 27. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149(6):391-8.
 28. Lin PC, Chang CH, Hsu PI *et al.* The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38(4):1197-205.
 29. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, *et al.* Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):507-20.
 30. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, *et al.* Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41(3):693-705.