RESEARCH UPDATE

양성자펌프억제제는 위암의 위험인자인가?

부선진

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Are Proton Pump Inhibitors a Risk Factor for Gastric Cancer?

Sun-Jin Boo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Article: Proton Pump Inhibitors and Risk of Gastric Cancer: Population-based Cohort Study (*Gut* 2022;**71**:16-24)

요약: 양성자펌프억제제(proton pump inhibitors)는 위 벽 세포의 H^+/K^+ ATPase를 비가역적으로 억제하는 약제로 소화성궤양 및 위식도역류 질환에서 널리 사용되고 있다. 하지만 양성자펌프억제제가 클로스트리듐 디피실레 감염(*Clostridium difficile* infection)이나 폐렴, 골절, 치매, 소장내 세균 과증식, 위암 등과 관련 있을 수 있다는 우려는 꾸준히 제기되어 오고 있다.¹ 특히 장기간의 양성자펌프억제제 사용이 위의 위축성 변화를 일으키거나 가속화하고, 고가스트린혈증(hypergastrinemia)을 유발하여 위암의 위험을 증가시킬 수도 있다고 알려져 있다.^{2,3} 그동안 몇 개의 관찰 연구들에서 양성자펌프억제제의 위암에 대한 상대 위험도를 1.06에서 3.61로 보고하였는데, 대부분의 연구들이 양성자펌프억제제 사용자와 일반 인구를 비교한 결과였다.⁴ 이에 저자들은 대규모의 인구 집단 코호트를 이용하여 양성자펌프억제제를 처음 시작한 환자와 히스타민 H2 수용체 길항제를 처음 시작한 환자들 사이에 위암 위험도를 비교한 연구를 시행하였다.⁴

영국에서 1,500만 명 이상의 환자 기록이 포함되어 영국의 일반 인구를 대표하는 데이터베이스인 Clinical Practice Research Datalink가 이용되었다. 1990년 1월 1일부터 2018년 4월 30일까지 양성자펌프억제제와 히스타민 H2 수용체 길항

제가 처음 처방된 2,956,583명의 환자들 중 40세 미만의 연령, 1년 미만의 불충분한 데이터 및 1년 미만의 추적 기간을 가진 경우, 두 가지 약제가 동시에 처방된 경우, 위암의 병력이나 유전성 암 증후군이 있는 경우 등이 제외되어 최종적으로 양성자펌프억제제군 973,281명과 히스타민 H2 수용체 길항제군 198,306명이 등록되었다. 통계적으로는 교란 요인을 통제하고 최소화하기 위하여 calendar time-specific propensity scores가 사용되었다.

약 5년의 추적 관찰 기간 동안 양성자펌프억제제군에서는 1,166명의 위암이 발생하여 100,000인년당 조발생률은 23.9 (95% CI 22.5-25.3)였고, 히스타민 H2 수용체 길항제군에서는 244명의 위암이 발생하여 100,000인년당 조발생률은 25.8 (95% CI 22.6-29.2)이었다. 양성자펌프억제제군에서 히스타민 H2 수용체 길항제군보다 비만, 고콜레스테롤혈증, 만성 신질환, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염 등이 더 많은 경향이었고, 비스테로이드 항염증제, cyclooxygenase-2 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 처방도 더 많은 경향이 있었다. 통계적으로 가중치를 적용한 후에는 두 군 사이에 모든 변수들이 균형을 이뤄서 표준화된 차이가 0.10 미만이었다. 한편, 히스타민 H2 수용체 길항제 처방 환자들 대부분은 연구

© 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 © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 부선진, 63241, 제주특별자치도 제주시 아란13길 15, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Sun-Jin Boo, Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea. Tel: +82-64-754-8122, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: sunjinboo@jeju.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-6766>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의 전반기에 등록되었지만, 양성자펌프억제제 처방 환자들 대부분은 연구의 후반기에 등록되었다.

Calendar year strata에 맞게 조정한 후 평가하였을 때, 양성자펌프억제제의 사용은 위암 위험의 증가와 관련이 있었다(HR 1.34, 95% CI 1.14-1.57). 완전히 적용된 모델에서는 양성자펌프억제제의 사용이 히스타민 H2 수용체 길항제 사용과 비교하여 위암의 위험을 45% 증가시켰다(HR 1.45, 95% CI 1.06-1.98). 위암이 발생하는 데 필요한 숫자는 치료 시작 5년 후 2,121명, 10년 후 1,191명으로 평가되었다. 양성자펌프억제제 사용과 관련된 위암의 위험은 누적 사용 기간, 누적 용량, 치료를 시작한 이후 지난 시간에 따라 증가하였다.

해설: 저자들은 양성자펌프억제제와 위암의 관련성 여부를 확인하기 위해 대규모 코호트를 대상으로 약 5년 동안 추적한 연구를 진행하였다. 치료 적응증으로 인한 잠재적 혼란 변수를 줄이기 위해 히스타민 H2 수용체 길항제 투여군을 비교 대상으로 사용하였고 여러 민감도 분석을 통해 일관된 결과를 확인하여, 최종적으로 양성자펌프억제제 사용자가 히스타민 H2 수용체 길항제 사용자보다 위암의 위험이 45% 증가함을 보고하였다. 한편, 비슷한 시기에 Seo 등⁵은 2002년부터 2013년까지 한국의 국민건강보험공단 데이터베이스를 이용하여 양성자펌프억제제와 위암의 연관성에 대해 연구한 결과를 발표하였다. Seo 등⁵의 연구는 *H. pylori* 감염의 유병률이 높은 지역에서 이루어졌고, 양성자펌프억제제를 투여하지 않았던 환자들과도 비교하여 분석하였다는 차이점이 있었다. Propensity score 매칭을 통해 양성자펌프억제제 사용군, 비사용군을 각각 11,741명 분석한 결과, 30일 이상 양성자펌프억제제를 사용한 경우는 비사용군에 비해 위암 발생 위험이 2.37배 높았다(HR 2.37, 95% CI 1.56-3.68, $p=0.001$). *H. pylori* 제균 치료를 하였던 그룹만 분석하였을 때, 180일 이상 양성자펌프억제제를 사용한 경우가 비사용군에 비해 위암 발생 위험이 2.22배 높았다(HR 2.22, 95% CI 1.05-4.67, $p=0.036$). 하지만 같은 그룹에서 양성자펌프억제제군과 히스타민 H2 수용체 길항제군을 비교하였을 때 위암 발생률의 차이가 보이지 않아서 Abrahami 등⁴의 연구와는 다른 결과를 보였다(HR 1.6, 95% CI 0.53-5.30, $p=0.42$).

Zeng 등⁶은 Abrahami 등⁴의 연구와 Seo 등⁵의 연구가 포함된 총 3개의 코호트 연구들^{4,5,7}을 종합하여 양성자펌프억제제 사용군과 히스타민 H2 수용체 길항제 사용군 사이의 위암 위험도를 메타분석하였는데, 양성자펌프억제제의 사용이 위암의 위험을 높이지 않았다($RR=1.19$, 95% CI 0.88-1.62, $I^2=58.0\%$, $P_{heterogeneity}=0.092$).⁶ 한편, Seo 등의 연구 등이 포함된 총 7개의 코호트 연구들^{5,8-13}을 종합하여 양성자펌프억제제 사용군과 비사용군에 대해 메타분석을 시행한 결과 양성

자펌프억제제 사용군에서 위암의 발생 위험이 증가하였다($RR=1.99$, 95% CI 1.39-2.87, $I^2=62.2\%$, $P_{heterogeneity}=0.021$).⁷ 흥미로운 점은 아시아의 코호트에서는 양성자펌프억제제가 위암의 위험을 상당히 높였지만($RR=2.62$, 95% CI 1.95-3.53, $P_{heterogeneity}=0.747$), 유럽의 코호트에서는 그렇지 않았다는 것이다($RR=1.25$, 95% CI 0.92-1.68, $P_{heterogeneity}=0.835$). 이는 아시아의 코호트가 유럽의 코호트에 비해 *H. pylori* 감염률과 위암 발생률이 높기 때문으로 생각된다. 양성자펌프억제제의 사용 기간과 관련하여 분석하였을 때, 1년 이상 사용한 경우($RR=1.67$, 95% CI 1.17-2.36)와 비교하여 3년 이상 사용한 경우($RR=4.50$, 95% CI 1.66-12.25) 위암의 위험이 더 높았다.

양성자펌프억제제와 위암 사이의 관련성에 대해서는 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째, 양성자펌프억제제가 위의 산도를 낮춰서 G 세포에 의한 가스트린 분비를 자극하고 고가스트린혈증을 유발함으로써 증식증을 유도하여 위암 발생과 관련 있을 수 있다.^{2,14} 둘째, 장기간의 양성자펌프억제제 사용이 장내 세균총의 변화를 일으키고 다양성을 감소시켜 위암의 위험을 증가시키는 데 관여할 수 있다.¹⁵ 셋째, 논란의 여지가 있지만 양성자펌프억제제에 의한 만성적인 위산 분비 억제에 위축성 위염과 관련될 수 있고, 위암의 발생에 기여할 수 있다는 가설도 있다.^{16,17}

이번에 소개한 Abrahami 등⁴의 연구를 비롯한 최근의 연구들을 종합하면 양성자펌프억제제의 사용은 위암의 위험을 높일 수 있고, 오랜 기간 사용할수록 그 위험도는 증가할 가능성이 있을 것으로 보인다. 물론 위암의 절대적인 위험이 낮기 때문에 지나친 걱정 및 우려는 자제해야겠지만, 우리나라와 같이 위암의 유병률이 높은 지역에서는, 특히 양성자펌프억제제를 장기간 유지하는 환자들에 대해 지속 투여의 필요성에 대한 객관적인 평가가 정기적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
2. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:649-663.
3. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: the dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019;25:2058-2070.
4. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2022;71:16-24.
5. Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in

- Korea. *Gut* 2021;70:2066-2075.
6. Zeng R, Sha W, Wang J, et al. Evaluation of proton pump inhibitors and risks of gastric cancer. *Gut* 2021 Nov 26. [Epub ahead of print]
7. Shin GY, Park JM, Hong J, Cho YK, Yim HW, Choi MG. Use of proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1211-1219.
8. Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol* 2019;62:101585.
9. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67:28-35.
10. Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer* 2020;123:307-315.
11. Ng AK, Ng PY, Ip A, Cheung KS, Siu CW. Association between proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention and risk of gastric cancer. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000719.
12. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2018;67:1908-1910.
13. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009;100:1503-1507.
14. Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:201-208.
15. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Coburn LA. The role of the microbiome in gastrointestinal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:543-556.
16. Li Z, Wu C, Li L, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:222-228.
17. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu FB. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1898-1905.