

## 양성자 펌프 억제제 투여로 악화된 과증식 위용종 1예

김호태, 박종완, 엄석현, 곽태영, 황흥석, 김영성, 곽동협, 김정희<sup>1</sup>

곽병원 내과, <sup>1</sup>병리과

### A Case of Aggravated Hyperplastic Gastric Polyps after Treatment with Long-term Proton Pump Inhibitors

Ho Tae Kim, Jong Wan Park, Seok Hyeon Eom, Tae Yeung Kwak, Hong Suk Hwang, Yeung Sung Kim, Dong Hyup Kwak, Jung Hee Kim<sup>1</sup>

Departments of Internal Medicine, <sup>1</sup>Pathology, Kwak's Hospital, Daegu, Korea

Hyperplastic gastric polyps (HPPs) are the most common type of gastric polyps. They are assumed to be caused by chronic inflammation and regenerative proliferation, although this has not been clearly investigated yet. Many studies suggested the development of fundic gland polyps and carcinoid during long-term proton pump inhibitor (PPI) therapy, but the relationship between PPIs and HPPs is still unclear. We encountered a patient who showed aggravation of HPPs after long-term use of PPIs. A 58-year-old male patient with liver cirrhosis visited our hospital because of hematemesis. We started PPI medication after confirming esophageal variceal bleeding and duodenal ulcer with blood clot in its base via emergency endoscopy. He took PPIs for three years because of an intractable duodenal ulcer. There was a marked increase in the size of the pre-existing polyps and in the development of new polyps. We presumed that the PPIs caused the aggravation of the HPPs, so we stopped their administration. After five months, the HPPs shrank and the polyps were partially degraded. More prospective studies are needed to investigate the relationship between HPPs and PPIs.

**Key Words:** Hyperplastic gastric polyp, Proton pump inhibitor

## 서 론

과증식 위용종은 위 내 용종 중 가장 흔한 형태로 대개 무증상으로 내시경 시행 시 우연하게 발견되며, 0.6-2.1%에서 악성으로 전환되는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 이들의 발생 기전에 대해 현재까지 명확하게 규명된 것은 없으나, 만성 염증과 재생성 증식에 의해 발생하는 것으로 추정되고 있다.<sup>1,3</sup> 위용종 중에서 양성자 펌프 억제제와 위저산 용종과의

연관성은 여러 연구 결과를 통해 확립되어 있으나,<sup>4,5</sup> 양성자 펌프 억제제와 과증식 위용종의 연관 관계는 불확실하다. 저자들은 장기간의 양성자 펌프 억제제 투여 후 신생 및 크기가 증가된 과증식 위용종 환자에서 양성자 펌프 억제제 투여 중지 후 용종의 크기 호전 및 부분 소실 된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

58세 남자 환자가 토혈을 주소로 내원하였다. 만성 B형 간염으로 인한 간경변증으로 본원에서 경과 관찰 중이었으며, 가족력은 모친이 B형 간염 보유자였다. 내원 시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 98회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃였다. 신체검사상에서 결막은 창백하였으며 공막에 황달은 없었다. 흉

Received: June 17, 2013, Revised: July 3, 2013,  
Accepted: July 11, 2013

Corresponding Author: Ho Tae Kim, Department of Internal Medicine, Kwak's Hospital, 531, Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 700-734, Korea  
Tel: 82-53-605-3688, Fax: 82-53-605-3754  
E-mail: md02618@gmail.com

부 청진에서 심음 및 폐음 모두 정상이었으며, 복부는 팽만되어 있었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 5,430/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.3 mg/dL, 혈소판 104,000/mm<sup>3</sup>였으며, 혈청 생화학 검사에서 Na 142.6 mmol/L, K 4.4 mmol/L, Cl 104.2 mmol/L, 총 빌리루빈 0.71 mg/dL, 총단백 7.57 g/dL, 알부민 3.89 g/dL, AST 28 IU/L, ALT 19 IU/L, 알칼라인 포스파아제 105 IU/L, BUN 11.4 mg/dL, creatinine 1.0 mg/dL였으며, PT 12.6 sec, INR 1.29, aPTT 28 sec였다. 내원 당일 시행한 응급 상부위장관 내시경 검사에서 식도 원위부에서 식도정맥류 파열로 인한 활동성 출혈소견을 보여 내시경적 식도정맥류 결찰술을 시행하였고, 위 전정부에서는 소수의 작은 위용종이 확인되었으며, 점막의 위축성 변화는 없었다(Fig. 1). 십이지장에는 혈괴가 부착된 궤양이 발견되었다. 신속 요소분해효소 검사(Pronto Dry, Medical Instruments Corp., Herford, Germany)는 음성이었다. 이 때부터 매일 라베프라졸 10 mg을 투여하기 시작하였다. 추적 관찰 중 반복적인 식도 정맥류 출혈과 난치성 십이지장 궤양이 있어 약 3년간 지속적으로 양성자 펌프 억제제를 투여하였다.



**Fig. 1.** Initial endoscopic finding before taking proton pump inhibitor (PPI). There were several small polyps at antrum of stomach.



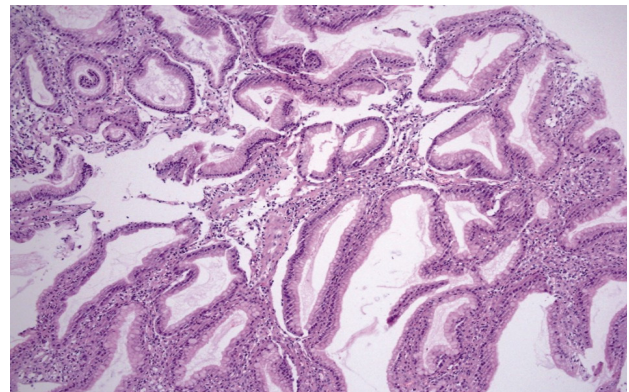
**Fig. 2.** Follow-up endoscopic finding after taking PPI for 3 years. There was marked increase in size and number of polyps at antrum.

이후 시행한 추적 위 내시경 검사에서 위에 다수의 위용종 신생 및 기존 용종의 크기 증가 소견이 확인되었으나, 점막의 위축성 변화는 없었다(Fig. 2). 조직 검사에서 과증식 위용종 소견을 보였다(Fig. 3). 이때 검사한 공복 혈청 가스트린 수치는 340 pg/mL였다. 저자들은 과증식 위용종의 악화 원인이 양성자 펌프 억제제 투여에 의한 것으로 의심하여 양성자 펌프 억제제 투여를 중단하였고, 5개월 후 시행한 추적 내시경 검사에서 용종 크기의 감소 및 부분 소실을 확인하였다(Fig. 4).

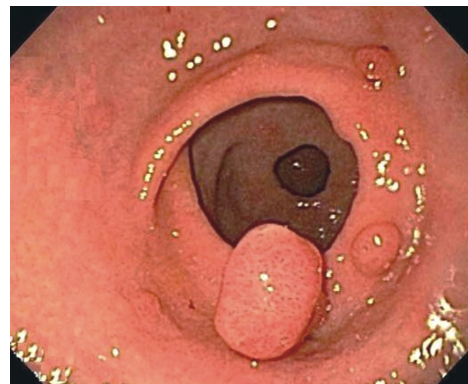
저자들은 이 증례를 장기간의 양성자 펌프 억제제 사용으로 인한 다발 과증식 위용종으로 진단하였으며, 이후 경과 관찰 중 간부전증과 식도 정맥류 출혈로 사망하였다.

### 고 찰

과증식 위용종은 위에서 발견되는 용종 중 가장 흔한 형태로 단독 또는 다발성으로 위 내 어디에서도 발견될 수 있으며,



**Fig. 3.** Microscopic finding. Hyperplastic polyps composed of elongated and dilated foveolae within an edematous and inflamed stroma (H&E stain, ×200).



**Fig. 4.** Endoscopic finding after cessation of PPI for 5 months. There was marked decrease in size and number of polyps at antrum.

주로 무경성으로 1 cm 이하이다. 남성에 비해 여성에서 조금 더 흔하며, 나이가 들수록 증가하는 경향이 있다. 과증식 위 용종은 조직학적으로 오목(foveola)이 늘어나고 길어져 있고, 꼬여 있고, 가지를 치며, 낭성으로 팽창되어 있는 것이 특징이다.<sup>1,3</sup> 과증식 용종의 치료 및 추적 관찰에 대해서 아직 명확하게 확립된 것은 없으나, 일반적으로 크기가 2 cm 이상인 경우에는 출혈 및 악성화의 가능성이 높아 용종 절제술을 시행하고, 크기가 2 cm 미만이면 증상이 없는 경우에는 악성화 가능성이 적어 주기적으로 추적 관찰하는 것을 권장하고 있다.<sup>6</sup> 과증식 위용종의 발생기전에 관하여도 현재까지 명확하게 규명된 연구는 없지만, 과증식 용종이 대부분 만성 염증과 재생성 증식을 동반하고 있어 자가면역성 위염, *H. pylori* 감염, 수술 후 잔존 위에서의 담즙 역류 등에 의해 위 점막의 염증이 발생하고, 이로 인한 점막 손상의 치유 과정에서 발생하는 과도한 재생성 증식과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>1,3</sup> 이와 관련하여 최근에는 *H. pylori* 양성인 과증식 위용종 환자에서 *H. pylori* 제균 후 과증식 용종이 소실되었다는 연구도 있다.<sup>7</sup>

최근 양성자 펌프 억제제가 소화성 궤양 및 역류성 식도염 등의 위산관련 질환에서 점막 치유와 더불어 증상 완화 효과가 입증되어 사용이 증가하면서 양성자 펌프억제제의 장기간 유지 요법에 따른 여러 가지 부작용의 가능성이 제기되고 있다.<sup>8,9</sup> 양성자 펌프 억제제를 복용하면 위산 분비를 감소시켜 위에서 가스트린 분비가 촉진되고, 혈청 가스트린의 증가는 이차적으로 엔테로크로마핀유사세포(enterochromaffin-like cell)의 성장을 자극하여 혈중 크로모그라닌(chromogranin)의 농도를 증가시킨다.<sup>8,10,11</sup> 이러한 변화로 인해 위에서 다양한 세포의 생리적 변화를 야기하여 위저선 용종, 유암종과 연관될 수 있다는 보고가 있다.<sup>8,10,12</sup> 이러한 부작용 중 위에서 발생하는 용종과 양성자 펌프 억제제와의 연관성에 대한 관심 역시 높아지고 있다. 1992년 Graham 등<sup>13</sup>이 1년 이상 오메프라졸을 사용한 환자들에서 발생한 위 내 용종을 발표하였다. 이후 양성자 펌프 억제제를 장기간 사용함으로써 위 내 용종의 발생에 대한 연구가 보고 되었다. 하지만 대부분의 연구에서 장기간 양성자 펌프 억제제 투여로 발생한 위용종 중에서 특히 위저선 용종의 발생에 대해 많이 보고되었고,<sup>4,5</sup> 또한 양성자 펌프 억제제 투여 중지 후 위저선 용종이 소실되었다는 보고가 있어,<sup>14</sup> 양성자 펌프 억제제와 위저선 용종의 발생 가능성 및 위험성의 증가에 대해서는 어느 정도 입증된 상태이다.

한편, 양성자 펌프 억제제의 장기간 사용에 따른 과증식

위용종과의 연관성에 대해서는 일부에서만 보고되고 있다. 1998년 Choudhry 등<sup>5</sup>에 의한 후향적 연구에서 평균 32.5 개월 간 양성자 펌프 억제제를 사용한 231명의 환자 중 17명의 환자에서 위용종이 신생되었으며, 그 중 4명이 과증식 용종이었고, 2002년 Dinesh 등<sup>15</sup>은 어린이 환자 31명을 대상으로 오메프라졸을 평균 58개월 사용 후 2명에서 과증식 용종 발생을 보고하였다. 최근에는 Michio 등<sup>4</sup>이 191명의 환자를 대상으로 라베프라졸을 투여 후 용종 발생에 대한 전향적 연구에서 17명의 환자에서 과증식 용종이 신생되었다고 보고하면서 *H. pylori* 감염과 고가스트린혈증과의 관련성을 제기하였다. 하지만 국내에서는 장기간의 양성자 펌프 억제제 사용 후 과증식 용종 발생에 대한 보고는 아직까지 없다.

저자들은 위 증례를 통해 *H. pylori* 감염 없이 반복적인 십이지장 궤양 치료를 위해 3년 간 지속적으로 양성자 펌프 억제제 투여 후 과증식 위용종의 신생 및 악화된 환자에서 양성자 펌프 억제제 투여 중지 후 저절로 과증식 위용종의 부분 소실과 호전을 경험하였다. 그러므로 과증식 위용종이 발견된 환자에서 장기간의 양성자 펌프 억제제를 투여하여 악화된 경우에는 약물 투여 중지를 고려해 보는 것도 하나의 방법일 수 있겠다. 이와 더불어 향후 양성자 펌프 억제제와 과증식 위용종의 인과 관계 규명에 대한 전향적인 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Jain R, Chetty R. Gastric hyperplastic polyps: a review. Dig Dis Sci 2009;54:1839-46.
2. Kang HM, Oh TH, Seo JY, Joen TJ, Seo DD, Shin WC, et al. Clinical factors predicting for neoplastic transformation of gastric hyperplastic polyps. Korean J Gastroenterol 2011; 58:184-9. Korean.
3. Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. Am J Surg Pathol 2001;25: 500-7.
4. Hongo M, Fujimoto K, Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. J Gastroenterol 2010;45:618-24.
5. Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. Am J Clin Pathol 1998;110:615-21.
6. Lee SH, Jeon SW, Oh JT, Cho HJ, Jung MK, Bae JH, et al. A case of poorly differentiated adenocarcinoma arising from gastric hyperplastic polyp. Korean J Med 2009;77(Suppl 2): S278-81. Korean.

7. Ji F, Wang ZW, Ning JW, Wang QY, Chen JY, Li YM. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1770-3.
8. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 1):55-63.
9. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-30.
10. Kim BW, Lee BI, Kim HK, Cho YS, Chae HS, Lee HK, et al. Influence of long-term gastric acid suppression therapy on the expression of serum gastrin, chromogranin A, and ghrelin. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:84-9. Korean.
11. Park HJ, Kim HS. Effects of proton pump inhibitors on atrophic gastritis and gastric cancer: safe perspective. *Korean J Med* 2011;81:1-5. Korean.
12. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:624-31.
13. Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy with omeprazole. *Med J Aust* 1992;157:287-8.
14. Kim JS, Chae HS, Kim HK, Cho YS, Park YW, Son HS, et al. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:305-8. Korean.
15. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:658-62.