



<https://www.helicjournal.org>

Received November 29, 2024

Revised January 5, 2025

Accepted February 8, 2025

Corresponding author

Su Bee Park, MD, PhD
Department of Internal Medicine,
Kyung Hee University Hospital
at Gangdong, College of Medicine,
Kyung Hee University, 892 Dongnam-ro,
Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea
E-mail: endobee90@gmail.com

Availability of Data and Material

Data sharing not applicable to this article
as no datasets were generated or analyzed
during the study.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of
interest.

Funding Statement

None

Acknowledgements

None

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<https://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.

Etiology and Therapeutic Strategies for Refractory Peptic Ulcers: A Comprehensive Review

Su Bee Park

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong,
College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

난치성 궤양의 원인 and 치료

박수비

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 소화기내과

The leading causes of refractory peptic ulcers are *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Additionally, insufficient treatment for the suppression of gastric acid, smoking, alcohol consumption, and concomitant diseases can hinder recovery. Treatment includes the eradication of *H. pylori*, discontinuation of the causative agent, and appropriate suppression of gastric acid. Even after improvement of symptoms, sufficient proton pump inhibitor maintenance is necessary for 8 to 12 weeks. To increase the success rate of *H. pylori* eradication, it is essential to accurately determine the initial infection and for patients where treatment has failed due to antibiotic resistance, the success rate of treatment can be increased through sensitivity testing. Sometimes, evaluation for rare causes, such as Zollinger–Ellison syndrome, may be necessary, and follow-up gastroscopy must be performed to exclude the possibility of malignancy.

Keywords Peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Treatment failure.

서 론

난치성 소화성 궤양은 일반적으로 8주에서 12주의 표준 치료에도 불구하고 궤양이 완전히 치유되지 않는 경우를 의미한다. 소화성 궤양의 주요 원인은 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 감염과 비스테로이드 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 사용이며 NSAIDs를 지속적으로 투약하는 경우가 아니라면 위산 억제제를 통해 90% 이상의 소화성 궤양의 회복을 이룰 수 있다.¹ 그러나 이러한 원인을 제거하고 적절한 치료를 시행하더라도 일부 환자에서는 궤양이 치유되지 않거나 재발하는 경향을 보이며, 이는 전체 궤양 환자의 약 5%–10%를 차지한다.² 난치성 소화

성 궤양은 재발성 출혈이나 천공, 협착과 같은 합병증을 동반할 수 있어 주요 원인을 파악하여 제거하려는 노력이 필요하며 악성 종양의 가능성을 배제하기 위한 여러 번의 조직검사 및 적절한 기간의 추적 관찰이 요구된다. 본 종설에서는 난치성 소화성 궤양의 주요 원인과 적절한 치료법에 대해 종합적으로 논의하고자 한다.

본 론

난치성 소화성 궤양의 원인

난치성 소화성 궤양의 효과적인 치료를 위해서는 궤양 치유 과정에 영향을 미칠 수 있는 다양한 원인과 위험 요인을

체계적으로 평가하고 분석하는 것이 가장 중요하다. 원인 인자는 크게 *H. pylori*, 유발 약물, 점막 보호 기전의 약화, 위산의 조절 및 기타 원인으로 분류할 수 있다(Table 1).

H. pylori

난치성 소화성 궤양의 가장 주요한 원인은 *H. pylori* 감염과 NSAIDs의 사용이다.^{1,3,4} *H. pylori*의 경우 제균 치료의 성공은 위궤양의 빠른 치유를 돕고 재발의 위험도를 낮추지만 제균 치료에 실패할 시에는 난치성 궤양의 원인이 될 수 있다. 감염 여부가 위음성인 경우, 항생제 내성이 있는 경우 제균 치료에 실패할 수 있다. 진단 시 정확도를 올리기 위하여 전정부와 체부를 포함하여 가능한 많은 부위에서 조직을 채취하면 진단의 정확도를 올릴 수 있으나 출혈 위험 등으로 조직검사를 충분히 하기 어려운 경우 요소호기검사나 혈청 검사 등의 비침습적 방법을 통해 *H. pylori* 감염 상태를 판단해 볼 수 있다. 항생제 내성의 경우 특히 clarithromycin 내성이 문제가 되며 국내 clarithromycin의 내성률은 30%까지 보고되고 있으며 전 세계적으로도 항생제 내성과 관련한 제균 치료 실패에서 주요한 원인으로 알려져 있다.⁵ 2017년 Maastricht V/Florence 가이드라인에 따르면 배양 검사를 근간으로 하

여 약제를 선택하도록 하고 있으며 clarithromycin 내성률이 15% 이상으로 높은 지역에서는 bismuth 사제요법이나 동시 치료법을 선택할 것을 추천하고 있는데 우리 나라의 높은 clarithromycin 내성률을 참고하였을 때 항생제 감수성 결과를 토대로한 치료 계획을 수립함으로써 제균 성공률을 높이려는 노력이 필요하다.⁶ 환자의 복약 순응도가 좋지 않은 경우에도 치료 실패에 이를 수 있어 적절한 복용이 이루어졌는지 확인하는 것 또한 중요하다.

약물 유발 요인

약물 또한 난치성 궤양의 원인이 될 수 있으며 특히 NSAIDs의 사용은 *H. pylori* 감염과 함께 난치성 궤양의 가장 주요한 원인 중의 하나이다. NSAIDs는 prostaglandin의 생성을 억제하여 위점막의 방어 기전을 약화시켜 점막을 손상시키고 궤양 형성을 초래한다.⁷ 장기간 NSAIDs를 복용하는 환자에서 난치성 궤양은 흔히 발생하며 고령 및 병용 약물이 많은 환자에서 그 위험도는 더욱 증가한다.⁸ NSAIDs 외에도 소화성 궤양을 유발할 수 있는 약물로서 glucocorticoid, alendronate, olmesartan 등이 알려져 있으며,^{9,10} 한국의 경우 드물긴 하지만 마약류 중 코카인의 경우 강력한 혈관수축 효과가 있어 남용 시 소화성 궤양이 발생할 수 있어 의심이 된다면 더욱 철저한 약물력의 확인이 요구된다.

Table 1. Etiologies of refractory peptic ulcer

Etiologies
<i>Helicobacter pylori</i>
Major cause
Failure of eradication therapy
False negatives in diagnosis and treatment
Clarithromycin resistance
Drug
NSAIDs - a major cause alongside <i>H. pylori</i> infection
Others - glucocorticoids, alendronate, olmesartan, cocaine abuse
Mucosal defense impairment
Smoking
Alcohol
Concomitant disease - impaired liver or kidney function and critical care setting
Acid secretion regulation
Patient compliance
Histamine 2 receptor antagonist tolerance
Cytochrome P450 genetic polymorphism
Zollinger-Ellison syndrome, idiopathic gastric acid hypersecretion, primary hyperparathyroidism
Other causes
Ulcer characteristics - size and fibrosis
Cancer, Crohn's disease, tuberculosis, syphilis, eosinophilic gastroenteritis, etc.
NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

점막 보호 기전 약화 요인

흡연과 음주력 역시 주요한 회복 저해요인으로 흡연의 경우 위점막 혈류를 감소시키고 점액 분비를 억제하여 점막의 방어력을 약화시키고 음주는 위산 분비를 자극하여 궤양 치유를 지연시킨다.¹¹ 이러한 생활습관 요인은 환자의 약물 반응성을 저하시키며 난치성 궤양의 지속적인 위험요소로 작용할 수 있다.¹² 간기능이나 신기능의 저하가 동반되었거나 중환자실에서 집중 치료를 받는 환자의 경우 소화성 궤양의 점막 회복이 저해되므로 동반 질환에 대한 고려 또한 필요하다.¹³

위산 분비 조절과 관련된 요인

위산 억제 치료가 충분하지 않은 경우 난치성 궤양의 원인이 될 수 있으며 단순히 위산 억제 치료에 대한 순응도 좋지 않은 경우 외에도 위산 억제제 자체에 대한 내성과 체내의 빠른 대사가 영향을 줄 수 있다. Histamine 2 receptor antagonist (H2RA)의 경우 장기 사용 시 내성이 생기는 것으로 알려져 있으며 이는 치료 반응성이 낮은 소화성 궤양의 원인 일 수 있다.¹⁴ 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 경우에는 내성이 발생하지 않는 것으로 알려져 있지만 cytochrome P450 (CYP450)의 빠른 대사와 관련하여 유

전적 다형성이 있는 환자의 경우 PPI 불응성을 보일 수 있으며 이러한 경우에는 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제(potassium-competitive acid blockers, P-CAB)로의 전환을 고려해 볼 수 있다.¹⁵

드물지만 위산이 매우 과다하게 분비되는 졸링거 엘리스 증후군(Zollinger-Ellison syndrome, ZES)에서 난치성 소화성 궤양이 발생할 수 있다.¹⁶ 가스트린 분비 중량으로 인해 공복 혈청 가스트린 농도가 1000 pg/mL 이상이거나 기저 위산 분비(basal acid output)가 15 mEq/hr 이상인 경우 ZES를 시사한다.

그 외, 일부 환자군에서 유전적으로 기저 산 분비량 자체가 많은 특발성 산 과다 분비가 보고 되고 있으며 기저 가스트린의 수치가 정상범위이면서 세크레틴 자극 검사가 음성인 환자에서 기저 산 분비가 10 mEq/hr 이상인 경우로 정의된다.¹⁷ 하지만 이러한 경우도 고용량의 위산 억제 치료에 대부분 양호한 치료 경과를 보이는 것으로 알려져 있다. 내분비내과적 원인으로서는 부갑상선 기능 항진증에서 동반된 고칼슘혈증에 의해서도 위산 과다가 발생할 수 있다.¹⁸

기타 원인

상기 원인 외 소화성 궤양의 회복을 지연시키는 원인으로 궤양 자체의 특성이 있다. 강한 염증 반응과 점막의 혈류 감소는 혈관의 신생을 저해하고 점막 회복을 느리게 한다.¹⁹ 이러한 현상은 궤양의 크기가 클수록 강화되며 큰 궤양에서 자주 관찰되는 섬유화 또한 점막 회복에 영향을 줄 수 있다.²⁰ 위산 억제 치료 시 회복의 속도는 개인차가 커 일반화하기 어려우나 3 cm 이상의 위궤양과 2 cm 이상의 십이지장 궤양은 거대 궤양으로 분류되며 일부는 점막하층 이상으로 확장되어 흉터 조직 형성이 완료되기까지 오랜 시간이 필요해 난치성 궤양의 진단 기준에 부합하는 경우가 많다.²¹

그 외 가능한 드문 원인으로서 크론병이 있으며 결핵, 매독, 호산구성 위장염, 거대세포바이러스 등의 다양한 감염성 질환이 난치성 소화성 궤양의 원인일 수 있어²² 조직 생검을 포함하여 각 질환에 따른 특이적 혈청검사나 영상 검사 등을 활용한 종합적 판단이 필요할 수 있다.

난치성 소화성 궤양의 치료

위험 요인의 교정

난치성 소화성 궤양의 치료를 위해서는 가장 먼저 원인 및 위험 요인에 대한 정확한 평가가 필요하다. 환자 요인으로서 치료 순응도와 약물력을 확인해야 하며 음주, 흡연과 같은 나쁜 생활 습관에 대한 교정 및 동반질환에 대한 파악이 필

요하다. 충분한 병력 청취 후 위내시경을 시행하여 육안 소견에 대한 평가와 생검 결과를 확인한 이후에도 병인에 대한 정확한 파악이 어려운 환자의 경우 공복 혈청 가스트린이나 혈청 칼슘 수치 등을 확인하여 다른 기저 병인을 배제해 볼 수 있다.

난치성 궤양 환자에서 *H. pylori*의 제균은 궤양 호전에 도움이 된다.¹ *H. pylori* 감염 여부의 정확한 판단이 중요하며 의료기관의 상황에 맞추어 서로 다른 두 가지 이상의 검사를 시행하여 감염 유무에 대한 판정의 정확도를 올리는 것이 좋다.²³ 침습적 검사로서 rapid urease test, 조직 생검 후 Giemsa 등의 염색, 배양 검사와 polymerase chain reaction (PCR)이 있으며 비침습적 검사로는 요소호기검사, 혈청 항체 검사, 대변 항원 검사를 고려할 수 있다. 이 중 요소호기검사는 민감도와 특이도가 95% 이상으로 높아, 비침습적 검사 중 가장 신뢰도가 높은 검사법으로 평가된다. 또한, PCR 검사는 조직 검체를 이용한 침습적 검사 중 가장 높은 민감도와 특이도를 보이며, 항생제 내성 유전자 검출이 가능하다는 장점이 있다.

제균 치료 후에는 반드시 제균의 성공 여부를 확인해야 하며 결과 판정 시 최근의 항생제나 PPI의 복용력을 확인하여 위음성의 가능성을 최대한 배제해야 한다. 관련하여 40%까지 위음성을 보일 수 있어 가이드라인에서는 제균 성공 여부 판정 전에 PPI는 2주 중단, 항생제의 경우 4주 중단하여 검사의 정확도를 높일 것을 권장하고 있다.²³ 항생제 내성에 의한 치료 실패가 추정되는 경우에는 구제요법을 시행하거나 배양 검사를 통해 감수성에 맞는 맞춤 치료를 하는 것이 권장되나,²³ 배양 검사의 경우 상급 의료 기관에서 가능한 경우가 많아 실제 임상에서 모두 적용하기는 한계가 있다. 최근에는 간소화된 내성 확인 방법으로 clarithromycin 내성의 주요 원인인 23S rRNA 유전자에서의 점 돌연변이 A2142G와 A2143G를 real-time PCR 방법으로 확인하는 검사법이 일부 의료 현장에서 도입되어 배양 검사 없이도 치료 시작부터 clarithromycin 내성 유무를 확인함으로써 제균율을 향상시킬 수 있다.²⁴

NSAIDs의 경우에는 중단할 수 있다면 중단하는 것이 좋겠으나 환자에 따라 중단이 어려운 경우에는 PPI를 병행하면서 cyclooxygenase-2 (COX-2) 저해제로 약제를 변경하는 것이 도움이 될 수 있다. 하지만 COX-2 저해제의 사용도 위점막 손상을 완전히 배제할 수는 없어 고용량 또는 장기 사용 시에는 위점막 손상을 일으킬 수 있다.⁷

위산 억제 치료

위산 억제 치료제는 H2RA보다 PPI를 권고하며 증상이 호전된 이후에도 8주에서 12주 가량 충분한 위산 억제 치료

를 하는 것이 좋다.²² 난치성 소화성 궤양의 위험인자는 재발성 소화성 궤양의 위험인자와 상당 부분 중복되며, 일반적인 소화성 궤양 환자 중 5%~30%는 위산 억제제를 감량하거나 중단하면 1년 이내에 재발을 경험하는 것으로 보고되고 있다.¹ 기존에 H2RA를 투약하던 환자에서 치료 반응이 없는 경우에도 PPI로 약제를 변경하여 투약할 것이 권장된다. 새로운 위산 억제 치료제인 P-CAB의 경우 PPI와 대등한 약효를 보이는 것으로 여러 연구에서 보고되고 있으며 CYP450의 빠른 대사를 가지는 환자에서는 PPI보다 우수한 효과를 보이는 것으로 알려져 있어 PPI에 치료반응이 없는 환자에서는 P-CAB을 고려할 수 있다.²⁵ 초치료로 P-CAB을 사용하는 것에 대해서는 아직 근거가 많지 않으나 강력한 위산 분비 억제 효과와 속효성, 지속성을 보여 임상에서 난치성 소화성 궤양의 치료 전략 수립 시 P-CAB 또한 유용한 선택지가 될 것으로 판단된다. 난치성 소화성 궤양은 재발성 출혈이나 천공, 협착과 같은 합병증을 동반할 수 있으므로 약물 치료 외에도 내시경적 지혈술이나 풍선 확장술 및 스텐트 삽입술 등이 필요할 수 있다. 이러한 내과적 치료에 반응이 없는 경우에는 수술적 치료를 고려할 수 있으나 현재 원인 인자들이 상당 부분 파악되어 있으며 위산 억제 약제들의 개발로 과거에 비해 수술적 치료가 필요한 경우는 많지 않다. 수술적 치료로는 천공, 출혈, 폐색 등의 합병증이 동반될 시 단순 봉합, 유문 성형술 또는 위절제술 등을 고려할 수 있으며 위산 분비를 조절하기 위해 미주신경절단(vagotomy)을 병행할 수 있다. 미주신경절단 시 위산 분비가 감소하면서 보상적으로 가스트린 분비량이 증가하여 고가스트린혈증이 나타날 수 있다.

난치성 소화성 궤양의 추적관찰

난치성 소화성 궤양 환자에서 악성 질환의 가능성을 배제하는 것은 중요하며 위내시경을 통한 추적관찰이 필요하다. 일반적으로 8주에서 12주의 PPI 치료 이후 위내시경을 반드시 시행하여 점막의 회복 정도를 확인하고 불규칙한 경계나 중앙부 함몰, 가장자리의 융기성 변화 등 악성을 시사하는 육안 소견 유무를 면밀히 관찰해야 한다. 반복적 생검을 통해 이형성이나 악성 세포 유무를 확인해야 하며 조직을 얻을 때에는 궤양의 변연부와 기저부에서 충분한 수의 검체를 확보하는 것이 좋다. 진단이 불확실한 경우, 필요시 위내시경을 반복 시행하여 진단의 정확성을 향상시키기 위한 노력이 요구된다.

위내시경 추적 기간은 연구마다 조금씩 차이가 있지만 일반적으로 초기 진단 시점부터 표준 PPI 치료 시작 후 8주 전후로 내시경을 권고하고 있으며 치료 8주 시점에 부분 치유 혹은 재발 소견이 있을 경우에는 4주간 치료를 연장한 뒤 12주

차에 재검사를 시행해 볼 수 있다. 12주 이내에 궤양이 완전히 치유되지 않거나 불규칙 변연 등의 점막 이상 소견이 확인될 경우 American College of Gastroenterology guideline에서는 다시 내시경 검사를 권하며 조직 검사를 통해 추가 원인에 대한 평가 및 치료 전략을 변경하라고 명시하고 있으나 구체적인 추적 시기에 대한 언급은 없으며 임상적인 판단이 필요하다.²⁶ 재발을 반복하거나 NSAIDs 등의 궤양 유발 인자가 교정되지 않은 경우 6개월 또는 1년 단위의 추적 내시경을 고려할 수 있으나 장기적인 추적 내시경의 주기는 환자 요인과 내시경 소견, 병리 결과에 따른 개별화가 필요한 부분이다.

드문 원인 인자의 치료

*H. pylori*의 감염이나 NSAIDs 복용력과 같은 흔한 원인의 가능성이 배제된 이후에는 ZES 감별을 위해 공복 혈청 가스 트린 수치를 측정해 볼 수 있다. ZES의 치료는 수술적 절제가 우선이며 산 과다 분비에 대해서는 기저 산 분비량 10 mEq/hr 이하를 목표로 충분한 PPI 투약이 필요하며 중앙 성장 억제를 위해 소마토스타틴 유사체를 사용해 볼 수 있다.²⁷ 가스 트린 수치를 해석할 때 PPI와 P-CAB 복용력이 있는 경우에는 주의를 요한다. 위산 억제제를 장기간 투여할 경우, 위 내 pH 상승으로 G-cell의 음성 피드백이 감소하여 혈중 가스 트린 농도가 상승하는 것으로 알려져 있다.²⁸ 정상적인 가스 트린 수치는 100 pg/mL 미만이지만 PPI 복용 시에는 100 pg/mL에서 400 pg/mL까지 증가하는 양상이 흔히 관찰된다. P-CAB은 PPI보다 상대적으로 더 큰 폭의 가스 트린 증가를 유발한다고 보고되었다.²⁹ 이는 생리학적 보상현상으로, 임상 증상이 없는 경우에는 가스 트린 수치에 대한 별도의 추적관찰이 필요하지 않으며 1~2주간 위산 억제제 복용을 중단하면 가스 트린은 정상 범위로 회복된다.²⁸ PPI나 P-CAB 복용 이력이 있더라도 가스 트린 농도가 정상치의 10배 이상으로 과도하게 상승한다면 ZES에 대한 감별이 필수적이다. 이 경우에는 약물에 의한 영향을 배제하기 위해 위산 억제제를 중단한 뒤 기저 가스 트린 수치를 확인해야 하며 세크레틴 자극 검사 등 추가적 기능 검사를 시행할 때에도 중단을 권고한다.²⁸ 환자의 증상이 심하여 PPI나 P-CAB 중단이 어려운 경우에는 H2RA로 단기간 대체할 수 있으나, 이 역시 검사치에 일부 영향을 줄 가능성이 있음을 고려해야 한다.³⁰ 혈중 가스 트린 농도가 400 pg/mL 이상으로 중등도 증가한 경우, 이는 저염산증(hypochlorhydria)이 동반된 위축성 위염에서도 음성 피드백 메커니즘에 의해 관찰될 수 있는 정도의 수치로 ZES의 진단을 더욱 복잡하게 만들 수 있다. 이처럼 중등도의 가스 트린 증가에도 불구하고 ZES가 의심되는 경우에는 위산 분비 정도에 대한 확인이 필요하며 세크레틴 자극 검사가

도움이 될 수 있다.³¹ 내시경 육안 소견상에서도 위축성 위염과 구별되는 특징으로 위벽의 비대가 동반되거나 다발성 십이지장 궤양이 관찰되는 경우 ZES를 의심해 볼 수 있다.

미주신경절단술을 시행 받은 환자에서 위산 분비 감소에 대한 생리적 보상으로 가스트린 분비가 증가할 수 있다. 수술 이후에도 궤양이 지속되거나 재발하는 경우에는 미주신경절단이 완전하게 이루어지지 않았을 가능성을 고려해야 하며 가스트린 수치가 과도하게 증가한 경우 ZES에 대한 확인이 필요하다. 미주신경절단과 함께 위절제술이 시행된 경우 동반된 담즙의 역류가 위점막의 손상에 영향을 줄 수 있으며 특히 Billroth II 위절제술을 시행한 경우 담즙 역류가 심하게 나타날 수 있다.

난치성 궤양 환자의 경우 장기적인 위산 억제 치료로 인해 고가스트린혈증 상태가 되므로 약물을 갑작스럽게 중단하면 일시적으로 위산 분비가 과도하게 증가하는 반동과다위산분비(rebound acid hypersecretion) 현상이 나타날 수 있다. 따라서 약물은 점진적으로 감량해야 하며 중단 이후 증상을 면밀히 관찰하는 등의 임상적 주의가 요구된다.

부갑상선 기능 항진증에서도 동반된 고칼슘혈증에 의해 가스트린 분비가 증가되어 과다한 위산 분비에 의해 난치성 소화성 궤양이 발생할 수 있으며 해당 경우에는 부갑상선 기능 항진증 자체에 대한 내분비내과적 치료가 우선된다.¹⁸

크론병이나 결핵, 매독, 거대세포바이러스 등의 드문 감염성 질환의 가능성까지 배제된 이후에도 궤양이 치료되지 않을 때는 최대 24개월까지도 지속적인 위산 억제 치료가 필요하며 원인 인자 교정이 불가능할 경우에는 위산 억제제를 지속적으로 유지해야한다.³²

결론

난치성 소화성 궤양의 관리는 주요 위험 요인을 체계적으로 분석하고, 이를 개별적으로 평가 및 교정하는 것이 치료 성공의 핵심이다. *H. pylori* 감염과 NSAIDs 사용과 같은 가장 흔한 원인 외 ZES와 같은 다른 드문 원인들에 대한 고려가 필요할 수 있으며 가장 기본이 되는 치료는 PPI이며 P-CAB 역시 고려 가능한 선택지이다. 충분한 위산 억제 치료 기간을 유지하고 추적 내시경을 통해 병변 회복 여부를 반드시 확인해야 하며 생검을 통해 악성 및 드문 감염성 질환의 가능성을 배제하려는 노력이 필요하다.

ORCID iD

Su Bee Park

<https://orcid.org/0000-0002-4638-413X>

REFERENCES

- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-1252.
- Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1409-1415.
- Hirschowitz BI, Lanas A. Intractable upper gastrointestinal ulceration due to aspirin in patients who have undergone surgery for peptic ulcer. *Gastroenterology* 1998;114:883-892.
- Hirschowitz BI, Lanas A. Atypical and aggressive upper gastrointestinal ulceration associated with aspirin abuse. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:523-528.
- Jung K, Jee SR, Lee MW, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rates between 7 and 14 days of tailored therapy according to clarithromycin resistance test: a randomized, multicenter, non-inferiority study. *Helicobacter* 2024;29:e13084.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
- Wu XC, Richards NT, Michael J, Johns E. Relative roles of nitric oxide and cyclo-oxygenase and lipoxygenase products of arachidonic acid in the contractile responses of rat renal arcuate arteries. *Br J Pharmacol* 1994;112:369-376.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.
- Tseng CL, Chen YT, Huang CJ, et al. Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based case-crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:599-606.
- Moriya K, Kojima K, Kawatani H, Noguchi R, Yoshiji H. A rare case of refractory and severe duodenal ulcers associated with olmesartan. *Gastrointest Endosc* 2021;94:657-658.
- Shi M, Ahmedin N, Zong X, Tica S, Bishehsari F, Cao Y. IDDF2023-ABS-0254 Alcohol consumption without meals and risk of gastrointestinal cancers. *Gut* 2023;72(Suppl 1):A217-A218.
- Chang FY, Lai KH, Lee SD. Effects of cigarette smoking on healing and remission of duodenal ulcer. *Curr Ther Res Clin Exp* 1993;54:313-319.
- Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, et al. Recurrence of peptic ulcer in uraemic and non-uraemic patients after *Helicobacter pylori* eradication: a 2-year study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:925-933.
- Shim YK, Kim N. The effect of H2 receptor antagonist in acid inhibition and its clinical efficacy. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:4-12.
- Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI, Saber-Ayad M. From genes to drugs: CYP2C19 and pharmacogenetics in clinical practice. *Front Pharmacol* 2024;15:1326776.
- Annibale B, De Magistris L, Corleto V, et al. Zollinger-Ellison syndrome and antral G-cell hyperfunction in patients with resistant duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:87-93.
- Lewis JH. Idiopathic gastric acid hypersecretion: treatment implications for refractory acid/peptic disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5(Suppl 1):15-24.
- Gasparoni P, Caroli A, Sardeo G, Maschio S, Lo Giudice C, Fioretti D. [Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer]. *Minerva Med* 1989;80:1327-1330. Italian
- Shih SC, Tseng KW, Lin SC, et al. Expression patterns of transforming growth factor-beta and its receptors in gastric mucosa of patients with refractory gastric ulcer. *World J Gastroenterol* 2005;11:136-141.
- Reynolds JC, Schoen RE, Maislin G, Zangari GG. Risk factors for delayed healing of duodenal ulcers treated with famotidine and ranitidine. *Am J Gastroenterol* 1994;89:571-580.
- Raju GS, Bardhan KD, Royston C, Beresford J. Giant gastric ulcer: its

- natural history and outcome in the H2RA era. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3478-3486.
22. Kim HU. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clin Endosc* 2015;48:285-290.
 23. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. *Korean J Intern Med* 2021;36:807-838.
 24. Pittie G, Laurent T, Radermacher J, Herens S, Boeras A, Ho G. Detection by real-time PCR of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance compared to histology on gastric biopsies. *Microorganisms* 2024;12:2192.
 25. Miwa H, Uedo N, Watari J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:240-252.
 26. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
 27. Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:169-175.
 28. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
 29. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:719-730.
 30. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-978.
 31. Guzzo JL, Duncan M, Bass BL, Bochicchio GV, Napolitano LM. Severe and refractory peptic ulcer disease: the diagnostic dilemma: case report and comprehensive review. *Dig Dis Sci* 2005;50:1999-2008.
 32. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:617-629.