

소화제의 적응증

Use of Digestive Enzyme Preparations

김 경 환

연세의대 약리학 교실

서울 서대문구 신촌동 134

Kyung Hwan Kim, M.D.

Department of Pharmacology

Yonsei University College of Medicine

E-mail : hwan444@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

The digestive enzyme preparations are one of the most widely used drugs in Korea. However, it is rather misused or abused. Pancreatic enzyme supplement is only indicated for pancreatic insufficiency, such as cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatectomized patients.

Pancreatic insufficiency causes malabsorption, most commonly manifested by steatorrhea. However, malabsorption symptoms are not apparent until the pancreas secretes less than 5% of its maximal secretory capacity, Which means that the use of enzyme preparations are very limited and should be prescribed after careful functional study of the pancreas.

In Korea, however, digestive enzyme preparations are OTC drugs and furthermore, laymen's organizations insist that the digestive enzymes be sold freely in supermarkets. The concept about the use of digestive enzymes should be changed, and their proper use by physicians as well as laymen must be emphasized.

Keywords : Digestant; Digestive enzymes; Pancreatic insufficiency; Malabsorption; Dysepsia

핵심용어 : 소화제; 소화효소; 췌장분비부전; 흡수장애; 소화불량

서론

소화제는 소화효소와 기타 소화기능에 보조작용을 하는 성분을 함유하고 있다.

미국 FDA가 인정하는 소화효소제제의 임상적응증은 낭포성 섬유증, 만성 췌장염 등 췌장분비부전과 췌장절제 수술 후 그리고 중양으로 인한 췌관폐색 등이며, 우리나라에서는 과식, 식체, 소화촉진이 추가되어 있다. 이러한 임상적응증으로 볼 때 소화제를 투여할 환자, 즉 소화효소 보충요법을 받을 환자의 수는 많지 않다. 이에 따라 미국이나 대부분 외국에서는 소화제가 처방약(전문약)으로 분류되어 있다.

소화효소제를 투여받아야 하는 낭포성 섬유증, 만성 췌장염 등 췌장분비부전증 환자는 유병률 기준으로 서구인에서도 0.05% 정도이다(아래 참조). 우리나라에서는 특히 낭포성 섬유증 환자가 없다고 할 수 있으므로 당연히 소화제 투여 적응증 환자의 수는 적을 수 밖에 없다. 그러나 우리나라의 소화제 사용량은 보험급여 청구액으로 볼 때 2000년에 약 1,200억원에 달하며 이는 전체 약제급여 총액 약 4조원에 비해 볼 때 3%에 달한다(비공식 통계). 더구나 소화제가 처방약이 아닌 일반약으로 분류되어 있어 환자들이 약국에서 자유롭게 사서 복용하고

있음을 감안하면 사용량이 이보다 훨씬 많다는 것은 쉽게 미루어 짐작할 수 있다.

그렇다면 소화제를 필요로 하는 사람, 즉 만성 췌장염 등 췌장분비부전 환자가 우리나라에 그렇게 많다는 것일까? 이에 대해 모든 사람은 '아니다' 라고 할 것이다. 바꾸어 말하면 우리나라에서 의사, 약사, 국민 모두가 소화제를 오용 또는 남용하고 있다는 것이 틀림없다(약리학적으 오용은 적응증이 아닌 질환에 약물을 투여하는 것이고, 남용은 치료목적 이외(예: morphine같은 진통제를 쾌감 목적으로 사용)로 약물을 투여하는 것으로 정의함). 실제 소화제는 거의 모든 처방에 기본적으로 들어가고 있을 정도이다. 이는 상당수가 소화제를 각종 약물로 인한 소화관 손상을 막아줄 것이라는 생각에서 제산제 내지 위점막 보호제로서 사용하고 있다는 것이다. 그러나 소화효소제는 제산작용도 없고 위점막 보호작용도 없다. 더구나 보통 처방용량은 소화를 촉진하기에는 너무나 적은 양이다.

여기에서는 소화효소 분비, 소화효소 보충요법이 필요한 췌장분비부전 및 소화제의 특성을 기술하고자 한다. 이로서 의사의 처방에서 소화제가 단순한 보조약물이 아니라 적응증에 따라 사용하는 독립된 치료약으로서 자리 잡았으면 한다. 아울러 국민 전체에 대하여 약물 오남용을 줄이는 하나의 본보기로서 삼을 수 있었으면 한다.

소화효소의 분비

사람의 췌장은 하루 1~2l의 췌액을 분비하며 효소량으로는 일상적으로 소화에 필요한 양의 10배 정도를 분비하고 있다. 췌액의 단백질량은 0.7~10.0%이며, 이들 단백질 중 85%는 효소단백이고 그 외 단백질으로는 혈장단백, trypsin 억제물질, 점단백 등이 있다. 췌효소는

선포세포에서 합성되어 zymogen 과립에 저장되었다가 분비된다. 췌외분비는 소화 뿐 아니라 십이지장 내 pH 유지에도 매우 중요하다. 췌장은 우리 몸에서 단백질 합성이 가장 활발하여 조직 g당 매시간 20mg을 합성하며, 효소량으로 볼 때 선세포당 매분 1,000만 효소분자를 합성한다.

소화효소는 탄수화물, 지방, 단백질 및 핵산 분해효소 등 4가지로 구분할 수 있다. 이 중 단백질분해효소는 trypsinogen, chymotrypsinogen, procarboxypeptidase, proaminopeptidase 등으로, 대부분 불활성 상태로 분비된다. Trypsinogen은 소장 내에서 enterokinase에 의해 trypsin으로 활성화되며 활성 trypsin은 다른 불활성 단백질분해효소는 물론 trypsinogen을 활성화시킨다. 췌장은 trypsin 억제물질도 분비하며 이는 trypsin 활성화를 조절하여 자가 소화를 방지하며 이 기전에 장애가 있게 되면 췌장염이 유발된다.

췌장은 식사 후 약 4시간 동안 시간당 140,000 IU의 lipase를 십이지장 내로 분비하나 지방 섭취가 많은 서양인 식사의 경우에도 식후 소화에 필요한 lipase는 28,000 IU 정도 밖에 되지 않는다.

췌장분비부전 (Pancreatic Insufficiency)

췌장분비부전의 주된 증상은 흡수장애이다. 즉 췌장외분비기능이 저하되면 지방, 단백질 및 탄수화물의 흡수장애가 초래된다. 임상적으로 정상인 최대 효소분비량의 5% 이상만 십이지장에 이행되면 흡수장애는 나타나지 않는다. 각 췌효소 결핍으로 모든 영양소의 흡수장애 증상이 각각 나타날 수 있으나 이 중 지방 흡수장애가 맨 먼저 나타난다. Amylase의 경우 침샘에서도 분비되므로

의학강좌 *Continuing Education Column*

흡수장애는 적다. 췌장분비부전에서 대변 내 지방 함량이 15g 이상이거나 소화불량으로 체중감소, 설사 등이 나타나면 췌효소 보충요법을 하여야 한다.

췌장분비부전의 흔한 원인으로는 낭포성 섬유화증, 만성 췌장염을 들 수 있다. 그러나 낭포성 섬유화증은 우리나라에서는 1명의 유사환자가 보고된 바 있을 뿐 전형적인 환자는 아직까지 보고된 바 없다. 따라서 만성 췌장염이 췌장부전의 주요 원인이고 기타 드물게 췌장절제 후, 종양으로 인한 췌관폐색 등이 췌장부전을 일으키는 원인으로 볼 수 있다.

은 50~75명/100,000명으로 추정된다.

서구에서는 만성 췌장염의 진단 초기부터 대부분 외분비기능장애 증상이 나타나고 9.8년 정도 후 약 78% 정도에서 당뇨가 발견된다고 한다. 하지만 한국에서는 내분비기능 저하가 나타나더라도 지방변을 호소하는 경우가 거의 없다는 것이다. 이러한 현상은 일본에서도 비슷한데, 그 원인은 국내 만성 췌장염 환자의 지방 섭취량이 서구에 비하여 월등히 적기 때문인 것 같다. 한국 정상 성인의 하루 지방 섭취량은 1970년도에 17.2g, 1995년에 38.5g으로 일본에 비하여도 적다.

소화효소제제는 돼지 또는 소의 췌장 추출물이므로 핵산이 8~10% 함유되어 있다. 이로서 치료량을 투여할 경우 하루 500mg 정도의 요산 부하가 증가되어 고요산요증 및 고요산혈증을 일으킬 수 있다. 돼지효소는 25개 이상의 항원단백이 함유되어 있어 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

우리나라에서 만성 췌장염의 발병빈도는 0.15~14.1/100,000명/년으로 보고기관간에 많은 차이가 있으나 음주량이 증가하고 만성 췌장염의 빈도도 증가하는 추세에 있다. 최근 한 대학병원의 보고에 의하면 7년간 만성 췌장염으로 92명의 환자가 진단되어 매년 약 13명 정도의 입원을 요하는 새로운 만성 췌장염 환자가 발생하였다고 하였다. 일본은 두 차례의 전국적인 만성 췌장염 역학조사를 통하여 1977년에는 2,027명, 1985년에는 4,719명으로 8년만에 만성 췌장염 환자가 2배 이상 증가되었음을 보고하였으며 이는 음주 인구의 증가 때문이라고 평가하였다. 전 세계적으로 만성 췌장염의 발생빈도는 6~7/100,000명/년, 이 중 알코올에 의한 경우가 4~5/100,000명/년으로 추정하고 있다. 정확한 유병률은 알 수 없으나 평균 생존기간을 12~15년으로 잡으면 유병률

소화효소제제의 특성

소화제에 쓰이는 소화효소는 대부분 돼지 또는 소의 췌장을 냉동 건조하여 만든 pancreatin 또는 pancreolipase를 사용하고 있다. Pancreatin과 pancreolipase는 비슷하나 다만 mg당 효소 활성에 차이가 있다. Pancreatin은 단백 mg당 lipase 2 IU, 단백분해효소 25 IU 및 amylase 25 IU를 함유하고 있다. Pancreolipase는 pancreatin보다 효소활성이 높아서 단백 mg당 lipase 24 IU, amylase 및 단백분해효소를 각각 100 IU 함유하고 있다.

소화효소 외에 소화제에 함유된 성분으로는 담즙산과 simethicone(dimethicone)이 있다. 담즙산은 지방의 소화흡수에 보조역할을 하는 것으로 소 담즙추출물이나 이

담효과가 있는 dehydrocholic acid 또는 ursodeoxycholic acid를 주로 사용한다. Simethicone은 장내 작은 가스방울의 표면장력을 약화시켜 가스방울이 합쳐지게 하므로 장내 가스를 방귀나 트립으로 쉽게 배출시키는 작용을 나타낸다.

소화제의 제형은 크게 일반제제(rapid - release, conventional preparation)와 장피제제(enteric - coated preparation)로 구분할 수 있다. 일반제제는 십이지장 내로 단백분해효소를 바로 이행시켜 소화효소 분비를 되먹이 억제시킬 수 있으나 lipase는 산에 약하여 90% 이상이 위 내에서 파괴될 수 있다. Pancreatin 일반제제 8정을 투여하더라도 십이지장 내에 도달하는 lipase와 trypsin 효소활성은 정상적으로 식후에 분비되는 양의 1% 및 1.8% 이하에 불과하다고 한다.

이에 비해 장피제제는 투여시 위산 분비를 억제할 필요가 없으며 1회(식사당) 2~3캡슐로 충분하다. 최근 제제 기술의 발달로 지름 1mm 정도의 미세구형(microsphere) 장피제제가 만들어지므로 정제보다 소장 이행이 빠르고 소화효소의 작용도 더 나아졌다.

대부분 pancreatin제제는 표준화가 제대로 되어 있지 않으며 미국에서 시판중인 소화효소제제 관련 법령이 제정된 1938년 이전부터 사용하던 것으로 FDA 승인을 받은 제품은 하나도 없다. 우리나라 역시 임상시험을 거쳐 승인을 받은 제품은 없다고 본다.

소화제의 적응증 및 부작용

췌장분비부전이 있더라도 정상적인 최대 효소분비량의 5% 이상만 십이지장에 이행되면 흡수장애는 나타나지 않으므로 이를 위해 28,000 IU의 lipase가 식후 4시간에 이행되면 된다. 즉, 췌장분비부전 환자인 경우

lipase 함량이 1정당 3,500 IU인 제제 8정을 복용해야만 한다. 우리나라 소화제의 경우 대부분 pancreatin 무게로 100~420mg을 함유하고 있다고만 되어 있고 정확한 효소활성은 표시되어 있지 않다. 그러나 일반적으로 pancreatin 1mg당 lipase 2 IU가 함유되어 있다고 볼 때 200~840 IU의 lipase가 함유되어 있어 이보다 훨씬 많은 양을 복용해야만 췌장분비부전을 교정할 수 있다는 계산이 나온다.

소화효소제제는 돼지 또는 소의 췌장 추출물이므로 핵산이 8~10% 함유되어 있다. 이로서 치료량을 투여할 경우 하루 500mg 정도의 요산 부하가 증가되어 고요산요증 및 고요산혈증을 일으킬 수 있다. 돼지효소는 25개 이상의 항원단백이 함유되어 있어 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

소화불량과 흡수장애

일반적으로 임상이나 환자가 생각하는 소화불량은 내과적 정의로 dyspepsia와 indigestion이며 일반적으로 이 두 용어는 혼동해서 사용한다. 소화불량은 지속적이거나 반복되는 상복부 통증/불편감을 나타내며 트립, 장내 가스 등의 증상을 동반하기도 한다. 이와 관련된 이상으로는 위장운동장애, 소화성 궤양, 위염, 흡수장애, 췌장염 등 소화관장애와 항염증약물이나 항생제 등 약물 복용, 당뇨병 등이 있을 수 있다. 따라서 이의 치료로는 위장운동 촉진제(prokinetics)와 소화성 궤양 치료약물(제산제, 위산분비 억제제 등)을 투여한다. 이에 비해 흡수장애는 앞서 설명한 대로 췌장분비부전으로 나타나며 대량의 효소보충요법이 필요하다.

소화제를 사용하는 주된 목적은 소화촉진일 것이라고 볼 때 투여하는 소화제의 효소함량은 췌장의 분비능력에 비해 매우 적어 이론적으로 흡수장애나 소화촉진에 별 도

의학강좌 *Continuing Education Column*

움을 주지 못한다. 다시 말하면 일반적으로 투여하는 용량의 소화제는 소화를 돕거나 흡수장애를 치료할 수 없으며 속임 약(placebo) 이상의 효과를 기대하기는 어렵다. 또한 소화제는 제산작용도 없고 위 점막 보호작용도 없다는 것을 인식할 필요가 있다.

결론적으로 처방시 소화제 투여 여부는 적응증에 맞는 처방인지 한번쯤 더 생각하여야 할 것이다. 소화제는 대부분의 나라에서 처방약으로서 전문적인 진단과 개별화된 치료가 필요한 심한 흡수장애에 사용하는 전문 의약품이라는 것을 다시 한번 돌아 볼 필요가 있다. 더구나 일반인이나 시민단체들이 소화제를 일반약의 차원을 넘어 슈퍼 판매까지 거론하고 있는 것은 약리학적으로 볼 때 너무도 어이가 없는 실정이다. 모든 의사는 이제부터라도 적응증에 맞게 소화제를 사용하여야 한다고 보며, 나아가 의료계가 앞장서서 국민을 계도하여 소화제의 오용과 남용을 막아야 할 의무와 책임이 있다고 본다. ㉠

참 고 문 헌

1. Lankisch PG. What to do when a patient with exocrine pancreatic insufficiency does not respond to pancreatic enzyme substitution: A practical guide. *Digestion* 1999 ; 60 : 97-103
2. Lebenthal E, Rolston DDK, Holsclaw Jr DS. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency: Present status and future needs. *Pancreas* 1994 ; 9 : 1-12
3. 이동기. 한국인에서 만성 췌장염의 역학과 원인 및 치료. *대한소화기학회지* 2002 ; 39 : 315-23
4. DiMagno, EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relationship between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New Engl J Med* 1973 ; 288 : 813-5
5. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol* 1994 ; 34 : 158-66