

인후두역류질환 (Laryngopharyngeal Reflux Disease, LPRD)에서 Rabeprazole Sodium (Pariet®)의 임상효과

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 음성언어의학연구소

최홍식 · 최현승 · 김한수

=Abstract=

The clinical effects of Rabeprazole sodium (Pariet®) in the treatment of Laryngopharyngeal Reflux

Hong-Shik Choi, MD, Han Soo Kim, MD, Hyun Seung Choi, MD

*Department of Otorhinolaryngology, The Institute of Logopedics & Phoniatrics,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Although there is a wide range of diseases caused by gastric acid reflux and the number of cases is on the rise, it is difficult for the laryngologist to make the correct diagnosis. The treatment for laryngopharyngeal reflux can be grouped into 3 categories - changes in lifestyle, medication, and surgery. The medication used to treat laryngopharyngeal reflux are prokinetic agents and acid suppressive agents such as antacids, H2 blockers, and PPIs(Proton pump inhibitor).

Rabeprazole sodium(Pariet®) is a newly developed agent belonging to the PPI group, but in contrast with the existing drugs such as omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, has a low dependency on CYP2C19 during the metabolic cycle. Thus, it is known to have a quick but fixed antacid effect and less individual differences.

We analyzed 2166 patients from 32 hospitals who were prescribed Pariet® from May, 2001 to April, 2002. The patients were divided into 4 groups according to the duration of treatment - Group 1: 1-14 days, Group 2: 15-28 days, group 3: 29-56 days, Group 4: more than 56 days. The cases were then analyzed for improvement of 8 symptoms(heart burn, regurgitation, chronic cough, hoarseness, globus sensation, chronic throat clearing, sore throat, and dysphagia), improvement on laryngoscope, usefulness to the doctor, and complication development.

Of the total of 2116 patients, 1627(75.1%) cases showed at least 50% improvement of symptoms and the amount of improvement increased according to the duration of medical treatment. Most of the patients showed objective improvement on the laryngoscope, with 32.9% showing significant improvement and 38.7% showing moderate improvement. 37.6% of the doctors questioned replied that Pariet® was very useful and 50.3% said it was useful, showing that most were satisfied with the treatment results. The complications known to develop after taking PPI are headache, nausea, diarrhea, abdominal pain, constipation, dizziness, fatigue, and of these, only a small percentage of the patients complained of mild headache.

Pariet® has shown to be a relatively safe and effective drug for the treatment of laryngopharyngeal reflux.

Key Words : Gastroesophageal reflux, Proton pump inhibitor postmarketing surveillance

서 론

이비인후과 영역에 있어서 위산 역류에 의한 질환의 진단은 쉽지 않고 분명하지 않은 점이 많지만, 병변의 영향은 광범위하며, 실제로 역류에 의한 증상을 가지고 내원하는 환자도 증가하는 추세이다. 실제로 역류성질환은 기침 환자의 10%, 애성 환자의 5-10%, 목 이물감 환자의 25-50%까지 원인 질환이 된다고 알려져 있다.

위 식도 역류는 위액이 식도 안에 존재하는 것으로 가슴쓰림, 신트림 등의 증상을 유발시킬 수 있고 그 외에 이비인후과 증상과 호흡기 증상을 나타낼 수도 있다. 인후두 역류 질환은 인두 내에 위액이 존재하는 것으로 목 이물감, 이유를 알 수 없는 애성, 만성 기침, 만성 헛기침, 연하곤란과 같은 증상을 나타낸다.¹⁾

2000년 대한음성언어의학회의 보고에 따르면 일주일간의 이비인후과 외래 환자를 대상으로 내원 이유를 질환군에 따라 분류한 결과에 의하면 전체 환자의 약 25% 정도가 인후두 역류성 질환과 관련된 것으로 보고되었다.²⁾

이러한 역류성 질환의 치료는 먼저 생활 습관 및 식이치료를 시작으로 제산제, 위장관 운동 촉진제, H₂-blocker, proton pump inhibitor를 투여하며 마지막 단계에는 수술적 치료를 고려한다고 알려져 있다.³⁾

이중 proton pump inhibitor 제제는 위산의 생성을 직접적으로 억제함으로써 그 효과를 나타내는데 시판되는 약제로는 Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabeprazole 등이 있다. 본 조사 및 연구에서는 PPI 제제 중 하나인 Rabeprazole (Pariet®)의 시판 후 임상 효과 및 부작용에 대해 한국 안센과 여러 의료 기관에서 시행한 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

2001년 5월 1일부터 2002년 4월 30일까지 1년간 2166명을 대상으로 조사가 진행되었으며 총 32개 의료기관, 52명의 연구자가 조사에 참여하였다. 대상 환자는 조사기간동안 내원한 환자 중 인후두 역류 질환의 치료를 위하여 새로 파리에트정을 투여받은 환자였고, 투여약물은 한국안센의 파리에트정(10mg)을 이용하였다. 조사방법은 조사를 시작한 날로부터 처음 파리에트정을 투여하기 시작한 환자를 연속적으로 조사표에 환자 상태를 표기하는 방법을 사용하였다. 환자 한명 당 조사기간은 8주 또는 투약을 종료한 시점으로 정하였다.

인후두 역류증상의 평가는 대표적인 8가지의 대표증상을 증상 없음, 경미, 중등도, 심함으로 나누어 주관적으로 평가하였고, 약제 투여 전후 후두내시경 소견을 비교하였다. 또한 약제와의 인과관계의 유무에 관계없이 파리에트정 투여 중 또는 투여 후에 나타나는 이상증상을 조사해보았다. 환자들의 평균 연령은 50세였으며 14세에서 84세까지 다양하였다. 남자 대 여자의 비율은 846명과 1320명으로 여자가 조금 더 많았다. 통계처리는 Cochran-Armitage Trend Test, Logistic Regression Analysis 방법을 이용하였다.

결 과

증상 점수

증상점수는 가슴쓰림, 신트림, 만성 기침, 애성, 인두이물감, 만성 헛기침, 인후통, 연하곤란 등 8가지 대표적인 인후두 역류 증상을 대상으로 각 증상마다 약제의 투여기간에 따라 1군(2주이하 투여군), 2군(2주-4주 투여군), 3군(4주-8주 투여군), 4군(8주 이상 투여군)으로 나누어 증상의 개선도를 조사해보았다(Table 1).

Table 1. 파리에트정 투여기간에 따른 인후두 역류 증상의 개선도

	1-14DAYS	15-28DAYS	29-56DAYS	56DAYS	TOTAL	P-VALUEE
Heartburn	23(69.7)	74(73.3)	340(82.7)	106(89.1)	543	0.0002
Regurgitation	28(80.0)	108(96.4)	430(99.1)	124(99.2)	690	<0.0001
Chronic cough	54(83.1)	184(94.6)	490(99.2)	152(100)	880	<0.0001
Hoarseness	67(89.3)	198(96.1)	556(98.9)	214(99.1)	1035	<0.0001
Globus sensation	102(85.7)	304(96.2)	782(99.4)	293(100)	1481	<0.0001
Chronic throat clearing	65(82.3)	221(96.9)	621(99.4)	228(100)	1135	<0.0001
Sore throat	48(88.9)	150(95.5)	459(98.7)	147(100)	804	<0.0001
Dysphagia	17(100)	45(97.8)	249(99.2)	52(100)	363	0.2522

괄호안의 단위는 %

가슴쓰림

1군중에 가슴 쓰림 증상의 개선을 보인 환자는 69.7%였고, 2군은 증상 개선도가 73.3%, 3군은 82.7%, 4군은 89.1%로 조사되었다. 파리에트정 투여기간이 증가할수록 통계학적으로 유의하게 가슴쓰림 증상의 개선도의 향상을 가져왔다(Fig1).

신트림

신트림 증상은 1군이 80%의 증상 개선을 보였고 2군은 96.4%, 3군은 99.1%, 그리고 4군에서는 99.2%의 증상 개선도를 보였으며 이는 통계학적으로 투여기간과의 상관관계를 보였다(Fig2).

만성기침

만성기침증상을 가진 인후두 역류 질환 환자 중 1군은 83.1%, 2군은 94.6%, 3군은 99.2%, 4군에서는 투여군 모두에서 증상의 개선을 가져왔고 통계학적으로 유의한 상관 관계를 보였다(Fig3).

애성

애성을 가진 인후두 역류 질환 환자중 1군은 89.3%, 2군은 96.1%, 3군은 98.9%, 4군은 99.1%의 증상 개선을 가져왔고 이는 통계학적으로 유의하게 투여기간과 증상의 개선도 사이의 상관관계를 보였다(Fig4).

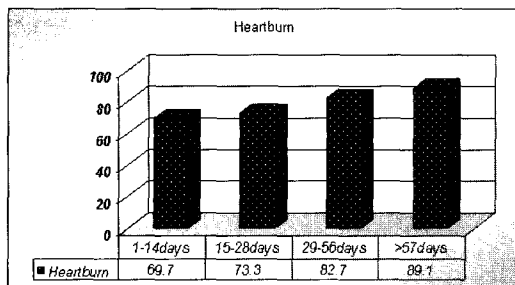


Fig 1. 파리에트정 투여기간에 따른 가슴쓰림 증상의 개선도(%)

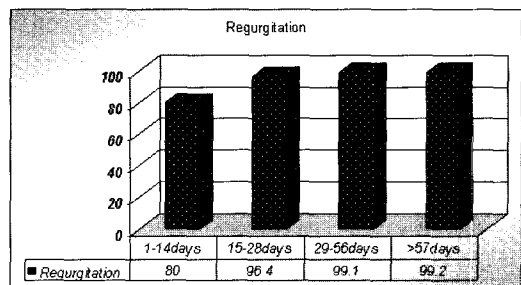


Fig 2. 파리에트정 투여기간에 따른 신트림 증상의 개선도(%)

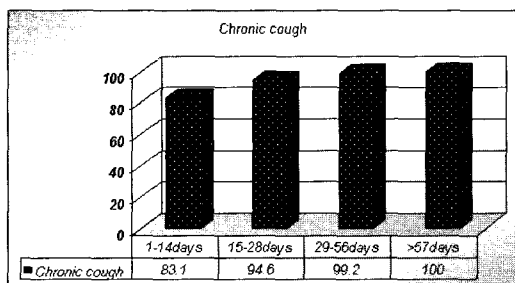


Fig 3. 파리에트정 투여기간에 따른 만성기침 증상의 개선도(%)

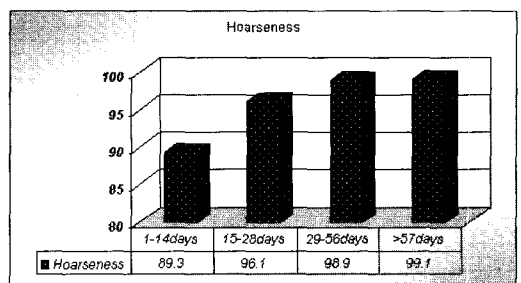


Fig 4. 파리에트정 투여기간에 따른 애성 증상의 개선도(%)

인두이물감

인두이물감을 호소하는 환자에서는 1군은 85.7%, 2군은 96.2%, 3군은 99.4%, 4군은 100%의 증상 개선을 보였으며 이는 통계학적으로 유의하게 투여기간이 길수록 증상 개선의 향상을 가져온 것으로 조사되었다(Fig5).

만성 헛기침

만성 헛기침을 하는 인후두 역류 질환 환자는 파리에트정 약제 투여 후 1군에서는 82.3%, 2군은 96.9%, 3군은 99.4%, 4군은 100%의 증상 개선 효과를 보였으며, 투여기간과 증상 개선도는 통계학적으로 유의한 상관 관계를 보였다(Fig6).

인후통

인후통을 호소하는 환자에서는 약제 투여 후 1군은 88.9%, 2군은 95.5%, 3군은 98.7%, 4군은 100%의 증상개선효과를 보였으며 통계학적으로 유의한 상관 관계를 보였다(Fig7).

연하곤란

연하곤란 증상을 호소하는 인후두 역류 질환 환자

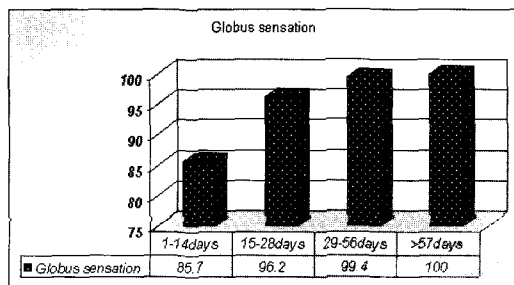


Fig 5. 파리에트정 투여기간에 따른 인두이물감 증상의 개선도(%)

는 2주이하 약제 투여군인 1군에서 17명 모두 증상개선효과를 보였으며, 2군은 97.8%, 3군은 99.2%, 4군은 100%로 약제의 사용에 따른 주관적인 증상의 개선 효과는 매우 뛰어났으나 투여기간과 증상의 개선도는 통계학적인 상관 관계는 없는 것으로 나타났다(Fig8).

후두내시경 소견

약제의 투여 전후의 후두 내시경 소견을 비교하여 진료의의 판단에 따라 현저히 개선, 중등도 개선, 경도 개선, 불변의 4개 군으로 나누어보았다. 후두내시경에서 환자는 후두부종, 성문후방의 홍반, 전반적인 홍반, 육아종, 후두 백반증 등이 특징적으로 나타났다. 후두내시경 소견에서도 약제의 투여 후 개선도가 높았으며, 또한 투여기간이 길수록 현저히 개선군과 중등도 개선군이 통계학적으로 유의하게 증가되었다(Table 2).

이상 반응

전체 대상환자 2166명중 이상반응은 총 13례에서 관찰되었다. 중대한 부작용은 발생하지 않았으며 두통, 졸림 등 중추신경계 이상반응이 4례, 복통이나

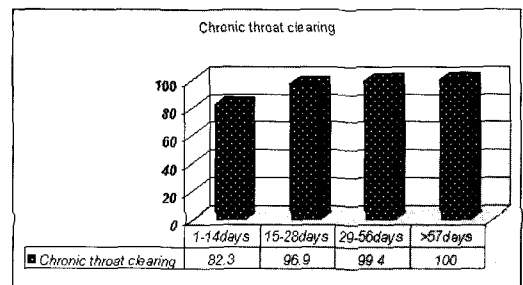


Fig 6. 파리에트정 투여기간에 따른 만성헛기침 증상의 개선도(%)

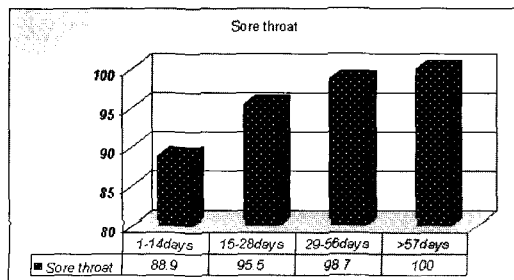


Fig 7. 파리에트정 투여기간에 따른 인후통 증상의 개선도(%)

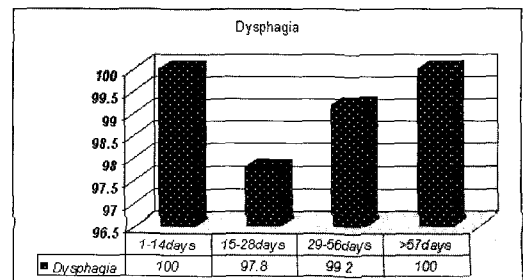


Fig 8. 파리에트정 투여기간에 따른 연하곤란 증상의 개선도(%)

고 찰

Table 2. 파리에트정 투여기간에 따른 후두내시경 소견의 개선도(%)

	1-14DAYS	15-28DAYS	29-56DAYS	>56DAYS
현저히개선	12.6	31.4	37.4	35.1
중등도개선	35.6	43.5	21.1	38.1
경도개선	34.5	16.6	16.1	21.9
불변	17.2	8.6	6.2	4.8

소화불량 등 소화기계 이상반응이 3례, 발진, 소양증 등의 피부계 증상이 3례, 구강 건조증이 1례, 경미한 시각 장애가 1례에서 관찰되었으며, 이는 약제와의 인과관계는 증명할 수 없었다.

유효율에 영향을 미치는 요인

환자의 성별, 연령, 약제의 투여와 관계된 인자들을 약제의 유효성과의 관계로 통계학적으로 분석해 보았다. 이 중 통계학적으로 유의한 상관관계를 보인 인자는 유병기간과 1일 평균 투여량, 투여기간, 병용 약제 항목이었다. 흡연력이나 음주력 등의 다른 인자는 통계학적 유의성은 보이지 않았다.

다시 말해, 유병기간이 짧을수록, 1일 평균 투여량이 많을수록, 약제 투여기간이 길수록, 병용약제를 사용할수록 약제의 유효율이 더 높아지는 것으로 나타났다(Table 3).

서구의 역학조사에 따르면 성인의 약 20-40%가 역류성 질환의 주주상인 가슴 쓰림을 경험하며 내시경상 역류성 식도염을 보이는 경우도 22%까지 보고하고 있으며 동양에서는 그 유병율은 낮으나 우리나라에서도 발생율이 점차 증가하는 추세이다.⁴⁾

최근 이비인후과 내원 환자의 25%정도가 이러한 역류성 질환과 관련되어 있다는 사실이 보고되었고 그 진단과 치료에 더욱 관심이 모아지게 되었다. 인후두 역류성 질환은 증상과 심한 정도에 따라 단계적으로 치료하게 되는데, 모든 환자에게 식이요법과 생활습관의 개선이 중요하다는 것을 꼭 인식시켜야 한다. 증상이 경한 경우 액체 제한제의 사용이 도움이 될 수 있다. 2단계 치료로는 항역류치료가 병행되며, 이에는 H2수용체 차단제와 위장관 운동 촉진제, 위보호제 등을 사용할 수 있다. 3단계 치료는 proton pump inhibitor제제를 사용하거나 하부식도괄약근을 강화하게 할 수 있는 위저부추벽 성형술을 시행할 수도 있다.⁵⁾⁶⁾

인후두 점막은 식도 점막에 비하여 위산에 대한 저항력이 거의 없기 때문에, 위산역류를 강하게 억제하지 않으면 치료효과를 보기 힘들고, 위산이 식도를

Table 3. 파리에트정 투여의 유효성 결과에 미치는 영향 분석

VARIABLE	CATEGORY	ESTIMATE	STANDARD ERROR	P-VALUE	ODDS RATIO	95%CONFIDENCE LIMITS	
						Lower	Upper
	1=male						
성별	0=female	1.1328	0.2514	0.4809	0.838	0.512	1.371
연령	Real Number	-0.1772	0.0085	0.0784	0.985	0.969	1.002
	1=Yes						
흡연	0=No	-0.0149	0.3085	0.2895	1.386	0.757	2.538
	1=Yes						
음주	0=No	0.3852	0.2469	0.1187	1.47	0.906	2.385
	1=Yes						
Voice abuser	0=No	0.2727	0.2979	0.3599	1.314	0.733	2.355
	1=Yes						
간장해	0=No	-0.9518	0.5801	0.1009	0.386	0.124	1.23
유병기간	Real Number	-0.0056	0.0028	0.0431	0.994	0.989	1
	1=Yes						
선행약물	0=No	0.1352	0.3906	0.7293	1.145	0.532	2.461
1일평균투여량	Real Number	0.0456	0.0142	0.0013	1.047	1.018	1.076
투여기간	Real Number	0.027	0.0069	0.0001	1.027	1.014	1.041
	1=Yes						
병용약제	0=No	0.736	0.2178	0.0007	2.087	1.362	3.199

거쳐 인후두까지 역류하는 질환이므로 강한 산분비 억제제가 필요하다고 생각할 수 있다. H2수용체 차단제는 위산분비 억제능에 대한 내성이, 불과 투여 1주일만에 생김으로써 인후두 역류 질환과 같이 장기적인 산분비 억제 효과가 필요한 질환의 치료시 1차 약제로는 부적절하다는 주장은 미국 소화기 학회에서 실시한 임상 시험 결과에서도 알 수 있다.⁷⁸⁾ 현재 우리나라에는 여러 proton pump inhibitor제제가 시판되고 있다.

Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole의 경우, 주된 체내 대사 경로는 간 대사 효소인 cytochrome 2C19이다. 그런데 2C19의 효소 활성은 유전자형에 따라 다르다. 즉, 빠른 대사능을 가진 사람에서는 이 약제를 복용했을 때 대사가 빨리 됨으로써 치료 유효 농도에 도달하지 못할 수 있다.

최근 일본, 우리나라에서 진행된 임상 시험 결과는 2C19유전자형에 따라 치료효과가 달라질 수 있음을 보여주고 있다. 본 연구에 사용된 Rebeprazole은 다른 약제에 비해 cytochrome 2C19에 대한 의존도가 낮아 이러한 문제점이 최소화될 수 있는 약제로 보인다.⁹⁾

본 연구에서는 proton pump inhibitor제제의 하나인 Rabeprazole의 상품명인 파리에트정을 인후두 역류질환을 진단받은 환자에게 사용하여 투여전 후 증상의 개선도와 후두내시경소견의 비교, 이상반응의 발현율에 대해 조사해보았다. 인후두 역류 증상의 대표적인 8가지 증상 모두에서 파리에트정 사용 후 높은 증상 개선도를 보였고 이중 연하곤란을 제외한 가슴쓰림, 신트림, 만성 기침, 애성, 인두이물감, 만성 헛기침, 인후통에 대해서는 투여기간이 길어질수록 증상의 개선도가 높아지며 이는 통계학적으로 높은 상관관계를 나타내었다. 연하곤란 항목에서는 2주이후 투여군에서 100%의 증상 개선도를 보였기 때문에 통계학적인 상관관계가 없는 것으로 나타났지만 전체적인 상관관계는 있을 것으로 보인다.

후두내시경 소견 비교에 있어서 마찬가지로 파리에트정 투여기간이 길어질수록 내시경 소견 또한 좋아지는 것으로 관찰되었다. 하지만 후두내시경 소견을 확실한 기준을 가지고 비교한 것이 아니고 후두부종, 홍반, 육아종등의 소견을 진찰을 시행한 의료인

의 주관적인 판단으로 결정을 한 것이므로 어떤 통계학적인 의의를 생각하기 힘들다.

Proton pump inhibitor의 일종인 파리에트정의 대표적인 이상반응으로는 두통, 어지러움증과 같은 중추신경계증상과 오심, 가스트린과다혈증과 같은 소화기계증상, 발진과 같은 피부계증상 등이 알려져 있다. 이번 연구에서는 2166례의 연구대상 중 13례에서만 이상반응이 관찰되었다. 과거에 알려졌던 이상반응이 대부분이었고 경한 시각장애 증상이 1례에서 관찰되었지만 약제와의 인과관계를 증명하지는 못하였다.

본 조사에서 유효율과 관련하여 성별, 연령, 알리 지력, 간장장애, 신장장애, 흡연, 음주, 조사전 치료약제 유무, 진단명, 유병기간, 병용약제 유무, 목소리와 다사용의 여부, 파리에트정 1일 평균투여량 및 투여기간에 따른 유효율을 조사하였으며 유효율을 평가하기 위해 파리에트정 투여 전후의 증상 평가 및 후두내시경 검사 소견을 조사하였다. 조사 결과를 분석해본 결과 유효율에 영향을 미치는 요인으로는 유병기간, 병용약제의 유무, 1일 평균 투여용량, 투여기간으로 나타났다. 또한 로지스틱 회귀분석을 실시하여 유효율에 영향을 미칠 수 있는 주요 제반 변수를 통제하였는데 각 환자별로 유효성을 종속변수로 두고, 각 환자의 성별, 연령, 흡연, 음주, 간장장애, 조사전 치료약제의 유무, 병용약제의 유무 등을 독립변수로 두고 분석을 실시하였다. 환자의 제반 특성 변수를 통제한 후에 유효성을 분석한 결과, 통계학적인 유의성을 나타내는 변수로 유병기간($p=0.0426$), 1일 평균 투여용량($p=0.0013$), 병용약제여부 ($p=0.0007$), 투여기간($p<0.0001$)이 있었다. 구체적으로, 유병기간이 길어질수록 유효할 Odd ratio가 0.994배로 낮았으며, 1일 평균투여량이 많을수록 유효할 Odd ratio가 1.047배 높았고, 투여기간이 길어질수록 유효할 Odd ratio가 1.027배 높았으며, 다른 약제를 병용하는 환자의 경우 병용하지 않은 환자에 비해 유효할 Odd ratio가 2.087배 높은 것으로 분석되었다.

과거에도 인후두 역류질환의 치료에 있어서 여러 약제의 병용사용이 추천되어왔다. H2수용체 차단제, 위장관 운동 촉진제와 proton pump inhibitor제제를 같이 사용하는 방법들이 많이 추천이 되었는데,

특히 증상이 심할 경우 위장관 운동 촉진제와 proton pump inhibitor제재를 같이 사용하는 것이 효과가 좋다는 보고도 있었다.¹⁰⁾

본 연구가 제약회사의 약제 시판후 사용성적 결과를 분석한 점이라는 특성상 객관적인 결과를 기대하기 어렵다. 하지만 파리에트정은 중대한 부작용없이, 낮은 이상반응 발현율을 가진 안전한 약제이고 그 효과 또한 뛰어나다는 것을 알 수 있다. 하지만 고가의 약제로 장기간 사용할 경우 경제적인 부담이 있으며 그 투여용량과 투여기간의 결정이 아직 논란의 여지가 있는 상태이다. 앞으로 많은 임상 연구를 통해 파리에트약제의 적절한 사용이 결정되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Wong. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. American Journal of Gastroenterology. 2000;95(8):15-22
2. Choi HS, Kim HT, Suh JS, Wang SG, Cho JS, Choi G, et al. Prevalence of laryngopharyngeal reflux(LPR) related Symptoms at the outpatient department in Korea : One week survey. J Korean Logo Phon 2000;11(1):87-97
3. Kim YM. The management of laryngopharyngeal reflux disease. Korea J otolaryngol. 2002;45(9):835-838
4. 송치욱. 위식도역류성질환. 제2회 소화기질환 연수강좌. 고려대학교 소화기 연구소. 1999;1-20
5. Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorder. In Rubin et al. Diagnosis and treatment of voice disorder. 1st ed. New York, Tokyo: Igaku-Shoin. 1995; 161-175
6. Hansen DG, Kamel PL, Kahrilas PG. Outcome of anti-reflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. Ann Otol Rhinol laryngology. 1995;104:550-555
7. Wilder-Smith. Tolerance during dosing with H2 receptor antagonist. Scandinavian J. Gastroenterol. 1992;27 Suppl:193:12-19
8. Fackler WK. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. Gastroenterology. 2002;122:625-632
9. K. Adachi, T. Katsube, A. Kawamura, T. Takashima, M. Yuki, K. Amano. Cyp2C19 genotype status and intragastric pH during with lansoprazole or rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1259-1266
10. Choi HS, Ko JW, Kim KM, Kim KH, Kim MS, Kim YM, et al. Efficacy profile of Cisapride in Laryngopharyngeal reflux(LPR) related symptoms(Open multicenter case study & open multicenter case study between Cisapride & Ranitidine). J Korean Logo Phon 1998;9(2):115-127