

## 인후두위산역류증(Laryngopharyngeal Reflux: LPR)의 치료에 대한 Rabeprazole Sodium(Parietd<sup>®</sup>)의 임상효과와 안전성 검토

고려대학교 의과대학 이비인후과학교실

주관책임연구자 : 정 광 윤 · 전 병 선

공동연구자(이비인후과, 가나다 순) : 고상현(가천의대), 권기환(성균관의대), 권순영(고려의대), 권중근(울산의대), 김동영(가천의대), 김상철(인제의대), 김성완(경희의대), 김영모(인하의대), 김영호(연세의대), 김윤환(가톨릭의대), 김장묵(순천향의대), 김정수(경북의대), 김철호(아주의대), 김형태(가톨릭의대), 남순열(울산의대), 문지호(경희의대), 박병철(광주기독병원), 방충일(가톨릭의대), 백병준(순천향의대), 백성준(광명성애병원), 성명훈(서울의대), 손영익(성균관의대), 송시연(영남의대), 안철민(분당제생병원), 양윤수(전북의대), 우정수(고려의대), 윤성문(성지병원), 이권수(광명성애병원), 이광현(일산병원), 이동욱(충북의대), 이민호(인제의대), 이홍만(고려의대), 임영창(연세의대), 정대건(성바오로병원), 정성민(이대의대), 진성민(성균관의대), 최은창(연세의대), 최태욱(원광의대), 홍기환(전북의대), 홍현정(한림의대)

=Abstract=

### Clinical Study for Efficacy and Safety of Rabeprazole Sodium(Pariet<sup>®</sup>) in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflex(LPR) Disease

Jung KW<sup>1</sup>(chief investigator), Jun BS<sup>1</sup>, Ko SH<sup>2</sup>, Kwon KH<sup>3</sup>, Kwon SY<sup>4</sup>, Kwon JK<sup>5</sup>, Kim DY<sup>6</sup>, Kim SC<sup>7</sup>, Kim SW<sup>8</sup>, Kim YM<sup>9</sup>, Kim YH<sup>10</sup>, Kim YH<sup>11</sup>, Kim JM<sup>12</sup>, Kim JS<sup>13</sup>, Kim CH<sup>14</sup>, Kim HT<sup>15</sup>, Nam SY<sup>16</sup>, Moon JH<sup>17</sup>, Park BC<sup>18</sup>, Bang CI<sup>19</sup>, Baek BJ<sup>20</sup>, Baek SJ<sup>21</sup>, Sung MH<sup>22</sup>, Son YI<sup>23</sup>, Song SY<sup>24</sup>, Ahn CM<sup>25</sup>, Yang YS<sup>26</sup>, Woo JS<sup>27</sup>, Yoon SM<sup>28</sup>, Lee KS<sup>29</sup>, Lee KH<sup>30</sup>, Lee DW<sup>31</sup>, Lee MH<sup>32</sup>, Lee HM<sup>33</sup>, Lim YC<sup>34</sup>, Jung DJ<sup>35</sup>, Jung SM<sup>36</sup>, Jin SM<sup>37</sup>, Choi EC<sup>38</sup>, Choi TW<sup>39</sup>, Hong KH<sup>40</sup>, Hong HJ<sup>41</sup>

Department of Otolaryngology, 1: Korea Univ., 2: Gachon Med. School, 3: Sung Kyun Kwan Univ., 4: Korea Univ., 5: Ulsan Univ., 6: Gachon Med. School, 7: Inje Univ., 8: Kyung-Hee Univ., 9: Inha Univ., 10: Yonsei Univ., 11: Catholic Univ., 12: Soonchunhyang Univ., 13: Kyungpook National Univ., 14: Ajou Univ., 15: Catholic Univ., 16: Ulsan Univ., 17: Kyung-Hee Univ., 18: Kwangju Christian Hosp., 19: Catholic Univ., 20: Soonchunhyang Univ., 21: Kwangmyung Sungae Hosp., 22: Seoul National Univ., 23: Sung Kyun Kwan Univ., 24: Yeungnam Univ., 25: Pundang Jesaeng Hosp., 26: Chonbuk National Univ., 27: Korea Univ., 28: Sungji Hosp., 29: Kwangmyung Sungae Hosp., 30: NHIC Ilsan Hosp., 31: Chungbuk National Univ., 32: Inje Univ., 33: Korea Univ., 34: Yonsei Univ., 35: St. Paul's Hosp., 36: Ewha Womans Univ., 37: Sung Kyun Kwan Univ., 38: Yonsei Univ., 39: Wonkwang Univ., 40: Chonbuk National Univ., 41: Hallym Univ., Seoul, Korea

교신저자 : 정광윤, 135-705, 서울 성북구 안암동5가 126-1

고려대학교 안암병원 이비인후-두경부외과학교실

전화 : 02-920-5536 FAX : 02-925-5233

E-mail : kyjung@ns.kumc.or.kr

**Background and objective** : Rabeprazole is a new generation proton pump inhibitor, which has a rapid onset after first dose, predictable efficacy in all patients regardless of CYP2C19 genotype status, and less nocturnal acid breakthrough. The aim of the study is to investigate clinical efficacy and safety of rabeprazole sodium (Pariet<sup>®</sup> 10mg qd) when administered once daily to patients with laryngopharyngeal reflux(LPR) disease.

**Methods** : Among the patients who had visited the Department of Otolaryngology, those with LPR symptoms, had undergone laryngoscopy. Symptoms and endoscopic laryngeal sings were recorded initially, at 1 month, 2 months, 3 months, and more than 3 months. All patients were evaluated for clinical efficacy on the basis of symptom scores, reflux finding score(RFS), and side effects.

**Results** : In general, most symptom scores and RFS improved over the time. Efficacy of the Pariet<sup>®</sup> on LPR-related symptoms were 63.2%, 77.5%, 78.7%, and 90.9% before 4 weeks, 4 to 8 weeks, 8 to 12 weeks, and after 12 weeks respectively. Efficacy on the RFS were 61.8%, 78.4%, 82.9%, and 85.5% before 4 weeks, 4 to 8 weeks, 8 to 12 weeks, and after 12 weeks respectively. Pariet<sup>®</sup> was well tolerated and was associated with few drug-related side effects.

**Conclusion** : Because of its efficacy and safety, Pariet<sup>®</sup> may prove to be an alternative to currently available proton pump inhibitors.

**Key Words** : Laryngopharyngeal reflux(LPR), Rabeprazole, PPI.

## 1. 서 론

인후두위산역류증(laryngopharyngeal reflux)은 위산의 역류에 의하여 인두와 후두에 발생하는 다양한 증상들을 총체적으로 일컫는 것으로 이와 관련 있는 대표적인 증상 들로는 인두이물감, 만성적 목 청소(chronic throat clearing), 만성기침, 신목소리 등이 있다. 후두와 음성질환으로 이비인후과를 찾는 환자의 약 3분의 2가 인후두위산역류증과 관련이 있으며, 이와 관련된 병명으로는 역류성 후두염(reflux laryngitis), 인두신경증(globus pharyngeus), 접촉성 육아종(contact granuloma), 후두경련(laryngospasm), 원인미상의 성문하후두협착(idiopathic subglottic stenosis) 등이 있다.<sup>1)2)</sup>

인후두위산역류증의 치료는 역류의 정도에 따라 단계적 치료가 필요한데, 식이 및 생활 습관의 개선이 필수적이며, 내과적 치료로서 경한 증상일 때는 제산제의 투여, 중증도의 증상에서는 H<sub>2</sub> 수용체 차단제와 위장관운동촉진제의 혼합투여, 중증의 증상에서는 양성자 펌프 억제제와 위장관운동촉진제의 혼합투여가 유효한 것으로 알려져 있다. 내과적 치료에 반응하지 않을 경우에는 위저부추벽성형술과 같은 외과적 치료도 필요하다.

인후두 부위는 위산에 대한 보호 기능이 부족하기 때문에, 소량의 위산이 역류되어도 심각한 증상을 유발하게 된다. 이러한 이유 때문에, 인후두위산역류 증은 치료의 실패가 드물지 않으며, 가장 효과적인 치료는 최대한으로 위산의 분비를 억제하는 것이다. 현재까지 개발된 약물 중에서 위산 분비 억제에 가장 효과적인 약물은 양성자 펌프 억제제이기 때문에 내과적 치료의 가장 효과적인 약물은 양성자 펌프 억제제로 알려져 있으나, Amin<sup>3)</sup> 등에 의하면 양성자 펌프 억제제에 저항성을 보이는 환자가 56% 정도로 보고되었다.

본 조사에서는 인후두위산역류증으로 이비인후과 외래로 내원한 환자들을 대상으로 새로운 양성자 펌프 억제제인 파리에트정(Pariet<sup>®</sup>)의 시판 후 임상효과와 부작용에 대하여 한국 안센과 여러 의료 기관에서 시행한 결과를 보고하는 바이다.

## II. 연구방법

2002년 12월 30일부터 2003년 8월 27일까지 조사가 진행되었으며, 총 33개의 의료기관, 43명의 의사가 조사에 참여하였다. 조사 대상 환자는 조사기간 동안 이비인후과 외래를 방문한 환자 중 인후두위산역류증

치료를 위하여 새로 한국 안센의 파리에트정을 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 조사 방법은 조사를 시작한 날로부터 처음 파리에트정을 투여하기 시작한 환자를 연속적으로 조사표에 환자 상태를 표기하는 방법을 사용하여 투약을 종료한 시점까지 전향적 조사(prospective study)를 하였으며, 초진 시와 약물투여 후 내원 시에 증상과 후두내시경 소견의 변화를 관찰하였다.

인후두역류 증상의 평가는 흉통, 위산 역류, 만성 기침, 쉼 목소리, 인두이물감, 만성적인 목청소, 인후통, 연하곤란 등의 8가지에 대하여 증상의 심한 정도에 따라 0점(없음) : 증상이 없음, 1점(경미함) : 의사가 문진에 의해 상기시켜 줄 경우 환자가 증상이 있다는 것을 느끼는 정도이고 치료가 요구되지 않는 경우, 2점(중등도) : 환자가 증상을 느끼지만, 정상적인 일상 활동에 거의 지장이 없는 경우, 3점(심함) : 환자가 증상을 느끼면서, 정상적인 일상 활동에 방해를 받는 경우의 4단계로 평가하였으며, 후두내시경 소견의 변화는 Belafsky의 Reflux Finding Score(RFS)<sup>4)5)</sup>를 측정하여 평가하였다(Table 1). 피검자는 초진 내원 시 병력 중 파리에트정 투여 개시 전 1개월 이내에 인후두위산역류 관련 증상에 대한 치료를 받은 적이 있는지의 여부, 알레르기 및 중요한 동반 질환이 있는지, 흡연, 음주 여부, 여성인 경우 임신 여부에 관한 문진 및 설문조사를 시행하였으며, 해당 환자에 대하여 한국 안센의 파리에트정(Pariet® 10mg 1T)을 1일 1회 식전 투여하였다.

최종 평가는 파리에트정을 투여 후 투약을 중지한 시점을 기준으로 하였으며, 투약 기간 별로 4주 미만, 4-8주, 8-12주, 12주 이상 투여한 군으로 구분하였고, 인후두위산역류 증상의 호전 정도를 문진 및 설문 조사를 통하여 처음 내원했을 때와 같이 4단계로 나누어 조사하였으며, 후두 내시경을 시행하여 RFS를 측정하였다. 증상의 총 합계가 75% 이상 개선되었을 경우를 현저한 개선, 50% 이상 개선되었을 경우를 중등도 개선, 25% 이상 개선되었을 경우를 경미한 개선으로 하고 그 이하는 불변 및 악화로 판단하였다. 후두내시경소견의 RFS도 각 기간별로 최종 내원 시 시행한 후두내시경소견의 RFS를 초진 시와 비교하여 호전된 정도를 증상과 같은 기준으로 판단하였다. 유효율은 투약 기간 동안의 전체 환자를 기준으로 하여 현저한 개선과 중등도 개선으로 평가 받은 환자 수 합계의 비율(%)로 정의하였다. 또한 약제와의 인과관계의 유무에 관계없이 파리에트정 투여 중 또는 투여 후에 나타나는 이상증상을 조사해 보았다.

통계학적분석 방법으로는 분산분석, 공분산분석 및 카이제곱검정 등을 사용하였으며 통계분석 프로그램은 SPSS version 10.0를 사용하였다

통계학적분석 방법으로는 분산분석, 공분산분석 및 카이제곱검정 등을 사용하였으며 통계분석 프로그램은 SPSS version 10.0를 사용하였다

### III. 결 과

#### 1. 환자의 배경

##### 1) 환자의 인구학적 배경(Table 2)

총 1,454명의 환자를 대상으로 하였으며, 안전성과 유효성을 평가 가능한 환자는 1,432명 이었다. 이중

Table 2. Patient characteristic

		빈도	%
연령	평균 나이	49.21	
성별	남	598	41.8
	여	832	58.1
진료 구분	외래	1428	99.7
	입원	4	0.3
	흡연	비흡연	1039
흡연	흡연	393	27.4
	음주	예	530
음주	아니오	902	63.0
	알레르기 및 동반질환	예	125
	아니오	1307	91.3

Table 1. Reflux finding score (RFS) of PC Belafsky

Reflux finding	Score			
Subglottic edema	0 no		2 if present	
Posterior commissure hypertrophy	0 no	1 Mild	2 Moderate	3 Severe
Ventricular obliteration	0 no		2 if partial	4 Obstructing
Erythema/Hyperemia	0 no		2 if arytenoids only	4 if complete
Vocal cord edema	0 no	1 Mild	2 Moderate	3 Severe
Diffuse laryngeal edema	0 no	1 Mild	2 Moderate	3 Severe
Granuloma/Granulation	0 no		2 if present	4 polypoid
Thick endotracheal mucus	0 no		2 if present	4 Obstructing

외래 환자가 1,428명, 입원 환자가 4명 이었으며, 피검자의 평균연령은 49세였고, 남녀 비는 1 : 1.39로 여자 비율이 높았다. 흡연하는 피검자는 27.4% 였으며, 음주를 하는 피검자는 37.0%이었다. 알레르기 및 간장장애, 신장장애와 같은 다른 전신질환을 가진 환자는 8.7%로 나타났다.

2) 초진 내원 시 인후두위산역류증 증상의 빈도 (Table 3)

초진 시 피검자들이 가지고 있는 증상을 모두 열거하여 빈도를 구해본 결과, 인두 이물감(globus sensation)이 92.0%로 가장 많았으며, 만성적 목 청소(chronic throat clearing)가 77.9%, 쉼 목소리(hoarseness)가 74.5% 순 이었다.

Table 3. Symptoms of laryngopharyngeal reflux at first visit

	빈도	%
Globus sensation	1317	92.0
Chronic throat clearing	1115	77.9
Hoarseness	1067	74.7
Chronic cough	906	63.3
Sore throat	803	56.1
Regurgitation	619	43.2
Heartburn	511	35.7
Dysphagia	325	22.7

3) 초진 내원 시 후두내시경 소견(Table 4)

후두내시경 검사를 시행하여 RFS를 측정하였다. 가장 흔한 후두내시경 소견은 후열 점막의 두꺼워짐 (posterior commissure hypertrophy)으로 84.3% 였으며, 발적(erythema/hyperemia)이 72.1%, 성대 부종(vocal cord edema)이 71.0%의 순이었고, 육아 종(granuloma/granulation)이 10.3%로 가장 적게 관찰되었다.

Table 4. Reflux finding scores at first visit

Reflux finding	빈도	%
Posterior commissure hypertrophy	1207	84.3
Erythema / hyperemia	1033	72.1
Vocal cord edema	1017	71.0
Diffuse laryngeal edema	886	61.9
Subglottic edema	614	42.9
Ventricular obliteration	478	33.4
Thick endotracheal mucous	363	25.3
Granuloma / granulation	147	10.3

2. 치료 효과

1) 투약 기간에 따른 인후두역류증 증상의 호전 (Table 5)

치료 받은 기간 동안의 전체 환자 수는 4주 미만이 89명, 4-8주 미만이 423명, 8-12주 미만이 865명, 12주 이상이 55명으로 8-12 주 동안 치료받은 환자가 가장 많았다. 인후두위산역류증의 치료를 시행하며 증상의 호전을 투여기간에 따라 각 군간의 투여 후 점수변화(투여 전-투여 후)로 비교한 결과 4주 미만 군에서 4-8주 미만, 8-12주 미만, 12주 이상 군과 투여 전 점수를 보정한 상태에서 투여전후 점수차 평균에 유의한 차이가 있었다. 이는 증상의 개선도가 4주 미만 치료 받은 환자와 4주 이상 치료 받은 환자 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 있음을 의미한다.

Table 5. Comparative results of symptom improvement during treatment

	(4주 (n=89))	4-(8주 (n=423))	8-(12주 (n=865))	12주 (n=55)
투여 전				
투여 후	7.01±3.61	7.87±3.67	8.97±3.86	7.56±3.45
투여 후 점수변화 (투여 전-투여 후)	3.74±3.26	2.79±2.68	2.66±2.56	2.40±2.89
	3.27±2.82	5.08±3.20	6.31±3.69	5.16±3.38
p		0.0001*	0.0001*	0.0001*

(\*P < 0.0001)

2) 투여 기간에 따른 인후두역류증의 후두내시경 소견의 호전(Table 6)

인후두역류증의 치료를 시행하며 후두내시경 소견의 평균 RFS 호전을 치료 기간에 따라 비교한 결과 4주 미만 군과 4-8주 미만 군 간에, 투여 전 점수를 보정한 상태에서 투여전후 점수차 평균에 유의한 차이가 없었으며, 4주 미만 군과 8-12주 미만, 12주 이상 군간에는 투여 전 점수를 보정한 상태에서 투여전후 점수차 평균에 유의한 차이가 있었다. 후두내시경 소견의 호전도는 증상의 개선도와는 달리 8주 미만

Table 6. Comparative results of RFS improvement during treatment

	(4주 (n=89))	4-(8주 (n=423))	8-(12주 (n=865))	12주 (n=55)
투여 전				
투여 후	6.02±3.34	6.69±3.60	9.82±5.19	7.45±5.43
투여 후 점수변화 (투여 전-투여 후)	2.86±3.04	2.31±2.46	3.18±3.05	2.05±3.56
	3.16±3.53	4.39±3.27	6.64±4.58	5.40±4.44
p		0.01	0.005*	0.005*

(\*P < 0.008)

투여한 군과 8주 이상 투여한 군 사이에서 유의하게 차이가 남을 알 수 있고, 후두내시경 소견의 호전은 증상의 개선 보다 장기간의 투약 후에 나타남을 알 수 있다.

### 3) 투여 기간에 따른 증상의 유효율(Fig. 1)

약제 투여 후 초진 내원 시의 증상과 비교하여, 치료 4주 미만, 4-8주, 8-12주, 12주 후의 증상의 호전 정도를 비교하였다. 4주 미만, 4-8주, 8-12주, 12주 이상 치료 후 증상의 유효율은 각각 63.2%, 77.5%, 78.7%, 90.9% 이었으며, 증상의 유효율이 통계학적으로 유의하게 파리에트정 투여기간과 상관 관계를 보였다.

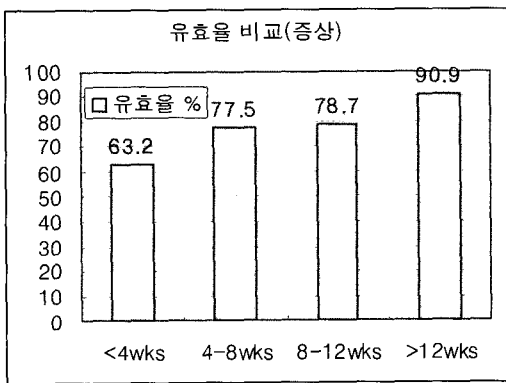


Fig. 1. Efficacy of rabeprazole on LPR-related symptoms

### 4) 투여 기간에 따른 후두내시경 소견의 유효율 (Fig. 2)

약제 투여 후 초진 내원시와 비교하여 치료 4주 미만, 4-8주, 8-12주, 12주 이상 후 후두내시경 소견의 RFS의 호전 정도를 비교하였다. 각각의 유효율은

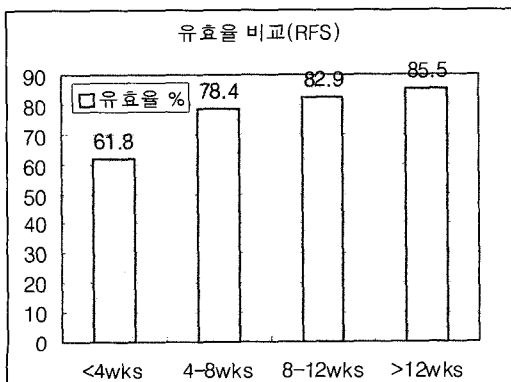


Fig. 2. Efficacy of rabeprazole on RFS

4주 미만이 61.8%, 4-8주가 78.4%, 8-12주가 82.9%, 12주 이상 후에 85.5% 이었다. 후두내시경 소견도 파리에트정을 투여하는 기간이 증가할수록 통계학적으로 유의하게 호전도의 향상을 가져왔다.

### 3. 이상반응 평가

대상환자 1432예 중 약물 투여 도중에 2예에서 속쓰림, 1예에서 불면증, 1예에서 어지러움의 이상 반응이 있었으나, 본제와의 인과관계는 증명되지 않았다.

## V. 고 찰

인후두위산역류증은 이비인후과에서 흔히 접하는 질환으로, 후두염, 성대 결절과 같은 성대의 종물, 성대 육아종, 만성 부비동염, 기관협착, 후두경련 (laryngospasm) 등과 같은 후두와 인두의 다양한 질환의 원인이거나 기여 인자로 여겨지고 있다. 인후두위산역류증(LPR)은 증상과 병리생태학적인 특징에서 위식도역류증(GER)과는 차이가 있어서, 인후두위산역류증은 직립 자세에서 흔하고, 식후에는 흔하지 않으며, 인후두위산역류증 환자의 50% 미만에서 흉통이나 위산역류의 증상을 보인다.<sup>6)</sup> 위식도역류증과 가장 큰 차이점은 인후두 부위는 위산에 대한 보호 기능이 부족하여 소량의 위산에 의해서도 심각한 증상이 발현될 수 있으며, 치료 실패도 흔하다는 것이다.

위산의 역류와 관련된 질환의 치료는 시간이 지남에 따라 발전되어 왔는데, H<sub>2</sub> 수용체 차단제의 출현으로 약 50%의 환자에서 증상이 호전 되었지만, 환자의 상당 부분은 여전히 이 약제에 효과가 없었다. 이는 이 약제가 음식물 자극에 의한 위산의 분비를 억제하지 못했기 때문이며, 또한 H<sub>2</sub> 수용체 차단제를 계속해서 사용함에 따라 많은 환자에서 이 약제에 대한 내성이 발생하여 이 약제에 대한 장기간의 치료 효과가 제한되었기 때문이다.

1980년 대에 미국에서 양성자 펌프 억제제가 처음 소개되었는데, 이 약제는 위의 parietal cell에서 최종적으로 위산의 분비에 관여하는 효소인 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase 라는 효소를 직접적으로 억제함으로써 위산의 분비를 억제한다. 일반적으로 양성자 펌프 억제제는 H<sub>2</sub> 수용체 차단제보다 위산의 분비를 더욱 강력하

게 억제함으로써 인후두위산역류증의 증상 개선과 점막 치유에 더 우수한 것으로 확인 되었다.<sup>78)</sup> 하지만 양성자 펌프 억제제의 표준적인 치료 용량으로도 치료에 실패하는 환자들이 여전히 존재하는데, 이러한 환자들은 고용량의 양성자 펌프 억제제를 사용하거나 수술적 치료로 인후두위산역류증을 치료하게 된다. Leite<sup>9)</sup> 등은 omeprazole을 하루에 두 번씩 처방하여 치료한 88명의 환자 중 19%의 환자에서 치료의 실패를 보고하였다.

양성자 펌프 억제제의 불안정한 위산 분비 억제에 대하여 아직까지 확실한 이유는 밝혀지지 않았으나, 첫째는 간에서 양성자 펌프 억제제의 대사가 증가하여 약의 지속시간이 짧아졌거나, 둘째는 이 약물에 대한 생체이용율이 좋지 못한 경우, 셋째는 이 약물에 대한 내성의 발생, 넷째는 이 약물이 고가이기 때문에 환자가 제대로 복용하지 않아서 순응도가 낮기 때문이라고 생각하고 있다.

이유가 무엇이든지 간에 인후두위산역류증을 치료하는데 양성자 펌프 억제제의 저항성은 중요한 문제이다. 양성자 펌프 억제제로 경험적 치료를 시행할 때 저항성으로 인하여 부정확한 진단을 내릴 수 있으며, 부적절한 치료에 시간적, 경제적인 낭비를 할 수 있고, 후두의 미세수술 후에 위산을 효과적으로 억제하지 못하여 후두의 반흔을 초래할 수 있고, 심각하게는 기도의 협착을 유발하고, 위산의 역류와 관련된 다른 많은 합병증으로 진행되게 된다. 이러한 이유로 기존의 양성자 펌프 억제제의 단점을 보완하는 새로운 양성자 펌프 억제제가 필요하게 되었다.

Rabeprazole은 양성자 펌프 억제에 대한 in vitro 연구에서 현재까지 개발된 양성자 펌프 억제제 중에서 가장 강력하고 빠르게 양성자 펌프를 억제하는 것으로 밝혀졌다. In vivo 연구에서도 lansoprazole, pantoprazole, 또는 omeprazole 등과 비교했을 때, rabeprazole이 첫 24 시간 동안 가장 강력하게 위산 분비를 억제하는 것으로 나타났다.<sup>10)</sup> 이러한 결과는 lansoprazole (pKa=4.01), pantoprazole (pKa=3.96), 또는 omeprazole (pKa=4.13)보다 rabeprazole의 높은 pKa=5.0에 기인한 것으로 설명된다.<sup>11)</sup>

양성자 펌프 억제제의 대사는 간의 cytochrome P450(CYP) isoforms이 관여하며, 기존의 양성자 펌프 억제제는 모두 CYP2C19이나 CYP3A4에 의해 대사

된다. 그러나 rabeprazole은 효소가 관여하지 않는 환원(non-enzymatic reduction)에 의한 thioether compound 형성으로 대사되어 CYP2C19이나 CYP3A4의 관여도가 매우 낮아서, 기존의 양성자 펌프 억제제와는 다른 몇가지 특징을 나타낸다. 첫째는 기존의 양성자 펌프 억제제에 비해 약물 상호 작용이 매우 낮아 CYP2C19에 의해 대사되는 diazepam, warfarin, phenytoin, theophylline 등의 약물들과 약물상호 작용이 없으며<sup>12)</sup>, 둘째는 환자의 CYP2C19 유전자형(genotype)에 관계 없이 모든 환자에서 약효가 거의 일정하다는 것이다. CYP2C19에는 여러가지 유전자형이 존재하며, 기존의 양성자 펌프 억제제에 있어 환자에 따라 약효의 차이가 나는데, 이는 주대사 효소가 CYP2C19인 경우에 서로 다른 유전자형에 따른 대사효소 활성의 차이 때문이다. CYP2C19의 표현형(phenotype)은 extensive metabolizer(EM)와 poor metabolizer(PM)로 구분할 수 있고, EM은 Homozygous EM, Heterozygous EM으로 구분된다. PM은 대사가 부족하므로 약물의 혈중 농도가 높아져 부작용의 발현율이 높아질 수 있고, EM은 대사가 지나치게 활성화 됨에 따라 약물의 치료 효과가 감소된다. 각각의 유전자형의 분포를 살펴보면 유럽의 경우는 Homo EM이 70%를 차지하고 있는 반면 동양인은 약 40%(한국인 42%)이고, Hetero EM의 경우 동양인에서 약 50%(한국인 46%) 서양인에서 약 30% 정도이다. PM의 경우에는 서양인이 3-5%에 불과한 반면 한국인을 비롯한 동양인에서 13-23%로 훨씬 높다. Rabeprazole은 다른 양성자 펌프 억제제에 비해 CYP2C19에 의한 대사 기여도가 낮으므로 CYP2C19의 표현형 또는 유전자형에 따른 개체 차가 나타날 가능성이 적으며 따라서 그 효과가 보다 예측 가능하다. 위와 같은 결과는 기존의 양성자 펌프 억제제를 투여받는 환자의 일부에서 산분비 억제가 되지 않는 양성자 펌프 억제제 저항성을 보이는 현상을 설명하는 하나의 요인이 될 수 있는데, rabeprazole의 경우 이러한 영향을 받지 않으므로 보다 효과적인 산분비 억제를 기대할 수 있다.<sup>13)~15)</sup>

본 조사에서 증상과 후두내시경 소견을 투여기간에 따라 각 군간의 투여 후 점수변화(투여 전-투여 후)로 비교한 결과를 살펴보면 증상의 호전은 4주 미만 군과 4주 이상 치료한 군에서 투여 전 점수를 보정한 상태에

서 투여전후 점수차 평균에 유의한 차이가 있었으며, RFS는 8주 미만 군과 8주 이상 치료한 군에서 유의한 차이가 있었다. 이는 환자가 느끼는 주관적 증상은 4주 이상 치료할 때 4주 미만 군보다 유의하게 호전됨을 느낄 수 있고, 객관적인 후두내시경 소견의 호전은 8주 이상 치료할 때 8주 미만 군보다 유의한 차이를 나타내는 것으로, 파리에트정을 투여하였을 때 주관적 증상의 호전은 4주 이상, 객관적 후두내시경 소견의 호전은 8주 이상 충분한 기간 치료해야 그 미만 군과 유의한 차이를 보임을 알 수 있으며, 주관적 증상의 호전이 객관적 후두내시경 소견 보다 빨리 호전됨을 알 수 있다.

양성자 펌프 억제제를 투여한 기간에 따라서 증상과 후두내시경 소견의 유효율을 살펴보면 투여한 기간과 치료의 유효율은 서로 상관 관계가 있어서, 양성자 펌프 억제제를 투여하는 기간이 길어질수록 증상의 개선도가 높아졌으며, 후두내시경 소견의 치료 유효율 또한 투여 기간이 길어질수록 증가함을 알 수 있다. 따라서 파리에트정의 투여기간이 길어질수록 더 높은 증상의 개선도와 후두내시경 소견의 호전도를 기대할 수 있다.

이상반응을 분석한 결과 1432례의 조사대상 중 4례(0.3%)에서 이상반응이 관찰되었으며, 파리에트정 투여에 따른 심각한 이상반응을 보인 환자는 관찰하지 못하였다.

본 조사는 제약회사의 약제 시판 후 사용성적 결과를 분석한 점이라는 특성상 검사자 간의 편위를 배제하지 못해 삐뚤림(bias)이 있을 수 있는 제한점이 있으나 많은 증례수 보고 및 결과들이 기존에 보고된 것과는 크게 다르지 않으므로 실제 진료 환경하에서 약물의 효과 및 상호작용을 알아 볼 수 있는 좋은 자료로 생각된다

## VI. 결 론

인후두위산역류증의 치료에 있어서 rabeprazole sodium (Pariet® 10mg 1T)을 단독 투여한 결과 증상의 유효율은 투여 4주 미만에 63.2%, 4-8주 후에 77.5%, 8-12주 후에 78.7%, 12주 이상 후에 90.9%이었으며, 후두내시경소견의 유효율은 각각 61.8%, 78.4%, 82.9%, 85.5%를 보였고, 약물 투여와 직접적

인 연관을 보이는 심각한 부작용은 관찰 할 수 없었다. 따라서 rabeprazole sodium (Pariet® 10mg 1T)은 인후두위산역류증의 치료 효과가 우수하며, CYP2C19 유전자형의 영향을 덜 받는 장점이 있어 다른 양성자 펌프 억제제의 치료에 잘 반응하지 않는 환자에서 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 사료된다

## References

1. Koufman JA : *Gastroesophageal reflux and Voice disorders*. In : *Diagnosis and treatment of voice disorders*, 1995:161-175.
2. Choi HS, Ko JW, Kim KM, et al : *Efficacy Profile of Cisapride in Laryngopharyngeal Reflux(LPR)-Related Symptoms*, *Korean J Speech Sciences*, 1998;9:115-127.
3. Amin MR, Postma GN, Johnson P, et al : *Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:374-8
4. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA : *The Validity and Reliability of the reflux finding score (RFS)*. *Laryngoscope*, 2001;111:1313-7.
5. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA : *Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings*. *Laryngoscope*, 2001;111:979-81.
6. Koufman JA : *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury*. *Laryngoscope*, 1991;101:1-78.
7. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al : *A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis*. *N Engl J Med*, 1995;333:1106-10.
8. Skoutakis VA, Joe RH, Hara DS : *Comparative role of omeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease*. *Ann Pharmacother*, 1995;29:1252-62.
9. Leite LP, Johnston BT, Just RJ, et al : *Persistent*

- acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. Am J Gastroenterol. 1996;91:1527-31.*
10. Pantoflickova D, Dorta G, Jornod P, Ravic M, Blum AL : *Identification of the characteristics influencing the onset and degree of antisecretory of PPIs. Gastroenterology. 2000;118(Suppl.): A1290(Astract).*
  11. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM : *Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with ex-tracytoplasmic thiol reagents. J Bio Chem. 1997;272:22438-46.*
  12. John Horn, Pharm D : *The Proton-Pump Inhibitors: Similarities and Differences. Clinical Therapeutic. 2000;22:266-80.*
  13. Ishizaki T, Horai Y : *Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitor—emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(suppl, 3):27-36.*
  14. Adachi K, Katsube T, Kawamura A, et al : *CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1259-66.*
  15. Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al : *Effects of CYP2C19 genotype differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. Clin Pharmacol Ther. 2001;15:1929-37.*