

위식도역류질환과 인후두역류질환의 약물 요법에 대한 최신지견

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소

김 미 나 · 김 주 성

Update on Medical Treatment of GERD/LPR

Mi Na Kim and Joo Sung Kim

Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disorder caused by the reflux of gastric contents into the esophagus. According to the recent classification, GERD can elicit esophageal and extraesophageal syndromes. Laryngopharyngeal reflux (LPR) is defined as laryngeal symptoms with laryngeal inflammation caused by the acid reflux. The prevalence of GERD and LPR is increasing during the past decades in Korea and management of GERD and LPR is a challenging issue in clinical practice. Proton pump inhibitor is the most effective drug in the treatment of GERD. Most patients with LPR are given a 2-month trial of a proton pump inhibitor (PPI), however, there is still little evidence on the diagnosis or the treatment of LPR. During the last years concern have been raised regarding the risk of adverse events related to long-term use of PPI. We review the recent update on medical treatment of GERD/LPR. **Korean J Bronchoesophagol 2010;16:97-104**

KEY WORDS Gastroesophageal reflux disease · Laryngopharyngeal reflux · Proton pump inhibitor.

서 론

GERD(gastroesophageal reflux disease)은 2006년 몬트리올 분류에 의하면 위 내용물이 식도 내로 역류하여 일상생활에 지장을 주는 증상을 발생시키거나 합병증을 유발한 경우로 정의될 수 있다.¹⁾ GERD 유병률은 서구에서는 10~20%로 보고되고 있고, 아시아에서는 5%로 서구보다 낮은 것으로 알려져 있다. 우리 나라에서 일반인구집단을 대상으로 유병률을 조사한 연구를 살펴보면 2000년 아산시 거주민을 대상으로 한 조사에서 인구의 3.5%가 일주일에 한 번 이상 가슴쓰림을 경험하는 것으로 보고되었다.²⁾ 2002년과 2007년에 일반인구집단을 대상으로 전화 인터뷰를 통해 조사한 연구에서 유병률은 7.1%, 7.9%로 나타났다.³⁾ 2006년 전국규모 다기관 검진수진자 연구에서는 유병률이 12%로 보고되어,⁴⁾ 우리 나라도 생활 형태가 변화하고

수명이 증가함에 따라 유병률이 증가하는 것으로 생각된다.

GERD 전형적인 증상은 가슴쓰림과 산역류이지만,⁵⁻⁷⁾ 비전형적인 증상이나 식도의 증상을 유발할 수 있다. 전형적인 증상을 호소하는 경우에도 내시경 검사에서 미란성 병변이 없는 환자들도 많으며, 내시경에서 식도염이 있었던 환자들도 30~76%만이 전형적인 역류 증상을 호소한다고 알려져 있다.^{8,9)}

국내의 GERD는 임상적으로 식도의 증상이 비교적 흔하고, 전형적 증상과 비전형적 증상이 자주 동반되며, 전형적 증상 없이도 비전형적 증상을 보이는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 또한 진단 방법에 있어서도 서구의 진료 지침과 달리 높은 위압 유병률을 고려하여 경도 증상이 없더라도 상부위장관내시경을 일차적으로 시행하는 경우가 많다. 우리나라 3차 의료 기관에서 진단된 GERD 환자들을 대상으로 한 연구에서 쉼 목소리(55%), 인두 구(45%), 만성 기침(25%), 비심인성 흉통(20%) 등의 순으로 비전형적인 증상이 있음을 보고한 바 있다.¹¹⁾

위 내용물이 인후두로 역류하여 인후두에 관련된 증상을 일으키는 후인두역류(laryngopharyngeal reflux, LPR)

논문접수일: 2010년 12월 4일 / 심사완료일: 2010년 12월 14일
 교신저자: 김주성, 110-744 서울 종로구 대학로 101
 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소
 전화: 02-740-8112 · 전송: 02-743-6701
 E-mail: jooskim@snu.ac.kr

도 최근 수년간 매우 흔해졌으며, 이비인후과에 방문하는 환자의 약 10%가 GERD와 관련된 이비인후과적 증상과 징후를 보이는 것으로 추정되고 있다.

본고에서는 GERD의 진단과 치료에 대해 살펴보고, 최근 증가하고 있는 LPR 치료에 대해 기술하고자 한다.

GERD 진단과 몬트리올 분류

몬트리올 분류

몬트리올에서 개최된 세계소화기학회에서 GERD에 대한 새로운 분류가 발표되었는데, 이 분류에서는 GERD를 식도 증후군과 식도의 증후군으로 나누었다.¹⁾ GERD의 전형적인 증상인 가슴쓰림이나 산역류를 호소하는 환자에서 내시경 검사를 하였을 때 식도점막 손상이 없으면 typical reflux syndrome without mucosal injury로 분류되고, 식도점막 손상이 있으면 esophageal syndrome with esophageal injury로 분류된다. 내시경 검사를 시행하지 않은 경우에도 전형적인 증상이 있다면 typical reflux syndrome으로 볼 수 있다. 식도 증후군에는 typical reflux syndrome과 reflux pain syndrome이 포함되어 있다. 따라서 심장에서 기원된 흉통인지 위식도역류와 연관된 흉통인지 확인하는 과정이 필요하다. Esophageal syndrome with esophageal injury군에는 역류성 식도염, 협착, 바렛식도 및 식도 선암이 포함되어 있다. 위식도역류와 연관성이 확실한 식도의 증후군으로는 reflux cough syndrome, reflux laryngitis syndrome, reflux asthma syndrome, reflux dental erosion syndrome이 있다. 연관성이 있을 것으로 추정되는 식도의 증후군으로는 pharyngitis, sinusitis, idiopathic pulmonary fibrosis, recurrent otitis media가 있다(Fig. 1).

가슴쓰림을 호소하는 모든 환자에서 초기에 내시경을 시행할 필요는 없다. GERD의 전형적인 증상을 호소하는 경

우에는 진단을 위한 다른 추가 검사 없이 초기에 프로톤펌프억제제(proton-pump inhibitor, PPI)를 투여하는 것이 바람직하고, 치료에 반응이 있으면 GERD로 추정할 수 있다. ACG(American College of Gastroenterology) 진료 지침에서는 환자의 증상이 PPI 치료에 반응하지 않는 경우, 삼킴 곤란, 삼킴 통증, 출혈, 체중감소 또는 빈혈 등의 경고 증상이나 소견이 있는 경우, 증상의 기간이 길어서 바렛식도 발생의 가능성이 있는 경우에 내시경 검사를 시행하도록 권고하고 있다.^{12,13)} 그러나 우리 나라의 경우 위암의 유병률이 높기 때문에 이를 그대로 받아들여서는 어렵다. 2008년 아시아-태평양 합의에서는 지역적인 헬리코박터 감염률과 소화성궤양, 위암의 유병률을 참고하여 일차 진단검사로 PPI 검사 또는 내시경 검사, 헬리코박터 검사를 시행할 것을 권고하였다.¹⁴⁾

PPI test의 진단적 가치

고용량의 PPI를 시험적으로 단기간 투여하는 방법(PPI test)은 사용하기 쉽고 비침습적이어서 진단 및 치료 방법으로 제시되고 있다. 1~4주간의 PPI test에 대한 메타 분석에서 78%의 민감도와 54%의 특이도를 보였다.¹⁵⁾ 일반적으로 식도 증상의 경우에 표준용량 하루 1회 또는 2회 1주일 정도 투여하며, 식도의 증상의 경우에는 표준용량을 하루 2회 1~2주 투여하게 된다.^{12,16)} 2008년에 발표된 아시아-태평양 합의에서는 일차진료기관에서 경고증상이 없는 전형적 증상을 호소하는 환자에서 4주간의 경험적 치료를 제시하고 있다.¹⁴⁾ PPI test는 간단하고 비용이 적게 드는 장점이 있으나, 단기간의 PPI 복용에 반응이 없더라도 GERD를 완전히 배제할 수 없으며 이런 경우는 보행성 식도산도검사 등의 진단적 검사를 추가적으로 시행할 필요가 있다. 또한 식도의 증상의 경우에는 단기간 투여에 반응이 없을 수 있다는 점도 고려해야 한다. 우리나라는 내시경에 대한 접근성이 좋으며, 위암 유병률이 서구에 비해 매우 높은 편이므로 국내 현

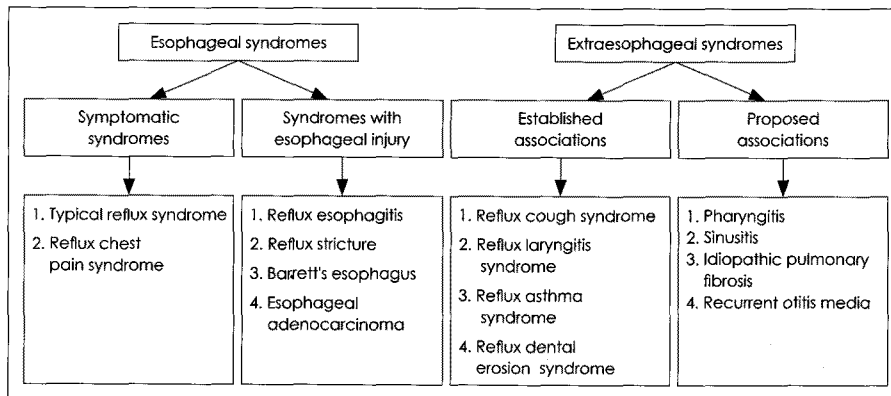


Fig. 1. The Montreal classification of gastroesophageal reflux disease.

실을 고려한다면 PPI test를 통한 진단 및 경험적 치료를 그대로 적용하는 것보다는 내시경 검사 금기증 또는 환자의 거부로 내시경 검사를 시행하기 어려운 경우에 우선적으로 고용량 PPI test를 시행하는 것이 바람직하다.¹⁷⁾

GERD/LPR 진단검사로서 24시간 보행성 식도산도검사의 유용성

24시간 보행성 식도산도검사는 병적인 역류를 진단하는데 가장 유용한 검사법이지만 하나 내시경적 식도염이 없는 환자에서는 그 특이도가 85~90%, 예민도가 60%로 식도염이 있는 환자에 비해서는 낮은 것으로 알려져 있다. ACG 진료 지침에서 제시한 바에 의하면 보행성 식도 산도검사의 일차적인 적응증은 PPI 치료에 반응하지 않는 전형적 또는 비전형적 증상을 가진 식도미란이 없는 환자에서 위식도역류를 진단하는데 도움이 된다고 제시하고 있다.¹⁸⁾ 이때 PPI를 복용하면서 식도산도검사를 시행하도록 권고하고 있고, 48시간 이상 모니터링이 가능한 무선 산도측정법이 가능하여 처음은 PPI를 복용하지 않고 검사를 시행하고 곧이어 PPI를 복용하면서 검사함으로써 한번에 GERD 진단과 PPI 반응을 알 수 있는 장점이 있다.^{18,19)}

LPR 환자에서 상부 및 하부 식도 뿐만 아니라 하인두에서도 비정상 위산역류가 있다는 것이 알려져,^{20,21)} 하인두에서 산도를 측정하여 위산 역류를 증명하는 것이 LPR 진단을 위한 gold standard로 여겨졌다. 그러나 하인두 및 상부 식도 산도검사에서의 전극의 위치가 표준화되지 않은 문제점이 보고되고 있는데, 보통 하인두 산도전극은 상부식도괄약근 1~2 cm 상방에, 근위부식도 산도전극은 하부식도괄약근 상부 15 cm 위에 위치시키도록 권고한다. 그러나 환자에 따라 식도의 길이가 달라 전극이 다르게 위치할 수 있고 시술자마다 달라질 수 있다는 점도 문제가 될 수 있다. 또한 인두부 전극이 건조되면 하부식도 산도가 감소하지 않아도 인두부 전극에서 산도가 감소하는 가성역류(pseudo-reflux)가 발생하기도 한다.^{22,23)} 한 연구에서 12명의 건강한 자원자 중에서 2명에서 인두부로 산역류가 일어났고, 다른 연구에서도 7~17%의 위양성율이 보고된 바 있다.^{24,25)} 또한 LPR이 의심되는 1,217명의 환자 중 54%만이 산도전극의 위치와 상관없이 위산 역류를 보였다.²⁶⁾ 또한, 식도산도검사의 결과로 식도 또는 하인두의 위산의 존재를 알 수 있지만, 증상과 역류와의 연관성은 알 수 없다. 임상적으로 더욱 중요한 것은 산도 검사에서 역류가 증명된 환자군이 역류가 증명되지 않는 환자군에서보다 약물 치료에 더 잘 반응하진 않았다는 사실이다.²⁷⁾ 따라서 보행성 산도검사는 LPR의 진단에 있어서 점점 중요성이 감소하고 있다.²⁸⁾

식도내 다채널 임피던스 검사

식도내 다채널 임피던스 검사법은 전극 사이를 액체나 가스가 통과할 때 나타나는 전류에 대한 저항(impedance)의 변화를 측정하는 검사법으로 액체가 통과할 때는 임피던스가 감소하고, 가스가 통과할 때는 임피던스가 증가하는 것을 이용한다. 따라서 액체, 가스 성분의 역류를 구분해낼 수 있고, 적은 양의 액체가 통과해도 매우 예민하게 반응하며 pH 전극을 붙여서 같이 측정하면 산역류는 물론 비산역류(non-acidic reflux)도 정확하게 검사할 수 있다. 특이도도 높아서 위양성은 매우 드물다.

초기 치료

GERD의 초기 치료 목표는 환자의 증상과 점막 결손의 치유이고 이를 달성하기 위하여 적절한 기간 및 용량을 고려하여 치료 약제를 선택하여야 한다. 일차치료약제는 PPI로 식도염 치유율에 있어서 H₂수용체차단제나 위약에 비해 월등한 효과가 입증되었다.²⁹⁾ 위장관운동촉진제(prokinetics)는 위약에 비해 효과적이라는 근거는 없다. Genval workshop에서는 비미란성 식도염과 LA-A, B에 해당하는 미란성 식도염의 경우는 PPI를 2~4주간 투여하고 증상이 지속될 경우 4주 더 투약하도록 권고하였다. LA 분류-C, D의 미란성 식도염인 경우 표준용량의 PPI 제제를 8주간 투여해보고 증상이 지속되면 두 배 용량의 PPI 제제를 8주 더 투여하여 증상이 호전되면 두 배 용량으로 유지요법을 시작하도록 하였다.³⁰⁾

국내에서도 esomeprazole 40 mg을 8주간 투여한 다기관 공동연구에서 미란성 식도염 환자군의 92%에서 증상 호전, 91%에서 식도염의 호전을 보였으며, 표준 용량의 rabeprazole 연구에서도 8주 투여에서 86%의 식도염의 호전을 보고하였다. 그러나 내시경에서 경도의 식도염을 보이는 경우는 단기간의 치료로도 효과를 보이는 것으로 나타나 esomeprazole 40 mg을 투여한 국내 연구에서도 식도염의 치유율이 4주 81%, 8주 91%였으나 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서 우리나라 현실에서도 LA-C, D의 심한 미란성 식도염에서는 8주 치료를, LA-A, B의 미란성 식도염에서는 4주 치료 후 증세가 지속될 경우 4주의 추가적인 치료를 고려할 수 있다.

비미란성 식도염에서는 PPI의 치료 효과가 미란성 식도염보다 낮은 것으로 알려져 있다. 최근의 국내 연구에서도 비미란성 식도염에서 미란성 식도염에서보다 표준 용량의 PPI 8주 치료에 불응성인 경우가 많았다. 따라서 비미란성 식도염 환자의 적절한 초기 치료 기간은 환자의 증상에 대한 세

밀한 문진을 토대로 충분한 약제 투여가 필요하고 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

내시경 검사에서 심한 식도염을 보이는 환자에서 고용량 PPI를 투여하는 것은 논란이 있다. 대부분의 서구 가이드라인에서는 초기 치료로서 고용량 PPI 투여를 권고하지 않는다. 최근의 코크란 분석에서도 하위그룹 분석에서 12개의 무작위 연구 중 7개의 두 치료 간의 치유율의 차이가 없는 것으로 나타났다.²⁹⁾ 따라서 고용량 PPI 치료의 일반적 기준은 표준 용량의 초기치료에도 증상이 지속되거나 또는 통증 악화가 있는 경우이다.^{12,30)} 미국의 전향적 다기관 연구에서도 표준 용량의 PPI 치료에 실패한 경우 두 배 용량으로 6주간 치료하였을 때 가슴쓰림 및 산역류 증상이 20% 정도 호전되었다.³¹⁾ 국내에서는 내시경에서 식도염이 심한 정도에 관계없이 먼저 표준 용량의 PPI 치료 후 반응이 없는 경우에 제한적으로 고용량으로 치료하는 것이 바람직하다.

유지 치료

GERD은 성공적인 초기 치료가 되어도 약제 중단 시 약 40~70%의 경우에 재발하므로 장기적인 유지 치료가 필요한 경우가 많다.³²⁾ 약제의 지속적인 사용에 따르는 비용 부담과 부작용을 고려하여 재발 방지를 위한 전략을 수립해야 한다.

PPI는 초기 치료뿐 아니라 유지치료에서도 비용-효과 면에서 우월함이 확인되어 일차 선택 약제로 권장되고 있고, H₂수용체차단제 투여만으로는 재발 방지 효과가 미흡한 것으로 알려져 있다. PPI 용량은 표준 용량으로 유지하는 것이 증상의 재발이나 식도염의 치유 효과를 유지시키는 데 가장 효과적임이 증명되었다. 그러나 장기간 복용할 경우 여러 가지 부작용이 증가할 수 있어 특히 H₂수용체차단제에 비해 두통을 호소하는 경우가 많다. H₂수용체차단제 투여의 경우 placebo보다는 재발을 방지하는 효과가 있으므로 PPI 부작용으로 복용이 어려운 경우에는 대안이 될 수 있다.

표준 용량을 사용하는 것이 가장 효과적임은 잘 알려져 있지만, 유지 용량으로 낮추어 사용하는 것에 대해서도 여러 연구들이 있었다. 미국에서의 다기관 연구에서는 6개월 치료시 esomeprazole 40 mg 투여군에서 93.6%, 20 mg 투여군에서 93.2%로 양군 모두 90% 이상의 치료 유지 효과를 보인 바 있다.³³⁾ 국내 연구에서도 유지 용량의 rabeprazole(10 mg/day)을 복용하였을 때 증상 없이 치료 유지 효과를 보인 경우가 90.6%로 보고된 바 있다.³⁴⁾ 우리나라 보험 제도에서는 보통은 유지 용량의 PPI 투여를 인정하는 경향을 고려하여 역류성 식도염 환자에서 유지 용량의 PPI

를 사용하고, 식도염의 정도나 치료의 반응 정도에 따라 치료를 개별화하는 것이 필요하다.¹⁷⁾

유지 요법에서 약물을 투여하는 방법은 최소 용량을 매일 투여하는 지속 요법(continuous therapy)과 증상이 있을 때 복용하기 시작하여 증상이 완전히 사라질 때까지 유지하는 요구 요법(on-demand therapy)으로 나눌 수 있다. 미국 소화기학회에서는 역류성 식도염의 경우 단계적 하향접근을 통해 지속 요법을 권고하고, 비역류성 식도염의 경우는 요구 요법을 권고하고 있다.

식도염은 내시경 소견이 심할수록 재발을 잘하며, 표준 용량 이상을 지속적으로 투여함에도 재발하는 경우가 있을 수 있다. 한 연구에서는 esomeprazole 20 mg로 6개월간 장기 치료했을 때 지속 요법군에서는 81%의 관해율을 보여 58%의 관해율을 보인 요구 요법군보다 치료 효과가 우월함을 증명하였다.³⁵⁾ 역류성 식도염의 유지 요법으로 PPI를 이용한 17개의 무작위대조시험의 연구 결과를 종합한 논문에서도 비역류성 식도염이나 경미한 경우 요구 요법을 사용해도 무방하나, 역류성 식도염의 경우는 요구 요법이 적절하지 않음을 밝힌 바 있다.³⁶⁾ 비역류성 식도염의 경우에는 요구 요법이 효과적이고 지속 요법에서 발생할 수 있는 부작용이 적어 치료가 잘 유지되고 비용-효과적인 것으로 알려져 있다.

위식도 역류 질환은 우리나라에서 흔한 질환임에도 불구하고 아직까지 유지 치료에 대한 국내 가이드라인이 확립되지 않았고 보험기준도 모호한 상태이다. 임상적으로 경미한 경우에는 초 치료로 PPI 제제 투여 후 요구 요법을 시행하고, 중증 미란성 식도염, 잦은 재발 등 임상적으로 심한 경우에는 8주간의 초기 치료 후 지속적인 PPI 유지요법을 고려하는 것이 효과적일 것이다. 국내에서 지속 요법 또는 요구 요법의 장단점과 국내의 여건에 맞는 치료 전략을 만드는 데 필요한 체계적인 연구가 필요하고, 유지치료의 적절한 용법 및 투여 기간에 대해서는 논의가 필요하다.³⁷⁾

LPR 치료

LPR의 전형적인 증상으로는 쉼 목소리, 인두 구, 잦은 목 청소, 삼킴 통증, 목소리 변화, 만성 기침 등이 있다. 그러나 LPR 진단을 위한 증상들은 비특이적이기 때문에 이비인후과를 방문하는 환자들은 후두경을 시행하게 되는데 주로 양성종양을 감별해내는 것이 중요하다. 후두경 소견으로는 후두부 발적, 후두부 후벽의 부종, 성대 결절 및 육아종, 성문 하 협착이 관찰될 수 있는데 증상과 마찬가지로 비특이적이다. 따라서 LPR이 의심되면 후두경이나 보행성 식도산도검사 등 추가적인 검사를 시행해볼 수 있으나 LPR 진단에 예

민하지도 특이하지도 않기 때문에 PPI 1일 2회 요법을 2개월 동안 경험적으로 복용하는 것을 추천하고 있다.³⁸⁻⁴⁰⁾

그러나 대부분의 무작위대조시험에서 PPI가 효과적이라는 것을 밝히지는 못했다.⁴¹⁾ Esomeprazole을 placebo와 비교한 무작위대조시험에서 16주를 복용하였을 때 esomeprazole 군에서 14.7%, placebo 군에서 16%의 증상 호전을 보였다. 또한 후두경 소견도 치료 종료 후 양 그룹에서 차이를 보이지 않았다.⁴²⁾ 2006년에 보고된 메타분석에서는 8개의 연구를 포함시켜 344명의 환자들을 분석하였다. 주관적으로 50% 이상 증상의 호전을 느낀 경우를 호전된 것으로 정의하였을 때 5개의 연구에서 PPI가 placebo보다 우수하였으나, 단 1개의 연구에서만 통계적으로 유의하였다. 나머지 3개의 연구에서는 PPI보다 placebo에 더 반응이 좋은 것으로 나타났다. 8개의 연구 결과를 종합하였을 때 PPI와 placebo 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, PPI에 대한 반응률은 50%, placebo는 41%로 나타났다.⁴³⁾

H₂수용체차단제를 PPI에 추가하는 것이 LPR 치료로 고려된 바 있으나 일시적인 nocturnal acid breakthrough를 감소시키는 효과는 있었지만, ranitidine에 대한 순응도 문제와 1주일 후에는 위산 억제에 차이를 보이지 않아서 이러한 병합요법은 추천되지 않는다.⁴⁴⁾

임상적인 지표로 PPI 치료효과를 증명하지 못하였던 점을 고려하여 Fass 등은 videostroboscopic analysis를 통해 음성 분석과 청각 지표를 이용하여 치료 효과를 증명하고자 하였다. 이 연구에서도 하루 2회 esomeprazole 20 mg을 복용하는 것이 placebo에 비해 효과적이라는 것을 증명하지는 못하였으나, 치료 효과 분석에 있어서 기존의 임상적 지표가 아니라 새로운 지표가 시도되었다는 데에 의의가 있다.⁴⁵⁾

현재까지의 연구들에서 PPI의 치료 효과를 입증해내지 못한 것은 여러 원인으로 생각해볼 수 있다. 첫째, 현재 LPR 진단 기준의 모호함을 들 수 있는데, 후두 증상은 매우 흔하며 흡연이나 독성 흡입물질, 알레르기, 후비루와 관련이 있을 수 있으므로 진단이 부정확하였을 가능성이 있다. LPR 진단을 위한 후두경 소견도 정상인의 86%에서 보일 수 있다는 점을 고려하여 현재의 진단 기준이 특이도가 떨어진다는 점을 고려해야 한다. 둘째, LPR 증상을 일으키는 역류 성분이 산역류가 아니라, 비산역류나 가스역류에 의하여 증상을 일으킨다는 연구 결과들이 있어⁴⁶⁾ PPI가 효과를 보이지 못한 것을 설명해주는 근거가 된다. 다채널 임피던스 검사법을 이용하면 액체 및 가스 역류 등 모든 종류의 역류를 분석해낼 수 있고 동시에 산도측정을 하여 산역류와 비산역류도 구별할 수 있어 진단에 있어서 유용한 도구가

될 수 있다.

PPI의 효과를 증명한 연구들도 있었는데, 2008년에 보고된 한 연구에서는 esomeprazole 20 mg 1일 2회 요법을 3개월 이상 지속적으로 복용했을 때 placebo에 비해 증상과 후두경 소견에 호전을 보였다는 보고가 있었다.⁴⁷⁾ 최근 rabeprazole을 이용한 연구에서는 20 mg 1일 2회 요법을 12주 동안 복용하여 placebo에 비해 증상 호전에 효과적임을 밝힌 바 있다. 그러나, PPI 중단 이후 6주 만에 증상의 재발을 보여 PPI를 장기간 복용해야 할 필요성을 제시하였다.⁴⁸⁾

PPI 부작용

장기간 PPI를 복용하였을 때 발생할 수 있는 여러 가지 부작용들이 문제가 되고 있다. 위산은 미네랄 및 비타민 흡수를 돕고, 여러 가지 감염원에 대한 방어 기전으로 작용하기도 하므로, PPI를 장기간 복용하게 되어 위산의 분비가 억제되면 미네랄 및 비타민 흡수 장애가 발생하고 장관 및 장관외 감염이 증가할 수 있다.⁴⁹⁾ 장기간 PPI를 사용함으로써 칼슘 흡수가 억제되면 골절의 위험성이 증가할 수 있다. Case control study에서 1년 이상 PPI를 사용한 경우에 PPI 사용하지 않았을 때보다 hip fracture의 위험성이 2.65배 증가한다고 보고하였고, 사용 기간이 길어질수록 위험성은 더욱 증가하였다. 그러나 최근 대단위 연구 결과 PPI 투여가 골다공증이나 골 질량감소와 관련이 없다고 발표되어 장기 추적 결과가 필요하다.⁵⁰⁾ 또한 장기간 PPI를 복용하게 되면 C. difficile 감염이나 지역사회폐렴이 증가한다고 알려져 있다. 입원 환자를 대상으로 한 Case control study에서 PPI를 사용한 경우에 항생제 사용에 관계없이 C. difficile 감염이 2.5배 증가한다고 보고하였다. 따라서 PPI를 장기간 사용함으로써 인해 생길 수 있는 부작용들을 고려하여 적절한 투약 기간에 대한 논의가 필요하다.

최근 개발 약물

위산 분비 억제제

속효성 omeprazole(immediate-release omeprazole)은 기존 약제에 enteric coating을 제거하여 빠르게 흡수되며 중탄산나트륨을 추가하여 약제의 위산 분해를 막도록 제조된 복합제이고, 주로 nocturnal acid breakthrough에 대한 효능 연구에서 다른 PPI보다 효과적임이 입증되었다.^{51,52)} 2004년 FDA에 공인되어 야간 증상과 요구 요법에 사용될 수 있다.

Dexlansoprazole은 lansoprazole의 거울상 이성질체

(enantiomer)로 복용 후 1~2시간과 4~5시간에 두 번의 혈중 농도 peak를 보이고 긴 반감기를 가진 약물이다. Phase III trial을 통해 역류성 식도염의 치료와 역류 증상의 호전에 효과적이고 유지요법에도 안전함이 보고되어, 2009년 1월 FDA에 승인되었다.⁵³⁻⁵⁶⁾ Tenatoprazole은 delayed-release PPI로 omeprazole과 유사한 구조를 가졌으나, 체내 대사가 느려 작용 시간이 길다는 장점이 있다.^{57,58)}

일과성 하부식도괄약근 이완(Transient lower esophageal sphincter relaxation, tLESR)억제제

대표적인 약제로 GABA_B receptor agonist와 mGluR (metabotropic glutamate receptor)5 antagonist가 있다. 식도 역류의 주된 병인으로 생각되는 transient LES relaxation에 연관된 신경 전달 과정에 작용하여 GERD의 치료에 효과를 나타낸다. GABA_B receptor agonist인 baclofen은 산역류 및 비산역류에도 효과적이며, 식도 열공 탈장 환자에 도움이 된다는 연구가 있다.⁵⁹⁻⁶¹⁾ 그러나 현훈(dizziness)와 기면(somnolence) 등 중추성 부작용이 문제가 되며, 이를 개선한 AZD9343, AZD3355 등의 약제가 연구 중이다.^{62,63)}

Glutamate는 미주신경을 통해 transient LES relaxation에 관여하는데, mGluR5 antagonist가 GERD의 증상과 역류 감소에 효과적임이 밝혀져 현재 phase II trial이 진행 중이다.^{64,65)}

결 론

GERD/LPR의 진단과 치료는 유병률이 증가함에 따라 매우 중요해졌으며, GERD가 후인두 증상을 일으키는 주요한 원인이라는 것이 점차 강조되고 있다. 현재의 LPR의 정의는 증상과 후두경적 소견에만 의존하는 것으로서 인두 역류에 대한 보다 객관적인 평가에 근거한 정의가 새롭게 마련되어야 할 필요가 있다. 또한 비산역류와 가스역류의 중요성이 보고되고 있어 산도와 임피던스를 동시에 측정함으로써 인두 역류에 대해 보다 정확한 평가를 내리는 것이 필요하다. 장기간 PPI 복용의 부작용을 고려하여, 새로운 약제인 GABA_B agonist와 mGluR5 antagonist와 같이 일시적인 LES activity를 조절하는 새로운 치료에 대해서도 지속적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1) Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. The American journal of gastro-

enterology 2006;101:1900-20.
 2) Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. The American journal of gastroenterology 2005;100:747-53.
 3) Cho SC, Lee OY, Ha NR, Shim SG, Lee KN, Yoon JH, et al. The Change in the Prevalence of Typical Gastroesophageal Reflux Symptoms During the Past 5 Years in Korea: A Population-based Study. Korean J Neurogastroenterol Motil 2008;14:96-102.
 4) Kim N, Lee SW, Cho SI, Park CG, Yang CH, Kim HS, et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. Alimentary pharmacology & therapeutics 2008;27:173-85.
 5) Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas P, Rentz A, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. Clinical gastroenterology and hepatology 2005;3:543-52.
 6) Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005;54:710-7.
 7) Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. American journal of digestive diseases 1976;21:953-6.
 8) Moayyedi P, Talley N, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? JAMA 2006;295:1566-76.
 9) Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. Gut 2008;57:1354-9.
 10) Cho YK, Kim GH, Kim JH, Jung HY, Lee JS, Kim N, et al. Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease: a Systematic Review. Korean J Gastroenterol 2010;55:279-95.
 11) Lee SH, Choi MG, Park SH, Choi H, Moon SB, Choo KY, et al. The Clinical Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease in Korea. Korean J Gastrointest Motil 2000;6:1-10.
 12) DeVault K, Castell D. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The American journal of gastroenterology 2005;100:190-200.
 13) Hirano I, Richter J. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. The American journal of gastroenterology 2007;102:668-85.
 14) Fock K. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: Update. Journal of gastroenterology and hepatology 2008;23:8.
 15) Numans M, Lau J, de Wit N, Bonis P. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. Annals of Internal Medicine 2004;140:518-27.
 16) Kahrilas P, Shaheen N, Vaezi M, Hiltz S, Black E, Modlin I, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008;135:1383-91.
 17) Ryu HS, Choi SC. Drug therapy of gastroesophageal reflux disease: Good treatment strategies in Korea and recently developed drugs. Korean J Med 2010;78:155-62.
 18) Hirano I, Zhang Q, Pandolfino J, Kahrilas P. Four-day Bravo pH capsule monitoring with and without proton pump inhibitor therapy. Clinical gastroenterology and hepatology 2005;3:1083-8.
 19) Prakash C, Clouse R. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. Clinical gastroenterology and hepatology 2005;3:329-34.
 20) Ahmed T, Vaezi M. The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. Gastrointestinal endoscopy clinics

- of North America 2005;15:319-31.
- 21) Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995;109:1575-82.
 - 22) An JK, Kim GH, Kim JY, Chu HJ, Kang DH, Song GA, et al. Problem in interpretation of laryngopharyngeal reflux disease according to the location of proximal probe in 24 hour ambulatory esophageal dual probe pH monitoring. *Korean J Med* 2002;62:390-5.
 - 23) Gupta R, Sataloff R. Laryngopharyngeal reflux: current concepts and questions. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2009;17:143-8.
 - 24) Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, Hillel A, Pope CE, Pellegrini CA. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *Journal of gastrointestinal surgery* 2001;5:183-90.
 - 25) Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology* 1991;100:305-10.
 - 26) Vaezi M. Gastroesophageal reflux disease and the larynx. *Journal of clinical gastroenterology* 2003;36:198-203.
 - 27) Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2001;124:16-22.
 - 28) Barry D, Vaezi M. Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2010;77:327-34.
 - 29) Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD003244.
 - 30) An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 Suppl 2:S1-16.
 - 31) Fass R. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14:1595.
 - 32) Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-12.
 - 33) Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:27-34.
 - 34) Kim JH, Kim BG, Kim JH, Seo YS, Kim JY, Yeon JE, et al. A Prospective Open Trial of Rabeprazole versus Cimetidine for Preventing the Symptomatic Relapse of Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2005;11:104-9.
 - 35) Sjstedt S, Befrits R, Sylvan A, Harthorn C, Jrgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22:183-91.
 - 36) Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26:195-204.
 - 37) Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. Clinical Practice Patterns of Gastroenterologists for Initial and Maintenance Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Online Survey in Korea. *Korean J Gastroenterol* AID-104166/kjg2009546364 [doi] 2009;54:364-70.
 - 38) Kahrilas P, Shaheen N, Vaezi M. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-413.
 - 39) Karkos PD, Benton J, Leong SC, Karkanavatos A, Badran K, Srinivasan VR, et al. Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2007;264:513-7.
 - 40) Vaezi M, Hicks D, Abelson T, Richter J. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2003;1:333-44.
 - 41) Ford C. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005;294:1534-40.
 - 42) Ford C. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *The Laryngoscope* 2006;116:1717-8.
 - 43) Qadeer M, Phillips C, Lopez AR, Steward D, Noordzij JP, Wo J, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:2646-54.
 - 44) Fackler W, Ours T, Vaezi M, Richter J. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-32.
 - 45) Fass R, Noelck N, Willis MR, Navarro-Rodriguez T, Wilson K, Powers J, et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux. *Neurogastroenterology and motility* 2010;22:134-41.
 - 46) Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *The American journal of gastroenterology* 2004;99:1000-10.
 - 47) Reichel O, Dressel H, Wieders K, Issing W. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2008;139:414-20.
 - 48) Lam PKY, Ng M, Cheung T, Wong B, Tan V, Fong D, et al. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2010;8:770-6.
 - 49) Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24:193-201.
 - 50) Targownik L, Lix L, Leung S, Leslie W. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
 - 51) Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21:1467-74.
 - 52) Katz PO, Koch FK, Ballard ED, Bagin RG, Gault TC, Checiani GC, et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25:197-205.
 - 53) Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer, BL, Lee M, Atkinson SN, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation--results from two randomized controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:731-41.
 - 54) Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:742-54.
 - 55) Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology &*

- therapeutics 2009;29:1261-72.
- 56) Abel C, Desilets A, Willett K. Dexlansoprazole in the treatment of esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *The Annals of pharmacotherapy* 2010;44:871-7.
- 57) Shin J, Homerin M, Domagala F, Ficheux H, Sachs G. Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H⁺,K⁺-ATPase in vitro and in vivo. *Biochemical Pharmacology* 2006;71:837-49.
- 58) Hunt RH. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 3:10-9.
- 59) Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J, Ciccaglione AF, et al. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-402.
- 60) Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003;52:464-70.
- 61) Beaumont H, Boeckxstaens GEE. Does the presence of a hiatal hernia affect the efficacy of the reflux inhibitor baclofen during add-on therapy? *The American journal of gastroenterology* 2009; 104:1764-71.
- 62) Beaumont H, Smout A, Aanen M, Rydholm H, Lei A, Lehmann A, et al. The GABA (B) receptor agonist AZD9343 inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and acid reflux in healthy volunteers: a phase I study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;30:937-46.
- 63) Lehmann A, Antonsson M, Holmberg A, Blackshaw, LA, Brndn L, Bruner-Osborne H, et al. (R)-(3-amino-2-fluoropropyl) phosphinic acid (AZD3355), a novel GABAB receptor agonist, inhibits transient lower esophageal sphincter relaxation through a peripheral mode of action. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2009;331:504-12.
- 64) Zerbib F, Keywood C, Strabach G. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of a modified release formulation of ADX10059, a negative allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor 5: an esophageal pH-impedance study in healthy subjects. *Neurogastroenterology and motility* 2010;22:859-65.
- 65) Keywood C, Wakefield M, Tack J. A proof-of-concept study evaluating the effect of ADX10059, a metabotropic glutamate receptor-5 negative allosteric modulator, on acid exposure and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009;58:1192-9.