

RESEARCH UPDATE

임피던스 산도검사 및 고해상도 식도내압검사가 비미란성 위식도역류질환에서 양성자펌프억제제 불응성을 예측할 수 있을까?

정인두

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과학교실 소화기내과

Can Impedance-pH Monitoring and High-resolution Manometry Predict Proton Pump Inhibitor Failure in Non-erosive Reflux Disease?

In Du Jeong

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Article: Predictors of Proton Pump Inhibitor Failure in Non-erosive Reflux Disease: A Study with Impedance-pH Monitoring and High-resolution Manometry (*Neurogastroenterol Motil* 2016;28:674-679)

요약: 실제 임상에서 약 10-40%의 위식도역류질환 환자들은 양성자펌프억제제 치료에 불응성 반응을 보인다.¹ 이에 Shi 등²은 임피던스 산도검사 및 고해상도 식도내압검사를 통해 비미란성 위식도역류질환 환자에서 양성자펌프억제제에 대한 불응성 예측인자를 알아보고자 하였다. 이 연구에서는 117명의 비미란성 역류성식도염 환자를 대상으로 양성자펌프억제제 투여 전에 증상관련 설문지(gastroesophageal reflux disease questionnaire, GerdQ)를 작성하게 하고, 고해상도 식도내압검사 및 24시간 식도산도검사를 시행하였다. Esomeprazole을 1회에 20 mg, 하루에 2회 복용하여 4주간 투여 후 마지막 주에도 하루 이상 증상이 지속되는 경우를 양성자펌프억제제 불응성으로 정의하였으며, 결과적으로 낮은 체질량지수, 동반된 기능성 소화불량증이 양성자펌프억제제 불응성과 관련성을 보였다. 그 외에도 양성자펌프억제제 치료에 불응성을 보인 환자에서 type I esophagogastric junction (EGJ) morphology, increased EGJ augmentation, negative symptom index (SI)의 빈도가 높았으며, 다

변량 분석에서 동반된 기능성 소화불량증, increased EGJ augmentation 및 negative SI가 양성자펌프억제제 치료 불응성에 독립된 위험인자임을 보였다.

해설: 양성자펌프억제제는 위식도역류질환 치료에 주가 되는 약물이지만 실제 임상에서는 표준 치료에도 환자의 증상이 호전을 보이지 않고 지속되는 경우를 볼 수 있는데, 이를 양성자펌프억제제 불응성이라고 할 수 있다. 일반적으로 비미란성 위식도역류질환인 경우 미란성 위식도역류질환보다 양성자펌프억제제 치료에 불응성이 높으며,³ 최근에 발표된 국내 논문을 보더라도 비미란성 위식도역류질환을 가진 환자의 28.5%에서 양성자펌프억제제 표준용량 4주 투여에 대해 반응이 없었다고 보고하고 있다.⁴ 또한 식도 외 증상(extraesophageal symptoms, atypical symptoms)을 가진 환자에서 전형적 증상을 가진 환자보다 양성자펌프억제제의 효과가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 이렇게 양성자펌프억제제 치료 후 치료 효과가 충분치 않을 경우 우선 환자의 약물 복용 순응도, 투여

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정인두, 44033, 울산시 동구 방어진순환도로 877, 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과학교실 소화기내과

Correspondence to: In Du Jeong, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea. Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: jidmd@uuh.ulsan.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

약제의 용량 및 투여 시간, 비산 역류 등의 요인을 확인해야 한다.

양성자펌프억제제는 벽세포(parietal cell)의 휴지상태의 $H^+K^+ATPase$ 는 불활성화시키지 못하고, 식사를 통해 활성화된 $H^+K^+ATPase$ 만을 선택적으로 불활성화시켜 위산분비를 억제시키므로 아침 식사 30분에서 1시간 전에 복용해야 충분한 약효를 가지게 된다. 따라서 아침 식사 30분에서 1시간 전에 약을 복용하는지를 반드시 확인해야 한다.

유전적으로 양성자펌프억제제가 빨리 대사되는 CYP2C19의 빠른 대사형을 가진 환자들은 양성자펌프억제제의 효과가 상대적으로 떨어질 수 있다. 이런 경우에는 CYP2C19 효소 활성도의 영향을 비교적 적게 받는 양성자펌프억제제로 교체해 보는 것이 한 가지 방법이 될 수 있다. 그 외에도 비산 역류로 인한 경우와, 역류와는 상관없이 없는 기능성 가슴쓰림 증도 생각해 보아야 한다.⁵

임피던스 산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는 데 유용함을 보인다. 최근 들어 약산 역류와 비전형적인 위식도 역류질환 증상과의 연관성이 밝혀졌으며,⁶ 약산과 더불어 담즙에 대한 식도 노출도 식도 점막의 항상성을 방해하면서⁷ 증상을 일으킬 수 있는 것으로 알려졌다.⁸ 임피던스 산도검사는 이러한 약산 또는 비산 역류를 진단할 수 있으므로 산도검사보다 진단율이 높다.^{9,10} 임피던스 산도검사는 기능성 가슴쓰림증으로 진단되는 경우를 줄여 비미란성 역류질환의 진단율을 높인다.⁹ 또한 내시경, 식도산도검사, 양성자펌프억제제 검사에서 위식도역류질환의 증거가 없으면서 임피던스 산도검사에서도 역류와 증상과의 연관성(symptom association probability)이 없으면 위식도역류질환을 배제할 수 있다. 결론으로 임피던스 산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는 데 유용하다.

경피증 식도의 경우처럼 식도운동이 심하게 저하된 경우에는 표준용량의 양성자펌프억제제 하루 한 번의 투여로는 위산 역류가 잘 조절되지 않는 경우가 흔하며 따라서 양성자펌프억제제에 증상의 호전이 없는 환자에서 삼킴곤란 증상이 동반되어 있으면 식도내압검사를 실시해서 식도이완불능증(esophageal achalasia) 여부를 확인해보는 것이 권장된다. 식도내압검사는 일반적으로 위식도역류질환 환자에서 식도산도검사 전 하부식도조임근의 위치를 확인하고, 식도 기능을 평가하며, 다른 식도운동 질환을 감별하는 데 주로 사용된다. 현재까지 양성자펌프억제제 불응성 환자에서의 식도내압검사에 대한 연구는 드물다. 이 연구에서 저자들은 비미란성 위식도역류질환 환자에서 고해상도 식도내압검사 및 임피던스 산도검사를 통해 양성자펌프억제제 불응성의 위험인자를 예측하고

자 하였다. 총 117명의 비미란성 위식도역류질환을 대상으로 하였고 이중에 44명의 환자가 양성자펌프억제제 불응성을 보였는데, 여성, 낮은 체질량지수, 동반된 기능성 소화불량증 등을 가진 환자에서 치료 불응성이 많이 나타나는 결과를 보였다. 다변량 분석에서 동반된 기능성 소화불량증, increased EGJ augmentation 및 negative SI가 양성자펌프억제제 치료 불응성에 독립된 위험인자임을 보였다.

일반적으로 위식도역류질환의 양성자펌프억제제 불응성과 연관성이 있는 위험인자로 주로 보고되는 것은 여성, 낮은 체질량지수(BMI), 불안, 우울증 등이다. 이번 연구는 비미란성 위식도역류질환환자를 대상으로 양성자펌프억제제 치료 불응성을 예측할 수 있는 인자를 알아 보고자 고해상도 식도내압검사 및 임피던스 산도검사를 시행하였지만 아직까진 이런 검사들이 비미란성 역류성식도질환에서 약물 치료 전 일률적으로 시행하는 것은 무리가 있을 것으로 여겨진다. 실제 임상에서 비미란성 위식도역류질환 환자에서 양성자펌프억제제 투여 후 충분한 효과를 보이지 않으면 우선 약제 복용이 적절히 이루어지고 있는지, 적절하게 투여되었다면 임피던스 산도검사를 통해 약산 역류, 비산 역류 등에 의한 것인지, 삼킴곤란 등의 식도 운동성 질환이 의심된다면 식도내압검사를 시행하여 식도이완불능증 등을 감별해 나가는 것이 올바른 접근법일 것이다.

REFERENCES

1. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58:295-309.
2. Shi Y, Tan N, Zhang N, et al. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: a study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:674-679.
3. Herscovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:367-378.
4. Kim SE, Kim N, Oh S, et al. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in Korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:69-77.
5. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:453-459.
6. Sifrim D, Mittal R, Fass R, et al. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1003-1017.
7. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008;57:1366-1374.
8. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the

- GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-1402.
9. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-2693.
10. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008;57:156-160.