

ORIGINAL ARTICLE

위식도 역류 질환에 의한 비심인성 흉통 환자에서 에소메프라졸 20 mg 1일 2회 용법의 치료 효과 평가를 위한 공개, 무작위 배정 예비 연구

최재균¹, 심현익¹, 신철민¹, 윤혁¹, 박영수¹, 김나영^{1,2}, 이동호^{1,2}

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소²

Therapeutic Response to 20 mg of Esomeprazole Twice Daily in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease-related Non-cardiac Chest Pain: An Open-Label Randomized Pilot Study

Jae Kyun Choi¹, Hyun Ik Shim¹, Cheol Min Shin¹, Hyuk Yoon¹, Young Soo Park¹, Nayoung Kim^{1,2} and Dong Ho Lee^{1,2}

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine¹, Seongnam; Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea

Background/Aims: Non-cardiac chest pain (NCCP) is defined as recurrent angina pectoris-like pain without evidence of coronary heart disease, and is usually related to esophageal diseases, such as gastroesophageal reflux disease (GERD). Proton pump inhibitors (PPIs) are important for diagnosis and treatment. Many studies have been conducted on the use of PPIs in patients with GERD-related NCCP. In contrast to standard-dose esomeprazole, the efficacy of half-dose esomeprazole twice daily (BD) has not been established. This study compared the efficacies of the two esomeprazole regimens in GERD-related NCCP.

Methods: In this prospective, open-label study, 37 participants with GERD-related NCCP were randomized to receive either 20 mg of esomeprazole BD (n=21) (esomeprazole BD group) or 40 mg once daily (n=16) (esomeprazole once daily [OD] group) for 4 weeks. In both groups, the chest pain score, which was calculated based on the frequency and severity, was evaluated before and 2 and 4 weeks after administering the medication.

Results: The chest pain score significantly improved in both groups ($p<0.001$). The proportion of patients with chest pain score improvement $>50\%$ was 7.7% higher in the esomeprazole BD group than in the esomeprazole OD group (95.2% vs. 87.5%), but the difference was not significant.

Conclusions: Esomeprazole BD was as effective as esomeprazole OD in improving GERD-related NCCP. Although statistically insignificant, the percentage of patients with $>50\%$ reduction in the chest pain score was higher in the esomeprazole BD group than in the esomeprazole OD group. Large-scale studies will be needed to assess these findings further. (Korean J Gastroenterol 2020;76:333-340)

Key Words: Non-cardiac chest pain; Gastroesophageal reflux; Proton pump inhibitors; Esomeprazole

서론

비심인성 흉통(non-cardiac chest pain)은 심장 질환과는

무관한 후흉골 흉통 혹은 반복적인 협심증 양상의 흉통으로 정의될 수 있으며, 이를 위하여 근골격계 질환, 정신과적 질환, 중격동 및 늑막 질환, 결계 조직 질환이 배제되어야 한

Received February 18, 2020. Revised March 5, 2020. Accepted March 6, 2020.

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이동호, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Dong Ho Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dhjohn@yahoo.co.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6376-410X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다.^{1,2} 서구에서는 일반인에서 그 빈도가 약 13-30%로 보고될 만큼 흔한 임상증상이며, 국내에서도 11.8%의 유병률을 보고한 바 있다.³⁻⁵ 비심인성 흉통은 비교적 예후가 좋은 편이지만 일상생활에 제한을 주고, 지속적인 통증 및 불안감으로 인하여 삶의 질을 떨어뜨리며, 무엇보다 불필요한 의료비의 지출을 증가시킬 수 있으므로 적절한 치료를 통하여 증상을 호전시키는 것이 중요하다. 그러나 비심인성 흉통은 환자가 호소하는 증상이 다양하고, 아직까지 질환의 발병 기전 및 병태생리가 명확하게 규명되어 있지 않아 표준화된 치료 가이드라인 마련에 어려움이 있다.³

비심인성 흉통은 식도 관련 및 비관련으로 분류할 수 있는데 식도 관련인 경우, 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 식도의 운동 이상, 식도 과민증, 식도 통증의 대뇌 프로세싱 변성, 식도의 자율 이상 조절 등이 가능한 원인으로 제시되고 있다.^{1,6} 위식도 역류 질환은 비심인성 흉통 환자의 66%에서 보고되고 있으며, 따라서 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통의 일차 약제로 선택된다.^{1,7,8}

위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통에서 사용되는 양성자펌프억제제는 위식도 역류 질환과 마찬가지로 omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole 등이 있으며, 이 중 esomeprazole은 1세대 양성자펌프억제제인 omeprazole의 광이성질체(S-isomer)로서 omeprazole보다 혈청 제거율이 낮고 생체 유용성이 높아 위산 분비 억제 효과가 뛰어난 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹² 그러나 양성자펌프억제제의 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통 치료 효과에 대한 평가는 omeprazole, lansoprazole, rabeprazole 등에서 주로 이루어져 왔을 뿐 esomeprazole을 대상으로 한 연구는 많지 않다.¹³ Flook 등¹⁴이 esomeprazole 40 mg 1일 2회 복용이 위약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 효과가 있음을 보고한 바 있으나 절반 용량인 20 mg의 1일 2회 용법에 대한 보고나 40 mg과의 비교 연구는 아직까지 없었다. 이에 저자들은 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통에서 esomeprazole 20 mg 1일 2회 용법과 esomeprazole 40 mg 1일 1회 용법의 치료 효과를 비교 분석하고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 6월부터 2018년 12월까지 분당서울대학교병원에 흉통으로 내원한 만 18세 이상 75세 미만의 성인 남녀 중 심인성 질환이 배제된 상태에서 6개월 이내 시행한 상부위장관 내시경 검사 결과 최소 변화 이상의 점막 손상을 동반한 위식도 역류 질환이 확인된 환자를 대상으로 하였다. 비심인성 흉

통의 진단기준에 따라 심인성 흉통은 물론 근골격계 질환, 정신과적 질환, 중격동 및 늑막 질환, 결체 조직 질환 등으로 인한 흉통이 확인된 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 그 외 정신병력자, 완치되지 않은 악성 종양 병력자, 심각한 간 질환이나 신장 질환이 있는 자, 심부전이 있는 자, atazanavir를 투약 중인 환자, esomeprazole의 성분 또는 치환기인 benzimidazole에 과민증이 있는 환자, 임산부 및 수유부 역시 제외하였다. 본 임상시험 계획은 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1407-259-002).

2. 연구 방법

본 연구는 공개, 무작위 배정 연구(an open-labelled randomized controlled study)로 고안되었으며, 블록 무작위 배정(computerized block randomization)을 통하여 전체 환자군을 esomeprazole 20 mg 복용군과 esomeprazole 40 mg 복용군으로 분류하였다. Esomeprazole 20 mg 복용군은 표준 용량의 절반 용량인 20 mg을 아침과 저녁 식전에 각각 1회 복용하였고, esomeprazole 40 mg 복용군은 표준 용량 40 mg을 아침 식전 1회 복용하였다. 총 100명의 스크리닝 환자 중 66명이 연구에 등록되었고, 이들은 무작위 배정에 의하여 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군 33명과 esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군 33명으로 각각 구분되었다. 이 중 복약 순응도가 떨어진 6명(esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군 3명, esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군 3명), 연구 도중 금기약을 복용한 1명(esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군 1명), 연구 도중 동의 철회한 8명(esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군 2명, esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군 6명), 추적 관찰에 실패한 14명(esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군 7명, esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군 7명)을 제외한 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군 21명과 esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군 16명이 최종 연구 대상으로 선정되었다(Fig. 1). 복약 순응도(%)는 복용한 의약품 수를 복용해야 할 의약품 수로 나눈 값의 백분율을 사용하여 80% 미만인 경우 순응도가 낮은(non-compliant) 것으로 간주하였다.

3. 반응 평가

두 군 모두 4주간 약물을 복용하였으며, 첫 내원 시 문진(1차), 2주 뒤 전화 설문(2차), 4주 뒤 내원 시 문진(3차) 등 모두 세 차례에 걸쳐 흉통의 정도를 평가하였다. 흉통의 정도 평가에는 비심인성 흉통에 대한 기존의 연구들을 참고하여 흉통의 세기와 빈도를 측정하고 이를 곱하여 chest pain score로 나타냈다.⁹ 흉통의 세기는 하루 중 가장 심하게 나타난 통증을 기준으로 네 단계로 나누어 점수화하였고, 하루에 증상이 나

타나는 빈도를 횡수로 표기하여 chest pain score를 계산하였다(약함=1: 증상은 느끼나 참을 수 있고 오래 지속되지 않는 등 심하지 않음, 중간 정도=2: 불편하나 일상생활에 지장 없음, 심함=3: 수면을 포함하여 일상생활이 방해될 정도로 다소 지장이 있음, 매우 심함=4: 수면을 포함하여 일상생활을 영위할 수 없는 장애 상태). 또한, chest pain score는 2주차와 4주차에 각각 주간과 야간으로 나누어 다시 한 번 계산하였다. 1차 유효성 평가는 각 군에서 치료 전/후 chest pain score가 50% 이상 감소한 환자의 비율을, 2차 유효성 평가는 각 군에서 치료 전/후 chest pain score가 감소한 수치를 대상으로 하였다.

4. 통계 분석

수집된 자료는 IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 처리하였으며, p-value <0.05일 때를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 연속형 변수에 대해서는 Mann-Whitney test를, 범주형 변수에 대해서는 Pearson's chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다.

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants (n=37)

	Esomeprazole 20 mg BD (n=21)	Esomeprazole 40 mg OD (n=16)	p-value ^a
Male sex	10 (47.6)	8 (50.0)	0.886
Age (years)	56 (27-72)	54 (20-74)	0.511
GERD			
Minimal change	10 (47.6)	8 (50.0)	
LA-A	6 (28.6)	5 (31.3)	0.780
LA-B	5 (23.8)	3 (18.8)	
Compliance	94.9±7.6	97.6±3.0	
Smoking history			
Current	2 (9.5)	3 (18.8)	
Past	6 (28.6)	2 (12.5)	0.386
None	13 (61.9)	11 (68.8)	
Alcoholic history			
Current	6 (28.6)	4 (25.0)	
Past	2 (9.5)	1 (6.3)	1.000
None	13 (61.9)	11 (68.8)	

Values are presented as mean (min-max), mean±standard deviation or n (%).

BD, twice daily; OD, once daily; GERD, gastroesophageal reflux disease; LA, Los Angeles classification.

^ap-values were calculated using Mann-Whitney test (continuous variables) or chi-square test (categorical variables).

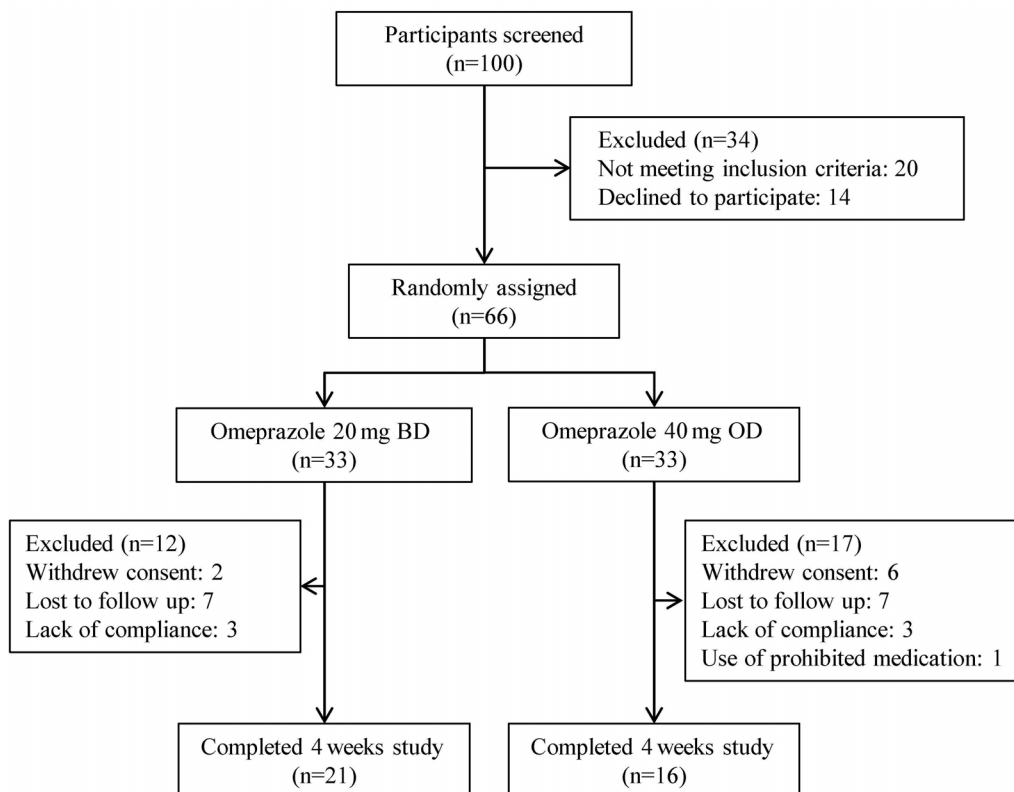


Fig. 1. Study flow diagram. BD, twice daily; OD, once daily.

결 과

1. 연구 대상자의 특징

전체 37명 환자의 평균 연령은 55세(20-74세)였으며 남녀비는 0.95:1 (18:19)로 거의 동일하였다. Esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군은 남자가 10명, 여자가 11명이었으며, 평균 연령은 56세(27-71세)였다. Esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군은 남자가 8명, 여자가 8명이었으며, 평균 연령은 54세(29-74세)였다. 두 군에서의 성별, 나이, 흡연력과 음주력, 복약 순응도는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었다($p>0.05$). Esomeprazole 투약 이전 진단 당시 상부위장관 내시경의 식도 소견은 점막 미란이 보이는 환자는 Los Angeles (LA) 분류에 따라 구분하였으며, 명확한 식도 점막 손상은 없으나 위식도 경계선의 불선명(blurring)이 확실하거나 식도 점막의 백색흔탁으로 인하여 위식도 경계선 주변의 주행혈관이 전혀 보이지 않는 경우만을 최소 변화(minimal change)로 구분하였다. 상부위장관 내시경의 식도 소견상 두 군에서 최소 변화, LA 분류상의 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 모든 환자에서 LA grade C, D는 관찰되지 않았다. 연구 대상자의 인구학적 및 임상적 특징은 Table 1에 제시되었다.

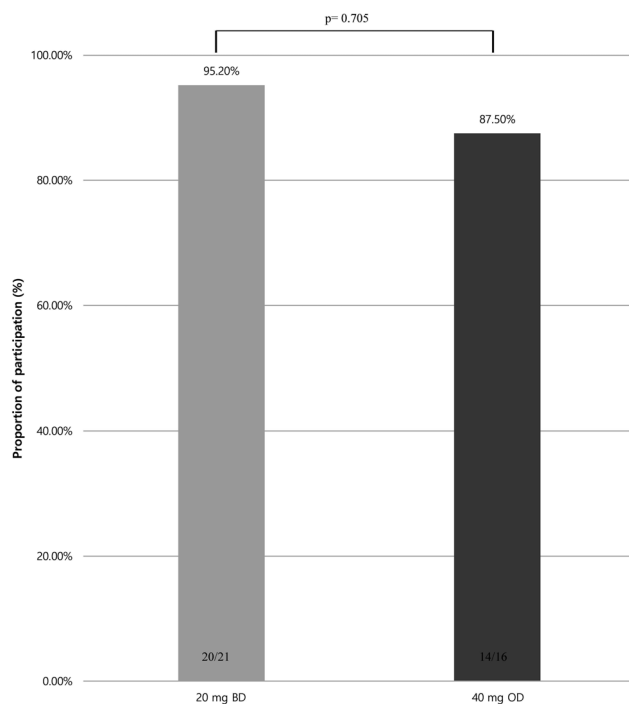


Fig. 3. Proportion of patients with an improvement in the chest pain score of greater than or equal to 50% of the baseline value in each group.

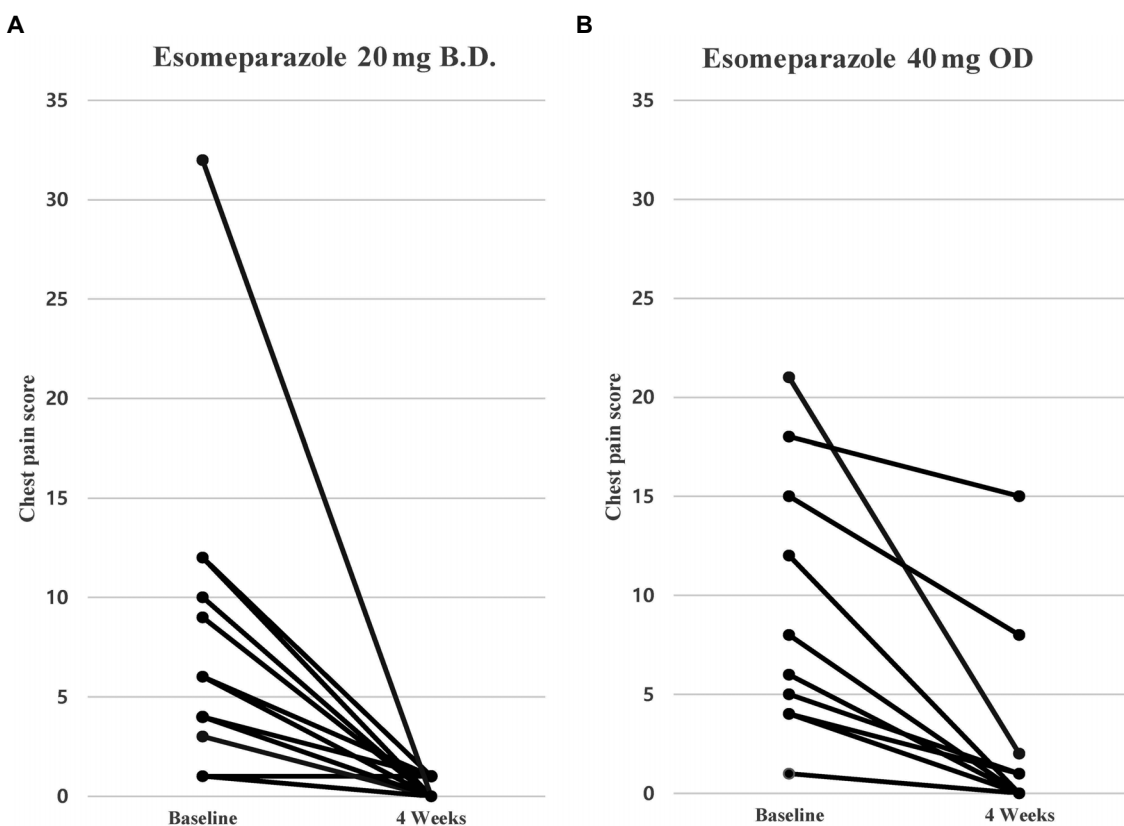


Fig. 2. (A, B) Change in the chest pain score between baseline and 4 weeks after administration of the medication in the esomeprazole 20-mg twice-daily group and 40-mg once-daily group.

2. Esomeprazole의 치료 효과

흉통의 호전 정도를 chest pain score를 통하여 평가한 결과, 실험에 참여한 전체 37명 중 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군 1명을 제외한 36명에서 약물 복용 4주 후 chest pain score가 감소하였으며 각 군에서 모두 통계적으로 유의미한 감소를 보였다($p<0.001$) (Fig. 2). 치료 전 대비 치료 후 chest pain score가 50% 이상 감소한 환자의 비율은 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 95.2%, esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군에서 87.5%로, esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군이 7.7% 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.705$) (Fig. 3). 처음 내원 당시부터 4주차까지의 chest pain score의 변화는 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 6.6 ± 6.7 , esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군에서 5.4 ± 4.7 로 감소하여 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 호전 변화가 더 많이 관찰되었으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.576$). 처음 내원 당시부터 2주차까지의 초기 chest pain score의 감소 정도 역시 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 5.5 ± 6.8 , esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군에서 4.8 ± 5.9 로, esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 더 많이 확인되었으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.535$) (Table 2). 전체 환자에서 chest pain score는 2주차까지 5.2 ± 6.4 로 감소하였

으며, 4주차까지는 0.8 ± 2.8 로 감소하였다. 한편, esomeprazole 복용 2주차와 4주차에 대한 주간 및 야간 chest pain score는 각각 $p=0.940$, $p=0.916$, $p=0.683$, $p=0.338$ 로 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). Esomeprazole 복용 후의 부작용은 어떠한 환자에서도 보고되지 않았다.

고 찰

식도 질환은 비심인성 흉통의 가장 흔한 원인이며, 이 중 위식도 역류 질환이 차지하는 비율은 30-60%에 달한다.⁹ 위식도 역류 질환에서 나타나는 가슴쓰림과 같은 증상이 많을수록 비심인성 흉통의 비율도 높아진다. 위식도 역류 질환이 없는 비심인성 흉통 환자에서는 호두까기 식도나 내장 신경과민증, 자율신경계 이상, 위심장억제반사, 정신 질환 및 심리적인 요인들이 관여하는 것으로 알려져 있다.^{9,15}

비심인성 흉통을 진단하기 위해서는 내시경, 보행성 24시간 식도 산도 검사, 식도 내압 검사 등이 필요한데, 이들 검사는 침습적일 뿐 아니라 비용이 많이 소비되므로 실제 임상에서 시행하기 힘든 경우가 많다. 그에 반하여 양성자펌프억제제의 시험적 치료(PPI therapeutic trial)는 간단한 진단 도구이자 치료제로 기능하기 때문에 일선에서 널리 사용되고 있

Table 2. Comparison of the Chest Pain Score Improvement according to the Esomeprazole Regimen

	Esomeprazole 20 mg BD (n=21)	Esomeprazole 40 mg OD (n=16)	p-value ^a
CPS			
0 week	6.8±6.7	7.1±6.2	1.000
2 weeks	1.3±2.1	1.9±3.7	0.943
4 weeks	0.2±0.4	1.7±4.1	0.273
CPS change (0-2 weeks)	5.5±6.8	4.8±5.9	0.535
CPS change (0-4 weeks)	6.6±6.7	5.4±4.7	0.576
Pain improvement (>50%)	20 (95.2)	14 (87.5)	0.568

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

BD, twice daily; OD, once daily; CPS, chest pain score.

^ap-values were calculated using Mann-Whitney test.

Table 3. Comparison of the Day and Night Chest Pain Score according to the Esomeprazole Regimen

	Esomeprazole 20 mg BD (n=21)	Esomeprazole 40 mg OD (n=16)	p-value ^a
Chest pain score			
2 weeks, day	0.8±1.3	1.2±2.3	0.940
2 weeks, night	0.52±1.0	0.7±1.5	0.916
4 weeks, day	0.2±0.4	0.9±2.4	0.683
4 weeks, night	0±0	0.8±1.8	0.338

Values are presented as mean±standard deviation.

BD, twice daily; OD, once daily; w, 약어풀이.

^ap-values were calculated using Mann-Whitney test.

다. 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통에 대한 양성자펌프 억제제 시험적 치료의 민감도는 69-92%, 특이도는 67-86%에 이른다.¹³ 시험적 치료로 많이 사용되는 양성자펌프억제제로는 가장 역사가 오래된 omeprazole부터 lansoprazole, rabeprazole 등이 있으며 이들 약물에 대한 많은 연구가 있어왔다.^{1,16,17} Coss-Adame 등¹⁸이 1968년부터 2012년에 이르기까지 영문으로 된 문헌을 조사한 바에 의하면 상기 양성자펌프억제제 외에도 theophylline, sertraline, trazodone, venlafaxine, imipramine, 인지 행동 치료 등이 비심인성 흉통의 호전에 있어 높은 수준의 의학적 근거가 뒷받침되는 치료 방법이라고 하였다.

Esomeprazole은 2001년부터 임상에서 사용되기 시작한 비교적 최신 양성자펌프억제제 중 하나로서, 이 약물을 다룬 문헌들에 대한 메타분석에 의하면 8주 동안의 40 mg 1일 1회 복용이 omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg 혹은 pantoprazole 40 mg 1일 1회 복용보다 위식도 역류 질환 및 가슴쓰림 증상에 있어서 더 나은 개선 효과를 보인다고 한다.¹⁹ 부작용으로는 드물게 두통, 복통, 변비, 설사, 구역/구토 및 간기능 수치의 증가 등이 나타날 수 있으나 용량 상관성은 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 아직까지 다른 양성자펌프억제제에 비하여 비심인성 흉통의 치료제로서 esomeprazole에 대한 연구는 Flook 등¹⁴의 연구를 제외하면 거의 전무한 실정이다.

본 연구의 결과에 따르면 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통에 대한 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용과 40 mg 1일 1회 복용은 치료 효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이 없이 모두 의미 있는 호전을 보였다. 50% 이상 chest pain score가 감소한 환자의 비율은 esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군에 비하여 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 7.7% 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보인 것은 아니었다. 또한 2주차까지의 chest pain score의 변화량에서도 esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군에 비하여 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 더 큰 호전 변화량(5.5 ± 6.8 vs. 4.8 ± 5.9)을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 기존의 문헌에 의하면 주간에 비하여 야간에 지속되는 흉통의 강도가 셀 경우, 40 mg 1일 1회 복용에 비하여 20 mg 1일 2회 복용이 더 유리한 측면이 있다고 하였으나 본 연구에서는 주간의 흉통 정도와 야간의 흉통 정도 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되지는 않았다.

비심인성 흉통 환자를 대상으로 esomeprazole의 투여 용법에 대한 연구는 아직까지 보고되어 있지 않지만 Wilder-Smith 등²⁰이 건강한 정상인을 대상으로 esomeprazole의 용량과 복용 횟수 및 시간을 다양하게 달리하여 치료 효과를 평가한 결과에 따르면 20 mg을 1일 2회 복용하였을 때가 40 mg을 1일 1회 복용하였을 때보다 위산 분비를 더 효과적으로 억제한

다고 한다. 그러나 이 연구에서도 40 mg을 저녁이 아닌 아침에 복용하였을 경우, 20 mg을 1일 2회 복용하였을 때와 비교해보면 낮 시간 동안의 위 내 산도(intragastric pH)에 대해서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 동일 약제는 아니지만 위식도 역류 질환에서 rabeprazole을 대상으로 한 연구에서도 역시 1일 1회 용법으로 치료 효과가 충분하지 않은 경우, 1일 2회 용법을 사용하였을 때 증상의 조절 및 재발 억제에 도움이 되었다는 결과를 보고한 바 있다.²¹⁻²³ 일반적으로 위식도 역류 질환 및 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통에서 esomeprazole을 사용할 때는 표준 용량인 40 mg을 아침에 1회 복용하는 것이 원칙이나 표준 용량으로 증상이 충분히 조절되지 않거나, 야간 중의 증상이 심할 경우 20 mg으로 나누어 1일 2회 복용하거나 좀 더 용량을 늘려 복용하는 등의 다른 투여 용법을 선택해볼 수 있다고 하겠다.^{24,25}

본 연구에는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 연구에 참여한 환자수가 상대적으로 적어서 본 연구 결과만으로 결론을 일반화하기는 어려울 것으로 보인다. 또한 초기 연구 대상 환자 66명 중 최종 등록된 환자는 37명으로, 43.9%의 적지 않은 이탈률을 보였다. 이는 이탈자 중 양성자펌프억제제에 흉통 호전 효과가 없는 환자가 일부 포함되었을 가능성이 있으며 이에 대한 선택적 비탈림 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다. 둘째, 주관적 지표인 흉통의 세기 외에 객관적 보조 지표로서 실제 위 내 산도를 측정하여 두 군 간의 비교가 이루어졌다면 더 정확한 평가가 될 수 있었을 것이다. 셋째, esomeprazole에 대한 치료 효과를 판정하는 데 관여할 수 있는 기타 교란 변수들에 대한 배제가 이루어지지 못하였다. 다만 본 연구는 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통에 대한 esomeprazole의 치료 효과에 대한 예비 연구로서, 그동안 타 약제에 비하여 많이 다루어지지 않았던 esomeprazole 절반 용량 1일 2회의 투여 용법을 대상으로 하였다는 점에 의의가 있으며, 이를 토대로 향후 대규모 전향적 비교 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목적: 비심인성 흉통은 심인성 요인이 배제된 흉통으로 식도 질환, 그중에서도 위식도 역류 질환과 연관되는 경우가 가장 많다. 이에 일차 선택 약제로 사용되는 양성자펌프억제제 중 esomeprazole의 20 mg 1일 2회 용법에 따른 치료 효과를 평가하고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법: 2015년 6월부터 2018년 12월까지 내시경을 포함한 진단 검사를 통하여 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통으로 진단된 환자 37명을 대상으로 공개, 무작위 배정 연구 설계를 통하여 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군과

esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용군으로 나누어 총 4주 동안 연구를 진행하였다. 치료 효과는 chest pain score를 계산하여 평가하였으며, 평가 시 이상 반응 및 부작용에 대한 검토도 함께 이루어졌다.

결과: 두 군에서 모두 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통의 효과적인 개선을 보였으며, 치료 전/후 chest pain score가 50% 이상 감소한 환자의 비율은 esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 더 높게 나타났다.

결론: Esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용은 esomeprazole 40 mg 1일 1회 복용과 마찬가지로 위식도 역류 질환 관련 비심인성 흉통의 호전에 효과가 있었다. 본 연구에서는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 보이지는 않았으나, esomeprazole 20 mg 1일 2회 복용군에서 chest pain score가 50% 이상 감소한 환자의 비율이 더 높았던 만큼 이를 평가할 수 있는 향후 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

색인단어: 비심인성 흉통; 위식도 역류 질환; 양성자펌프억제제; 에소메프라졸

REFERENCES

- Hershcovici T, Achem SR, Jha LK, Fass R. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:5-14.
- Kachintorn U. How do we define non-cardiac chest pain? *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20 Suppl:S2-S5.
- Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:110-123.
- Singh S, Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Hackshaw BT. The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992;117:824-830.
- Hwang JK, Kim J, Hong SG, et al. A prospective multicenter study on the prevalence and symptoms of erosive reflux esophagitis in secondary and tertiary hospitals in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:283-291.
- Nasr I, Attaluri A, Coss-Adame E, Rao SS. Diagnostic utility of the oesophageal balloon distension test in the evaluation of oesophageal chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1474-1481.
- Dickman R, Mattek N, Holub J, Peters D, Fass R. Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1173-1179.
- Wang SV, Rogers JR, Jin Y, et al. Stepped-wedge randomised trial to evaluate population health intervention designed to increase appropriate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *BMJ Qual Saf* 2019;28:835-842.
- George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, Gerson L, Fass R. Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:213-239.
- Yamasaki T, Fass R. Noncardiac chest pain: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:293-300.
- Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-665.
- Vachhani R, Olds G, Velanovich V. Esomeprazole: a proton pump inhibitor. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:15-27.
- Dickman R, Emmons S, Cui H, et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:547-555.
- Flook NW, Moayyedi P, Dent J, et al. Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:56-64.
- Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the clinical outcomes research initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1083-1089.
- Kim JH, Sinn DH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Comparison of one-week and two-week empirical trial with a high-dose rabeprazole in non-cardiac chest pain patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1504-1509.
- Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226-1232.
- Coss-Adame E, Erdogan A, Rao SS. Treatment of esophageal (noncardiac) chest pain: an expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1224-1245.
- Kalaitzakis E, Björnsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:653-663.
- Wilder-Smith C, Röhss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1249-1256.
- Kinoshita Y, Hongo M, Kusano M, et al. Therapeutic response to twice-daily rabeprazole on health-related quality of life and symptoms in patients with refractory reflux esophagitis: a multicenter observational study. *Intern Med* 2017;56:1131-1139.
- Kinoshita Y, Kato M, Fujishiro M, et al. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. *J Gastroenterol* 2018;53:834-844.
- Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1245-1250.
- Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:399-406.

25. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment*

Pharmacol Ther 2004;19:1105-1110.