

위식도 역류질환 환자에서 Proton Pump Inhibitor 치료 후 재발률 및 증상개선에 관한 임상적 고찰

분당서울대학교병원 내과*, 서울대학교 의과대학 내과학교실†

정유정* · 이동호*[†] · 최태혁* · 황태준* · 이병환* · 나종천* · 이상협*
박영수*[†] · 황진혁*[†] · 김진욱* · 정숙향* · 김나영*[†] · 정현채[†] · 송인성[†]

Clinical Analysis of Recurrence Rate and Symptom Improvement in Gastro-esophageal Reflux Disease Patients

You Jeong Jeong, M.D.*, Dong Ho Lee, M.D.*[†], Tae Hyuck Choi, M.D.*,
Tae Jun Hwang, M.D.*, Byeong Hwan Lee, M.D.*, Jong Chon Nah, M.D.*,
Sang Hyub Lee, M.D.*, Young Soo Park, M.D.*[†], Jin-Hyok Hwang, M.D.*[†],
Jin-Wook Kim, M.D.*, Sook-Hyang Jeong, M.D.*, Nayoung Kim, M.D.*[†],
Hyun Chae Jung, M.D.[†], and In Sung Song, M.D.[†]

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital*, Seongnam,
Seoul National University College of Medicine[†], Seoul, Korea

Background/Aims: Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition, with 50-80% of patients experiencing recurrence within one year following completion of initial treatment. The present study aimed to estimate recurrence rate and treatment response in GERD patients treated with proton pump inhibitor. **Methods:** A total of 207 symptomatic GERD patients, which were confirmed by endoscopy from July 2008 till January 2009, were enrolled. They were divided into non-erosive reflux disease (NERD) group and erosive reflux disease (ERD) group by endoscopic findings. Patients were treated with lansoprazole 15 mg (NERD group) or 30 mg (ERD group) once daily for 8 weeks. The presence of symptoms was assessed in each patient at baseline and post-treatment using a questionnaire. Subsequent symptomatic recurrence on the cessation of therapy in each improved patients was checked by telephone survey or outpatient interview. **Results:** Ninety-four patients and 113 patients were first diagnosed with NERD and ERD, respectively. The mean post-treatment follow-up period was 24.4±8.5 weeks. Recurrence rate was 40.0% (NERD, 43.8%; ERD, 37.1% (p=0.224)). Recurrence time was 10.1±5.8 weeks (NERD 9.6 weeks; ERD, 10.6 weeks (p=0.444)). Regarding the symptom improvement after 8 week therapy with lansoprazole, 89.4% (NERD, 85.1%; ERD, 92.9% (p=0.056)) of total patients were symptomatically improved. **Conclusions:** Forty percentage of GERD patients recurred within 6 months following the completion of 8 week therapy with lansoprazole. Recurrence rate, recurrence time, and rate of symptom improvement were not significantly different between NERD group treated with half dose and ERD group treated with full dose lansoprazole. (Korean J Gastroenterol 2010;55:100-108)

접수: 2009년 7월 29일, 승인: 2009년 11월 6일
연락처: 이동호, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미동 300
분당서울대학교병원 내과
Tel: (031) 787-7029, Fax: (031) 787-4052
E-mail: dhljohn@snubh.org

Correspondence to: Dong Ho Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University
Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam
463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7029, Fax: +82-31-787-4052
E-mail: dhljohn@snubh.org

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Recurrence; Treatment outcome; Proton pump inhibitor

서 론

위 식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위장의 내용물이 식도로 역류하여 속 쓰림과 상 복부 통증 등 다양한 임상증상과 조직손상을 일으키며¹ 서구에서는 20%의 유병률이 보고되고 있으며^{2,3} 국내에서도 음식이나 생활양식 서구화의 영향으로 위 식도 역류질환의 발생이 11.8-17.3%로 점차 증가되고 있다.^{4,5} 특징적인 증상은 가슴 쓰림(heartburn)과 산 역류(acid regurgitation)이나 식도 이외의 비전형적인 증상, 즉 천식, 만성기침, 비식인성 흉통 등의 증상을 호소하기도 하며^{3,6} 이러한 증상의 강도는 식도 점막손상의 정도와 정확히 일치하지는 않는다.^{7,8} 위 식도 역류질환의 30-50% 정도는 내시경 검사에서 위 식도 접합부 미란 혹은 궤양을 보이지만 50-70%에서는 식도염의 내시경적 소견이 확인되지 않는다^{9,10} 과거에는 위 식도 역류질환을 미란성 식도역류질환(erosive reflux disease, ERD)만으로 정의했으나 이제는 미란이 없는 또는 내시경에서 정상 이면서 역류증상만을 나타내는 역류질환(non-erosive or negative-endoscopy reflux disease, NERD)도 위 식도 역류질환에 포함시킨다.¹¹

위 식도 역류질환의 자연 경과와 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환으로, 치료 중에도 증상의 강도는 약해지나 병적 역류는 대부분 지속되고 식도 합병증 발생이 증가한다고 하며^{12,13} 초기 치료로 식도염이 치유되었다고 하더라도 약 복용을 중단하면 1년 이내에 50-80%에서 재발하는 것으로 알려져 있어 재발 방지를 위한 장기간의 치료가 필요하다.¹⁴⁻¹⁶

역류성 식도염에서의 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염은 위 식도 역류질환의 발생에 방어 인자의 역할을 한다고 알려져 있어^{17,18} *H. pylori* 박멸요법 후 박멸이 성공된 경우에서 실패한 경우에 비해 역류성 식도염의 발생이 증가한다는 보고들이 있으나,^{19,20} 다른 연구에서는 *H. pylori* 박멸 후 대조군과 비교하여 역류 질환이 증가되지 않는다는 보고도 있어^{21,22} *H. pylori*와 위 식도 역류질환의 관계는 아직 명확하게 정립되어 있지 않다.^{23,24}

이에 저자들은 가슴 쓰림, 위산역류, 소화장애, 기침이나 흉통, 쉼 목소리 등의 식도염증상을 호소하는 위 식도 역류질환 환자를 대상으로 NERD군과 ERD군으로 분류하여 양자펌프 억제제 경구 투여 후 재발의 빈도와 증상 개선율 및 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대해 알아보고자 이번 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1) 환자군의 선정

2008년 7월부터 2009년 1월까지 분당서울대학교병원 소화기내과 외래를 방문한 환자를 대상으로 하였다. 1주에 2회 이상 가슴 쓰림, 흉부 작열감(타는 듯한 느낌) 및 위산 역류 등의 위 식도 역류질환의 증상과 소화장애, 상 복부 통증, 트림, 오심, 목이 따갑거나 무언가 걸린 듯한 느낌, 연하 곤란, 기침, 쉼 목소리 등의 비전형적인 증상을 호소하는 환자에서 상부위장관 내시경을 시행하였으며, 내시경적으로 위 식도 점막 접합부 및 식도 점막에 울혈, 발적, 미란, 궤양, 협착 등의 병변이 없는 비미란성 역류성 식도염(NERD)군과 내시경적으로 병변이 있는 미란성 역류성 식도염(ERD)군의 두 군으로 분류하였다.

2) 제외 기준

소화성 궤양을 가진 환자, 시험개시 전 4주 내에 H2 길항제, 양자펌프 억제제, 방어인자 증강제 또는 비스테로이드계 항염증제, 아스피린, 항응고제, 항균제, 베타 차단제, 칼슘 차단제를 투여 받은 적이 있는 환자, 위 절제술을 받은 병력이 있는 환자, 현재 또는 과거에 위장관 악성종양 병력이 있는 환자 또는 지난 5년 이내 타 장기의 악성종양 병력이 있는 환자, 정신신경 질환자, 알코올 중독자, 약물 의존자 및 간장, 신장, 심장, 폐, 혈액, 내분비계 등에 중대한 장애를 가지고 있는 환자는 배제하였다.

3) 연구승인

분당서울대학교병원 임상연구 지원센터의 윤리 위원회 승인을 받았다.

2. 방법

1) 상부소화관 내시경 검사

증상을 기준으로 진단된 위 식도 역류질환 환자에서 관찰자 간 변이를 줄이기 위해 한 명의 내시경 전문의에 의해 치료 시작 전 14일 이내에 내시경 검사를 시행 후 Los Angeles 분류에 따라²⁵ 뚜렷한 점막 미란 소견이 보이는 grade A 이상의 환자를 미란성 역류성 식도염군(ERD군)으로 분류하였고 뚜렷한 점막손상은 없으나 점막의 백색혼탁으로 인해 식도 경계인 z선(z-line) 주위에 식도점막의 주형(palisading) 혈관이 전혀 안 보이거나 z선 불선명(blurring)이

확실한 경우만을 점막의 미세변화(minimal change)라고 하였으며 그 외의 것은 미세변화에 포함시키지 않았다. 이러한 미세변화의 경우와 정상 점막소견인 경우는 비미란성 역류성 식도염군(NERD군)으로 분류하였다.

2) *H. pylori* 감염 조사와 식도 열공 헤르니아의 진단

H. pylori 감염은 CLO test (rapid urease test, Kimberly-Clark, Utah, USA) 또는 위 체부에서 조직검사(HE stain)를 시행하여 이 중 하나라도 양성이면 *H. pylori* 감염이 있는 것으로 하였고, 모든 검사에서 음성인 경우 감염이 없는 것으로 정하였다. 식도 열공 헤르니아는 내시경적으로 위 식도 접합부(Z line)와 횡격막 식도열공부 거리가 1.0 cm 이상이며 U 반전 시 헤르니아낭이 보이는 경우로 정하였다.

3) 증상평가

증상 평가는 설문을 통하여 치료 전과 8주 동안 양자펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI) 투약 후 종료 시점에 각각 시행하였다. 즉, 가슴 쓰림, 산 역류 및 소화장애 증상 중 방문 전 7일 이내에 최소 2번 이상 발생한 증상에 대하여 중증도를 각각 평가하였으며 기침, 전 흉부 통증, 쉼 목소리 등의 비전형적인 식도염 증상에 대해서도 중증도를 평가하였다. 8주간 투약 후 종료시점의 증상도 같은 항목을 기준으로 하여 평가 비교하였다. 각 증상의 중증도는 4단계(0, 1, 2, 3점)로 평가하였으며, 증상평가의 4단계를 구체적으로 기술하면 0점은 증상이 없는 경우이며, 1점은 증상은 있으나 일상생활에 지장이 없는 경우, 2점은 약간의 일상활동에 방해 받는 경우, 마지막으로 3점은 거의 정상적인 활동을 할 수 없는 경우로 하였다. 치료 전 증상의 전반적인 중증도는 각 증상의 점수를 합하여 4점 이하를 경한 증상 군으로, 나머지는 중등도 이상의 증상 군으로 정하였다.

4) 치료방법

내시경 검사 후 ERD군과 NERD군으로 분류하여 NERD군 환자는 lansoprazole (lanston[®]) 15 mg, ERD군 환자는 30 mg을 아침 식전 30분에 1일 1회 총 8주간 복용하였다. 8주간의 약 복용 후 증상이 호전되고 증상 점수 표에서 중등도 이상의 개선을 보인 환자에서 일단 투약을 종료하였고 종료 후 증상이 재발되었을 때 필요 시 투여(on-demand)요법으로 추가 복용하도록 하였으며, 8주간의 약 복용 후 혹은 치료 중이라도 증상의 호전이 없거나 악화 시 용량을 증가시키거나 다른 성분의 양자펌프 억제제로 변경 후 투약하였다.

5) 유효성 평가

1차 유효성 평가를 위해 8주간 lansoprazole 투약 후 환자들이 느끼는 전반적인 증세 변화를 기준으로 무변 또는 악

화, 50% 이상 증상 개선 및 증상 완전 소실의 세 단계로 구분하여 NERD군과 ERD군의 증상 개선율에 대해 각각 평가했고, 4가지 증상 항목에 대하여 치료 전후 중증도 점수를 각각 비교하였다. 2차 유효성 평가는 50% 이상 증상이 개선된 NERD군과 ERD군의 두 그룹에서 전화 상담 혹은 외래 방문을 통해 약 복용 중단 후 8주째, 16주째, 24주째에 걸쳐 최근 14일 동안의 증상을 기준으로 1주에 2회 이상 발생하는 증상 유무와 재발 시기 및 치료 후 재발률을 조사, 비교하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS 프로그램(SPSS 15.0 for Windows, SPSS Inc. Newyork license, USA)을 사용하였다. 모든 값은 평균± 표준오차로 표시하였고, 범주형 요인들에 대해서는 Chi-square 검정을 하였으며 치료 전후의 증상 점수는 t-test를 통해 비교하였다. NERD군과 ERD군의 치료 종료 후부터 증상 재발까지의 기간 비교는 Kaplan-Meier 방법을, 증상 재발과의 관련 비교는 Cox regression 방법을 이용하였다. 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

증상이 있는 위 식도 역류질환 환자 246명 중 상부 위장관 내시경 검사를 시행하지 않은 경우, 제외 기준에 해당했던 환자, 추적 관찰이 안 되었거나 증상 호전으로 치료 4주 만에 더 이상의 투약을 하지 않은 환자들을 제외시켰으며 시험을 완료한 총 207명의 위 식도 역류질환 환자에서 NERD군은 94명이고 ERD군은 113명이었다(Fig. 1). 평균연령은 NERD군 55.6세, ERD군 53.2세였고 성별은 NERD군은 남자 41명, 여자 53명, ERD군은 남자 44명, 여자 69명으로 두 군의 나이, 성별 간 유의한 차이는 없었다($p=0.167$, $p=0.571$). 내시경검사를 통한 *H. pylori* 감염은 ERD군 환자에서 유의하게 낮은 감염률을 보였으며($p=0.036$) *H. pylori* 음성인 경우 ERD발생의 상대적 위험도(odds ratio)는 *H. pylori* 양성보다 2.091 (95% 신뢰구간, 1.044-4.189)배로 의미 있게 높았다. 식도 열공 헤르니아 유무는 NERD, ERD 두 군 간 차이가 없었으나($p=0.966$) 성별에 따른 분석에서는 남자에서 유의하게 높은 양성률을 보였다($p=0.006$). 평균 추적 기간은 NERD군에서 24.6주, ERD군에서 24.1주로 두 군 간 차이는 없었다($p=0.672$)(Table 1).

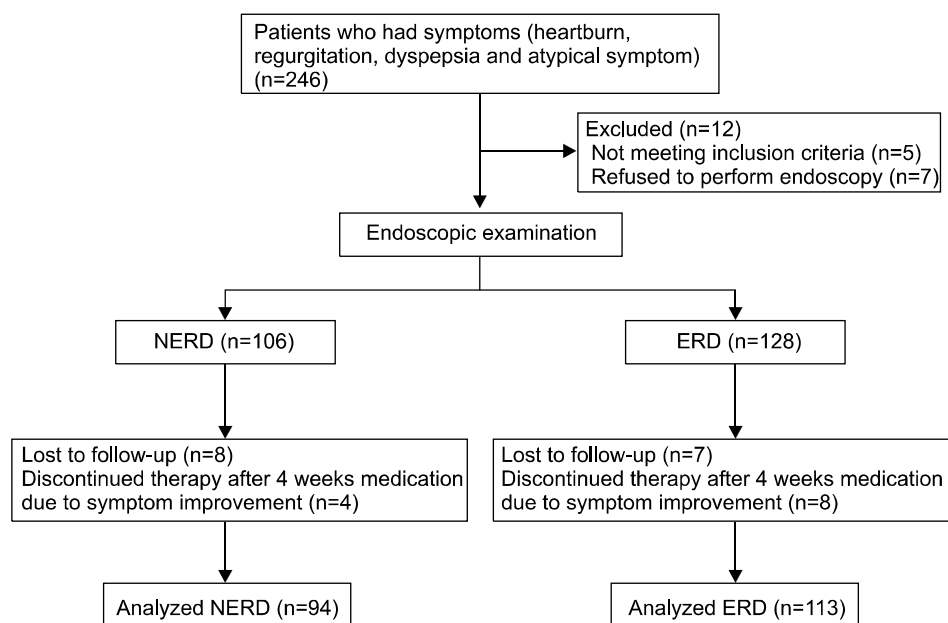


Fig. 1. Algorithm of study protocol in symptomatic GERD patients.

NERD, nonerosive reflux disease; ERD, erosive reflux disease.

Table 1. Baseline Characteristics of 207 GERD Patients

	NERD (n=94)	ERD (n=113)	p-value
Age (mean±SD)	55.6±13.0	53.2±12.0	0.167
Sex (M:F)	41:53	44:69	0.571
<i>H. pylori</i> infection	23/67 (34.3%)	15/75 (20.0%)	0.036*
Hiatal hernia	17/75 (22.7%)	25/109 (22.9%)	0.966
Follow up periods (week)	24.6±9.0	24.1±8.0	0.672
Heartburn	87.2%	88.5%	0.473
Regurgitation	71.3%	74.3%	0.368
Dyspepsia	72.3%	72.3%	0.547
Atypical symptoms	25.1%	28.7%	0.176

NERD, nonerosive reflux disease; ERD, erosive reflux disease.

* Chi-square test.

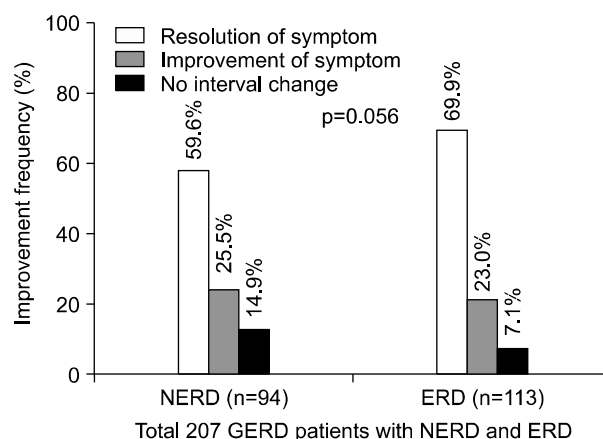


Fig. 2. Treatment outcome among 207 GERD patients with NERD and ERD.

NERD, nonerosive reflux disease; ERD, erosive reflux disease.

2. 치료 전 식도염 증상의 빈도

NERD군에서 가슴 쓰림은 87.2%, 역류 증상은 71.3%, 소화장애 72.3%, 기침이나 흉통 및 경부 이물감 등의 비전형적 증상은 25.1%였다. ERD군에서는 가슴 쓰림 88.5%, 역류 증상 74.3%, 소화장애 72.3%, 비전형적 증상은 28.7%였고 두 군 간 4개 증상의 빈도에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

3. PPI 치료 후 증상 개선을

NERD군에서 8주간 투약 후 증상이 그대로 남아 있는 경우 14.9%, 50% 이상 증상 개선이 25.5%, 완전 소실이 59.6%였으며 ERD군에서는 증상이 그대로인 경우 7.1%, 50% 이상 증상 개선이 23.0%, 완전 소실된 경우가 69.9%로 선형

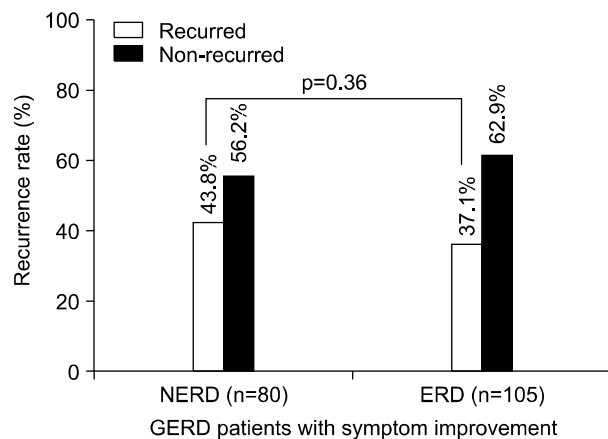
대 선형 결합(linear by linear association)의 유의확률은 0.056으로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 치료에 대한 반응을 증상의 50% 이상 소실로 정하였을 때 전체적인 증상 개선율은 89.4%였고 두 군 간 개선율은 NERD군 85.1% (80/94명), ERD군 92.9% (105/113명)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.069$). 치료 전 증상이 경한 환자와 중등도 이상의 증상을 가졌던 환자의 치료 후 증상 개선 정도를 비교했을 때 전체 GERD환자에서 유의한 차이가 없었고($p=0.128$), NERD, ERD 각 군에서도 초기 증상의 중증도와 증상호전과는 관계가 없었다($p=0.281$, $p=0.238$). 각 군에서 치료 전후의 가슴 쓰림, 역류증상, 소화장애 및 비전형적 증상의 점수를 평가해 본 결과 각각의 증상에서 모두 유의

Table 2. Pre-treatment and Post-treatment Scores for Symptoms

	Before therapy	After therapy	p-value*
NERD			
Heartburn	1.55±0.80	0.53±0.67	<0.0001
Regurgitation	1.13±0.88	0.34±0.54	<0.0001
Dyspepsia	1.41±1.04	0.50±0.72	<0.0001
Atypical symptom	0.44±0.74	0.19±0.47	<0.0001
Total score	4.53±1.36	1.56±1.56	<0.0001
ERD			
Heartburn	1.63±0.83	0.37±0.52	<0.0001
Regurgitation	1.14±0.82	0.27±0.54	<0.0001
Dyspepsia	1.34±1.01	0.42±0.61	<0.0001
Atypical symptom	0.35±0.72	0.08±0.30	<0.0001
Total score	4.46±1.39	1.14±1.19	<0.0001

NERD, nonerosive reflux disease; ERD, erosive reflux disease.

* Paired-samples T Test.

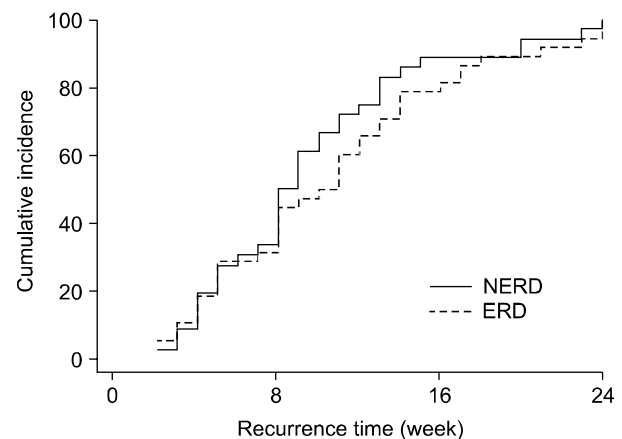
**Fig. 3.** Recurrence rate in GERD patients with symptom improvement after PPI treatment.

NERD, nonerosive reflux disease; ERD, erosive reflux disease.

하게 증상이 호전되었고(Table 2) 상관분석결과 Pearson 상관관계수는 0.414, 유의확률 $p < 0.001$ 로 뚜렷한 양적 선형관계를 보였다. 8주간 투약 후 NERD군과 ERD군의 총 점수를 비교했을 때 NERD군에서 ERD군에 비해 유의하게 높았으며(1.56 ± 1.56 vs. 1.14 ± 1.19 , $p = 0.033$), 지속되는 비전형적 증상의 빈도 또한 NERD군에서 높았다(16.0% vs. 7.1% , $p = 0.043$).

4. 치료 반응 군에서 증상 재발에 대한 평가

양자펌프 억제제 투여 후 증상호전을 보였던 NERD군 80명과 ERD군 105명에 대해 평균 6개월간 추적관찰 결과 NERD군은 35명(43.8%), ERD군은 39명(37.1%)에서 증상 재발이 있었고 두 군 간의 차이는 없었다(Fig. 3, $p = 0.363$). 두 그룹을 포함한 전체 환자의 재발률은 40.0%였고 평균재발

**Fig. 4.** Recurrence time by Kaplan-Meier Method and Log Rank comparisons of the NERD (n=35) and ERD (n=39) group.

NERD, nonerosive reflux disease; ERD, erosive reflux disease.

시기는 NERD군은 평균 9.6주, ERD군은 10.6주로 역시 양 군 간 차이는 없었다(Fig. 4, $p = 0.444$). 치료 반응이 있었던 전체 환자 중 초기 증상이 심했던 군에 비해 증상이 경한(mild) 군에서의 재발이 적었으며($p = 0.033$), 그 중 NERD군은 치료 전 증상 중증도와 재발 유무의 관계가 없었지만 ERD군의 경우 증상이 경한 군에서 심한 군에 비해 유의하게 낮은 재발률을 보였다($p = 0.025$). Cox's proportional hazards 모델에 의한 상대위험도 산출 결과 성별, *H. pylori* 감염, 식도 열공 헤르니아 유무, 비특이 증상 유무 또한 재발 시기에 영향을 미치지 않았다.

고 찰

이번 연구는 비미란성 역류성 식도염과 미란성 역류성 식도염 환자에서 양자펌프 억제제 경구 투여 후 추적 관찰을 통하여 재발의 빈도와 증상 개선율을 알아보고자 하였다. 위 식도 역류질환은 거의 대부분에서 만성 재발성 경과를 보이기 때문에, 초기치료로 증상의 소실이나 식도염의 치유가 이루어진다고 하더라도 재발 방지를 위한 장기간의 치료가 필수적이다.¹⁴⁻¹⁶ 비미란성 위 식도 역류질환 환자에서 증상이 소실된 다음 더 이상 치료하지 않고 가만히 둘 경우 6개월 내에 40% 정도에서 증상이 재발하며, 미란성 역류성 식도염 환자에서도 적절한 산 분비 억제 치료 후 대부분 호전되더라도 치료중단 후 30주 이내에 80%에서 재발한다고 알려져 있다.²⁶ 외국의 역류성 식도염의 재발에 관한 메타분석²⁷에 의하면 치료 후 6개월 내에 lansoprazole 1일 30 mg 투여한 그룹은 6-29%, omeprazole 1일 20 mg 투여한 경우는 7-42%, ranitidine 1일 300 mg 투여한 경우 42-69%였고 위약 그룹은 52-100%로 보고되었다. 이번 연구에서 양자펌프 억제제 투약 후 증상 호전이 있었던 환자들의 증상 재발을 조

사한 결과 6개월 이내에 총 재발률은 40%였고 NERD와 ERD의 두 군 간 전체 재발률 차이는 없었으나, ERD군에서는 치료 전 증상이 경했던 환자에서 증상이 심했던 환자에 비해 재발은 유의하게 낮았었다. 이번 연구에서 lansoprazole 30 mg을 투여했던 미란성 역류성 식도염의 재발률은 이전 외국의 보고들에 비해 비슷하거나 높은 수치이지만, 비미란성 식도염에서 lansoprazole 15 mg 투여에도 비슷한 재발률을 보인 것은 특이할 만한 결과라고 하겠다. 따라서 외국에서 보고된 것은 물론이고 우리나라에서 시행한 이전 연구²⁸ 결과에서도 위 식도 역류질환은 치료 후 증상 재발이 매우 흔하며, H₂ 수용체 차단제 투여만으로는 재발 예방 효과가 너무 미흡하여 양자펌프 억제제의 필요 시 투여(on-demand) 요법이나 유지요법이 증상 재발을 예방하기 위한 최선의 효과적인 방법이라고 할 수 있을 것이다.

위 식도 역류질환 환자의 대부분은 내시경적 미란 소견이 없는 비미란성 역류성 식도염(NERD)이고 이들의 분포를 보면 NERD 60%, ERD 35%, complicated ERD 5% 정도로 보고되고 있다.^{29,30} 일반적으로 NERD환자는 비전형적인 증상 및 기능성 소화불량이 흔한 편이고³¹ 산 분비 억제제 치료에 대해 효과가 더 적어 미란성 식도염과는 병태생리학적으로 서로 다른 기전이 작용함을 시사한 바 있다.^{16,32} 전형적인 가슴 쓰림을 갖는 NERD 36명, ERD 36명의 환자에 대한 최근의 보고에서 비전형적인 증상 및 기능적 소화불량은 두 군 간에 차이가 없었고³³ 이번 연구에서도 치료 전 가슴 쓰림, 역류증상, 소화불량 및 비전형적 증상은 두 군 간에 차이는 없었다. 식도 외 증상으로서 비전형적 증상은 이번 연구의 NERD군에서 28.7%, ERD군에서 22.1%로 유럽에서 시행한 전향 연구³⁴의 NERD군 30.5%, ERD군 34.9%보다 빈도가 낮았는데 이는 인 후두 증상, 만성 기침 및 흉통이 주요인 경우 이비인후과나 호흡기내과에서 치료 중일 가능성을 고려해 볼 수 있을 것이다.

NERD군과 ERD군에서 양자펌프 억제제 투여 후 치료반응에 대해 동일 연구 내에서 비교한 보고는 많지 않다. 비미란성 역류성 식도염은 식도염이 없고 합병증 역시 거의 없기 때문에 증상의 완화 및 삶의 질을 회복시키는 것이 치료의 가장 중요한 목표라 하겠다.³⁵ 일반적으로 NERD는 ERD에 비해 표준 용량 투약에 대한 반응이 20-30% 낮다고 알려져 있으며³⁶ 4주간의 투약 후 50-60%에서 증상호전이 있고 양자펌프 억제제 용량에 있어서도 절반용량과 표준용량과의 차이는 없다고 보고된 바 있다.¹¹ 미란성 역류성 식도염은 식도염의 중증도가 심할수록 치료 실패율이 높으며³⁷ 절반 용량에 비해 표준용량에 비례하여 증상호전 정도가 증가한다고 하지만¹¹ 외국의 보고를 정리하면 양자펌프 억제제 종류나 중증도와 관계없이 8주간 투약 후 85-96%에서 호전된다고 하였다.³⁸⁻⁴¹ 이번 연구에서 투약 후 증상개선율은

lansoprazole 15 mg을 투여했던 NERD군은 85.1%, lansoprazole 30 mg을 투여한 ERD군은 92.9%로 이전 보고에 비해 높았으며 치료 전 증상의 중증도와 치료용량 차이에도 불구하고 전체적인 증상 개선율에는 두 군 간의 차이가 없었으나 투약 후 남아 있는 증상의 총 점수와 비특이 증상 빈도가 NERD군에서 ERD군보다 유의하게 높아 NERD군에서 증세 호전 정도가 ERD군에 비해 낮다는 다른 연구들^{11,36}과 일부 유사한 결과를 나타내었다.

이번 연구에서는 *H. pylori* 감염 여부에 따른 NERD와 ERD 발생, 치료효과 및 재발에 대한 영향을 알아보고자 치료 전 *H. pylori* 감염 여부를 확인하였다. *H. pylori* 감염과 위 식도 역류질환의 상관성에 대해서는 수년간 연구되어 왔으며 서구의 몇몇 연구들^{42,43}에서 *H. pylori* 감염과 역류성 식도염 사이에 음의 상관관계가 있음을 제시한 바 있으며, *H. pylori* 감염률이 높은 일본에서도 *H. pylori* 감염이 식도염에 대한 방어역할을 한다고 보고하였다.⁴⁴ NERD 113명, ERD 111명의 임상적 특징에 대한 외국 보고⁴⁵를 보면 *H. pylori* 감염률이 NERD군에서 36.3%, ERD군에서 18.0% 양성으로 ERD군에서 낮았으며 국내 Kim 등⁴⁶의 보고에서도 NERD군 60%, ERD군 36.4%로 역시 ERD군에서 낮은 것으로 나타났다. 이번 연구에서도 *H. pylori* 감염률이 NERD군 34.3%, ERD군 20.0%로 ERD군에서 의미 있게 더 낮아 *H. pylori* 감염과 ERD군 사이에 음의 상관관계를 보여주었던 다른 연구들과 동일한 결과를 나타내었다. 한편, 치유된 역류성 식도염 환자에서 *H. pylori* 감염 양성이었을 때 증상 재발이 낮았다는 외국 보고⁴⁷와는 달리 이번 연구에서는 NERD군, ERD군 두 군 모두 양자펌프 억제제 투약에 대한 증상 개선과 재발률에 대해서는 *H. pylori* 감염과 관련이 없는 것으로 나타났다.

이번 연구에서 아쉬운 점은 초기 치료 후 환자의 주관적인 증상만으로 효과와 재발을 평가하였고 대상 환자의 음주, 흡연, 체질량지수 및 약물 순응도 등의 역류성 식도염 증상의 개선과 재발에 영향을 미칠 수 있는 다른 특성을 비교하지 못하였다는 것이다. 그러나 합병증이 없는 모든 위 식도 역류질환 환자들에서 투약 후 내시경이나 보행성 식도 pH 검사로 치유 유무를 확인하는 것은 현실적으로 어렵고 비용 효과 대비 권장할 사항이 아니라고 판단된다.

또한 위 식도 역류질환 환자에서 재발 방지를 위해 양자펌프 억제제 투여가 필요하다고 하였으나 장기 투여에 따른 약물의 의존이나 중단에 따른 반응 및 부작용을 고려하여 가능한 한 역류성 식도염의 세심하고 정확한 접근 하에 투약이 필요하며, 양자펌프 억제제의 지속적 요법과 필요 시 투여법의 비용 대비 효과 및 장기 복용으로 인한 합병증 등에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론으로 비미란성 역류성 식도염과 미란성 역류성 식도

염 환자에서 8주간의 양자펌프 억제제 치료 후 6개월 이내 재발률은 각각 43.8%, 37.1%로 총 40%였으며 비미란성 역류성 식도염에서는 양자펌프 억제제를 절반 용량으로 낮춰 투여했음에도 두 군 간의 재발률, 재발시기 및 증상 개선율에는 차이가 없었다. 또한 역류성 식도염의 재발 방지를 위해 양자펌프 억제제의 필요 시 투여 혹은 유지 요법을 고려해 보는 것이 필요하다.

요 약

목적: 위 식도 역류질환은 치료 후 증상 호전 및 식도염이 치유되더라도 약 복용을 중단하면 1년 이내에 50-80%에서 재발하는 만성적인 경과를 갖는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 위 식도 역류질환 환자들에서 양자펌프 억제제 투여 후 재발률과 치료에 대한 반응을 비교하였다. **대상 및 방법:** 2008년 7월부터 2009년 1월까지 분당서울대학교병원 소화기내과 외래를 방문했던 식도염 증상을 호소하는 총 207명의 역류성 식도염 환자에서 위 내시경 검사를 시행 후 비미란성 역류성 식도염과 미란성 역류성 식도염 두 군으로 나누었고 비미란성 식도염군은 란소프라졸 15 mg, 미란성 식도염군은 란소프라졸 30 mg을 각각 8주간 투여하였다. 상부 위장관 내시경 검사 시 *H. pylori* 감염 여부를 확인하였으며 가슴 쓰림, 역류, 소화장애 및 비전형적인 증상의 4가지 증상 항목을 치료 전과 8주간 치료 후에 조사하였다. 투약에 따른 치료반응이 있었던 환자들에서 전화 설문이나 외래 방문을 통하여 치료 중단 후 증상 재발에 대해 평가하였다. **결과:** 평균 추적 관찰 기간은 24.4주로 시험을 완료한 총 207명의 위 식도 역류질환 환자에서 전체 재발률은 40%였으며 NERD군 94명, ERD군 113명으로 나눈 두 군에서의 재발률은 각각 43.8%, 35.1%였고 두 군 간 차이는 없었다. 평균 재발 시기는 NERD군은 10.1주, ERD군은 10.6주였으며, 8주간 투약 후 증상 개선율은 전체 위 식도 역류질환 환자에서 89.4%였고 NERD군은 85.1%, ERD군은 92.9%로 재발시기와 증상 개선율 모두 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 식도염의 4가지 증상에 대해 치료 전후 비교한 점수는 두 군 모두 유의한 감소가 있었으며($p < 0.001$), *H. pylori* 감염률은 NERD군에 비해 ERD군에서 유의하게 낮은 결과를 나타내었다 (34.3% vs. 20.0%, $p=0.036$). **결론:** 위 식도 역류질환 환자에서 8주간 PPI 치료 후 6개월 이내 재발률은 40%였으며 절반 용량을 투여한 비미란성 식도염군과 표준용량을 투여한 미란성 식도염군에서 재발률, 재발시기 및 증상 개선율은 두 군 간 차이가 없었고, 역류성 식도염의 재발을 예방하기 위해 양자펌프 억제제의 필요 시 투여 혹은 지속적 투여를 고려해야 될 것으로 생각한다.

색인단어: 위 식도 역류질환, 재발률, 개선율, 양자펌프 억제제

참고문헌

1. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:577-599, viii-ix.
2. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999;231(suppl):S3-S8.
3. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
4. Yoo SS, Lee WH, Ha J, et al. The prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:306-312.
5. 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.
6. Jaspersen D. Extra-esophageal disorders in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004;22:115-119.
7. Martinez-Serna T, Tercero F Jr, Filipi CJ, et al. Symptom priority ranking in the care of gastroesophageal reflux: a review of 1,850 cases. *Dig Dis* 1999;17:219-224.
8. Shapiro M, Green C, Faybush EM, Esquivel RF, Fass R. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:321-329.
9. Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1998;59:433-445.
10. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-545.
11. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:131-137.
12. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-2100.
13. McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut* 1996;38:481-486.
14. Olbe L, Lundell L. Medical treatment of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 1992;39:322-324.

15. Freston JW, Malagelada JR, Petersen H, McCloy RF. Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:577-586.
16. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003245.
17. Haruma K, Hamada H, Mihara M, et al. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* 2000;5:24-29.
18. Wu JC, Sung JJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1790-1794.
19. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
20. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000;95:914-920.
21. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2992-2997.
22. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-1742.
23. Rhee PL. Association between *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:179-182.
24. Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(suppl 1):S32-S40.
25. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
26. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-912.
27. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:998-1017.
28. Jee SR, Seol SY, Kim DH, et al. A randomized, comparative study of rabeprazole vs. ranitidine maintenance therapies for reflux esophagitis--multicenter study. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:321-327.
29. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(suppl 1):S28-S34.
30. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002;51:885-892.
31. Lee ES, Kim N, Lee SH, et al. Comparison of risk factors and clinical responses to proton pump inhibitors in patients with erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:154-164.
32. Quigley EM. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(suppl):S24-S30.
33. Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009;79:131-136.
34. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-1520.
35. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *BMJ* 2001;322:344-347.
36. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
37. 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.
38. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3071-3080.
39. Bardhan KD, Hawkey CJ, Long RG, et al. Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux oesophagitis. UK Lansoprazole Clinical Research Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:145-151.
40. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of ero-

- sive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group. Am J Gastroenterol 1996;91:1749-1757.
 41. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:227-231.
 42. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 1998;3:188-194.
 43. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, von Arnim U, Manes G, Malfertheiner P. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:465-468.
 44. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. BMJ 2003;326:737.
 45. Wu JC, Cheung CM, Wong VW, Sung JJ. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:690-695.
 46. Kim HY, Kim NY, Kim SM, et al. Clinical spectrum and risk factors of erosive and non-erosive GERD in health check-up subjects. Korean J Med 2006;71:491-500.
 47. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis--results from the maintenance phase of the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1165-1171.
-