

RESEARCH UPDATE

## Acid Pocket-targeting Alginate-antacid (Gaviscon Double Action)는 위식도역류질환의 증상을 호전시킬 수 있는가?

김성은, 박무인

고신대학교 의과대학 내과학교실

### Can Acid Pocket-targeting Alginate-antacid (Gaviscon Double Action) Relieve Upper Gastrointestinal Symptoms in Gastro-oesophageal Reflux Disease?

Sung Eun Kim and Moo In Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Article:** Randomised Clinical Trial: Relief of Upper Gastrointestinal Symptoms by an Acid Pocket-targeting Alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a Double-blind, Placebo-controlled, Pilot Study in Gastro-oesophageal Reflux Disease (*Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:595-602)

**요약:** Acid pocket이란 unbuffered acid가 있는 부위를 말하며, 이것은 식후 위 근위부에 축적되어 산 역류를 일으키는 저장소 역할을 한다.<sup>1</sup> Alginate-antacid인 Gaviscon Double Action (Gaviscon DA; Reckitt Benckiser, Slough, UK)은 위산과 반응하여 젤과 같은 방어층을 생성한 후 acid pocket을 둘러싸고, 위식도 접합부에서부터 원위부로 acid pocket을 하강시키는 작용을 하여 식후 발생하는 역류를 감소시키는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 이 연구는 증상이 있는 위식도 역류질환 환자들에게 Gaviscon DA와 위약(placebo)을 투여한 후, 상부위장관 증상에 대한 Gaviscon DA의 효과와 안정성을 평가하고자 시행하였다.<sup>3</sup> 무작위 배정, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약대조 파일럿 연구로서 가슴쓰림(heartburn) 또는 소화불량(indigestion) 등의 위식도역류질환 증상이 있는 환자 110명을 대상으로 Gaviscon DA 또는 위약을 하루 4번 7일간 투여하였다. 일차 평가지표(primary endpoint)는 가슴쓰림, 역류(regurgitation), 소화불량(dyspepsia) 증상을 포함한 역류질환 설문지(reflux disease questionnaire; 증상의 빈

도와 강도를 0-5 구역으로 나누어서 평가)의 총 증상 점수의 변화를 치료 전후로 비교하였고, 이차 평가지표는 치료 종료 후 증상별 평가 및 위식도역류질환 증상(가슴쓰림과 역류) 평가, 그리고 총 치료 평가(overall treatment evaluation)를 확인하였다.

56명의 Gaviscon DA 투여군은 54명의 위약 투여군에 비해 역류질환 설문지의 총점이 의미 있게 감소하였고( $p=0.0033$ ), 각각의 증상별로 보았을 때에도 점수는 의미 있게 감소하였다. 치료 반응을 평가하였을 때, Gaviscon DA 투여군은 위약 투여군에 통계적으로 의미 있는 증상 호전 반응을 보였으며(총 치료 평가 점수[평균 $\pm$ 표준 편차],  $4.1\pm2.44$  vs.  $1.9\pm3.34$ ;  $p=0.0005$ ), 부작용의 발생 정도는 양 군 간에 차이가 없었다.

이 연구에서 식후 acid pocket을 표적으로 삼는 Gaviscon DA는 위약에 비해 위식도역류질환 환자에서 역류 및 소화불량 증상을 감소시켰고 적절한 유익성-위험성 균형(benefit-risk balance)을 나타내었다. 이후 대규모의 임상 연구가 시행되어야 하겠지만, Gaviscon DA는 증상이 있는 위식도역류

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박무인, 602-702, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea. Tel: +82-51-990-6719, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

질환 환자의 치료에 유용성이 있을 것으로 생각된다.

**해설:** 위식도역류질환이란 위에서 식도로 역류되는 물질로 인해 불편한 증상을 유발하거나 또는 이로 인한 합병증을 유발하는 질환을 뜻하며,<sup>4</sup> 전형적인 위식도역류질환의 증상은 대개 식후에 발생하는 가슴쓰림 또는 역류가 있고, 전형적인 증상은 아니지만 많은 수의 위식도역류질환 환자들(약 42%)에서 명치부위 통증과 배부름(bloating)과 같은 소화불량 증상이 동반되었다는 보고가 있다.<sup>5</sup> 이러한 증상들로 인해 위식도역류질환 환자들의 삶의 질은 일반인구 집단에 비해 현격하게 감소되어 있어<sup>6</sup> 이를 해결하기 위한 많은 연구들이 시도되고 있다.

음식을 섭취하면 위 내로 들어간 음식물이 위산에 대한 완충작용을 하여 위 내의 pH를 높여 가슴쓰림이나 역류와 같은 증상의 발생을 감소시킬 것으로 생각된다. 하지만 실제 위식도역류질환 환자들의 경우 위산의 역류와 이로 인한 증상의 발생은 대개 식후에 관찰되고 있다. 이러한 모순적인 상황을 해석하기 위해, 식후 위 내의 pH와 식도로 역류된 물질의 pH 사이의 산도차가 발생하는 원인에 대한 연구가 이루어지던 중, 식후 위 근위부에 축적되는 완충되지 않은 매우 낮은 산도의 위 분비물이 있는 영역인 'acid pocket'이 발견되었고, 이것이 앞서 언급한 산도차에 기여하는 것으로 밝혀졌다.<sup>1</sup> 2001년 Fletcher 등<sup>7</sup>은 40명의 소화불량증이 있는 환자를 대상으로 식후 위 체부에서부터 식도까지의 pH를 순차적으로 분석하였고, 식후 위 내 pH는 증가하는 것에 비해(pH 1.4-4.4) 위식도 접합부에 인접한 영역에서는 여전히 낮은 산도(pH 1.6)를 유지하는 것을 발견하였다. 이러한 acid pocket은 식후 2 시간까지 남아 있으면서, 위식도역류질환 환자뿐 아니라 건강 자원자에서도 위식도역류를 유발하는 저장소의 역할을 하고 있다.<sup>8</sup>

Fletcher 등<sup>7</sup>의 연구를 필두로 하여 acid pocket은 2000년대 들어 더욱 활발히 연구되고 있다. Acid pocket의 존재 및 정확한 위치, 위식도역류질환의 발병에 있어 acid pocket의 역할을 밝히기 위한 여러 연구들이 시도되었고, 방법으로는 pH 풀-스루식(pH pull-through), 다중 고정 pH 전극(multiple stationary pH electrodes), 양전자방출단층촬영술, 그리고 최근에는 자기공명영상에 이르기까지 다양한 기술들이 접목되었다.<sup>1</sup> 이렇게 위식도역류질환의 병태생리를 이해하려는 노력을 통해, 열공 탈장(hiatal hernia)<sup>9</sup>이 존재하여 acid pocket이 횡격막 상부에 위치하게 되면 일과성 하부식도조임근 이완(transient low esophageal sphincter relaxations)<sup>10</sup>으로 인해 acid pocket에서 산 역류가 유발되는 상호작용들이 위식도역류질환의 주요한 발생기전으로 제시되었다.

Acid pocket의 치료에 있어 대표적인 것들로는 위장운동

촉진제, 양성자펌프억제제, 그리고 alginate-antacid 제제가 있다. Alginate는 고분자 다당류로서 위산과 접촉하면 젤과 같은 형태로 변하여 산 역류를 억제시키는 것으로 알려져 있는데,<sup>2</sup> 자기공명영상을 이용한 연구에서 제산제 단독 투여 시 제산제가 위의 원위부로 가라앉는 것에 비해 alginate-antacid 투여 시에는 위식도접합부에 '덩어리(mass)'를 형성하였고, 식후 역류의 빈도도 제산제 투여군에 비해 alginate-antacid 투여군에서 의미 있게 적었다고(중간값 2 [0-5] vs. 5 [1-11];  $p < 0.035$ ) 보고되었다.<sup>11</sup> 이번 연구는 alginate-antacid와 위약의 투여 전후를 기점으로 다중 고정 pH 전극을 이용하여 위 내 pH의 변화 여부를 확인하거나 산 역류의 횡수를 파악하는 등의 수치화된 정보를 제시하지는 못하였다. 또한 위약 투여군에 비해 alginate-antacid 투여군에서 통계적으로 의미 있게 증상이 호전되었으나, 위약 투여군만을 대상으로 하여 위약 투여 전후의 증상 변화를 확인하였을 때에도 증상의 호전을 보임으로써 연구에 포함된 환자들의 증상 호전에 위약 효과가 일부 반영되었음을 배제할 수는 없다는 제한점이 있다. 그러나 실제 임상에서 사용하기 쉬운 역류증상설문지를 통해 alginate-antacid와 위약의 투여 전후로 환자의 증상 호전 여부 및 정도를 파악하고 이를 객관화하여 확인하였다는 점, 그리고 위식도역류질환 증상뿐 아니라 소화불량에 이르기까지 광범위한 차원에서 alginate-antacid의 효과를 분석하였다는 점에 이번 연구의 의의가 있다고 하겠다.

결론으로 acid pocket은 위식도역류질환의 주요한 원인 중 하나라고 생각되며, 위식도역류질환 치료에 있어 acid pocket은 새로운 치료 표적이 될 수 있을 것으로 기대된다. 향후 위식도역류질환 환자들에서 alginate-antacid의 효과를 입증하기 위해 기존의 여러 검사들과 더불어 역류증상설문지를 이용한 대규모의 임상 연구들이 시행되어야 할 것이다. 또한, acid pocket에 작용하는 여러 가지 다른 약물이나 외과적 치료 방법들의 효용성에 관한 연구도 시행될 것으로 기대되며 특히 기존의 항역류 치료에 반응하지 않는 불응성 위식도역류질환의 치료에 있어서 acid pocket을 표적으로 삼는 치료법들의 효과에 대한 연구도 이루어지길 기대해 본다.

## REFERENCES

1. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013;108: 1058-1064.
2. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:669-690.
3. Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson

- J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:595-602.
4. Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, et al; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Updated guidelines 2012 for gastro-oesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60: 195-218.
5. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:229-234, e106.
6. Eslick GD, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life-a population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:111-117.
7. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-783.
8. Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP, Manning JJ, Gillen D, McColl KE. Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. *Gut* 2009;58:904-909.
9. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999;44:476-482.
10. Han SH, Hong SJ. Transient lower esophageal sphincter relaxation and the related esophageal motor activities. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:205-210.
11. Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1093-1102.