

역류성 식도염의 약물치료

정 훈 용* | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Pharmacological treatment for reflux esophagitis

Hwoon-Yong Jung, MD*

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Hwoon-Yong Jung, E-mail: hyjung@amc.seoul.kr

Received November 11, 2010 · Accepted November 25, 2010

Proton pump inhibitors (PPIs) can ameliorate reflux symptoms and heal esophageal injury by rapid inhibition of acid secretion. PPIs are used as an initial treatment as well as for maintenance purposes. Eight weeks are necessary for complete healing of esophageal injury. After initial therapy, symptomatic recurrence rates are as high as 85% within one year. Therefore, to maintain a good quality of life, many patients need half or usual dose of a PPI for maintenance. There are three kinds of maintenance therapy including continuous, intermittent, and on-demand therapy. PPIs are very safe to use. Adverse events including headache, skin rashes, diarrhea, and weakness have a very low prevalence. Longstanding use of a PPI, however, may be associated with several medical problems such as community-acquired infection and osteoporosis because of a chronic intragastric hypochlorhydric state. PPIs are definitely superior to H2-receptor antagonists and other medications in terms of their treatment potency and safety.

Keywords: Proton pump inhibitors; Step-down therapy; Maintenance therapy; Adverse effects

서 론

양성자펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)라는 매우 강력한 위산분비 억제제의 등장으로 인하여 역류성식도염의 치료는 획기적인 전기가 마련되었다. 그동안 사용되던 약제인 제산제(antacids), 항콜린제(anticholinergics) 및 히스타민수용체 길항제(histamin-2 receptor antagonists) 등에 비하여 월등히 강력한 위산분비 억제능력으로 인하여 위산 관련 질환의 치료 기간이 단축되고, 치료율이 급격히 향상되었으며, 또한, 위산관련 질환에 의한 합병증의 발생이 감소하여 삶의 질이 향상되는 결과를 가져왔다. 그러나

강력한 위산분비로 인하여 치료적으로 장점이 있지만, 몇 가지의 원치 않는 현상이 발생하기도 한다. 본 약물요법에서는 요즘 사용되는 역류성식도염의 약물치료의 현황과 간과하기 쉬운 몇 가지의 부작용에 대하여 기술하고자 한다.

역류성식도염에 대한 약물 종류

1. 제산제

1) 주요 기전

제산제는 위산을 중화하여 위산에 의한 자극을 줄임으로써 증상 개선을 유도하는 약제이다.

© Korean Medical Association

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.

2) 특징

증상 개선 효과가 크지는 않지만, 급성 증상의 빠른 해결을 위하여 사용이 가능하다. 식도손상을 치유하기 위해서는 위내의 산도가 pH 5 이상으로 유지되어야 하나, 제산제만으로는 위산의 분비를 억제할 수 없을 뿐 아니라 경우에 따라서는 위산분비를 증가시키는 결과를 초래하므로 궁극적인 목적으로는 사용하지 않는다.

2. 히스타민수용체 길항제

1) 주요 기전

히스타민과 유사한 구조를 가지며 벽세포의 히스타민수용체에 부착될 수 있도록 만들어진 약제이다. 히스타민과 경쟁적으로 작용하여 위산분비를 억제하게 된다.

2) 특징

일상적으로 위산분비에 가장 많이 관여하는 수용체가 히스타민수용체이다. 따라서 히스타민수용체 길항제를 사용하면 위산분비 억제 효과가 빨리 나타난다. 증상의 개선과 식도염의 치유에 중간 정도의 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 그러나 이 약제를 1주일 정도 사용하면 히스타민수용체 이외의 다른 수용체 작용이 상대적으로 증가하여 위산의 분비가 정상화되어(tolerance) 충분한 치료효과를 나타내지 못한다. 즉, 역류성식도염의 치료에는 장기적인 약물요법이 필요한데 내성에 의하여 기대효과가 매우 낮아지는 것이 문제이다.

3) 부작용

부작용이 비교적 적지만 흔한 부작용으로는 성욕감소, 피부발진, 두통 등이 있다.

3. 양성자펌프 억제제

1) 주요 기전

히스타민을 비롯한 각종 기전에 의하여 위산분비 자극이 벽세포로 전달되면 공통적인 마지막 과정이 양성자펌프이다. 양성자펌프가 활성화되어 위산분비가 이루어지는데, 이 마지막 과정인 양성자펌프의 활성화를 방지하는 것이 PPI의 주요 기전이다. 따라서 자극의 종류와 무관하게 위산분비를 강력히 억제할 수 있다. 수많은 양성자펌프를 불활성화시킨

후에야 비로소 위산분비 억제 효과가 극대화된다. 즉, 약제 사용 후 충분한 효과를 기대하기 위해서는 12시간 내지 72시간이 필요하다.

2) 특징

강력한 위산분비 억제제가 가능하여 역류성식도염 치료에 필요한 위내 산도를 pH>5로 유지할 수 있으며, 증상 개선과 함께 식도염의 치유가 가능하다.

3) 부작용

두통, 피부발진, 유약감, 설사 등의 경미한 부작용을 경험할 수 있으며, 수 년에서 수십 년까지 장기적으로 사용하면 만성적인 위산분비의 감소로 인하여 1) 위 내에서의 살균작용이 감소하여 폐렴이나 기타 감염에 취약해 질 수 있으며, 2) 칼슘과 비타민 B12의 흡수력을 저해하여 골다공증을 유발하거나 악화시킬 수 있다[1]. 이러한 장기적인 사용에 따른 만성 부작용(합병증)은 기능성에 비하여 보고가 많지는 않다. 또한, PPI의 장기적인 사용으로 혈중 가스트린 수치가 상승되어 유암종(carcinoid tumor)이 발생할 수 있다고 한다. 동물실험에서는 증명이 되어 있으나, 사람에서는 아직 명확히 증명되지 않았다.

역류성식도염에 대한 약물치료의 실제

1. 약물치료의 목적

약물치료의 목적은 두 가지로 설명할 수 있다. 첫 번째, 증상 개선 목적이다. 가급적 빨리 증상을 개선시켜 일상생활로 복귀할 수 있도록 한다. 두 번째, 식도염의 치유이다. 식도염이 반복되면 식도점막에 조직학적 변화(바렛식도)가 발생할 수 있으며, 더 나아가 악성변화가 동반될 수 있기 때문에 증상과 무관하게 식도염은 치유하는 것이 바람직하다. 그러나 매우 경미한 식도염을 모두 치유해야 하는지에 대해서는 아직 결론이 없다.

2. 약물의 선택

강력한 위산분비 억제제를 우선적으로 사용하여 증상을 빨리 개선시킴으로써 삶의 질을 향상시키는 것이 중요하다. 따라서 거의 모든 역류성식도염 환자에게 PPI를 먼저 투여

한다. 증상과 식도염을 치유시킨 후에는 약을 중단하거나 유지요법(step-down therapy)을 사용할 수 있다. PPI는 소장에서 흡수되어 간에서 대사가 되며, 대사 산물이 벽세포로 유입되어 양성자펌프 억제작용을 하게 된다. 따라서, 공복에 약물을 복용한 후 식사를 함으로써 약효를 극대화할 수 있다.

3. 치료 기간

통상적으로 4주 동안 위산분비 억제제 치료 후 내시경적 치유율은 40~70%로 만족스럽지 못하다. 따라서, 8주 동안의 위산분비 억제제 복용을 추천한다(상용량으로 8주간의 보험인정). 물론, 식도염이 없으면서 증상만 호소할 경우, 투약 후 증상이 개선되면 4주 후에 약을 중단해도 된다(절반 혹은 상용량으로 4주간 보험인정). 초치료를 통하여 치유되어 약을 중단한 후 재발된 식도염의 경우에는 초치료와 동일한 용량의 위산분비 억제제를 투여할 수 있으며, 1차 치료 후 재발방지를 위하여 유지요법을 권유한다. 통상적인 용량의 위산분비 억제제로 증상이 개선되지 않거나 식도염이 치유되지 않으면 용량을 2배로 늘리거나, 혹은 약제를 바꾸어 투여한다. 현재 보험규정으로는 2배 용량이 허용되지 않으므로 약제를 바꾸어 투여하는 것을 우선적으로 고려하는 것이 좋다.

4. 유지요법

유지요법에는 1) 동일한 용량 혹은 절반 용량의 위산분비 억제제를 지속적으로 투여하는 지속적인 유지요법(continuous therapy), 2) 약물을 중단하고 증상이 발생할 경우 5~7일간 투약하고 증상이 개선되면 약을 중단하는 간헐적인 유지요법(intermitent therapy), 3) 증상이 발생할 때만 위산분비 억제제를 복용하도록 하는 필요시 유지요법(on-demand therapy) 등으로 분류할 수 있다. 과거에는 지속적인 유지요법이 많이 사용되었으나, 약물 복용 후 증상 개선 효과가 신속한 약물이 개발되면서 필요시 유지요법이 가장 추천된다. 반복적으로 재발하는 경우에는 충분한 기간 동안 초치료를 시행한 후 조심스럽게 용량과 횟수를 줄여가면서 서서히 필요시 유지요법으로 전환하는 것이 바람직하다.

5. 불응성 역류성식도염

적절한 약물을 사용하여 적절한 기간(8주) 동안 치료해도 증상이 완전히 개선되지 않거나 식도염이 치유되지 않으면 불응성 역류성식도염이라고 하고, 다음과 같은 몇 가지의 원인이 있으며 그에 대한 대책을 고려할 수 있다. 1) 약물 복용법을 잘 지키고 있는지 확인하여 교정한다. 즉, 식전에 위산분비 억제제를 복용한 후 식사를 제대로 하도록 한다. 공복에 위산분비 억제제를 복용한 후 식사를 해야 흡수된 약물이 제대로 활성화되어 위산분비 억제 효과가 극대화 될 수 있다. 2) 복용한 약물의 양이 충분하지 않은 경우 투여량을 증량하거나 횟수를 늘린다. 3) 약물의 대사과정에 관여하는 미토콘드리아의 cytochrome P450 (CYP) 2C19 subunit 유전자의 다형성변이(polymorphism) 상태를 파악한다. 만약 wild/wild 타입(homozygous extensive metabolizer)일 경우 흡수된 약제가 간에서 대부분 대사되어 충분한 약효가 나타나지 않을 수 있다. 유전자다형성변이로 인하여 효과가 없을 경우 CYP 2C19에 의해 대사되지 않는 약물로 종류를 바꾸는 것이 도움이 될 수 있다. 4) Nocturnal acid breakthrough 즉, 위산분비 억제제의 반감기로 인하여 야간에 위산이 다량분비되는 현상으로 인하여 치료효과가 감소되는 경우이다. 이러한 경우에는 야간에 히스타민2 수용체 길항제를 투여함으로써 야간 산분비를 방지할 수 있다. 최근에는 반감기가 길어서 야간 산분비를 예방할 수 있는 약제들이 개발되어 임상시험 중이다.

6. 약물 상호작용

통상적인 위산분비 억제제는 CYP 2C19 계열에서 경쟁적으로 대사되기 때문에 같은 대사경로를 거치는 약물의 경우에는 병용약물의 혈중농도를 조절하기 어렵다. 특히, digoxin, clopidogrel, wafarin 등 심장계 약물이나 항생제의 혈중농도 유지가 어려워 병용약물의 치료효과를 방해하게 된다. 최근, omeprazole과 병용투여된 clopidogrel의 작용이 불충분하여 심장병의 재발이 보고되면서[2], 약제유발성 소화성궤양 치료/예방이나 역류성식도염 치료에 clopidogrel과 함께 사용된 위산분비 억제제가 재조명되고 있다. 최근 보고에 의하면 CYP 2C19 계열의 영향을 적게 받

는 위산분비 억제제일수록 병용투여된 약물의 효과를 유지할 수 있다고 보고하고 있다[3]. 그러나, 위산분비 억제제를 병용투여하지 않을 경우 위장관 출혈의 위험성이 증가되며[4], 위산분비 억제제와 clopidogrel을 병용투여하는 환자는 고령이면서 동반질환이 많아 심장병의 위험성을 높이는 현상이 불분명하다는 보고도 있다. 최근에는 clopidogrel과 병용된 히스타민2 수용체 길항제도 위산분비 억제제처럼 심장병의 위험성을 높인다는 보고도 있다[5]. 따라서 아직은 단정적인 결론을 내리기 힘들다.

결론

역류성식도염은 만성 재발성 질환이며, 만성적으로 방치할 경우 바렛식도를 통하여 식도암(선암)이 유발될 수 있는 염증성 질환이다. 위산분비 억제제가 개발됨으로 인하여 치료효과와 합병증 예방효과가 과거에 비하여 월등하다. 위산분비 억제제를 우선적으로 사용하여 역류성식도염에 의한 성가신 증상들을 빠르게 개선함과 아울러 삶의 질을 빨리 회복할 수 있도록 한다. 재발을 최소화하기 위하여 적절한 유지요법을 사용하며, 만성적인 합병증을 예방하려는 노력이 필요하다. 또한, 우리나라에서도 역류성식도염의 유병률이 증가 추세에 있으며, 난치성 역류성식도염 환자들이 비례적

으로 증가하고 있어 고용량의 위산분비 억제제가 필요한 경우가 늘어날 것으로 판단되므로, 의료보험 규정에도 타당한 변화가 동반되어야 할 것으로 생각된다.

핵심용어: 위산분비억제제; 스텝-다운 치료법; 유지요법; 부작용

REFERENCES

1. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-1127.
2. van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2430-2436.
3. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, Perrin L, Lacreta FP, Hurbin F, Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65-74.
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
5. Wu CY, Chan FK, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Tsao CR, Lin JT. Histamine2-receptor antagonists are an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel. *Gastroenterology* 2010;139:1165-1171.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 증가하고 있는 역류성 식도염의 약물치료에 대하여 약물의 작용기전에 따른 분류와 개략적인 소개뿐 아니라 실제 치료 전략을 소개하고 있다. 특히 임상이가 궁금해 하는 실제 치료 용량, 치료기간, 유지 요법, 초치료에 불응할 경우의 치료 전략 및 최근 논란이 되고 있는 심혈관계 약물과의 상호작용에 대해서도 기술하고 있어 실제 임상적응에 많은 도움이 될 것으로 기대한다.

[정리:편집위원회]