

EDITORIAL

## 비심인성 흉통에서 양성자펌프억제제의 치료 효과

강선형

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 소화기내과

### Efficacy of Proton Pump Inhibitor in Patients with Non-cardiac Chest Pain

Sun Hyung Kang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

**Article:** 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 (*Korean J Gastroenterol* 2020;75:333-340)

흉통은 진료실에서 흔하게 접할 수 있는 증상으로 대부분 심혈관 질환이 원인이기 때문에 주로 순환기내과 외래에 먼저 환자가 내원하게 되지만, 심장에 대한 검사를 통해서도 원인이 밝혀지지 않는 경우 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)을 의심하여 소화기내과 외래로 의뢰되는 경우도 드물지 않다. 비심인성 흉통은 심장의 기질적 원인이 없으면서 흉골 뒤쪽에 협심증과 유사한 양상의 통증이 반복되는 증상을 일컫는다.<sup>1</sup> 비심인성 흉통은 GERD, 식도의 운동 질환, 내장 과민성(visceral hypersensitivity), 정신과적 문제, 식도의 자율 이상 조절 등 다양한 원인에 의하여 발생할 수 있는데, 이 중 GERD (또는 식도 문제)가 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.<sup>2-4</sup> 1차 진료의를 찾는 흉통 환자의 8-17%는 소화기계 원인일 정도로 적지 않은 수의 환자들이 식도 질환에 의한 흉통으로 병원을 방문한다.<sup>5-7</sup> 식도와 심장은 해부학적으로 인접하여 공통의 신경 분포를 가지기 때문에 식도 질환에 의한 비심인성 흉통과 심장의 기질적 원인에 의한 흉통은 병력으로만 감별하기는 매우 어렵다. 허혈성 심질환에 의한 흉통은 적시에 치료가 이루어지지 않을 경우 환자에게 치명적인 결과를 가져올 수 있기 때문에 의사와 환자 모두 심장

에 대한 적극적인 검사를 시행하게 되며, 검사 결과가 모두 음성이고 검사에 지체할 때쯤 GERD를 감별하기 위하여 소화기내과에 내원하게 되는 일이 흔하다.

GERD에 의한 흉통은 흔히 "heartburn"이라 부르는 흉부 작열감이 특징적으로 나타난다고 알려져 있지만 우리 말의 특성 때문인지 단순히 heartburn으로 표현하는 경우보다 좀 더 다양한 형태의 흉부 불편감을 호소하는 환자들이 많다. 병력 청취가 진단에 매우 중요한 요소이긴 하지만 모든 환자가 전형적인 증상만을 호소하는 것이 아니기 때문에 추가적인 검사가 진단에 필요하다. 이미 심장 질환이 배제된 상태라면 식도 기원의 흉통을 진단하기 위하여 다양한 검사들을 시행해볼 수 있다. 상부위장관 내시경은 미란성 식도염의 유무 및 동반된 소화성 궤양이나 암을 감별할 수 있다는 점에서 장점이 있지만 내시경 소견으로 존재 유무를 구분하기 어려운 비미란성 식도염(non-erosive reflux disease)이 전체 위산 역류 질환의 70%까지 차지한다는 점을 고려해보면 내시경만으로 진단하기에는 어려움이 있다.<sup>8</sup> 내시경에서 특별한 진단을 내리지 못하였다면 24시간 식도 산도 검사, 24시간 식도 임피던스 산도 검사, 식도 내압 검사 등을 시행해볼 수 있다. 24시간

© 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: 강선형, 35015, 대전시 중구 문화로 282, 충남대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Sun Hyung Kang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, 282 Munhwa-ro, Jung-Gu, Daejeon 35015, Korea. Tel: +82-42-280-7164, Fax: +82-42-222-7141, E-mail: porrtos@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-4346>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

식도 산도 검사는 객관적인 위산 역류를 증명할 수 있다는 점에서 유용한데, 비심인성 흉통 환자의 28-62%에서 비정상적인 위산 역류를 보인다는 점을 고려한다면 비미란성 식도염에 의한 흉통을 감별하는 데 큰 도움을 얻을 수 있다.<sup>9-13</sup> 임피던스 pH 검사는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)에 반응이 없는 GERD에서 비산성 역류(약산성, 알칼리성)를 증명하는 좋은 도구로 사용할 수 있고, 식도 내압 검사는 아칼라지아, 미만성 식도 경련 등의 식도 운동 질환을 진단할 수 있다.<sup>14</sup> 하지만 이러한 검사들은 침습적이고 비용과 시간이 들어가며, 대학병원을 제외한 1, 2차 의료기관에서는 시행하기 어려운 단점들이 있다.

PPI test는 이러한 진단 검사를 어느 정도 생략하고도 GERD를 진단할 수 있는 간편한 방법이다. PPI를 통상 용량 혹은 2배 용량까지 사용하여 1-2주 정도 투약을 해본 후 치료 반응을 보고 GERD 여부를 짐작해보는 therapeutic challenge를 시행함으로써 GERD를 진단할 수 있는데, 민감도는 75-92%, 특이도는 67-90%까지 보고하고 있다.<sup>15</sup> PPI test는 복잡한 진단 과정을 거치지 않음 뿐 아니라 비용 대비 효용 측면에서도 매우 유용한 진단법으로 1차 진료의가 환자를 상급 의료기관으로 의뢰하지 않은 상태에서 비심인성 흉통의 진단과 치료를 동시에 시도해볼 수 있는 좋은 방법이다. Omeprazole, lansoprazole, rabeprazole 등의 PPI는 비심인성 흉통의 치료에 효과가 있음을 몇몇 선행 연구들에서 인정을 받은 상태이다.<sup>3,13,16,17</sup> 따라서 상부위장관 내시경을 시행한 이후 점막의 이상을 찾지 못하였다면 PPI test를 초기에 시행하여 GERD를 감별해내는 전략은 매우 유용하다고 하겠다.<sup>18</sup>

이번에 발표된 Choi 등<sup>19</sup>의 연구는 비심인성 흉통에 대한 esomeprazole의 치료 효과에 대한 연구로 비심인성 흉통의 치료 및 진단에 몇 가지 시사점을 안겨준다. 첫 번째로는 그동안 다른 PPI에 비하여 잘 연구되지 않았던 esomeprazole을 이용하여 비심인성 흉통에서 PPI의 유용성을 증명하였다. Esomeprazole은 omeprazole의 광이성질체(S-isomer)로서 omeprazole에 비하여 혈청 제거율이 낮고 위산 분비 효과가 뛰어나다.<sup>20</sup> 이러한 esomeprazole의 비심인성 흉통에서의 효과는 Choi 등<sup>19</sup>의 연구에서 볼 수 있듯이 통상 용량 40 mg 1회 복용군과 20 mg 2회 복용군 모두에서 유의하게 효과적이었다. 다만, 저자들이 고찰에서 밝히고 있듯이 비교적 높은 탈락률이 사실은 esomeprazole에 반응이 없는 환자들의 탈락을 반영할 수 있다는 가능성은 염두에 두어야 할 것이다. 두 번째로, 비심인성 흉통 환자를 진단하는 과정이 기존의 24시간 식도 산도 검사 등의 침습적 방법을 사용하지 않고 상부위장관 내시경에서 GERD를 의심할 만한 소견이 있는 환자에서 바로 therapeutic challenge를 하였다는 점에서 1차 의료기관에서 시행 가능한 비심인성 흉통 환자의 진료 모델을 제시

하고 있다. PPI test는 통상 1-2주 정도 투약을 한 후 치료 반응을 보고 결정하는데, 환자의 병력이 식도 기원의 비심인성 흉통을 나타내고 심장의 기질적 문제가 없는 상황이라면 이번 연구가 보여주었듯이 2주를 넘어서 4주 이상의 PPI의 지속적인 사용도 비심인성 흉통의 진단 및 치료에 도움을 줄 수 있을 것이다. PPI 사용만으로도 진단 및 치료가 원활히 가능하다면 이러한 환자군에서는 사회·경제적인 비용뿐 아니라 효과적인 치료 측면에도 기여할 수 있고 환자의 편의성 역시 증대시킬 수 있다. 일부 국내 전문가들은 두 달 이상, 2배 용량의 PPI 사용이 비심인성 흉통의 개선에 도움을 줄 것이라는 의견을 제시하기도 한다.<sup>18</sup> 마지막으로 이번 연구가 중요하게 시사하는 점은 PPI의 복용법인데, 대부분의 PPI는 아침 식사 30분 전에 복용을 권장하고 있다. 하지만 PPI의 혈중 농도가 야간이나 새벽에 감소하기 때문에 야간 산 역류가 발생할 수 있으며, 이러한 문제로 치료 효과가 감소되곤 한다. Rabeprazole을 이용한 일본 연구에서는 PPI를 아침 1회 투여하는 것보다 아침-저녁 식전 2회 복용하는 방법이 더 효과적이라고 보고한 바 있다.<sup>21</sup> 이번 연구 역시 esomeprazole 40 mg 사용군보다 20 mg 2회 사용군에서 흉통의 개선 효과가 우월하였음을 보고하고 있으나 통계적 차이는 증명하지 못하였다. 이에 대해서는 추후 대단위 후속 연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:110-123.
2. Achem SR, DeVault KR. Recent developments in chest pain of undetermined origin. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:201-209.
3. Pandak WM, Arezo S, Everett S, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:307-314.
4. Faybush EM, Fass R. Gastroesophageal reflux disease in noncardiac chest pain. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:41-54.
5. Nilsson S, Scheike M, Engblom D, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:378-382.
6. Verdon F, Burnand B, Herzig L, Junod M, Pécoud A, Favrat B. Chest wall syndrome among primary care patients: a cohort study. *BMC Fam Pract* 2007;8:51.
7. Klinkman MS, Stevens D, Gorenflo DW. Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRENET. Michigan Research Network. *J Fam Pract* 1994;38:345-352.
8. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1053-1061.
9. 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.
10. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982;196:488-498.
  11. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998;115:42-49.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Hong SJ. Diagnosis and management of esophageal chest pain. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:217-224.
  15. Min YW, Rhee PL. Noncardiac chest pain: update on the diagnosis and management. *Korean J Gastroenterol* 2015;65: 76-84.
  16. Xia HH, Lai KC, Lam SK, et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:369-377.
  17. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1123-1130.
  18. Kim JH, Rhee PL. Recent advances in noncardiac chest pain in Korea. *Gut Liver* 2012;6:1-9.
  19. Choi JK, Shim HI, Shin CM, et al. 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. *Korean J Gastroenterol* 2020; 75:333-340.
  20. Vachhani R, Olds G, Velanovich V. Esomeprazole: a proton pump inhibitor. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:15-27.
  21. 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.