

REVIEW ARTICLE

난치성 위식도역류질환의 원인 및 치료

이광재

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

Underlying Mechanisms and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease

Kwang Jae Lee

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in South Korea has increased over the past 10 years. Patients with erosive reflux disease (ERD) shows better response to proton pump inhibitors (PPIs) than those with non-erosive reflux disease (NERD). NERD is a heterogeneous condition, showing pathological gastroesophageal reflux or esophageal hypersensitivity to reflux contents. NERD patients with pathological gastroesophageal reflux or hypersensitivity to acid may respond to PPIs. However, many patients with esophageal hypersensitivity to nonacid or functional heartburn do not respond to PPIs. Therefore, careful history and investigations are required when managing patients with refractory GERD who show poor response to conventional dose PPIs. Combined pH-impedance studies and a PPI diagnostic trial are recommended to reveal underlying mechanisms of refractory symptoms. For those with ongoing reflux-related symptoms, split dose administration, change to long-acting PPIs or PPIs less influenced by CYP2C19 genotypes, increasing dose of PPIs, and the addition of alginate preparations, prokinetics, selective serotonin reuptake inhibitors, or tricyclic antidepressants can be considered. Pain modulators, selective serotonin reuptake inhibitors, or tricyclic antidepressants are more likely to be effective for those with reflux-unrelated symptoms. Surgery or endoscopic per oral fundoplication may be effective in selected patients. (*Korean J Gastroenterol* 2015;66:70-74)

Key Words: Gastroesophageal reflux; Hypersensitivity; Heartburn; Proton pump inhibitors

서론

1990년대에 우리나라를 포함한 아시아권 국가에서 위식도 역류질환은 주요 관심질환이 아니었고, 따라서 유병률에 대한 연구도 매우 적었다. 2000년대에 들어서면서 위식도역류질환에 대한 관심이 증가하였는데 이는 이 질환의 유병률이 증가하는 것과 관련이 있다. 2000년대 초에 발표된 우리나라 일반 인구 집단에서의 위식도역류질환 증상의 유병률은 3.5%였으나¹ 2009년도에 발표된 유병률은 8.5%로 증가되었으며,² 내시경에서 발견되는 역류성 식도염의 유병률도 2013년도에 7.6%로 발표되고 있어서 우리나라에서 증가하고 있음을 알 수 있다(Fig. 1).³

위식도역류질환에는 양성자 펌프 억제제가 가장 효과적인 치료약물로 간주되고 있으나 표준용량을 투여하여도 증상의 호전이 없거나 반응이 불완전한 경우에 어떤 치료를 더 해야 할지에 대해서는 결정하기 힘든 경우가 많다. 특히 내시경에서 미란성 병변이 없는 비미란성 위식도역류질환은 미란성 위식도역류질환에 비해 양성자 펌프 억제제가 듣지 않는 경우가 더 많기 때문에, 내시경에서 미란성 식도염이 없으면서 역류가 의심되는 증상을 호소하며 양성자 펌프 억제제가 효과 없는 환자들에게 적합한 접근법에 대해서는 논의가 필요한 부분이 많다. 최근에 발표된 국내 논문을 보면 비미란성 위식도역류질환을 가진 환자 28.5%에서 양성자 펌프 억제제 표준용량 4주 투여에 대해 반응이 없었다고 보고하고 있다.⁴ 이에 이

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이광재, 16499, 수원시 영통구 원천동 월드컵로 164, 아주대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Kwang Jae Lee, Department of Gastroenterology, Ajou University Hospital, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea. Tel: +82-31-219-5102, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: kjleemd@hotmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

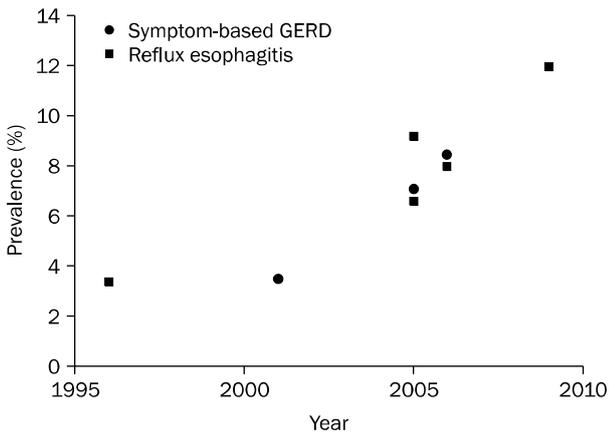


Fig. 1. The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) or reflux esophagitis in South Korea.

중설에서는 양성자 펌프 억제제가 효과 없는 난치성 위식도역류질환의 원인 및 치료에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 양성자 펌프 억제제의 부적절한 투여 시간 및 나쁜 순응도

위식도역류질환 환자는 증상이 호전되면 임의로 약을 중단하거나 규칙적으로 복용하지 않는 경향이 있다. 그런 경우에 증상이 재발하게 되면 약이 별로 효과가 없다고 착각할 수가 있다. 위식도역류로 인한 증상은 일반적으로 만성적으로 반복되는 질환이기 때문에 이런 질환의 특성을 환자에게 설명하고, 증상이 자주 나타나는 경우에는 규칙적으로 약을 복용할 것을 권유하는 것이 좋다. 일반적으로 양성자 펌프 억제제가 최대의 위산 분비 억제 효과를 내기 위해서는 식전에 복용하는 것이 권장된다.⁵ 대개는 아침 식전 30분에서 60분 사이, 저녁 식전에 복용한다면 저녁 식전 30분에서 60분 사이에 복용하게 한다. 특히 우리나라는 많은 수의 환자들을 짧은 시간에 보는 진료 환경이어서 이런 설명들이 잘 이루어지지 않을 가능성이 많다.

2. 불충분한 양성자 펌프 억제제 투여 기간

양성자 펌프 억제제의 투여 기간이 불충분해서 치료에 대한 반응이 부족한 경우도 있을 수 있는데 특히 비전형적인 증상을 호소하는 위식도역류질환 환자에서 이런 요인을 고려해볼 수 있다. 실제로 비십인성 흉통을 호소하는 환자에서 양성자 펌프 억제제를 아침 저녁으로 1주간 투여한 경우에는 위식도역류질환 연관군과 비연관군 간에 반응률 차이가 없었으나 2주째에는 위식도역류질환 연관군이 비연관군에 비해 유의하게 반응률이 높아지는 것을 확인할 수 있다.⁶ 인후두역류 증상이 의심이 되는 경우에도 일반적으로 2개월 이상 투여

한 후에 치료에 대한 반응을 평가하는 것이 권장되고 있다.

3. 양성자 펌프 억제제의 빠른 대사형

유전적으로 양성자 펌프 억제제가 빨리 대사되는 CYP2C19의 빠른 대사형을 가진 환자들은 양성자 펌프 억제제의 효과가 상대적으로 떨어질 수 있다. 아시아인들은 백인들에 비해 상대적으로 느린 대사형이 많고 빠른 대사형이 적지만, 아시아 국가들에서도 빠른 대사형이 일반 인구의 25-40% 정도를 차지하고 있으므로 상대적으로 양성자 펌프 억제제에 나쁜 반응을 보이는 경우에 원인으로 고려해 볼 수 있다.⁷ 실제로 빠른 대사형은 양성자 펌프 억제제에 대한 치료 반응률이 다른 형에 비해 낮다. 이런 경우에는 CYP2C19 효소 활성도의 영향을 비교적 적게 받는 양성자 펌프 억제제로 교체해 보는 것도 한 가지 방법이 될 수 있다. 또 다른 방법으로 양성자 펌프 억제제의 투여 횟수를 늘리면 빠른 대사형에 의한 영향을 극복할 수 있다. 실제로 같은 용량이라도 하루 한 번보다 하루 두 번으로 나누어서 복용하면 빠른 대사형과 느린 대사형 간의 효과의 차이를 줄여줄 수 있다.⁸

4. 야간 위산 분비 억제의 실패

양성자 펌프 억제제를 투여하면 주간 위산 분비는 효과적으로 잘 억제되지만 야간의 위산 분비는 잘 억제되지 않아서, 위내 산도가 4 미만으로 한 시간 이상 유지되는 현상을 볼 수 있다. 이런 경우는 야간에 나타나는 역류증상의 원인이 될 수 있으나 아침 식전에 하루 한 번 투여하게 되면 대부분의 양성자 펌프 억제제가 야간의 위산 분비 억제에 한계를 보이게 된다. 따라서 야간 증상이 있는 경우에는 아침 식전과 저녁 식전으로 두 번 나누어서 투여하는 것이 효과적이다.⁹ 그래도 야간의 위산 분비로 인한 야간 역류증상을 막을 수 없는 경우에는 최근 출시되고 있거나 출시 예정인, 작용 시간이 상대적으로 긴 양성자 펌프 억제제가 좀 더 도움이 될 수 있을 것이다.

5. 산 포켓의 형성

식후에 위에서 분비되는 위산들이 음식물과 섞이지 않고 음식물에 의해 중화되지 않은 상태로 음식물의 상층에 위치하면서 위산층을 형성하게 되는데, 이를 산 포켓(acid pocket)이라고 한다.¹⁰ 산 포켓은 식후의 위산 역류로 인해 나타나는 증상들의 중요한 원인이 될 수 있으며, 특히 열공 허니아에 있는 경우에는 산 포켓에 의한 역류가 증가하게 된다. 산 포켓은 양성자 펌프 억제제 치료에도 불구하고 식후에 나타나는 역류 증상의 원인이 될 수 있으며, alginate-antacid 복합제의 투여가 치료 효과에 도움을 줄 수 있다.

6. 식도과민성 또는 기능성 가슴쓰림

가슴쓰림을 호소하는 환자로 내시경에서 미란성 식도염이 관찰되지 않지만 24시간 식도 산도 임피던스 검사에서 병적인 역류가 관찰되는 경우를 진정한 비미란성 위식도역류질환이라고 할 수 있다. 반면에 병적인 역류는 없으나 역류와 증상의 연관성이 있는 경우에는 식도과민성이 있다고 볼 수 있다. 병적인 역류도 없고, 역류와 증상 간의 상관성도 음성이지만 양성자 펌프 억제제에 반응이 있으면 24시간 식도 산도 임피던스 검사가 위음성일 수 있기 때문에 이 또한 비미란성 위식도역류질환의 범주에 넣을 수 있으며, 양성자 펌프 억제제에 반응이 없으면 최종적으로 기능성 가슴쓰림으로 진단이 된다 (Fig. 2).^{11,12}

식도과민성은 산에 대한 과민성이 있는 경우에는 고용량의 양성자 펌프 억제제에 효과가 있을 수 있으나 산 이외의 자극에 대해서 과민성이 있는 경우에는 양성자 펌프 억제제에 효과가 없다. 기능성 가슴쓰림도 양성자 펌프 억제제에 반응이 없는 원인이며, 낮은 용량의 삼환계 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 내장 진통 효과가 있는 약물이 도움이 될 수 있다.¹³

7. 양성자 펌프 억제제로 조절이 안 되는 역류

24시간 식도 산도 임피던스 검사를 통해서 조절되지 않는 증상들이 역류와 관련이 있음을 확인한 경우, 특히 약산 역류나 비산 역류가 증상과 관련이 있으면 양성자 펌프 억제제의 효과가 적다. 이런 경우에는 위산보다는 역류 자체를 줄여주어야 하므로 일시적 하부식도괄약근 이완을 줄여주는 약물을 투여하는 것이 좋겠지만, 이런 목적으로 개발되어 온 약물들 중

에 현재 사용이 가능한 약물은 없다. 대신에 기존에 근이완제로 사용되어 온 GABAB 수용체 작용제 baclofen을 사용해 볼 수 있으나 부작용으로 인해 활발하게 사용하고 있지는 않다.

역류가 약물 치료로 잘 조절되지 않는 경우에는 수술 혹은 내시경을 통한 위저부성형술을 고려해 볼 수 있다. 복강경하 위저부성형술은 병적인 위식도역류가 확인된 경우나 증상이 역류와 관련있다고 확인된 경우에는 좋은 결과를 보일 수 있으나, 그렇지 않은 경우에는 결과가 좋지 못하기 때문에 대상 환자를 세심하게 선별할 필요가 있다.¹⁴ 또한 삼킴곤란이나 위내 가스 배출이 안 되는 등의 부작용도 있을 수 있으므로 경험이 있는 전문가가 시술할 것이 권장된다. 그 밖에 비수술적 치료법으로 고주파 에너지를 이용한 Stretta 치료법이 우리나라에 최근에 소개가 되었으나 효과와 안전성 및 적합한 적응증에 대해서는 향후 사용 경험에 대한 추가 정보가 필요하다.

8. 다른 질환이 원인이거나 동반되어 있는 경우

경피증 식도의 경우처럼 식도운동이 심하게 저하된 경우에는 표준용량의 양성자 펌프 억제제 하루 한 번의 투여로는 위산 역류가 잘 조절되지 않는 경우가 흔하며, 이런 경우에는 저녁 식전에 한 번 더 양성자 펌프 억제제를 투여해 주는 것이 필요하다. 또한 위장관 운동 촉진제를 같이 투여해 주는 것이 효과적일 수 있다. 위배출 지연이나 위마비가 동반된 경우에도 위장관 운동 촉진제가 도움이 될 수 있다.

양성자 펌프 억제제에 증상의 호전이 없는 환자에서 삼킴곤란 증상이 동반되어 있으면 식도내압검사를 실시해서 이완불능증(achalasia) 여부를 확인해보는 것이 권장된다. 이완불능증은 위의 내용물이 역류하는 것이 아니라 식도에 고여있는 내용물로 인해 역류 증상이 유발될 수 있다. 이완불능증은 국

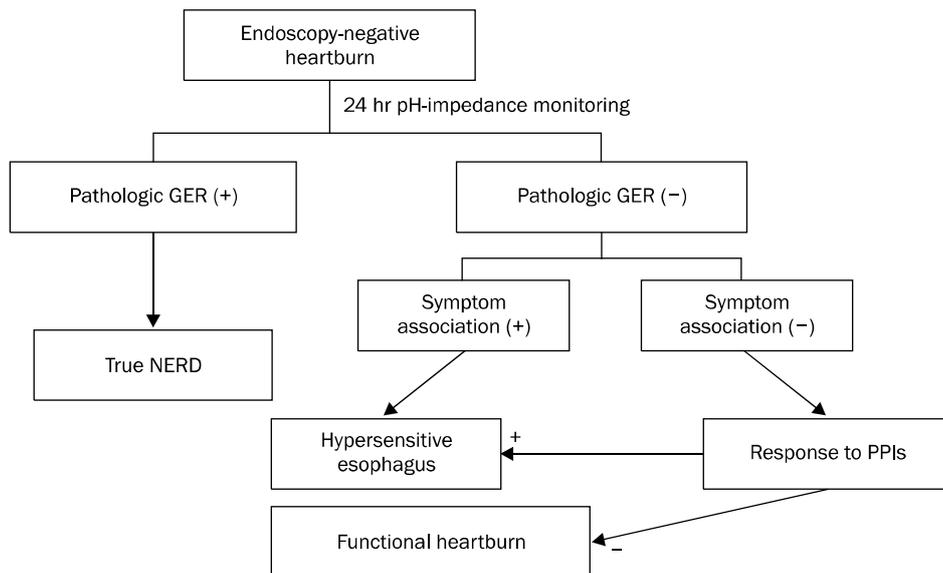


Fig. 2. The classification of subgroups causing heartburn according to the Rome III criteria. GER, gastroesophageal reflux; NERD, non-erosive reflux disease; PPI, proton pump inhibitor.

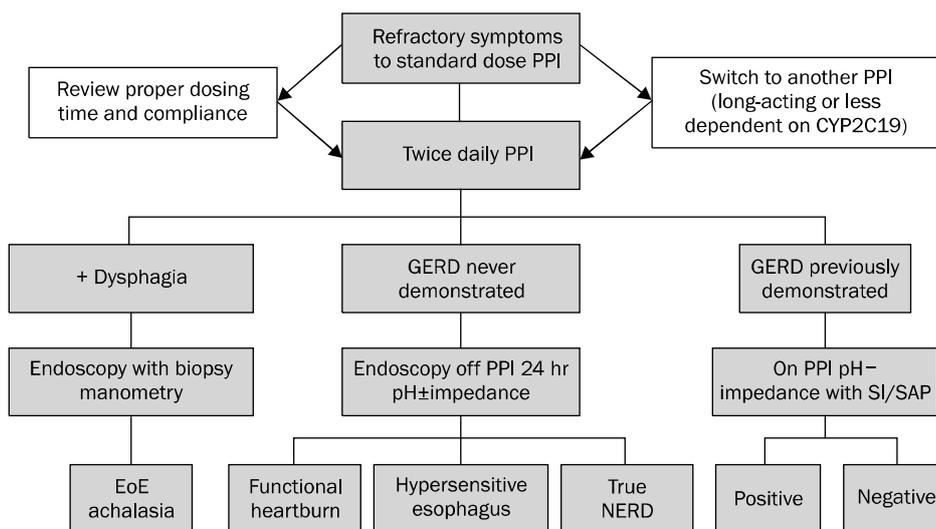


Fig. 3. Approach to refractory symptoms to standard dose of proton pump inhibitors (PPIs). GERD, gastroesophageal reflux disease; SI, symptom index; SAP, symptom association probability; EoE, eosinophilic esophagitis; NERD, non-erosive reflux disease.

내의 유병률이 10만 명당 7.8명으로 보고되어 있다.¹⁵ 호산구성 식도염도 삼킴곤란 증상과 양성자 펌프 억제제에 호전이 없는 역류 증상이 있는 경우에 고려할 수 있는 질환이다. 임상적으로 의심이 되면 내시경 식도 조직검사를 실시해서 호산구의 수가 증가되어 있음을 확인하여(≥15/HPF) 진단할 수 있다.¹⁶ 그렇지만 호산구성 식도염은 아직 우리나라에는 흔하지 않은 질환이다.

9. 표준용량의 양성자 펌프 억제제에 호전이 없는 경우의 접근 순서

표준용량의 양성자 펌프 억제제에 듣지 않는 증상에 대해서는 우선 환자가 제대로 적합한 시간에 약을 복용하고 있는지 점검이 필요하고, 표준용량을 하루 두 번으로 나누어서 복용하게 하거나 CYP2C19 효소에 덜 의존적인 양성자 펌프 억제제로 약을 교체해서 투여해본다. 그래도 호전이 없으면 단기간 동안에 표준용량 하루 두 번으로 용량을 증량해서 시험적 투여를 해보고, 호전이 없으면 환자가 호소하는 증상이 역류에 의한 증상이 맞는지 확인하는 24시간 식도 산도 임피던스 검사를 시행하는 것이 권장된다. 증상이 위식도역류에 의한 것임을 전에 확인한 적이 있으면 양성자 펌프 억제제를 사용하면서 검사를 해도 되고, 그렇지 않으면 양성자 펌프 억제제를 중단한 상태에서 검사를 시행한다. 이런 검사를 통해서 진정한 비미란성 위식도역류질환인지, 식도과민성인지, 기능성 가슴쓰림인지 구분을 할 수 있으며, 각각에 맞는 치료법을 시도해야 한다. 삼킴곤란이 동반된 경우에는 이완불능증이나 호산구성 식도염이 아닌지를 확인하는 것이 필요하다(Fig. 3).

결론

위식도역류질환으로 의심되는 증상들이 최근 10년 동안 우리나라에서 증가하고 있다. 특히 내시경에서 미란성 식도염 소견을 보이지 않으면서 양성자 펌프 억제제 투여에 증상의 호전이 없는 환자들을 어떻게 치료할 것인가에 대해서는 정립된 접근법이 필요하다. 호소하는 증상이 같아도 증상을 유발하는 원인들은 다양하고 이질적일 수 있기 때문에, 증상을 유발하는 기저 질환이나 기전을 파악해서 적합한 치료법을 선택해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100:747-753.
2. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
3. Lee D, Lee KJ, Kim KM, Lim SK. Prevalence of asymptomatic erosive esophagitis and factors associated with symptom presentation of erosive esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:906-912.
4. Kim SE, Kim N, Oh S, et al. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in Korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:69-77.
5. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 1267-1272.
6. Kim JH, Rhee PL. Recent advances in noncardiac chest pain in Korea. *Gut Liver* 2012;6:1-9.
7. Yamada S, Onda M, Kato S, et al. Genetic differences in CYP2C19

- single nucleotide polymorphisms among four Asian populations. *J Gastroenterol* 2001;36:669-672.
8. Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1073-1078.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Savarino V, Savarino E, Parodi A, Dulbecco P. Functional heartburn and non-erosive reflux disease. *Dig Dis* 2007;25:172-174.
 12. 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.
 13. Scarpignato C. Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end! *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:697-704.
 14. Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, et al; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:195-218.
 15. Kim E, Lee H, Jung HK, Lee KJ. Achalasia in Korea: an epidemiologic study using a national healthcare database. *J Korean Med Sci* 2014;29:576-580.
 16. Park H. An overview of eosinophilic esophagitis. *Gut Liver* 2014;8:590-597.