

REVIEW ARTICLE

# 새로운 칼륨 경쟁적 위산분비 차단제

최윤진

연세대학교 의과대학 내과학교실

## Treatment of Acid-related Diseases Using Potassium-competitive Acid Blockers

Yoon Jin Choi

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Proton pump inhibitors (PPIs) have several limitations to their efficacy including insufficient acid suppression, slow onset of action, and variable efficacy among patients due to CYP2C19 metabolism. Potassium-competitive acid blockers inhibit  $H^+K^+$ -ATPase in a reversible and  $K^+$ -competitive manner, are novel acid suppressive drugs with rapid onset of action, meal independence, and prolonged control of intragastric acidity compared to PPIs. Potassium-competitive acid blockers exhibited non-inferior therapeutic efficacies on reflux esophagitis, gastric ulcers, and *Helicobacter pylori* eradication. The review is focused on the unmet needs across the acid-related diseases and recent updates on clinical studies using vonoprazan and tegoprazan. (Korean J Gastroenterol 2022;80:247-253)

**Key Words:** Gastric acid; Gastroesophageal reflux; Peptic ulcer; Helicobacter pylori

### 서론

위산은 소화를 돕고 병원체를 억제하는 중요한 역할을 하지만, 동시에 상부 위장관(gastrointestinal tract, GI)에서 점막의 손상을 일으켜 통증을 유발할 수 있는데, 이는 위식도역류질환이나 소화성궤양 등을 일으키는 원인이 된다. 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)가 20년 넘게 위산 관련 질환에 대한 1차 선택 치료제로 사용되어 왔지만, 여러 치료적 미충족사유로 인해 새로운 위산억제제에 대한 요구가 지속되어 왔다.

칼륨 경쟁적 위산분비 차단제(potassium competitive acid blocker, P-CAB)는 PPI와는 다른 기전으로 위의  $H^+K^+$ -ATPase를 억제하는데, 대표적인 해당 계열의 약물로는, 레바프라잔(revaprazan, YH1885), 보노프라잔(vonoprazan), 테고프라잔이 있다. 이 논문에서는 우선 생리학적 관점에서 위산분비 기전

을 간략히 요약한 다음 보노프라잔과 테고프라잔 중심으로의 위산 억제 효과와 임상적 사용을 소개하고자 한다.

### 본론

#### 1. 위산분비의 기전과 위산억제제

##### 1) 위산분비 기전 요약

위벽세포에서의 물질 분비는 미주신경과 가스트린, 히스타민, 그렐린(ghrelin), 소마토스타틴, glucagon-like peptide-1 (GLP-1)을 포함한 여러 경로를 통해 고도로 조절되며, 이러한 미세한 조절은 위산의 적절한 분비를 보장한다.

대표적인 세 가지 경로는 아래와 같다. 위벽세포에 존재하는  $H^+K^+$ -ATPase 효소는 세포질의  $H^+$ 와 세포 외  $K^+$ 의 교환을 조절한다.  $H^+K^+$ -ATPase에 의해 위 내강 내로 분비된  $H^+$ 는 내강 내  $Cl^-$ 와 결합해 위산(HCL)을 형성하며 위 내강의

Received December 6, 2022. Revised December 16, 2022. Accepted December 17, 2022.

© 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 © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최윤진, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Yoon Jin Choi, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-2289, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: yjinchoi@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1922-9388>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

산도를 pH 2-3으로 유지시킨다.<sup>1</sup>

- (1) 장관신경계(미주신경에 의해 조절됨) → 아세틸콜린 분비 → 위벽세포의 무스카린 M3 수용체 → 위산분비 자극
  - (2) 위유문의 G 세포로부터 분비된 가스트린이 위벽세포의 콜레시스토키닌-2 수용체에 결합 → 위산분비 자극
  - (3) 장크롬친화유사세포로부터 분비된 히스타민이 위벽세포의 H<sub>2</sub> 수용체에 결합 → 위산분비 자극
- 따라서 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase를 억제하는 것은 위산분비를 억제하는 가장 효과적인 방법이다.

2) PPI의 한계

PPI는 전통적인 항히스타민 길항제들과 달리 위산분비의 마지막 단계를 차단하므로 훨씬 더 강력하다. 그러나 PPI는 위산에서 불안정하여 식전 투여가 필요하다. 이 약물은 빠르게 대사되며 반감기가 약 1.5시간으로 짧지만, 위산분비 억제의 정상상태에 느리게 도달해, 일반적으로 4-5일이 지난 후에 최대 효과를 보인다.<sup>2</sup> 또한, 양성자펌프에 비가역적으로 작용하므로 새로 생성되는 펌프를 차단할 수 없다.

한편, PPI는 주로 CYP2C19를 통해 대사되므로, 유전자 다형성(polymorphism)에 따른 개인차에 따라 약물의 유효성이 다르기 때문에 신속대사자(extensive metabolizers)에서 종종 위산 억제 효과가 감소하여 불충분한 임상적 유효성이 나타난다. 따라서 PPI의 한계를 극복하는 획기적인 위산 억제제의 개발이 요구되었다.

3) 칼륨 경쟁적 위산분비 차단제(P-CAB)

새로운 기전을 가진 위산분비 억제제인 P-CAB은 양성자펌프에 인접한 칼륨 채널을 가역적으로 차단하며 위산분비를 억제한다. 현재까지 세계적으로 가장 널리 알려진 P-CAB은 보노프라잔인데, 이 약물은 2015년부터 일본 내 시장에서 사용되어 왔다.<sup>3</sup>

한편, 대한민국에서는 레바프라잔(revaprazan, 2005)과 테고프라잔(2018), 펙수프라잔(fexuprazan, 2022)이 시판 승인을 받고 사용되고 있다. 보노프라잔은 피롤유도체(1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate)인 데 비해 테고프라잔은 벤지미다졸 유도체이다.

기존의 PPI에 비해 P-CAB은 다음과 같은 약리학적 이점을 가지고 있다. P-CAB은 체내로 빠르게 흡수되어 소장의 벽 세포에 축적되며 투여 당일부터 PPI에 비해 더 강력한 위산 억제 효과를 나타낸다.<sup>4</sup> 또한, 작용 시간이 길기 때문에 위 내 pH 4 이상으로 유지되는 시간이 PPI보다 더 길다.<sup>5</sup> PPI는 작용하기 위해 산에 의해 활성화가 필요한 전구체이지만, P-CAB은

그 자체로 작용할 수 있다. 따라서 P-CAB은 산에 의한 활성화가 필요하지 않기 때문에 더 빠르게 작용한다.<sup>6</sup>

테고프라잔 50 mg은 보노프라잔 20 mg 및 에소메프라졸(esomeprazol) 40 mg에 비해 더 빠른 위산분비 억제를 나타냈다. 테고프라잔 50 mg과 보노프라잔 20 mg, 에소메프라졸 40 mg 각각 단 회 투여 후에 위 내 pH4 이상 도달하기까지 걸린 평균 시간은 각각 1시간, 4시간, 4시간이었다.<sup>7</sup> 테고프라잔은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6에 의해 부분적으로 대사된다. 따라서 CYP2C19 유전자다형성(polymorphism)에 상관없이 유사한 효과를 기대할 수 있다.

2. P-CAB 임상적 사용 및 유효성

대부분의 연구들은 보노프라잔과 테고프라잔을 이용하여 시행되었다. 보노프라잔은 테고프라잔보다 먼저 일본에서 시판되었고, 현재까지 대부분의 연구는 일본인 시험대상자에 대해 수행되었다. 국내에서는 지난 2019년 시판 허가 받았으나, 출시되지 않고 있다. 전세계적으로 가장 많이 판매되는 P-CAB은 보노프라잔이지만, 국내에서는 P-CAB 중 현재 테고프라잔이 가장 널리 처방되고 있다.

승인된 적응증으로는 두 약물 간에 약간 상이한 부분이 있으나 공통적으로는 미란성(erosive reflux diseases) 위식도역류 질환과 위궤양 치료, 위식도역류질환 치료 후 유지요법, 소화성 궤양-만성위축성 위염 환자에서의 *Helicobacter pylori*의 제균 요법이 포함된다. 테고프라잔의 경우는 비미란성 위식도 역류질환(non-erosive reflux diseases)에 대해서도 승인받았다.

1) 미란성 위식도역류질환

오랫동안 PPI는 위식도역류질환 치료에는 가장 효과적인 약물로 평가되어 왔다. PPI 이후 개발된 P-CAB이 위산 억제 효과가 PPI에 비해 더 강력하고 더 지속적이며 P-CAB은 CYP 2C19를 통해 대사되지 않는다는 점에서, 미란성 위식도 역류질환의 치료에서 더 좋은 효과를 기대하였다. 그러나 세건의 무작위 배정 연구들은, 보노프라잔이 란소프라졸(lansoprazol)에 비해 미란성위식도역류질환의 치료에 비열등함을 보여주었다.<sup>8-10</sup>

테고프라잔 역시 제 3상 임상시험에서 최대 8주 투약 후 미란성 식도염의 누적 치유율이, 테고프라잔 50 mg 및 100 mg 모두 에소메프라졸 40 mg 대비 비열등함을 보고하였다.<sup>11</sup> 종합적으로 보노프라잔과 테고프라잔이 포함된 무작위 배정 대조 임상시험 4건<sup>8-11</sup>에 대한 메타분석 결과에서도 P-CAB 투여 8주 시점에서 미란성 위식도역류질환의 치유율이 PPI와 유사하였고(상대위험도 1.02; 95% 신뢰구간 0.99-1.04),<sup>12</sup> 단기 이상반응 발생률에서 유의한 차이가 없었다.

### (1) 중증 미란성위식도역류질환

중증의 미란성위식도역류질환(로스앤젤레스[Los Angeles, LA] 분류 등급 C/D)에 대해서 하위분석하였을 때, 보노프라잔은 란소프라졸보다 더 효과적이었으며(8주 누적 치유율 98.7% vs. 87.5%,  $p < 0.01$ ) 더 빠르게 효과를 나타냈다(2주 치유율 88.0% vs. 63.9%,  $p < 0.01$ ; 4주 치유율 96.0% vs. 80.6%,  $p < 0.03$ ).<sup>9</sup> 또한, CYP2C19 신속대사자에서는 PPI 투약 시에 비해 더 양호한 점막치유가 관찰되었다.

이에 비해, 국내의 경우 중증 위식도역류질환은 드물며, 대부분의 미란성위식도역류질환을 앓고 있는 환자는 LA 등급 A 또는 B에 속한다. 따라서, 한국인 미란성위식도역류질환 환자를 대상으로 한 테고프라잔의 무작위배정 연구에서 연구 등록 시, LA 분류 등급이 C나 D인 환자의 비율은 단지 4.5%에 불과했다. 이 연구결과, LA 등급 C 혹은 D의 식도염 환자에서 테고프라잔의 50 mg, 100 mg 및 에소메프라졸 40 mg 투약은 유의한 차이 없이 식도염을 모두 치유하였다.<sup>11</sup> 한편, 한국인을 대상으로 한 위식도역류질환 치료 후 유지요법을 평가하는 3상 임상시험에서, 테고프라잔은 CYP2C19 유전자형에 상관없이 일관된 내시경적 관해율을 보였다( $p = 0.76$ ).<sup>12</sup>

이런 연구결과들을 바탕으로 대한소화기기능성질환·운동학회 주도로 소화기전문가들의 투표를 통해, 2020년에 위식도역류질환 치료 가이드라인이 개정하였다. 개정된 진료 지침은 위식도역류질환의 1차 선택 요법으로 P-CAB이나 PPI 중 어느 하나를 대등하게 사용할 수 있다고 명시하고 있다.<sup>13</sup>

### (2) PPI-불응성 미란성 위식도역류질환

한편, P-CAB은 PPI에 비해 위산억제능의 발현이 빠르고, 야간까지 위산 억제에 지속되므로 중증 또는 PPI 불응성 위식도역류질환의 치료를 위한 최적의 선택이 될 수 있다. PPI에 반응하지 않는 위식도역류질환을 가진 24명(LA A/B/C/D: 3/7/11/3)의 환자에서 보노프라잔 20 mg을 4주동안 투여한 후 평가한 점막 치유율은 87.5% (21/24)였고, 보노프라잔 10 mg을 8주간 유지한 경우에는 76.2% (16/21)의 식도점막 결손 재발방지율을 보였다.<sup>14</sup>

### (3) 미란성 위식도역류질환의 재발방지

치료받은 미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 테고프라잔이 재발 예방에 미치는 영향을 평가한 무작위배정 임상시험(테고프라잔 25 mg vs. 란소프라졸 15 mg)의 결과가 최근 발표되었다.<sup>12</sup> 이 연구에서는, 대부분 경증의(LA-A: 57.3%, LA-B: 37.3%) 미란성 위식도역류질환 환자가 참여하였다. 연구결과에 따르면 24주 후 내시경적 관해율은 테고프라잔 투여 시 90.6%, 란소프라졸 투여 시 89.5%였으며, 24주 및 12주 시점에서 내시경적 관해율은 테고프라잔이 란소프라

졸에 비해 비열등하였다.

### 2) 비미란성 위식도역류질환

PPI를 복용하는 비미란성 위식도역류질환 환자 중, 치료에 만족하지 않는 비율이 절반이 넘으며,<sup>15</sup> 이들 중 PPI를 1일 2회 복용하거나 처방받은 약물 외에 일반의약품을 추가로 복용하는 비율이 20%가 넘는 것으로 보고된 바 있다.<sup>16</sup> 더욱이, 빈번한 가슴쓰림이 있는 환자 중 약 80%는 야간에 가슴쓰림을 경험한다.<sup>17</sup> 비미란성 위식도역류질환 환자 중 일부는 약산성 역류물질에 대한 식도 과민성을 나타내므로 통증조절제의 병용과 함께 더 강력한 위산의 억제가 권고된다.

그러나 PPI에 비해 더 강력하고 빠른 P-CAB의 위산 억제 효과에도 불구하고, P-CAB이 비미란성 위식도역류질환 증상을 경감하는 데 효과적임을 보여주는 연구는 많지 않다. 두건의 연구에서 비미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로 보노프라잔을 위약과 비교한 바 있다.<sup>18,19</sup> 한 연구에서는 보노프라잔 10 mg이나 20 mg 1일 1회 투약 했을 때, 가슴쓰림이 없는 날 수는 위약대비 유사하였지만, 가슴쓰림의 중증도는 보노프라잔을 사용한 환자에서 위약군보다 더 낮은 것으로 확인되었다.<sup>18</sup> 이러한 결과와 유사하게, 나머지 한 연구에서는 두 군 사이에 가슴쓰림이 없는 날의 비율은 유사했으나, 보노프라잔군에서 위약군에 비해 빠르게 반응이 나타났고, 가슴쓰림에 있어 유의적으로 더 큰 누적 개선을 보였다.<sup>19</sup> 최근에는 공개·단일기관 관찰연구에서 비미란성 위식도역류질환 환자가 보노프라잔 20 mg을 4주간 1일 1회 투약할 때, 가슴쓰림과 치료 만족도를 유의하게 개선한다는 결과가 보고된 바 있다.<sup>20</sup>

이렇게 비미란성 위식도역류질환에 대한 보노프라잔의 효과는 결과가 일관적이지 않은 반면, 테고프라잔 50 mg 또는 100 mg을 최대 4주 투약 시 위약투여군에 비해 유의하게 더 높은 가슴쓰림과 위산역류 증상의 완전 관해율을 나타냈다(42.5% [45/106], 48.5% [48/99], 24.2% [24/99]).<sup>21</sup> 이러한 결과를 바탕으로, 테고프라잔은 미란성 위식도역류질환 뿐만 아니라 비미란성 위식도역류질환의 치료제로 한국에서 승인되었으며, 비미란성 위식도역류질환 치료를 위해 임상적으로 사용할 수 있는 첫 P-CAB이 되었다.

### (1) PPI-불응성 비미란성 위식도역류질환

PPI 표준 요법으로 만족할 만한 수준으로 반응하지 않는 역류 증상이 있는 경우 "불응성 위식도역류질환"로 불릴 수 있다.<sup>22</sup> 미란성 위식도역류질환자에 비해 비미란성 위식도역류질환 환자에서는 증상 개선율이 낮고 치료에 불만족하는 경우가 더 빈번한데, 이는 비미란성 위식도역류질환 환자가 불응성 위식도역류질환을 앓고 있을 가능성이 더 높기 때문이라

는 보고가 있다. pH 4-5를 나타내는 약한 산의 역류와 야간산 분비돌파(nocturnal acid breakthrough)를 포함한 불충분한 위산 억제제가 불응성 위식도역류질환을 일으키는 원인 중 하나로 알려져 있다.<sup>23</sup>

Shinozaki 등<sup>24</sup>은 PPI에 불응하는 비미란성 위식도역류질환 환자 중 83%가 보노프라잔 10 mg을 매일 복용 시 증상의 개선을 경험했다고 보고한 바 있다. Hoshino 등<sup>14</sup>은 PPI 불응성 역류성 식도염환자가 보노프라잔 투약 4주 후 투여 전보다 Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG) 점수가 유의하게 더 낮았음을 보고한 바 있다.

약리학적 측면에서, 테고프라잔 50 mg을 1일 1회 투여하는 경우 보노프라잔 20 mg 및 에소메프라졸 40 mg에 비해 더 빠른 위산분비 억제를 나타냈다.<sup>7</sup> 따라서 테고프라잔은 비미란성 위식도역류질환 환자에서 PPI보다 더 양호하거나 더 빠른 치료 효과를 나타낼 것으로 기대된다. 테고프라잔의 경우, 건강한 성인을 대상으로 한 무작위배정 연구에서 테고프라잔 50 mg은 보노프라잔 20 mg에 비해 야간 위산분비돌파를 더 오래 억제하는 경향을 나타냈으며(야간에 pH 4 이상 유지되는 시간[%]: 테고프라잔의 경우 66.0% vs. 보노프라잔의 경우 60.5%,  $p=0.30$ ), 에소메프라졸 40 mg에 비해서는 그 정도가 통계적으로 유의하게 더 컸다(야간에 pH 4 이상 유지되는 시간[%]: 테고프라잔의 경우 66.0% vs. 에소메프라졸의 경우 36.1%,  $P<0.01$ ).<sup>7</sup> 이러한 결과를 바탕으로 했을 때, 테고프라잔은 PPI 불응성 위식도역류질환 환자, 특히 야간 가슴쓰림이 있는 환자에 대해 가장 효과적인 약물이 될 수 있다.

## (2) 필요시 요법

필요시 요법(on-demand therapy)은 경증 역류성식도염이나 비미란성 위식도역류질환의 장기 관리를 위한 효과적인 선택지이다. 이 요법은 치료 비용을 절약하고, 장기적이고 지속적인 위산분비의 억제에 의해 유발되는 의도하지 않은 합병증의 발생 가능성을 낮출 수 있다.<sup>25</sup>

이전에 PPI 복용을 통한 유지요법에서 치료 효과를 볼 수 있었던 30명의 비미란성 위식도역류질환 환자를 대상으로, 보노프라잔 20 mg의 필요시 요법이 8주에 걸쳐 평가되었다. 연구 결과, 이전에 PPI 유지요법에 잘 반응했던 비미란성 위식도역류질환 환자는 환자만족도 및 증상 평가 점수 측면에서 보노프라잔 20 mg을 이용한 필요시 요법과 PPI 지속 복용을 통한 유지요법과 동등했다.<sup>26</sup> 비무작위배정, 대조 임상시험에서는 보노프라잔 20 mg을 1일 1회, 4주 투여 시 비미란성 위식도역류질환 환자의 66.7%, PPI 저항성 비미란성 위식도역류질환 환자의 53.8%에서 증상 소실을 보였다.<sup>27</sup>

## 3) 소화성궤양 질환

소화성궤양은 대개 위와 십이지장에서 발생하는데, “소화성”이란 병변이 위산에 의한 것임을 의미한다. 궤양의 가장 중요한 원인 중 하나는 NSAIDs의 복용이다. 약물 관련 소화성궤양의 기전은 NSAIDs나 아스피린이 정상 점막 및 중탄산염 층에 침투해 첫 번째 점막 방어를 와해시킨다.<sup>28</sup> 이것은 상피 내막 세포를 손상할 뿐만 아니라 대량의 위산이 붕괴된 틈을 통해 들어갈 수 있게 하는 역할을 한다. 점막으로 대량으로 쏟아져 들어간 위산은 이차성 점막 세포 손상과 모세혈관 및 세정맥의 파괴를 유도함으로써 점막 손상을 증폭시키게 된다.

많은 PPI가 궤양 치유에 대해 유효성이 증명되었지만, 위산 억제능의 24시간동안 점진적으로 감소되는 것과 야간위산분비돌파의 발생은 불충분한 궤양 치료 효과로 이어질 수 있다. 따라서 pH 의존적인 상부 위장관 점막 손상의 기전을 고려할 때, P-CAB처럼 더 강력하고 지속적인 위산 억제가 점막손상의 치유에 더 효과적일 수 있다.

레바프라잔(revoprazan)은 대한민국에서 소화성궤양 치료에 대해 승인받은 첫 번째 P-CAB이며,<sup>29</sup> 보노프라잔은 일본인 위궤양 환자를 대상으로 최대 8주 투여 시 란소프라졸 대비 비열등함을 입증하였다.<sup>30</sup> 이러한 결과와 유사하게, 한국인 대상 무작위배정 임상시험에서는 위궤양 치료에 있어서, 테고프라잔 50 mg과 100 mg 두 용량 모두에서 란소프라졸 30 mg 대비 비열등함을 입증하였다.<sup>31</sup> 하지만 테고프라잔의 소화성궤양 중 십이지장 궤양의 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험 결과는 아직 없어 향후 적합하게 설계된 추가 연구가 필요할 것이다.

장기 NSAIDs 사용자에서 소화성궤양 예방을 비교한 연구에서 보노프라잔 10 mg과 20 mg의 두 용량 모두에서 PPI와 유사한 결과를 보고한 바 있다.<sup>32</sup> 상기 언급한 보노프라잔의 두 용량 모두, 저용량 아스피린을 장기적으로 복용하는 동안 란소프라졸 15 mg에 비해 더 낮은 상부 위장관 출혈 발생 비율을 나타냈다.<sup>32</sup> 한편, 테고프라잔의 경우 장기 NSAIDs 사용자에서 소화성궤양 예방 효과에 대한 무작위배정 임상시험이 진행되고 있다.

## 4) *H. pylori* 제균

(1) PPI와 항생제 동시 투여의 시너지 효과에 대한 기전  
소화성궤양 질환의 다른 주요 원인은 *H. pylori* 감염이다. 이 세균은 특별하게 산성 환경에 적응하며 사람의 위에서 생존할 수 있다. *H. pylori* 제균은 궤양이나 출혈의 재발을 약 80% 예방하고 저등급 위 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종이 치료될 수 있도록 하므로, 가이드라인에서 제균을 권고하고 있다.<sup>33</sup> 제균을 위한 현 요법은 PPI와 같은 위산 억제제와 최소 두 가지 이상의 항생제로 구성된다.

PPI와 항생제를 병합하여 사용하는 이유는 *H. pylori*가 증식을 위해 산성도가 약한 환경을 선호하기 때문인데, pH 4.0-8.0에서 *H. pylori*는 생존할 수 있지만 증식하지 않으며, 단백질 합성을 위해서는 pH 6.0-8.0의 환경이 필요하다.<sup>34</sup> 한편 제균요법에 포함되는 amoxicillin과 clarithromycin은 세균의 증식과 세포 외피 합성에 관여하므로 이들 약물은 세균이 활발하게 복제될 때 살균 작용을 나타낼 수 있다. 즉, 적절한 위산의 억제제는 항생제가 살균작용을 할 수 있게 하고, 부가적으로는 항생제 자체가 안정적으로 유지될 수 있는 산성 환경을 유지하는데 중요하다.

전세계적으로 PPI와 clarithromycin, amoxicillin (or metronidazole)로 구성되는 PPI 기반 3제 요법이 *H. pylori* 제균을 위한 표준요법으로 오랫동안 자리매김해 왔다.<sup>33</sup> 하지만, PPI를 병합한 3제 요법에 의한 제균율은 80% 미만으로 떨어지고 있다.<sup>35</sup> 제균에 실패하는 주요 원인은 항생제 내성이며,<sup>36</sup> 낮은 복약순응도와 불충분한 위산 억제, 내인성 및 세균 관련 인자와 같은 다른 요인들도 제균율을 감소시키는 원인이 된다.

위산분비억제제의 효과에 영향을 미칠 수 있는 내인성 인자 중 한 가지는 CYP2C19의 유전자 다형성이다. 따라서 PPI에 비해 더 강력하고 지속적인 위산분비의 억제효과를 가지면서, 동시에 CYP2C19을 통해 대사 되지 않는 P-CAB을 PPI를 대체하여 제균요법에 사용할 필요성이 꾸준히 대두되었다.

#### (2) 테고프라잔 병합 3제 요법을 이용한 *H. pylori* 제균 1차 치료

P-CAB 기반 제균요법의 유효성에 관한 임상시험들이 일본에서 보노프라잔을 이용해 수행되어 왔다. 메타분석에 따르면, 보노프라잔과 amoxicillin, clarithromycin의 병합요법은 PPI 기반 3제 요법에 비해 유의하게 높은 제균율을 보였는데,<sup>37</sup> 이는 clarithromycin 내성 균주에 감염된 환자에서 특히 그러했다.<sup>38</sup> 일본 이외의 다른 국가에서 수행된 연구로는 미국과 유럽에서 시행되어 최근 그 결과가 발표된 임상 3상 시험이 있다.<sup>39</sup> 해당 임상시험에서는 14일간의 보노프라잔 3제 및 2제 요법과 PPI기반 3제 요법의 유효성을 비교하였다.<sup>39</sup> 이 연구는 선행된 일본인 대상 연구들과 마찬가지로, PPI 기반 3제 요법 대비 보노프라잔 기반 3제 및 2제 요법의 우월성이 입증되었다. 또한, 이차 분석에서 clarithromycin 내성 균주가 있는 환자에서 보노프라잔 기반 요법이 PPI 기반 요법에 비해 우월했다.

한편, 테고프라잔의 경우는 한국에서 1차 제균 치료제로서의 효능을 평가하기 위해 테고프라잔 기반의 3제 요법과 란소프라졸 기반의 3제 요법을 비교하는 임상시험이 수행되었다. 연구의 결과에 따르면, 7일간의 테고프라잔 기반 3제 요법은 란소프라졸 기반 3제 요법에 비해 비열등 하였으나, clari-

thromycin 내성이나 CYP2C19 다형성에 따른 제균율에서 유의한 차이는 없었다.<sup>40</sup> 다만, 이 연구에서는 두 군에서 모두 제균율이 60%정도로 낮았는데, 7일의 치료 기간이 효과를 나타내기에는 불충분하다는 견해가 있다.<sup>38,41</sup> 반면, 1차 제균을 위해 clarithromycin과 amoxicillin에 비스무스(bismuth)를 추가하여 7일간의 테고프라잔 기반 요법과 란소프라졸 기반 요법을 비교한 연구는 두 군 모두에서 80%가 넘는 제균율을 얻어 기존의 7일간의 3제요법에 비해 더 나은 제균 성공을 보고하였다.<sup>41</sup>

최근 후향적 연구에서 14일간의 테고프라잔 기반 3제 요법은 7일간의 투여에 비해 우월한 제균율과 수용 가능한 수준의 이상반응을 나타냈다(intention to treat, 각각 63.9% vs. 78.6%,  $p < 0.01$ ; per-protocol, 각각 70.5% vs. 85.1%,  $p < 0.01$ ).<sup>42</sup> 이를 종합해보면, 충분한 수의 임상참가자에서 CYP2C19 다형성이나 clarithromycin 내성 검사결과를 확보한 14일간의 테고프라잔 기반 3제 요법이나 4제 요법에 대한 추가 연구가 필요하다.

### 3. 발생 가능한 부작용

초기에 개발된 P-CAB은 간 독성의 문제가 있었으나, 24주간의 테고프라잔 복용 시 란소프라졸과 비교해 유사한 수준의 간독성을 나타냈다.<sup>12</sup> 한편, P-CAB은 위산분비를 강력하게 억제하므로, 장기적인 저위산증상태의 부작용으로 알려진 고가스트린혈증, 폐렴, 클로스트리듐 디피실레(*Clostridium difficile*) 감염, 골절, 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 등을 유발할 가능성이 있다. 이전 연구에 따르면, 보노프라잔은 가스트린의 분비를 자극하지만, 그 정도는 매우 달라, 혈중 가스트린의 농도의 범위는 정상보다 경미하게 높은 수준부터 1,000 pg/mL를 초과하는 수준까지 넓은 범위를 보여주고 있다.<sup>8,14</sup> 이처럼 보노프라잔 투여 시 가스트린 상승의 중증도와 기간에 대한 일관되지 않은 다양한 결과가 보고되는 것에 비해, 최근 수행된 테고프라잔 3상 임상시험에서는 테고프라잔을 24주간 투약했을 때, 가스트린 농도가 대조군에 비해 유의하게 증가하지 않는 결과를 보여주었다.<sup>12</sup>

위산분비가 억제된 환자에서는 위산에 의한 병원균 제거효과가 소실되고, 장내 미생물총의 불균형이 유발되어, 클로스트리듐 디피실레로 인한 설사의 위험이 최대 약 50% 증가한다고 보고되어 왔다.<sup>43</sup> 이런 선행 연구들을 종합하여, 미국 식품의약청에서는 PPI의 사용이 클로스트리듐 디피실레에 의한 설사의 위험 증가와 연관이 있을 수 있음을 대중에게 명시하고 있다.

한편, 테고프라잔은 이와 관련하여 아직 충분한 임상결과를 축적하지 못하였으나, 테고프라잔을 이용한 최근의 동물 연구에서 라베프라졸과 달리 장에서 장내세균불균형을 유발

하지 않음이 보고되었다.<sup>44</sup> 또한, 테고프라잔을 투약시킨 흰쥐의 장에서 병원균이 점막 상피내 결합하는 것을 방지하는 역할을 하는 것으로 알려진 박테로이데스 불가투스의 증식이 증가하는 것이 보고되었다.<sup>44</sup> 염증성 장질환자에서의 PPI의 장기 투여가 질병의 중증도를 높이고 악화시킨다는 최근의 연구 결과들을 고려할 때, 테고프라잔은 염증성장질환 환자에서 위산 관련 질환에 대한 선택적으로 사용될 가능성이 있다.

## 결 론

테고프라잔은 기존 PPI에 비해 빠르게 약효를 발휘하며 더 강력하고 오래 지속되는 위산억제효과를 나타내는 새로운 P-CAB이다. 이 약물은 미란성 위식도역류질환, 위궤양(gastric ulcer), *Helicobacter pylori* 제균요법에 대해 PPIs 대비 비열등한 치료적 유효성을 입증하였고, 비미란성 위식도역류질환에 대한 치료에서는 위약 대비 우월한 유효성을 입증함으로써, 테고프라잔은 현재 비미란성 위식도역류질환에 대해 시판 승인된 유일한 칼륨 경쟁적 위산분비 차단제이다. 한편, 테고프라잔은 PPI 및 심지어 보노프라잔보다 더 빠르게 위산억제 작용을 개시하므로, 불응성 위식도역류질환 또는 비미란성 위식도역류질환 환자에서 증상이 있을 때만 간헐적으로 복용하는 필요시 요법에 더 알맞은 위산억제제 일 수 있다.

국내에서 수행된 3제요법을 이용한 *H. pylori*의 초회 제균에 연구는, 보노프라잔이 우월성을 보였던 일본의 연구와 달리, PPI의 병합에 대비 테고프라잔의 병합이 비열등만을 입증하였다. 향후 더 많은 국내 및 외국의 CYP2C19의 신속대사자나 clarithromycin 내성 균주를 가진 사람에서, minimal inhibitory concentration (MIC) 정도를 같이 평가한 연구가 테고프라잔 병합요법의 제균효과에 대한 결론을 얻기 위해 필요하다.

초기의 다른 P-CABs과 달리, 테고프라잔 복용자에서 유의한 간독성은 보고되지 않았으며, 보노프라잔 투약 임상시험에서 보고되었던 고가스트린혈증도 발생되지 않았다. 그러나 테고프라잔은 PPI보다 강한 위산분비억제능을 가진 약물이므로, 여전히 저위산과 관련된 합병증을 일으킬 가능성을 무시할 수 없다. 장기투약자에서 안전성에 대해 신중한 감시가 요구된다.

## REFERENCES

1. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiol Rev* 2020;100:573-602.
2. Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:333-341.
3. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:334-344.
4. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:636-648.
5. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2016;168:12-22.
6. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1048-1059.
7. Yang E, Kim S, Kim B, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:3288-3296.
8. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:240-251.
9. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:685-695.
10. Xiao Y, Zhang S, Dai N, et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2020;69:224-230.
11. Lee KJ, Son BK, Kim GH, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:864-872.
12. Cho YK, Kim JH, Kim HS, et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57:72-80.
13. Jung HK, Tae CH, Song KH, et al.; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:453-481.
14. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Digestion* 2017;95:156-161.
15. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58:295-309.
16. Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010;55:3415-3422.
17. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1487-1493.
18. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a phase iii, randomized, dou-

- ble-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016;81-82:1-7.
19. Kinoshita Y, Sakurai Y, Takabayashi N, et al. Efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00101.
  20. Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, et al. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, non-erosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19520.
  21. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:402-411.
  22. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2019;103:15-27.
  23. Tsoukali E, Sifrim D. The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:258-264.
  24. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2017;33:616-622.
  25. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* 2018;10:2042098618809927.
  26. Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, et al. Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for mild reflux esophagitis. *Digestion* 2018;97:309-315.
  27. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, et al. Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. *Biomed Rep* 2017;6:175-180.
  28. Ivey KJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Actions of therapeutic agents. Am J Med* 1988;84(2 Suppl 1):41-48.
  29. Yu KS, Bae KS, Shon JH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a novel proton pump inhibitor, YH1885, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:73-82.
  30. Miwa H, Uedo N, Watari J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:240-252.
  31. Cho YK, Choi MG, Choi SC, et al. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:789-797.
  32. Kawai T, Oda K, Funao N, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018;67:1033-1041.
  33. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al.; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Evidence-based guidelines for the treatment of Helicobacter pylori infection in Korea 2020. *Gut Liver* 2021;15:168-195.
  34. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of Helicobacter pylori. *Gut* 1998;43 Suppl 1:S56-60.
  35. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
  36. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514-533.
  37. Lyu QJ, Pu QH, Zhong XF, Zhang J. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int* 2019;2019:9781212.
  38. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:106-114.
  39. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan triple and dual therapy for Helicobacter pylori infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-619.
  40. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, et al. Triple therapy-based on tegoprazan, a new potassium-competitive acid blocker, for first-line treatment of Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, phase iii, clinical trial. *Gut Liver* 2022;16:535-546.
  41. Kim JY, Lee SY, Kim H, Kim JH, Sung IK, Park HS. Efficacy of seven-day potassium-competitive acid blocker-based first-line Helicobacter pylori eradication therapy administered with bismuth. *Yonsei Med J* 2021;62:708-716.
  42. Jung YS, Kim S, Kim HY, Noh SJ, Park JH, Park CH. 7-day versus 14-day tegoprazan-based triple therapy to treat Helicobacter pylori infection: real-world evidence. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:1911-1918.
  43. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of gastric acid suppression with recurrent clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:784-791.
  44. Son M, Park IS, Kim S, et al. Novel potassium-competitive acid blocker, tegoprazan, protects against colitis by improving gut barrier function. *Front Immunol* 2022;13:870817.