난치성 식도염 정복하기

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김 범 진

서 론

위식도역류질환은 대표적인 식도 양성 질환으로 서양에서 가장 흔한 소화기 질환 중 하나로 성인인구의 20-40% 정도에서 가슴쓰림과 같은 위식도역류 증상을 호소하는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 과거에 흔하지 않은 질환이었으나 최근 생활형태의 변화 등에 의해 증가하고 있다. 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)는 점막손상의 치유할 뿐만 아니라 증상도 호전시키며 위식도역류질환의 치료뿐만 아니라 진단에도 널리 사용되고 있다.

그러나 10-40%의 환자에서는 표준용량의 양성자펌프억제제를 사용함에도 불구하고 호전되지 않아 투여용량을 증량시키기도 한다. 표준용량의 두배의 양성자펌프억제제 사용은 최근 그 빈도가 50% 이상 증가하였으나 절반 이상에 해당되는 환자들이 이와 같은 치료에 만족하지 못한다. 이와 같이 표준용량 두배의 양성자펌프억제제 사용에도 증상이 호전되지 않거나 병변이 개선되지 않는 경우를 난치성 위식도역류질환(refractory gastroesophageal reflux disease)이라고 한다. 이번 시간에는 난치성 위식도역류질환의 다양한 원인들과 치료 전략에 대해 알아보고자 한다.

난치성 위식도역류질환의 정의

위식도역류질환이란 위장내의 내용물의 식도로의 역류에 의한 식도의 점막 병변이나 증상을 나타내는 질환이다. 대표적인 증상으로는 가슴쓰림(heartburn)과 산역류(acid regurgitation) 등이 있다. 이외에도 비심인성 흉통, 연하곤란, 연하통, 타액 과다분비, 인후두 이물감, 가슴답답함, 흉통, 기침 등의 비전형적인 식도 외 증상이 있으며, 이러한 비특이적인 증상이 전형적인 증상 없이 나타나는 경우도 있다. 그러나 위식도역류질환에 의한 병변이나 증상이 표준용량 두 배의 양성자펌프억제제 4-8주 이상의 사용에도 호전되지 않는 경우를 일반적으로 난치성 위식도역류질환이라고 정의하고 있다.

난치성 위식도역류질환의 원인

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 양성자펌프 억제제가 최대의 위산 분비 억제 효과를 내기 위해서는 식전에 복용하는 것이 권장된다.[1]

2. 불충분한 양성자펌프억제제 투여 기간

양성자펌프억제제의 투여 기간이 불충분해서 치료에 대한 반응이 부족한 경우도 있을 수 있는데 특히 비전형적인 증상을 호소하는 위식도역류질환 환자에서 이런 요인을 고려해볼 수 있다. 실제로 비심인성 흉통을 호소하는 환자에서 양성자펌프억제제를 아침 저녁으로 1주간 투여한 경우에는 위식도역류질환 연관군과 비연관군 간에 반응률 차이가 없었으나 2주째에는 위식도역류질환 연관군이 비연관군에 비해 유의하게 반응률이 높아지는 것을 확인할 수 있다.[2]

3. 양성자펌프억제제의 빠른 대사형

유전적으로 양성자펌프억제제가 빨리 대사되는 CYP2C19의 빠른 대사형을 가진 환자들은 양성자펌프억제제의 효과

가 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 양성자펌프억제제에 나쁜 반응을 보이는 경우에 원인으로 고려해 볼 수 있다.[3] 실제로 빠른 대사형은 양성자 펌프 억제제에 대한 치료 반응률이 다른 형에 비해 낮다. 이런 경우에는 CYP2C19 효소 활성도의 영향을 비교적 적게 받는 양성자펌프억제제로 교체해 보거나 양성자펌프억제제의 투여 횟수를 늘리면 빠른 대사형에 의한 영향을 극복할 수 있다.

4. 야간 위산 분비 억제의 실패

양성자펌프억제제를 투여하면 주간의 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 양성자펌프억제제가 야간의 위산 분비 억제에 한계를 보이게 된다. 따라서 야간 증상이 있는 경우에는 아침 식전과 저녁 식전으로 두 번 나누어서 투여하는 것이 효과적이다.[4]

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.[5] 산 포켓은 식후의 위산 역류로 인해 나타나는 증상들의 중요한 원인이 될 수 있으며, 특히 열공 허니아가 있는 경우에는 산 포켓에 의한 역류가 증가하게 된다.

6. 식도과민성 또는 기능성 가슴쓰림

가슴쓰림을 호소하는 환자로 내시경에서 미란성 식도염이 관찰되지 않지만 24시간 식도 산도 임피던스 검사에서 병적인 역류가 관찰되는 경우를 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 양성자펌프억제제에 반응이 있으면 24시간 식도 산도 임피던스 검사가 위음성일 수 있기 때문에 이 또한 비미란성 위식도역류질환의 범주에 넣을 수 있으며, 양성자펌프억제제에 반응이 없으면 최종적으로 기능성 가슴쓰림으로 진단이 된다.[6,7]

8. 다른 질환이 원인이거나 동반되어 있는 경우

경피증 식도의 경우처럼 식도운동이 심하게 저하된 경우에는 표준용량의 양성자펌프억제제 하루 한 번의 투여로는 위산 역류가 잘 조절되지 않는 경우가 흔하며, 이런 경우에는 저녁 식전에 한 번 더 양성자펌프억제제를 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.

양성자펌프억제제에 증상의 호전이 없는 환자에서 삼킴곤란 증상이 동반되어 있으면 식도내압검사를 실시해서 이완불능증(achalasia) 여부를 확인해보는 것이 권장된다. 또한 호산구성 식도염도 삼킴곤란 증상과 양성자펌프억제제에 호전이 없는 역류 증상이 있는 경우에 고려해 볼 수 있는데 임상적으로 의심이 되면 내시경검사시 식도 조직검사를 실시해서 호산구의 수가 증가되어 있음을 확인하여(≥15/HPF) 진단할 수 있다.[8]

단계별 약물 치료 전략

표준용량의 양성자펌프억제제에 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 양성자펌프억제제로 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 맞는지를 확인하는 24시간 식도 산도 임피던스 검사를 시행하는 것이 권장된다. 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.

약물치료로 조절이 안되는 경우 치료법

24시간 식도 산도 임피던스 검사를 통해서 조절되지 않는 증상들이 역류와 관련이 있음을 확인한 경우, 특히 약산 역류나 비산 역류가 증상과 관련이 있으면 양성자펌프억제제

의 효과가 적다. 이런 경우에는 위산보다는 역류 자체를 줄여주어야 하므로 일시적 하부식도괄약근 이완을 줄여주는 약물을 투여하는 것이 좋겠지만, 현재 사용 가능한 약물은 없다. 최근 근이완제인 GABAB 수용체 작용제 baclofen을 사용하였으나 부작용으로 인해 현재는 활발하게 사용하고 있지는 않다.

역류가 약물치료로 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.[9] 그 밖에 비수술적 치료법으로 고주파 에너지를 이용한 Stretta 치료법이 우리나라에 최근에 소개가 되었으나 효과와 안전성 및 적합한 적응증에 대해서는 향후 장기적인 추적관찰이 필요하다.

결 론

위식도역류질환으로 의심되는 증상들이 최근 우리나라에서 증가하고 있다. 특히 내시경에서 미란성 식도염 소견을 보이지 않으면서 양성자펌프억제제 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 파악하여 적합한 치료법을 선택하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. 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.
2. Kim JH, Rhee PL. Recent advances in noncardiac chest pain in Korea. Gut Liver 2012;6:1-9.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Savarino V, Savarino E, Parodi A, Dulbecco P. Functional heartburn and non-erosive reflux disease. Dig Dis 2007;25:172-174.
7. 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.
8. Park H. An overview of eosinophilic esophagitis. Gut Liver 2014;8:590-597.
9. 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.