



Pharmacotherapy Today

위식도역류질환(GERD)의 약물요법

저자 서다솜
국립암센터 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

위식도역류질환은 위 내용물의 역류로 인해 불편한 증상이 발생하거나 합병증이 동반되는 질병으로, 최근 5년간 증가 추세이며 연령대는 50대, 60대가 가장 많다. 만성적인 질환이며 재발이 흔하여 장기간 약물 복용이 필요한 경우가 많다. 1차 치료는 PPI (proton pump inhibitor)를 표준 용량으로 4~8주간 사용하는 것이며, P-CAB (potassium-competitive acid blocker)도 PPI와 대등한 효과를 보여 1차 치료로 권고할 수 있다. 이 외에 사용할 수 있는 약제로는 H₂RA, 제산제, baclofen, 위장관운동촉진제 등이 있다.

키워드

위식도역류질환, 역류성 식도염, gastroesophageal reflux disease, GERD, PPI, P-CAB

위식도역류질환

1. 정의 및 유병률

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위 내용물의 역류로 인하여 불편한 증상이 발생하거나 합병증이 동반되는 질병으로, 미란성 역류 질환과 비미란성 역류 질환으로 구분한다. 미란성 역류 질환은 내시경 검사에서 식도에 궤양이나 미란 등의 형태학적 변화가 일어난 상태이고, 비미란성 역류 질환은 식도 점막의 손상은 보이지 않지만 역류 증상이 있는 경우이다. 과거에는 비미란성 역류 질환이 진행하여 미란성 역류 질환이 발생하고 식도상피의 화생인 바렛식도(Barrett's esophagus; 지속

적으로 위산이 역류하여 식도의 편평상피세포가 원주상피세포로 바뀐 상태)를 거쳐 식도 선암까지 진행된다는 하부 질환 스펙트럼의 질병 모델로 추정하였으나 최근에는 여러 병인에 의해 유발되며 다양한 임상 양상을 포괄하는 정의로 받아들여지고 있다. 건강보험공단에 따르면 2020년 위식도역류질환의 진료인원은 458만 9천명으로 5년 새 9.2% 증가하였고, 2020년 기준 60대와 50대가 각각 21.2%, 20.7%로 가장 많은 것으로 나타났다.

2. 증상

위식도역류질환의 전형적인 증상은 가슴 쓰림과 산 역류 증상이다. 가슴 쓰림은 대개 명치끝에서 목구멍 쪽으로 치밀어 오르는 것처럼 가슴이 타는 듯한 증상을 말한다. 산 역류는 위액이나 위 내용물이 인두로 역류하는 현상을 말하며, 시고 쓴맛을 호소하게 된다.

또한, 식도 외 증상으로 만성 기침, 쉼 목소리, 천식, 목 이물감, 수면 장애, 치아 미란 및 비심인성 흉통 등이 있다. 만성 기침은 위 내용물의 기도 흡인에 의한 직접적인 자극과 위식도 역류에 의해 하부 식도의 미주신경의 간접적인 자극에 의해 발생한다. 인후두 역류는 성대와 주변 조직에 영향을 주어 쉼 목소리와 목 이물감 등의 증상을 유발한다. 일부 위식도역류질환 환자에서는 협심증으로 오인할 정도의 심한 흉통이 나타나는데, 이는 식도의 근육층에 있는 기계적 수용체를 자극하여 발생한다고 생각된다. 국내에서 시행된 한 연구에 따르면 식도 외 증상의 유병률은 74.4%였으며, 목 이물감 및 비심인성 흉통 그리고 만성 기침 등이 가장 흔한 증상으로 확인되었다.

3. 원인

가장 중요한 발병 경로는 하부식도 괄약근의 일시적인 이완에 의한 것으로 여겨지고 있으며, 이 외에도 위식도 접합부의 기능 저하, 식도산청소능 저하 등과 같은 여러 병인에 의해 유발된다. 식후, 유문부 협착, 음식물의 위 정체, 위산 과다분비 등으로 위 속 내용물이 늘어난 경우도 원인이 된다. 비만, 임신, 복수 등으로 위압이 높아질 때도 발생할 수 있으며, 눕거나 구부리는 자세, 복대 착용, 잦은 기침 등도 발병 원인이다.

4. 검사 및 진단

1) Proton pump inhibitor (PPI) 검사

가슴 쓰림이나 산 역류와 같은 전형적인 증상이 있으면 표준용량의 프로톤펌프억제제(proton pump

inhibitor, PPI)를 2주간 사용하고 반응이 있으면 위식도역류질환으로 추정할 수 있으며, 이는 진단에 유용하고 실용적인 검사이다.

2) 상부위장관 내시경

식도 점막 손상을 평가하는데 오랫동안 사용되어 왔으나 증상의 강도와 점막 손상의 내시경적 소견의 상관관계는 높지 않다. 위식도역류질환을 진단하고 다른 기질적 질병을 배제하기 위해 내시경 및 조직 생검을 권고할 수 있다.

3) 24시간 보행성 식도산도-임피던스 검사

위산 역류 유무 및 역류와 증상과의 상관관계를 객관적으로 평가하는데 유용한 검사이다. 항역류약물은 검사 결과에 영향을 줄 수 있으므로 약제에 따라 며칠 간 복용을 중단하고 검사한다.

4) 식도내압검사

식도의 연동 기능을 평가하고 다른 식도운동질환을 감별하는데 유용하다.

위식도역류질환의 치료

위식도역류질환은 만성적인 질환이며 재발이 흔하여 장기간 약제를 사용하게 된다. 위식도역류질환 치료의 목적은 증상을 개선하고, 식도염을 치유하여 합병증을 예방하는 것이다.

1. 초기 치료

GERD의 약제학적 치료의 근간은 위산을 중화하거나 감소시키는 것으로 약물 투여의 목표는 역류가 자주 일어나는 낮 시간 동안 위 내의 산도를 pH 4 이상으로 올리는 것이다. 강력한 위산분비 억제제를 우선적으로 사용하여 증상을 빨리 개선시키는 것이 중요하므로 초기 치료로 PPI를 4주에서 8주간 1일 1회 표준용량으로 투여하는 것이 권고된다. 비미란성 역류 질환도 최소 4주간 PPI를 지속적으로 사용한다.

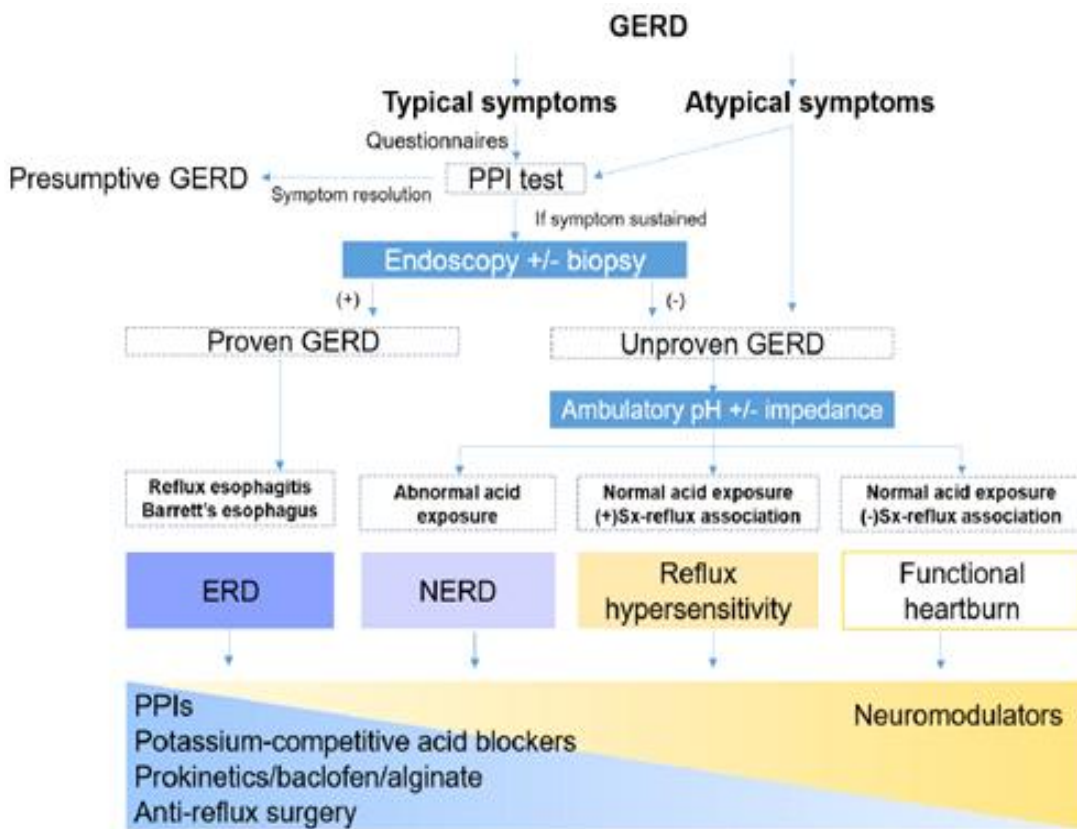
2. 재발 및 유지 치료

재발된 경우 초치료와 동일한 용량의 위산분비 억제제를 투여할 수 있으며, 1차 치료 후 재발방지를 위

하여 유지 요법을 권유한다. 유지 요법은 ① 동일한 용량 혹은 절반 용량의 위산분비 억제제를 지속적으로 투여하는 지속적인 유지 요법과 ② 증상이 발생하는 경우 5~7일간 투약하고 개선되면 약을 중단하는 간헐적인 유지요법, ③ 증상이 발생할 때만 복용하는 필요시 유지 요법이 있는데, 증상 조절 면에서 비슷한 효과를 보이므로 환자의 선호도 및 비용 효과면에서 우월한 필요 시 유지 요법을 권고한다.

3. 불응성 역류성 식도염의 치료

표준용량 PPI를 적절한 기간(8주) 동안 사용해도 증상이 개선되지 않으면 불응성 역류성 식도염이라고 하고, 하루 두 번 투여하는 표준용량 두 배의 PPI가 효과적일 수 있다. PPI에 대한 반응이 충분하지 않은 경우 다른 종류의 PPI로 전환하는 것은 실제 임상에서 흔히 행해지지만 이에 대한 증거는 제한적이다.



ERD, erosive reflux disease; NERD, non-erosive reflux disease

그림 1. GERD의 진단 및 치료 알고리즘 (출처. 위식도역류질환 서울 진료지침 2020)

약물별 정보

1. Proton pump inhibitor (PPI)

1) 기전

프로톤펌프억제제(PPI)는 위산분비의 최종 단계인 세포막의 proton pump (H^+/K^+ -ATPase)와 비가역적으로 결합하여 불활성되면서 산 분비를 억제한다. 수많은 proton pump를 불활성화해야 효과가 극대화되므로 최대 효과 발현까지 3~5일도 소요된다. 전구약물(prodrug)의 형태로 십이지장 상부 또는 소장에서 흡수되고 혈류를 통해 위장 벽세포 내로 들어 간 후 산에 의해 활성체로 바뀌어 효과를 나타낸다. 따라서 대부분의 PPI는 위산으로부터 보호하기 위해 장용 코팅이 되어 있어 벽세포에 들어가기 전 활성화가 되는 것을 방지하며, 식후에 위산분비가 활발하므로 아침 첫 식사 30~60분 전에 복용하는 것이 좋다. 하루 2회 복용 시에는 저녁 식사 30~60분 전에 추가로 복용한다.

2) 부작용

두통, 피부발진, 설사, 구역 등의 경미한 부작용이 발생할 수 있고, 장기 사용할 경우 몇 가지 잠재적인 위험이 있다. 그 중 하나는 수 년 이상 복용 시 만성적인 위산 억제로 인한 감염 위험 증가로, 특히 *C.difficile* 관련 설사(*Clostridium difficile*-associated disease, CDAD)의 발생률을 높이는 것과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 1년 이상 복용 시 칼슘 흡수 저해로 골다공증을 유발하거나 악화시킬 수 있고, 이로 인한 골절위험이 증가할 수 있으며 비타민 B₁₂의 흡수 장애도 초래한다. 3개월 이상 복용 시 마그네슘의 흡수를 저해하며, 저마그네슘 혈증은 부정맥이나 경직, 발작 등의 심각한 증상을 유발할 수도 있다. 그러나 2021 ACG (American College of Gastroenterology) GERD 가이드라인에서는 이에 대한 연구들이 PPI와의 정확한 인과관계를 구축하지 못하였고, 장내감염을 제외하고는 연관성을 입증한 높은 품질의 연구가 없기 때문에 이론적인 위험보다 치료의 유익성이 더 상회한다고 하였다. 하지만 완전히 관련성을 배제할 수는 없기 때문에 해당 위험성에 대해 취약한 환자들이나 장기간 PPI를 사용하는 경우 주의가 필요하다.

3) 상호작용

PPI는 CYP2C19에 의해 주로 대사되므로 같은 대사 경로를 거치는 warfarin, diazepam, clopidogrel, phenytoin 등의 약제들과 상호작용이 있다. 특히 clopidogrel과의 상호작용이 잘 알려져 있는데, clopidogrel은 전구약물(prodrug)로서 CYP2C19에 의해 활성형으로 변환되기 때문에 PPI와 병용

시 항혈소판 효과가 감소하는 위험한 결과를 초래할 수 있다. Omeprazole과 esomeprazole의 경우 미치는 영향이 크기 때문에 병용을 피해야 한다. CYP2C19의 대사를 적게 받는 pantoprazole이나 lansoprazole은 비교적 clopidogrel에 미치는 임상적 영향이 적고, rabeprazole은 CYP2C19에 의해 대사되지 않아 clopidogrel의 효과에 영향을 미치지 않는다고 하지만 함께 복용해도 되는지에 대해서는 논란의 여지가 많다.

4) 유전적 다형성

CYP2C19의 유전적 다형성(genetic polymorphism)은 PPI의 대사와 약물의 효과에 유의한 영향을 줄 수 있다. 빨리 대사시키는 유전형을 가진 환자들에서는 효과가 떨어질 수 있으므로 PPI의 효과가 적은 환자들은 상대적으로 CYP2C19의 대사를 적게 받는 PPI를 선택해 볼 수 있다. 아시아인에서는 CYP2C19의 빠른 대사자(rapid metabolizer) 비율이 2~16% 정도로 알려져 있다.

2. Potassium-competitive Acid Blocker (P-CAB)

P-CAB 은 proton pump의 칼륨 부착 부위에 경쟁적, 가역적으로 결합하여 작용을 억제하는 약물로 PPI와 대등한 효과를 나타내어 '2020 위식도역류질환의 진단과 치료에 관한 서울 진료지침'에서는 P-CAB을 위식도역류질환의 초기 치료로 권고하였다. Vonoprazan과 tegoprazan은 미란성 역류 질환에서 PPI와 대등한 효과를 나타냈고, 심한 미란성 역류 질환에서 vonoprazan은 PPI보다 우월한 결과를 보여주었으며 tegoprazan은 환자 수는 적었으나 100%의 높은 치유율을 보였다. 아직 근거는 부족하지만 P-CAB이 심한 미란성 역류 질환에서 PPI보다 효과가 우월할 수 있음을 시사한다. 현재 우리나라에서 GERD에 허가 받은 P-CAB은 tegoprazan과 fexuprazan이 있다.

P-CAB은 PPI와 달리 활성화 과정을 거치지 않고 직접 proton pump를 억제하므로 활동형/비활동형 proton pump에 모두 작용하고, 농도 의존적으로 결합하는 가역성을 가지고 있다. 약효 발현이 빨라 한 시간 내에 최대 효과에 도달할 수 있으며 벽세포 내에서 안정성이 높아 오래 효과가 유지된다. 또한 위 내에서 안정적으로 유지될 수 있어 식사와 상관없이 1일 1회 투약한다. 주로 CYP3A4에 의해 대사되므로 CYP2C19의 유전적 다형성으로 인해 PPI 효과가 충분하지 않은 환자에게 효과적일 수 있다. 하지만 향후 장기 유지 요법의 효과나 장기 안전성에 대한 연구가 더 필요하다. 부작용은 PPI와 유사하게 설사, 오심, 복통, 두통, 두드러기 등이 있다.

표 1. 위식도역류질환에 사용하는 PPI와 P-CAB의 용량

계열	약물	미란성 위식도역류질환		비미란성 위식도역류질환	
		초기치료	유지요법	초기치료	유지요법
PPI	Omeprazole	20 mg 4주+4주	10 mg	20 mg 2~4주	-
	Esomeprazole	40 mg 4주+4주	20 mg	20 mg 4주	20 mg
	Lansoprazole	30 mg 8주	15 mg	15 mg 8주	-
	Dexlansoprazole	60 mg 8주	30 mg, 6개월 까지	30 mg 4주	-
	Rabeprazole	10~20 mg qd 또는 bid 4주+4주	10~20 mg	10 mg 4주	10 mg 필요시
	Pantoprazole	20~40 mg 4주+4주	20 mg	20 mg 4주+4주	-
	s-Pantoprazole	20 mg 4주+4주	10 mg	10 mg 4주	
	Ilaprazole	20 mg 8주	-	-	-
P-CAB	Tegoprazan	50 mg 4주+4주	25 mg	50 mg 4주	
	Fexuprazan	40 mg 4주+4주	-		

3. Histamine 2 receptor antagonist (H₂RA)

H₂RA는 위산을 분비하는 벽세포의 H₂ 수용체에 경쟁적으로 결합함으로써 위산분비를 억제하며 다른 히스타민 수용체에 거의 작용하지 않는다. 따라서 다른 경로로 벽세포가 자극되는 경우에는 위산 분비를 억제할 수 없다. H₂RA는 PPI에 비해 위산 억제능이 떨어지기 때문에 표준 치료로는 사용되지 않으며 2주 정도 사용하면 히스타민 수용체 이외의 다른 수용체 작용이 상대적으로 증가하여 효과가 감소하는 속성내성으로 사용에 제한이 있다.

하지만 경구 투여 1~3시간 후 빠르게 효과가 나타나기 때문에 드물게 일어나거나 가벼운 증상 조절에 유용하다. 또한 히스타민에 의한 산 분비는 야간에 주로 많이 이루어지므로, PPI를 투약하는 상황에서 야간에 위산 분비로 한 시간 이상 pH 4 미만으로 유지되는 야간 산 분비 돌파(nocturnal acid breakthrough) 현상이 있는 경우 취침 전 H₂RA를 병용 투여해 볼 수 있다. 다만 연구 대상자 수가 적어 근거가 취약하므로 일부 환자에서 선택적으로 시도해 볼 수 있다. 경구 투여 시 음식에 의해 영향을 받지 않지만 제산제와 동시에 투여하는 경우 10~20%정도 흡수가 감소할 수 있다.

부작용은 비교적 적지만 변비, 피부발진, 메스꺼움 등이 생길 수 있으며, 뇌혈관장벽을 투과하여 중추신

경증상으로 두통, 어지럼증, 졸림, 혼동 등이 발생할 수 있다. 이런 증추관련 부작용은 cimetidine이 가장 빈번하지만 다른 약제들에서도 보고되었으며 특히 고령환자에서 주의가 필요하다. 다른 약제와 달리 cimetidine의 경우 약한 anti-androgen 작용이 있어, 1달 이상 장기 복용하면 여성형유방증(0.3~4%), 발기부전이 발생할 수 있는데 이는 용량과 시간 의존적으로 약을 중단하면 없어진다. 또한, cimetidine은 H₂RA 중 가장 강력한 CYP450의 억제제이며 ranitidine도 CYP450 억제효과가 있어 phenytoin, warfarin 등의 약물 대사가 감소할 수 있다. PPI와 마찬가지로 장기 사용 시 비타민 B₁₂가 결핍될 수 있다.

4. 제산제

위산을 중화하여 자극을 줄임으로써 역류 증상을 개선한다. 효과가 크지는 않지만, 급성 증상을 빠르게 해결하기 위해 사용할 수 있다. 위산분비를 억제하는 것은 아니기 때문에 궁극적인 치료 목적으로는 사용하지 않는다.

5. Alginate

Alginate는 해조류에서 유래한 다당류로, 위산과 접촉하여 겔 형태의 물리적 장벽을 형성하여 proximal stomach에서 acid pocket을 중화시킨다. Acid pocket이란 식후에 섭취한 내용물의 위쪽으로 산도가 매우 낮은 산층이 형성되는 현상으로, 식후 위산 역류를 일으키는 원인이 된다. 메타분석에서 alginate나 제산제는 위약에 비해 60% 정도 증상 개선 효과가 있음을 입증하여 증상 개선에 유용하게 사용할 수 있는 약제이다.

6. 위장관운동촉진제

위식도역류질환 환자에서 위장관운동촉진제가 위식도역류질환 증상을 개선하는 데 효과적이라는 연구들이 있어 PPI에 위장관운동촉진제를 함께 투여할 수 있으나 비교적 작은 표본의 연구들을 메타 분석한 것으로, 이에 대한 전문가 합의에는 도달하지는 못하였다.

7. Baclofen

γ -aminobutyric acid 수용체 작용제로, 일과성 하부식도조임근 이완과 역류 횡수를 감소시키므로 위식도역류질환 치료에 사용할 수 있다. 하루 2회 PPI 복용에도 반응하지 않는 환자에게 baclofen 5~20 mg 하루 3회 투여를 고려해 볼 수 있다. 어지러움, 피로, 졸음과 같은 신경학적 부작용이 보고되었으나 심한 부작용은 없고, 보고된 모든 부작용은 경도 내지 중등도 수준이다.

식이 및 생활습관 개선

1. 체중감량

과체중과 비만은 복강 내 압력을 증가시켜 식도 열공탈장과 위식도역류질환을 발생시키며 여러 연구에서 체중 감량의 효과가 보고되고 있다. 따라서 비만이거나 과체중인 환자는 체중 감량이 권고된다.

2. 금연

흡연이 GERD에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하긴 하지만 대규모 코호트에서 금연은 GERD의 증상을 개선시키는 것으로 나타났다. 1년간 금연한 환자는 44%의 증상 개선을 보였고, 그렇지 않은 환자는 18%의 개선을 보였다.

3. 식이

카페인, 페퍼민트 등은 하부식도 괄약근의 압력을 약하게 만들 수 있고, 고지방 식이는 위산 분비를 과도하게 촉진시키며 소화가 잘 이루어지지 않게 하여 역류가 쉽게 되므로 가급적 피한다. 술을 마시면 위액 분비가 늘어나고, 하부식도 괄약근의 압력을 낮추어 역류성 식도염을 악화시킬 수 있다. 또한 콜라, 오렌지 주스 등의 음료수는 다양한 산도를 가지며 증상을 악화시킬 수 있으므로 피하는 것이 좋다.

4. 눕는 자세

음식 섭취 후 3시간 이내에 눕거나 취침하면 GERD 증상을 야기할 수 있다. 식후에 바로 눕지 않도록 하고, 야간에 산 역류가 일어나는 경우 베개를 높게 하여 취침하거나 왼쪽으로 취침하는 것이 도움이 된다. 오른쪽으로 누우면 위식도 접합부 인근에 위 내용물이 고이게 되어 역류가 발생하는 반면, 왼쪽으로 눕는다면 위산 역류의 횟수와 시간이 낮게 나타난다.

표 2. 연구 결과를 근거로 한 생활습관 개선 권고

Lifestyle modification	Strength of scientific evidence	Pathophysiologically conclusive?	Recommendable?
Avoid fatty meals	Equivocal	Equivocal	Yes
Avoid carbonated beverages	Moderate	Yes	Yes

Select decaffeinated beverages	Equivocal	Equivocal	Not generally
Avoid citrus	Weak	Yes	Yes; if citrus triggers symptoms
Eat smaller meals	Weak	Yes	Yes
Lose weight	Equivocal	Equivocal	Yes ^a
Avoid alcoholic beverages	Weak	Mechanisms not understood; different alcoholic beverages have different effects	Not generally
Stop smoking	Weak	Yes	Yes ^a
Avoid excessive exercise	Weak	Yes	Yes
Sleep with head elevated	Equivocal	Equivocal	Yes
Sleep on the left side	Unequivocal	Yes	Yes

^a Obesity and smoking seem to be risk factors for cancer of the distal esophagus.

(출처: ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease, Am J Gastroenterol, 2022)

약사 Point

- GERD의 1차 치료는 PPI를 4~8주간 표준용량으로 사용하는 것이다. 적절한 효과를 위해 식전에 복용해야 하며 3~5일 후 최대 효과가 발현된다.
- PPI 장기 복용 시 골 소실과 관련된 골절, 전해질 및 비타민 B₁₂ 결핍, 감염 증가 등의 위험성이 있다고 알려져 있다. 이에 대한 관련성이 명확히 밝혀진 것은 아니고, PPI를 사용하는 이득에 대한 근거가 더 잘 확립되어 있으므로 위험성 보다는 이득이 더 상회한다고 전문가들은 판단한다. 다만 가능성을 완전히 배제할 수는 없어 모니터링이 필요하다.
- PPI와 clopidogrel을 병용하는 경우 상호작용으로 인해 약효가 감소하여 관련 심장질환이 발생할 수 있다는 연구 결과가 있으므로, 병용에 주의한다.
- H₂RA는 작용시간이 빨라 가벼운 증상 조절 시 사용하거나 야간에 산 역류 증상이 있는 경우 PPI에 더하여 취침 전에 추가로 복용할 수 있으며, 제산제는 즉각적인 증상 완화를 위해 사용할 수 있다.
- 비만인 환자는 체중 감량이 권고되며, 금연, 식사 후 3시간 이내에 눕지 않는 등 생활 습관 개선이 필요하다. 근거는 약하지만 GERD를 심화시킬 수 있다고 알려진 음식 섭취를 피하는 것이 도움이 될 수 있다.

참고문헌

1. Philip O. Katz, et al., ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux disease, Am J Gastroenterol 2022;117:27-56
2. 정혜경, et al., 위식도역류질환의 진단과 치료에 관한 서울 진료지침 2020. 대한내과학회지: 제97권 제2호 2022, 70-92
3. 국민건강보험 보도자료: '위-식도역류병'질환의 진료현황, 2021
4. Hwoon-Yong Jung, Pharmacological treatment for reflux esophagitis, J Korean Med Assoc 2011 January; 54(1): 88-91
5. Nihal El Rouby, et al., Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine, Expert Opin Drug metab Toxicol. 2018;14(4):447-460
6. Sang-Yong Seol, Mechanism of Actions and Clinical Applications of Proton Pump Inhibitors, Korean J Gastroenterol 2006;48:4-8

7. Carmelo Scarpignato, Richard H.Hunt, Acid Suppressant Therapy: a Step Forward with Potassium
-Competitive Acid Blockers, Curr Treat Options Gastro 2021; 19:94-132
8. Lexicomp. <https://online.lexi.com/>
9. 약학정보원

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
