

위식도 역류질환

가톨릭대학교 내과학교실

김진일

역류성 식도질환의 정의

역류성 식도염(Gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위 전정부에서 분비되는 위산이나 위의 내용물이 식도 내로 유입되어 하부식도에 염증을 유발하여 속쓰림과 상복부 통증 등 다양한 임상 증상과 식도 점막의 변화를 가져오는 질환이다. 이중 내시경 검사에서 식도에 궤양이나 미란이 관찰되는 경우를 미란성 식도염(erosive esophagitis, EE)이라 하고, 임상 증상은 있으나 내시경 검사에서 점막에 변화가 없을 때를 non-erosive reflux disease (NERD)라고 한다. 그러므로 역류성 식도염은 내시경 검사의 소견과 관계없이 역류증상이 있으면 진단 할 수 있다.

GERD의 임상 증상에는 전형적 증상과 비전형적 증상이 있다. 전형적 증상은 대개 erosive esophagitis 때 나타나는 증상으로 흉부작열감(heartburn)과 역류이다. 이와같은 증상은 식후에 악화되며 물이나 제산제를 먹으면 경감된다. 비전형적 증상은 NERD 때 주로 나타나며 흉통, 연하곤란, 연하통 등의 증상을 일으키며, 만성적인 후두증상, 인후 이물감, 만성기침, 선 목소리 등 식도 이외의 증상을 호소하기도 한다.

과거에는 NERD가 진행하면 erosive esophagitis로 진행하고, erosive esophagitis가 진행하면 식도암이 생기는 spectrum 질환으로 이해되었으나, 최근에는 NERD는 비전형적인 식도염으로, erosive esophagitis는 궤양성 식도염이나 식도 협착으로, Barrett 식도가 식도암으로 진행되는 것으로 이해하는 경향이 있다.

역류성 식도질환의 빈도

미국에서는 성인의 약 10%에서 매일, 40% 이상에서 가끔씩 흉부작열감을 호소할 정도로 매우 흔한 질환이며, 최근 국내에서도 그 빈도가 증가하고 있다.²⁾ 국내

에서의 빈도는 정확히 보고되지는 않았으나, 본원의 경우 내시경 검사를 시행한 환자의 10%에서 역류성 식도염이 있으며, 역류성 식도염의 약 10%에서 Barrett 식도염(Barrett's esophagus)이 관찰된다. 우리나라 등 동양인은 서양인에 비해 미란성 식도염의 정도가 덜하고 발생 빈도도 낮으며 GERD의 합병증인 Barrett식도, 식도선암, 식도 협착도 매우 드물다³⁾. GERD의 증상 빈도도 동양인은 매우 전형적인 역류증상을 느끼는 경우가 매우 드물며⁴⁾, 또한 서구에 비해 비미란성 위식도역류가 차지하는 비율이 높다⁵⁾.

역류성 식도염의 분류

역류성 식도염에 대한 분류는 1984년 제정된 Savary-Miller 분류가 1989년 modified Savary-Miller 분류로 수정되어 널리 사용되었으나, 좀 더 간편하고 예매모호함을 개선하기위하여 1994년 Los Angeles 분류가 개발되었다. LA 분류에서는 미란과 궤양의 차이가 임상적 의의가 없음이 강조되어 mucosal break 여부로 등급 A, B, C, D로 분류하였다. 그 후 LA 분류가 널리 통용되었으나 LA 분류의 문제점은 붉은색의 재생상피를 mucosal break로 인정하여야 할지?, 5 mm를 기준으로 구분한 등급 A와 B가 타당한지?, 길이가 짧은 깊은 궤양은 A등급이고 얇고 광범위한 전주성 미란은 D등급으로 분류되는 것이 타당한지? 무엇보다도 우리나라의 경우 A등급이 95%이상, B등급이 5%, C등급과 D등급이 1% 이하인 분류가 의미가 있는지에 대한 논란이 있어왔다. 그러다가 2000년 일본 Hoshihara 교수에 의해 minimal change의 개념이 도입된 modified LA 분류가 사용되기 시작하였다. minimal change는 erythema, blurring, friability, increased vascularity, mucosal edema, gastric mucosal islet, discoloration, mucosal coarseness 가 있는 경우로 modified LA-M등급으로 표

Table 1. Rating of levels of evidence used for this guideline

| | |
|---|---|
| A | (무작위 대조군 논문 및 그에 대한 review 가 있어) 강력한 증거가 있음. |
| B | (무작위 대조군 논문이 있어) 증거가 있음 |
| C | (무작위, cohort, 대조군 연구는 아니나 출판된 논문이 있어) 가능성이 있음 |
| D | (논문은 없으나 임상 경험 및 합의도출로) 미약한 가능성이 있음 |

기하게 되었으나, 내시경 관찰자의 주관에 따라 차이가 많다는 이유로 역류성 식도염이 심한 서구에서는 널리 사용되지 않는다.

바렛식도염

바렛식도는 식도하부의 편평상피가 특수화된 원주 상피로 대체된 것으로 배상세포(gablet cell)의 존재가 중요한 조직학적 특징이며 식도 전암의 발생에 중요한 인자이다. 과거에는 원주상피가 3 cm 이상 되는 경우만을 바렛식도로 하였으나 3 cm 이하의 경우에도 특수화된 원주상피가 보고 되, 현재는 3 cm를 기준으로 단분절 바렛식도와 장분절 바렛식도로 구분하고 있다.

국내에서 김 등⁶⁾의 연구에 의하면 대학병원에서 시행한 내시경 소견의 10.3%에서 단분절 바렛식도가 있고 0.3%에서 장분절 바렛식도가 있으나, 그 환자들에서 조직검사를 하면 3.5%와 0.1%로 내시경 소견과는 차이가 있다고 보고하였다. 그러므로 바렛식도의 진단을 위하여서는 H&E염색법보다는 arcian blue 염색이나 cytokeratin 7/20 등의 면역 염색이 유용하다. 바렛식도에서 고도의 이형성이나 표재성 암이 발견된 경우에는 식도절제술이 표준치료법이나 내시경적 절제술이나 광역동 치료와 같은 내시경 치료가 점차 확산되는 추세이다.

위식도 역류질환의 진단지침

GERD에 대한 여러 가지 진단과 치료지침이 소개되고 있다. 그중 널리 알려진 것은 1998년 Genval Workshop 보고와⁷⁾, 2004년 American College of Gastroenterology (ACG)에서 GERD의 진단과 치료에 대한 Updated Guidelines을 발표하였다⁸⁾. 본고에서는 이 진료 지침을 중심으로 GERD의 진단과 치료에 대해 살펴보고자 한다. 그러나 우리나라 GERD 환자들의 임상 양상이 서양과는 다르므로 이 진료 지침을 그대로 적용하는 데는 문제가 있다. ACG의 Practice Parameter Committee에서는 이번 진료지침에서 참고한 증거의 레

벨을 다음의 네 단계로 나누었다(표 1).

1. 경험적 치료(Empirical Therapy)

환자가 합병증이 없는 GERD의 전형적인 증상을 가지고 있다면, 초기치료로서 생활습관 조절을 포함한 경험적 치료를 하는 것이 적절하다. 처음부터 내시경을 하는 것은 합병증이 있는 GERD가 의심되는 증상을 가지고 있는 환자, 바렛 식도의 위험성이 있는 환자, 또는 환자와 의사가 조기에 내시경을 하는 것이 좋다고 생각할 때에만 국한해서 해야 한다.

- Level of Evidence : D

***우리나라의 경우**

우리나라는 위암의 발생 빈도가 높고 내시경의 수가 낮으므로 처음부터 내시경을 시행하여 다른 기질적 질환을 감별하는 것이 좋을 것으로 생각한다. 또한 프로톤 펌프 억제제등을 사용하는 경우 내시경을 시행하여야만 보험적용을 받을 수 있으므로 대부분의 경우 약제 투여에 앞서 내시경 검사를 먼저 하게 된다. 따라서 이 지침을 그대로 적용하는 것은 어려운 실정이다.

2. GERD에서의 내시경검사(Use of Endoscopy in GERD)

내시경은 바렛 식도의 진단과 GERD의 합병증을 진단하는데 가장 좋은 검사방법이다. 바렛 상피가 있는지 확인하고 식도의 형성이상(dysplasia)을 평가하기 위해 반드시 조직검사를 하여야 한다.

- Level of Evidence : C

3. 보행성 식도 산도 검사(Ambulatory Reflux Monitoring)

보행성 식도 산도 검사는 전형적인 증상이든 비전형적인 증상이든 점막 손상 소견이 없이 증상이 지속되는 환자에서, 특히 위산분비 억제치료가 실패한 환자에서

위식도 역류를 확진하는데 유용하다. 또한 치료를 받는 데도 증상이 지속되는 환자에서 위산역류가 조절되고 있는지 모니터 하는데 사용할 수 있다.

- Level of Evidence : C

4. 식도 내압검사(Esophageal Manometry)

식도 내압검사는 식도 산도 검사 전극을 정확한 부위에 위치시키는데 이용할 수 있고 수술적 치료를 하기 전에 식도 기능 평가에 도움을 줄 수 있다.

- Level of Evidence : C

위식도 역류질환의 치료 지침

위식도역류 증상만 있고, 식도염을 동반하지 않은 경우 치료목표는 산의 역류로 인한 증상을 치료하는 것이다. 그러나 식도염 환자는 치료목표가 역류로 인한 증상뿐 아니라 식도염의 치료와 식도염의 재발을 방지하여 궁극적으로는 식도염으로 인한 합병증을 예방하는 것이다. 이러한 목표는 역류 물질의 양과 산도를 줄이고, 역류 물질이 식도 점막에 접촉하는 시간을 최소화함으로써 달성할 수 있다. 위식도역류가 복합적인 원인으로 발생되며, 만성적인 질환이고, 약물치료를 중단하면 쉽게 재발되기 때문에 대부분의 치료는 여러 가지 단계로 나누어 있다.

다음의 내용은 ACG의 Updated guideline이다.

1. 생활 습관의 조절(Lifestyle Modification)

대부분의 환자에서 생활 습관의 변화만으로는 증상을 조절할 수 없지만, 많은 GERD 환자에게 이익이 될 수 있다.

- Level of Evidence : D

전통적으로 위식도역류질환의 심한 정도에 관계없이, 일차적으로 다음과 같은 생활 습관의 변화를 권장하여 왔다. 첫째, 침상 머리를 올리고, 지방 섭취를 줄이며, 금연하고, 식후 3시간 동안 눕지 않는다. 둘째, 알코올, 초코렛, 커피, 페퍼민트 등 지방이 포함된 음식을 피한다. 셋째, 체중을 줄인다. 하지만 이것을 뒷받침해 줄 만한 체계적인 연구 결과가 부족하고, 실제보다 지나치게 과대평가된 면이 있다. 비록 생활 습관의 변화가 GERD의 치료에 그 효과가

크지 않지만, GERD가 만성 질환이라는 관점에서 볼 때 이것이 환자의 삶의 질이나 일상생활 혹은 즐거움을 방해하지 않는 범위 내에서 치료 시작 시점부터 권장하는 것이 필요하다고 할 수 있다.

2. 환자 중심의 치료(Patient Directed Therapy)

제산제와 over-the-counter (OTC) 산분비 억제제는 흉부작열감과 역류에 대한 환자 중심 치료의 한 옵션이 될 수 있다. 증상이 지속되면 지속적인 치료가 필요하고 경고증상이 나타나면 반드시 추가적인 검사와 치료를 하여야 한다.

- Level of Evidence : D

* 우리나라의 경우

H2-수용체 차단제(H₂-receptor antagonist, H₂RA)나 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 의사의 처방이 반드시 필요한 약물 이므로 우리나라 실정에는 맞지 않는다. 또한 위암의 빈도가 높아 내시경 검사 없이 이들 약제를 투여하는 것은 위암 진단을 지연시킬 수 있으므로 내시경 검사를 먼저 하고 약물을 투여하는 것이 타당할 것으로 생각한다.

3. 위산 억제(Acid Suppression)

위산 억제는 가장 중요한 GERD 치료이다. PPI는 가장 빠르게 증상을 경감시키며 가장 많은 퍼센트의 환자에서 식도염을 치유한다. PPI 보다는 덜 효과적이지만 비교적 심하지 않은 GERD 환자에서 H₂RA를 투여하는 것이 효과적일 수 있다.

- Level of Evidence : A

PPI는 다른 약제에 비해 보다 많은 빈도에서 또한 보다 빠르게 증상을 호전시키고 식도염을 치료한다. H₂RA를 더 높은 용량으로 더 자주 투여 하면 향상된 치료효과를 보이지만 그래도 PPI 보다는 효과가 덜하다⁹⁾. 또한 PPI는 GERD에 의해 손상된 삶의 질도 정상화시킨다.¹⁰⁾ 현재 5종류의 PPI (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole)가 사용되고 있다. PPI는 반드시 식전에 투여하여야 하며 하루에 한번 약을 먹는 환자들은 대부분 아침 식사 전에 약을 복용한다.

비심인성 흉통, 식도 상위(supraesophageal) 증상, 표

준 용량 치료에 잘 반응하지 않는 경우, breakthrough 증상이 있는 경우, 심한 식도 운동 이상을 동반한 GERD, Barrett 식도 환자에서는 고용량의 PPI를 하루 2회로 나누어서 투여하는 경우가 있는데 이때 두 번째 투여는 저녁식사 전에 하여야한다.

PPI 치료가 증상 소실과 식도염 치유에 가장 좋은 방법이라는 것은 분명하지만, 일부 환자에서는 H₂RA 치료 같이 덜 효과적인 치료로도 잘 지낼 수 있다는 것도 분명하다.

효과와 안전에 관한 데이터들에 의하면 지속적인 PPI 치료가 가장 효과적인 치료방법이다. 덜 효과적인 치료의 유일한 이점은 경제적이라는 것이다. 간헐적으로 필요시 복용하는 방법(on-demand therapy)은 연구가 잘 되어 있지 않으나, 경도 또는 중등도의 증상을 가진 환자들이 스스로 사용하는 경향이 있다. 만일 덜 효과적인 치료로 실패를 하였다면, 장기적인 PPI 치료를 다시 시작하여야한다.

4. 위장관 운동 촉진제(Promotility Therapy)

위장관 운동 촉진제는 일부 선택된 환자들에서, 특히 위산 억제치료의 보조 치료로서 이용될 수 있다. 현재 사용되고 있는 위장관 운동 촉진제는 대부분의 GERD 환자에서 단독치료로 적절치 않다.

- Level of Evidence : B

5. 유지요법(Maintenance Therapy)

GERD는 만성질환이므로 증상을 조절하고 합병증을 예방하기 위해 지속적인 치료를 하는 것이 적절하다.

- Level of Evidence : A

PPI 치료로 호전된 GERD 증상은 약을 끊으면 보통 빠르게 증상이 다시 나타나며¹¹⁾, 많은 환자에서 장기간의 치료가 필요하다. 효과적인 유지요법은 환자의 증상을 소실시키고 합병증의 발생을 예방하는 것이다. 충분한 용량의 H₂RA를 하루 한번 투여하는 것은 적절치 않다. 이틀에 한번 치료 또는 주말 치료처럼 PPI의 용량을 줄이는 것은 GERD 장기 치료로 효과적이 아니다.

6. 수술(Surgery)

경험이 풍부한 외과의가 시술하는 항역류 수술

(antireflux surgery)은 well-documented GERD 환자에 대한 유지 옵션이다.

- Level of Evidence : B

7. GERD에 대한 내시경 치료(Endoscopic Therapy for GERD)

내시경 치료는 선택된 well-documented GERD 환자에서 증상을 조절한다.

- Level of Evidence : C

8. 치료에 반응하지 않는 GERD (Refractory GERD)

내과적 치료에 반응하지 않는 GERD는 드물다. 항역류 수술을 하기 전에 보행성 식도 산도 검사 등으로 주의 깊게 진단을 확인하여야 한다.

- Level of Evidence : D

우리나라 의사협회

소화기관용 약제사용 권장 지침

의사협회 소화기관용 약제사용 권장 지침은 의협에서 몇 가지 유형의 소화기 질환 치료제의 사용에 대한 적절한 지침을 마련하고 또한 건강 보험인정기준이 교과서적인 내용과는 너무나 동떨어져있어 이를 시정하기 위한 건의 측면에서 만들어진 것이다. 이 중 하나가 GERD 치료 약제사용에 대한 지침인데 내용은 Genval Workshop 보고서와 유사하다.

1. 초기 치료

식도염이 경한 경우(LA 분류 A, B)에는 1개월 투여하고 증상 지속시 1개월 추가한다. 중등도 이상의 경우(LA 분류 C, D)에는 2개월 투여, 증상 지속 또는 재발의 경우 증상을 기록한 후 2개월간 용량을 추가 투여한다.

2. 유지 요법

식도염이 경한 경우(LA 분류 A, B)에는 표준용량의 절반을 하루 1회 투여하는 유지요법 또는 증상 재발 때마다 간헐적으로 1-2주일씩 표준용량을 투여하는 요구요법(On-demand therapy)이 사용될 수 있다. 상기 요법으로도 증상이 자주 재발시 표준용량을 하루 1회 투여하

Table 2. 대표적인 PPI 약제의 적응증

| 상품명 | Nexium Tab. | Losec Cap. | Lanston Cap. | Pantoroc Tab. |
|-----|--|--|--|----------------------------------|
| 성분명 | Esomeprazole | Omeprazole | Lansoprazole | Pantoprazole |
| | 미란성 역류성식도염의 치료 | 역류성식도염 | 미란성 식도염의 단기치료 | 중등도-중증의 역류성식도염 |
| | 식도염 재발방지를 위한 장기간 유지요법 | 심한 역류성식도염과 소화성 궤양의 유지요법 | 미란성 식도염의 치료 후 유지요법 | |
| | 식도염이 없는 위식도역류질환의 증상치료요법 | | 위식도역류질환 증상의 단기치료 | |
| | <i>H. pylory</i> 제균을 위한 항생제 병용요법 | <i>H. pylory</i> 제균을 위한 항생제 병용요법 | <i>H. pylory</i> 제균을 위한 항생제 병용요법 | <i>H. pylory</i> 제균을 위한 항생제 병용요법 |
| 적응증 | NSAID투여와 관련된 상부위장관 증상 치료의 단기요법 | 위궤양, 십이지장궤양 | 활동성십이지장궤양, 활동성 위궤양의 단기치료 | 위궤양, 십이지장궤양 |
| | NSAID 투여와 관련된 소화성궤양의 치료 NSAID 투여와 관련된 소화성궤양의 예방 | 졸렁거엘리슨 증후군 | 졸렁거엘리슨 증후군을 포함한 병리학적 과분비상태 | |
| | | NSAID 투여로 인한 위,십이지장궤양 NSAID 유발성 궤양의 예방 및 유지요법 | NSAID 유발성 위궤양의 치료 NSAID 유발성 위궤양의 위험감소 | |

는 유지요법을 시행한다. 단, 3개월마다 임상소견의 호전 여부를 의무기록지에 기록하여야 한다.

중등도 이상의 경우(LA 분류 C, D)에는 첫 2개월간의 초기 치료로 증상이 호전된 경우 표준 용량을 하루 1회 투여하며, 초기 치료로 증상의 호전이 없어 추가로 2개월을 치료한 경우에는 용량을 2배로 증량하여 하루 1회 투여하는 유지요법이 권장된다. 유지요법을 시행하는 경우 3개월마다 임상 소견의 호전여부를 의무기록지에 기록하여야 한다.

3. 기타

1년 이내에 위식도 역류질환 증상이 재발할 경우에는 내시경검사에 의한 재확인 없이도 초치료에 준하여 치료할 수 있다. 비미란성 역류질환의 경우는 경도의 식도염에 준하여 치료한다. 전형적인 위식도 역류질환의 증상이 있으나 내시경 검사 금기증 또는 환자의 거부 등의 사유로 내시경검사로 질환을 확인할 수 없는 환자에서 프로톤 펌프 억제제를 표준 투여량의 2배 용량으로 2

주간 투여하는 시험적 치료(프로톤 펌프 검사)로 진단되는 경우는 경도의 식도염에 준하여 치료한다.

우리나라 보험인정기준의 변화

최근까지 우리나라 보험인정기준은 다음과 같았다. 내시경 검사 등으로 역류성식도염이 확인된 경우 4주 이내 투여를 원칙으로 한다. 다만 치료가 되지 않는 경우에는 총 8주까지 투여를 인정하되, 추가 투여가 필요한 경우 객관적 자료를 참조하여야 연장 투여가 인정된다. 식약청의 허가사항 범위 이내이지만 이 기준 외에 투여 시에는 약값의 100분의 100을 본인이 부담한다. 이러한 인정기준은 위식도 역류질환에 대한 유지요법 및 NERD에 대한 투약 시, 급여비용을 삭감하거나 급여대상에서 사실상 제외하는 문제가 있다.

보건복지부 고시에 따라 2005년 7월 1일부터 PPI에 대한 보험인정기준이 변화되었다. 즉 이전에는 식약청의 허가사항 범위 이내라도 보험급여인정기준 외에 투여 시에는 약값의 100분의 100을 본인이 부담 하도록 했지

만 이제는 식약청의 허가사항 범위 이내라면 보험급여를 받을 수 있도록 한다는 것이다. 매우 환영할 만한 일이고 환자 치료에 있어서도 이익이 있지만 문제점은 모든 PPI에 대해 동일한 지침을 적용하는 것이 아니고 각 약제에 대한 식약청 허가사항에 준하여 보험급여를 한다는 것이다. 이 허가사항은 약제에 따라 차이가 있다. 예를 들어 Esomeprazole의 경우 GERD와 *H. pylori* 치료에는 허가를 받았지만 소화성궤양에 대해서는 허가를 받지 않아 소화성궤양에 처방하는 경우 삭감을 피할 수 없다. 따라서 처방하는 PPI의 식약청 허가 사항을 숙지하고 적절한 처방을 하여야 한다. 참고로 몇 가지 대표적인 PPI 약제의 적응증을 표로 정리하였다(표 2).

REFERENCES

- 1) 최명규. 우리나라에서 위식도역류질환의 유병률. 대한내과학회지 58:126-128, 2000
- 2) 정성애, 정훈용, 김기락, 민영일. 1990년대 한국 성인에서 역류성식도염의 유병률 변화. 대한소화관운동학회지 7:161-167, 2001
- 3) Goh KL, Chang CS, Fock KM, et al. Gastroesophageal reflux disease in Asia. J Gastroenterol Hepatol 15:230-238, 2000
- 4) Wong WM, Lai CK, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum, and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in Chinese population: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 18:595-604, 2003
- 5) Wong WM, Lam SK, Hui WM, et al. Long-term prospective follow-up of endoscopic esophagitis in southern Chinese-prevalence and spectrum of disease. Aliment Pharmacol Ther 16:2037-2042, 2002
- 6) 김영선, 이상우, 김진용등. Cytokeratin 면역반응을 이용한 Barrett식도 진단의 유용성. Korean J Gastroenterol 40:294-300, 2002
- 7) Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management the Genval Workshop Report. Gut 44(Suppl 2):S1-S16, 1998
- 8) DeVault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 100:190-200, 2005
- 9) Euler AR, Murdock RH, Wilson TH et al. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. Am J Gastroenterol 88:520-524, 1993
- 10) Havelund T, Lind T, Biklund I, et al. Quality of life in patients with heartburn but without effectiveness of treatment with omeprazole. Am J Gastroenterol 94:1782-1799, 1999
- 11) Sandmark S, Carlsson R, Fausa O, et al. Omeprazole and ranitidine in the short-term treatment of ulcerative reflux oesophagitis Scand J Gastroenterol 23:625-632, 1988