

RESEARCH UPDATE

양성자펌프억제제에 부적절한 반응을 보이는 위식도 역류 질환에서 향후 치료의 가이드를 위한 장시간 보행성 역류 검사의 활용

조영신

순천향대학교 부속 천안병원 내과

Utilization of Long-term Ambulatory Reflux Monitoring as a Guide for Future Treatment in Gastroesophageal Reflux Disease with Inappropriate Response to Proton Pump Inhibitors

Young Sin Cho

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Article: Ambulatory Reflux Monitoring Guides Proton Pump Inhibitor Discontinuation in Patients with Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Clinical Trial (*Gastroenterology* 2021;160:174-182.e1)

요약: 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 식도로 역류된 위의 내용물로 인해 불편한 증상이나 합병증이 유발되는 상태로 정의되며 가슴 쓰림이나 역류 증상이 전형적인 증상으로 알려져 있다.¹ 임상적으로 GERD가 의심되는 경우, 경험적으로 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 투여하고, 증상 호전 정도를 확인하여 진단하는 PPI 검사는 일반적으로 시행하는 방법이다.² 하지만 10-40%의 가슴 쓰림이나 역류 증상은 PPI 사용에도, 충분한 증상 완화를 보이지 않는다.³ 그럼에도 불구하고 PPI 검사에 효과가 없는 경우에서, 언제 그리고 어떤 경우에서 PPI를 중단할 것인지에 대한 명확한 가이드라인은 존재하지 않는다. Yadlapati 등⁴은 PPI에 대한 증상 완화가 부적절한 경우에서, 보행성 역류 검사를 장시간(96시간) 시행하여, 약제 중단에 대한 예측 모델을 제시하고자 하였다. 저자들은 2017년부터 2020년까지 2곳의 대학병원에서 최소 8주 이상의 PPI 치료에도 전형적인 증상이 남아있는 GERD 환자를 모집하였다. 모집된 환자는 3주간 PPI 처방을 중단하고, 마지막 주에 96시간 무선 보행성 식도산도

검사를 시행하였다. 이후에는 2주간 경과를 관찰하며, 역류 증상에는 제산제를 사용하고, 증상 조절이 안되는 경우에만 PPI를 사용하도록 하였다. 이 연구의 일차평가변수는, 96시간 무선 보행성 식도산도 검사 후, 2주간 경과 관찰 중에 PPI의 재사용 여부이다. 그 외의 증상 평가는 Reflux Symptom Questionnaire electronic Diary (RESQ-eD) 점수를 이용하였다. 이 연구에서 총 142명이 선별되었으며 최종 100명의 환자가 연구를 완료하였다. 백 명 중에 총 34명이 지속적으로 약제 사용을 중단하였으며(중단군), 66명은 증상으로 PPI를 다시 사용하였다(재개군). 역류 검사와 관련하여 산 노출 시간(acid exposure time)은 PPI 재개군이 6.6%로 중단군의 4.3%에 비해 유의하게 높은 결과를 보여주었다. 이 연구에서 PPI 중단을 예측하는 중요한 변수는 산 노출 시간이 4%를 초과하는 일수였으며, 산 노출 시간이 4%를 초과하는 날이 없는 경우, 4일 모두 4%를 초과하는 경우에 비해 약물 중단 위험도가 10배 높았다(OR 10.0; 95% CI 2.70-43.32; p<0.01). 저자들은 2일 이상의 산 노출 시간이 4%를 초과하는 경우를 객관적인 GERD

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 조영신, 31151, 천안시 동남구 순천향6길 31, 순천향대학교 부속 천안병원 내과

Correspondence to: Young Sin Cho, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea. Tel: +82-41-570-3741, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: ys-jo98@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7090-2921>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

로 새로 정의하였을 때, 민감도 79%, 특이도 59%, 향후 PPI 재개에 대한 예후 측정인자로 제시하였다(OR 5.31; 95% CI 2.19-13.44; $p < 0.001$). RESQ-eD를 이용한 증상 평가에서는 연구 기간 중 평균 점수는 19.8% 감소하였다. RESQ-eD의 감소는 PPI 중단군에서 -43.7%로 PPI 재개군의 -5.3%에 비해 의미 있는 차이를 보였다.

해설: 위식도 역류 증상이 있는 경우에서 PPI 치료에 반응이 없는 경우는 임상에서 흔히 경험하게 되며 부적절한 PPI의 사용, 정확한 진단 지연 및 의료 비용 측면에서 상당한 의료 부담을 유발하게 된다. 보행성 식도 역류 검사는 약제에 반응이 없는 경우, 비정형 증상 또는 항역류 수술을 고려하는 경우에서 GERD의 객관적인 진단을 보여준다.⁵ 미국소화기학회 가이드라인에서는 PPI에 반응을 보이지 않는 GERD에서 식도 역류 검사를 추천하고 있지만 낮은 권고 수준 및 전문가의 의견을 기반으로 하며 실제 임상 현장에서는 권고사항과 다르게 행해지고 있다.⁶ 식도 역류 검사에서 확인되는 여러 가지 지표 중 산 노출 시간이 가장 간단하면서도 병적인 산 역류와 정상을 구분할 수 있는 재현성이 좋은 지표로 간주된다. GERD의 리옹 합의(Lyon consensus)에서는 산 노출 시간이 4% 미만이면 생리적인 범주로, 6%를 초과하는 경우 병적인 범위로 판단하였으며 만약 4%에서 6% 사이라면 경계선상의 범위로 판단하여 추가적으로 다른 임상적인 지표들을 진단에 활용해야 한다고 권고하고 있다.⁷ 저자들은 부적절한 PPI 반응을 보이는 경우에서 장시간의 보행성 식도산도 검사를 통해 향후 치료 반응을 예측하고자 하였으며 예후와 관련하여 역류 지표를 제시하고자 하였다. 이 연구에서 산 노출 시간이 4%를 초과하는 일수가 0일인 경우 4일 모두 양성인 경우에 비해 PPI를 중단할 확률이 10배 더 높았다. 전체적으로 2일 이상의 산 노출 시간이 4%를 초과하는 경우 PPI 재개를 가장 잘 예측하였다. 이러한 결과를 바탕으로 이 연구에서는 전형적인 역류 증상에서 PPI의 반응이 부적절한 경우 장시간의 무선 역류 모니터링을 이용한 치료의 패러다임을 제시하였다. 4일 동안 정상적인 산에 노출된 경우는 대부분 증상의 악화없이 PPI 치료를 중단할 수 있다. 이 경우 PPI를 중단하는 것이 적절한 것으로 환자에게 안심시키고 증상을 유발하는 다른 원인을 찾도록 권고하고 있다. 반면, 비정상적인 산 노출이 2일 이상인 경우는 대부분 지속적인 PPI 치료가 고려되며 필요한 경우 약제를 증량한다. 만약 이러한 대상에서 약제를 끊는 경우 미

관성 식도염에 의한 합병증의 위험을 충분히 설명해야 한다. 그 외에 비정상적인 산 노출이 1일인 경우에는 생활습관 교정을 권고하고 PPI를 끊을 수 없다면 저용량 또는 필요 시 복용하는 것을 제시하고 있다. 하지만 이 연구의 대상군은 GERD의 전형적인 증상만으로 제한하였기 때문에 식도 외 증상에서는 추가적인 연구가 필요하다. 또한 카테터 기반 임피던스 역류 검사와 달리 무선 식도산도 검사는 약산성 또는 비산성 역류를 확인이 되지 않으므로 진단에 제한이 있으며 카테터 기반의 유선 검사에 비해 높은 가격 및 초기 캡슐 분리 등의 단점이 임상적 활용에 제한을 준다.⁸ 하지만 이 연구는 PPI에 부적절한 반응을 보이는 GERD에서 식도 역류 검사의 필요성에 대한 객관적인 증거를 제시하고 있다. 따라서 식도 역류 검사를 통한 맞춤형 치료는 불필요한 PPI 사용을 억제하고 환자의 증상을 효율적으로 조절할 수 있겠다.

REFERENCES

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1943.
2. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714-721.
3. Shi Y, Tan N, Zhang N, et al. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: a study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:674-679.
4. Yadlapati R, Masihi M, Gyawali CP, et al. Ambulatory reflux monitoring guides proton pump inhibitor discontinuation in patients with gastroesophageal reflux symptoms: a clinical trial. *Gastroenterology* 2021;160:174-182.e1.
5. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:1-15.
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-329.
7. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351-1362.
8. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.