



## 위식도역류질환의 약물 치료

성인경  
(건국대학교병원 소화기내과 교수)

위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환이다.<sup>1</sup> 가슴쓰림이나 신물이 넘어 오는 증상은 위식도역류질환의 특이적인 증상이다. 위식도 역류로 인한 합병증에는 식도염으로 인한 합병증 혹은 역류에서 기인된 천식, 흡인성 폐렴과 후두염을 포함한다. 위식도역류질환으로 인한 불편감의 개선과 합병증의 예방을 위하여 가장 효과적인 약제는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)로, 이는 매우 강력한 위산 분비 억제제로 역류성식도염의 치료는 획기적인 전기가 마련되었다.

그러나 위식도역류질환 환자의 상당수는 PPI를 복용하여도 증상의 호전이 없는데, 이를 불응성(난치성)위식도역류질환(refractory GERD)이라 한다. 본란에서는 위식도역류질환의 약물치료가 있어서 양성자펌프 억제제의 역할과 최근 개발되어 출시되기 시작한 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제(P-CAP: Potassium-Competitive Acid

Blockers)를 중심으로 기술하고자 한다

### 1. 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)

#### 1) proton pump inhibitor의 발달과 약리 작용 기전

위산이 위, 십이지장과 식도질환의 병태생리에 직접적인 연관이 있다는 것이 밝혀지고, 위산 분비를 적절히 억제해 조기에 증상을 없애고 질환을 치유하며 합병증을 예방하게 되었다. 위산 분비 억제제는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제와 항콜린제 등이 개발되었으나 무엇보다도 획기적인 것은 proton pump inhibitor(PPI)의 개발이다. PPI는 1979년 스위덴에서 최초로 개발되어 1988년 사상 처음으로 오메프라졸이 항궤양약으로 발매되었다.<sup>2</sup>

위산 분비는 미주신경 말단에서 분비되는 아세틸콜린, 유문선의 G 세포로부터 분비되는 가스트린, 위저선의 enterochromaffin-like(ECL)세포로부터

터 분비되는 히스타민에 의해 유도된다. 각각의 수용체 결합물질은 혈류를 통해 벽세포의 막 표면에 존재하는 무스카린 M3, 가스트린, 히스타민2 (H2)수용체로 운반되어 결합 후 세포 내 전달물질을 매개로 산분비를 유도한다. 무스카린 M3와 가스트린 수용체의 경우 칼슘이온을 매개로, H2 수용체는 G 단백을 매개로 세포 내 AMP를 생성 촉진하는 프로테인키나제에 의해 ATP의 탈이온화를 일으킨다. 이렇게 해서 소세포체막 표면의 양성자펌프가 활성화되어 수소이온이 벽세포의 분비세관에서 위 소와내로 방출되어 산도를 상승시킨다. PPI는 벽세포 표면에 존재하는 3종류의 수용체(무스카린, 가스트린, 히스타민)자극으로 활성화된 양성자펌프에 공유 결합하여 효소 활성을 불활성화함으로써 수소이온의 방출을 저지한다. 경구 섭취된 PPI는 장에서 흡수되어 혈류에 의해 위저선 점막에 존재하는 벽세포에 도달해 분비세관 내에서 위산의 작용으로 활성화되는 양성자펌프, 소위 H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase의 cystein 잔기에 결합하여 효소를 억제함으로써 효과적으로 산분비를 억제한다.<sup>2</sup> PPI는 주로 간의 약물대사 효소인 cytochrome p450으로 대사가 되는데 이 효소는 여러 개의 아형을 가지고 있다. 그중 PPI 대사에 깊이 관여하는 것은 CYP2C19와 CYP3A4이다. CYP2C19은 DNA 배열에서 axon 4와 5에 유전자 변이가 일어나 유전자 다형성이 존재한다. Axon의 변이가 없는 것은 homo EM(extensive metabolizer), 4 또는 5 중 한 곳에 변이가 생긴 것은 hetero EM, 양쪽 다 변이가 생긴 것은 PM(poor metabolizer)으로 구분한다.<sup>2</sup>

## 2) 역류성식도질환의 초치료 방법

양성자펌프억제제는 미란성 및 비미란성 위식도

역류질환 치료에 가장 효과적인 약물이다.<sup>1</sup> 또한 초치료로 양성자펌프억제제를 사용하는 것이 가장 비용 효과면에서 경제적이다.<sup>3</sup>

양성자펌프억제제는 히스타민수용체길항제보다 우수한 효과가 입증되었고, 위약에 비하여 월등히 효과적이다. 메타분석 결과 위약 대비 양성자펌프억제제 치료 후 가슴쓰림이 지속될 상대적 위험도(relative risk, RR)는 0.37(95% 신뢰구간0.32-0.44)로 히스타민수용체길항제(RR 0.77, 95% 신뢰구간0.60-0.99) 또는 위장운동촉진제(RR 0.86, 95% 신뢰구간0.73-1.01)에 비해 효과적이다.<sup>1,4</sup> 비미란성 역류질환에서 양성자펌프억제제는 미란성 역류질환보다 증상 호전 효과가 낮다. 비미란성 역류질환에서 위약 대비 가슴쓰림에 대한 양성자펌프억제제의 효과는 치료 후 증상이 지속될 상대적 위험도가 0.66(95% 신뢰구간 0.55-0.80)으로, 히스타민수용체길항제(RR 0.84, 95% 신뢰구간 0.74-0.95)와 위장운동촉진제에 비해 각각 효과적이다.<sup>1,4</sup>

현재 사용 가능한 양성자펌프억제제의 종류에 따라 증상호전에 미치는 영향의 차이는 크지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup>

임상지침에서 양성자펌프억제제 표준용량은 omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprazole 40 mg을 지칭한다.<sup>1</sup>

역류성식도염 환자에서 1일 1회 표준용량의 양성자펌프억제제를 8주일간 치료하면 평균 85-96%의 치유율을 보인다.<sup>1,6</sup>

표준용량양성자펌프억제제 8주 치료효과를 식도염의 중증도에 따라 분류하면, 경미한 식도염에서 6.7~8.4%가 실패하고 심한 식도염에서 11.3~14.7%가 실패한다.<sup>1,6</sup> 따라서 심한 식도염

환자에서는 표준용량양성자펌프억제제 치료가 8 주 이상 필요할 수 있다.

### 3) 양성자펌프억제제 초치료 후에 재발 방지

역류성식도염과 비미란성 역류질환은 약물치료 중단 후 많은 환자에서 재발된다.<sup>7</sup> 따라서 양성자펌프억제제 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프 억제제 유지요법이 권장된다.<sup>1</sup> 재발을 억제하는 방법으로 양성자펌프억제제의 유지요법은 히스타민 수용체길항제, 위장운동촉진제 등에 비하여 우월하다.<sup>1,8</sup> 양성자펌프억제제 유지요법을 고려할 경우, 재발을 억제할 수 있는 최소량까지 감량하는 것이 추천된다. 이는 장기간의 양성자펌프억제제 치료로 인한 부작용을 감소시키기 위함이다.<sup>1</sup>

양성자펌프억제제 유지요법의 방법 중 하나인 필요시 투여법은 양성자펌프억제제를 복용하는 환자가 스스로 자신의 증상에 따라 투약간격을 조절하는 방법으로 주로 경증의 역류성식도염이나 비미란성 역류질환 환자에서 유용하다.<sup>1,9</sup> 필요시 투여법은 특히 비미란성 역류질환 환자에서 위약에 비하여 장기적 증상 조절에 우월하고 비용-효과적이었다.<sup>1, 10</sup> 그러나, 역류성식도염의 치유 후 유지요법으로 필요시 투여법과 매일 투여법을 비교하였을 때, 매일 투여법이 식도염의 재발예방과 가슴쓰림의 증상 억제에 보다 효과적이었다.<sup>1,11</sup>

### 4) 양성자펌프억제제 표준용량 하루 한 번의 초치료에 반응이 없는 경우

하루 한번 표준용량의 양성자펌프억제제에 부적절한 반응을 보인 환자에서 양성자펌프억제제의 표준용량을 아침, 저녁 식전 1일 2회 투여하는 방식을 권유한다.<sup>1,12</sup> 공복에 양성자펌프억제제를 복

용한 후 식사를 해야 흡수된 약물이 제대로 활성화되어 위산분비 억제 효과가 극대화 될 수 있으므로, 식전에 약물을 정확하게 복용한 후 식사를 제대로 하고 있는 지 확인한다. 약물의 대사과정에 관여하는 미토콘드리아의 cytochrome P450 (CYP) 2C19 subunit 유전자의 다형성변이 (polymorphism)상태가 wild/wild 타입 (homozygous extensive metabolizer)일 경우 흡수된 약제가 간에서 대부분 대사되어 충분한 약효가 나타나지 않을 수 있어 유전자 다형성변이로 인하여 효과가 없을 경우 CYP 2C19에 의해 대사되지 않는 약물로 종류를 바꾸는 것이 도움이 될 수 있다.<sup>13</sup>

## 2. 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제 (P-CAP: Potassium-Competitive Acid Blockers)

### 1) Potassium-competitive acid blocker의 발달과 약리 기전

1980년대 초에 셰링-플라우(Shering-Plough)에 의해 imidazopyridine 화합물인 SCH28080이 개발되었다. SCH28080은 H+K+-ATPase의 K+결합부위에 높은 친화력을 보여 K+과 경쟁적으로 결합하여 위산분비를 억제하는 것으로 나타났다.<sup>17</sup> 그러나 반복적인 투여 시 간독성이 나타나 상용화되지는 못했고, 그 이후 다양한 유도체들이 개발되었으나 임상적으로 사용되고 있는 화합물은 pyrimidine 유도체인revaprazan(Yuhan Co., Seoul, Korea)과 pyrrole 유도체인vonoprazan(Takeda Pharmaceutical Company, Osaka, Japna)이 있었으며 최근 국내에서 tegoprazan(CJHealthCare, Seoul, Korea)이

개발되어 출시되었다. 이러한 화합물들은 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase에 K<sup>+</sup>결합과 경쟁적으로 작용하여 위산분비를 억제하기 때문에 PCAB 혹은 acid pump antagonist로 명명되었다.<sup>14</sup>

칼륨 경쟁적 위산분비억제제가 위 벽세포내산성의 분비 소관(secretory canaliculi)으로 들어가자마자 대부분 양성자화(protonation)된다. 양성자화된 화합물은 비이온화합물보다 막투과성이 떨어지기 때문에 양성자화된 약물은 분비 소관에 PPI보다 더 높은 농도로 축적이 되고 K<sup>+</sup>과 경쟁적으로 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase와 결합하여 위산분비를 강력하게 억제한다.<sup>14,15</sup> 또한 약물이 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase로부터 더 천천히 분리되기 때문에 더 효과적으로 오랫동안 작용을 한다.

## 2) 위식도역류질환 치료에서 potassium-competitive acid blocker의 역할

국내에서 개발된 신규 P-CAB 제제인 테고프라잔은 위산에 의한 활성화가 필요 없기 때문에 식사와 관계 없이 하루 중 어느 때고 복용할 수 있다. 국내의 임상연구에서 초회 투여 1시간 이내에 위내 산도가 pH 4.0 이상에 도달하는 것으로 확인됐다. 투여 첫날부터 최대 위산분비억제 효과를 나타내기도 한다. 반감기가 길어 지속적인 치료가 가능한 것도 특징이다. 이로 인해 야간의 위산분비도 억제하여 하루 한알 복용만으로 야간통증의 조절까지 기대할 수 있게 됐다.

### ■ 참고문헌

1. Hye-Kyung Jung, Su Jin Hong, Yunju Jo et al. Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease. Korean J Gastroenterol. 2012 Oct;60(4):195-218.

미란성 역류성식도염 환자들을 대상으로 한 연구에서는 테고프라잔 50mg으로 4, 8주 치료결과, 내시경 소견 상 점막결손의 치료율에서 PPI 제제인 에스오메프라졸과의 비열등성을 입증하였다. 특히 중등도·중증의 미란성역류성식도염 환자에 대한 하위분석에서 4주 치료결과 테고프라잔군의 치료율이 에스오메프라졸 대비 높았다는 것이다. 비미란성 역류성 식도질환환자를 대상으로 한 임상연구에서, 테고프라잔 50mg 4주 치료결과 위약 대비 가슴쓰림·위산역류 증상에서 모두 유의하게 우수한 개선효과를 보였다. 기존의 위산분비억제제 치료 시 우려되는 부분은 pH 증가에 따른 가스트린 분비의 상승이다.

PPI나 다른 P-CAB 제제에서는 위산분비 억제에 따른 가스트린 분비증가가 관찰된다. 반면 테고프라잔 임상연구에서는 치료에 동반되는 가스트린 증가가 나타나지 않았다.

또한 간기능 이상도 관찰되지 않아 최초 안정성은 확보되었다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 안정성의 데이터가 확보될 것으로 기대된다.

현재까지의 임상 연구결과를 토대로 중증의 미란성식도염의 환자에서는 칼륨 경쟁적 위산분비억제제로 초치료 약제를 선택하는 것이 가능할 것으로 판단된다. 또한 경증의 미란성식도염 환자나 비미란성역류성 식도질환환자에서도 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제를 초치료 약제로 선택해도 무방할 것으로 여겨진다.

2. Seol SY. Mechanism of Actions and Clinical Applications of Proton Pump Inhibitors. *Korean J Gastroenterol*. 2006;48:4-8.
3. Dent J, Brun J, Fendrick A, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(Suppl 2):S1-S16.
4. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002095
5. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF; American Gastroenterological Association Institute; Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413, 413 e1-5.
6. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al.; Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-665.
7. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-912.
8. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003245.
9. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, et al.; COMMAND Study Group. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:657-665.
10. Scholten T, Dekkers CP, Schutze K, Kurner T, Bohuschke M, Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion* 2005;72:76-85.
11. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.
12. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.e5.
13. Jung HY. Pharmacological treatment for reflux esophagitis. *J Korean Med Assoc* 2011 January; 54(1): 88-91
14. Park JK. Role of Potassium-Competitive Acid Blockers in *Helicobacter pylori* Eradication. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:20-25.
15. Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanaminemofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335:231-238.