

경도-중등도의 역류성 식도염에서 저용량 오메프라졸과 표준 용량 라니티딘의 치료 효과

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 병리학교실*

김재우 · 김현수 · 이동기 · 석기태 · 김정민 · 백순구 · 권상욱 · 조미연*

Therapeutic Effect of Low-Dose Omeprazole vs. Standard-Dose Ranitidine in Mild to Moderate Reflux Esophagitis

Jae Woo Kim, M.D., Hyun Soo Kim, M.D., Dong Ki Lee, M.D., Ki Tae Suk, M.D., Jung Min Kim, M.D., Soon Koo Baik, M.D., Sang Ok Kwon, M.D., and Mee Youn Cho, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background/Aims: Proton pump inhibitors (PPI) and H₂-receptor antagonists (H₂RA) are commonly prescribed for the treatment of mild to moderate reflux esophagitis (MMRE). There remains great controversy in their usefulness as the first choice and the appropriateness. We prospectively compared the efficacy and safety of the 8-week low-dose PPI vs. standard-dose H₂RA in MMRE. **Methods:** One hundred patients with MMRE were randomized to receive either low-dose of omeprazole (L-OMP: 10 mg, *q.d.*) or standard-dose of ranitidine (S-H2RA: 150 mg, *b.i.d.*) for 8 weeks. The *H. pylori* status using rapid urease test, histological examination and culture, reflux esophagitis (RE) grading, gastrointestinal symptoms using 4-point scale, adverse event and the standard laboratory examination were assessed at baseline and 8-week end point of therapy. **Results:** Improvement rate of RE [intention to treat (n=82)/per protocol (n=72)] were shown in 69.1%/63.9% for L-OMP and 65.0%/63.9% for S-H2RA group (p=0.697, p=1.000). Complete healing rates of RE were 54.7%/50.0% for L-OMP and 42.5%/41.7% for S-H2RA. No significant difference in healing rate, the rapidity of symptom resolution, adverse events, and laboratory monitoring was found between the two groups. **Conclusions:** The low-dose omeprazole therapy produced similar healing rates and safety in the treatment of MMRE. In addition, L-OMP is advantageous in its once-a-day dosing and might be an alternative to S-H2RA, especially in Korean patients with MMRE. (**Korean J Gastroenterol 2004;43:153-159**)

Key Words: Omeprazole; H₂ receptor antagonist; Efficacy; Reflux esophagitis

서 론

역류성 식도염은 위 내용물(주로 산과 펩신)이 식도로 역류하여 속쓰림과 상복부 통증 등 다양한 임상 증상과 점막의 변화를 가져오는 질환으로, 산에 노출되는 시간이 길수록 심한 병변을 보이며 만성적인 경과를 밟는다. 전형적

인 역류성 식도염에서는 식도의 과다한 산과 펩신의 노출이 주된 원인인 반면에 비미란성 역류 질환의 경우에는 산과 펩신에 대한 노출 정도는 정상범위이나 식도의 감각이 산과 펩신에 비정상적으로 과민해져 발생하는 것으로 알려져 있다.¹ 서양의 경우 5% 이상의 유병률을 보이는 비교적 흔한 질환 중의 하나로, 약 복용을 중단하였을 경우 1년 이

접수: 2003년 10월 28일, 승인: 2004년 2월 24일
연락처: 김현수, 220-701, 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주의과대학 내과학교실
Tel: (033) 741-1229, Fax: (033) 745-6782
E-mail: hskim@wonju.yonsei.ac.kr

*본 연구는 (주) 종근당의 임상 연구비 지원에 의하여 이루어짐

Correspondence to: Hyun Soo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine
162 Ilsan-dong, Wonju-si, Gangwon-do 220-701, Korea
Tel: +82-33-741-1229, Fax: +82-33-745-6782
E-mail: hskim@wonju.yonsei.ac.kr

내에 50~80%가 재발해^{2,3} 약물의 초치료가 매우 중요하다. 이러한 역류성 식도염의 초치료로서 과거에 산 분비 억제제인 H2RA-수용체 길항제가 사용되었으나, 심한 식도염의 경우에는 치료 효과가 만족스럽지 못하고 재발의 빈도가 높아 강한 산 분비 억제 작용을 갖는 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor: PPI)가 비용-효과면에서 우수성이 입증되어 널리 사용되고 있다.^{4,7} 특히 LA 분류 C,D와 같은 중등도 이상의 심한 식도염이 있는 경우 식도염의 재발 방지나 식도협착과 같은 합병증의 억제 목적으로 PPI 제제가 일차 치료 약으로서 인정되고 있다.⁸⁻¹⁰ 그러나 내시경 소견에서 미란성 병변이 없는 식도염의 범주에 속하거나 LA 분류 A, B와 같은 경한 식도염을 보인 경우 일차 치료로서 PPI 제제의 용량을 어떻게 시작할 것인지에 대하여는 논란이 있다. 더구나 국내에서 PPI 제제는 H2RA-수용체 길항제에 비해 고가이며 보험 적용에 제한이 있어 실제 처방하기가 쉽지 않은 실정이며 우리나라 역류성 식도염 환자의 대다수는 경도의 식도염이어서 반드시 초치료로서 표준용량의 PPI 처방이 필요한지는 불명확하다. 최근 국내에 시판되기 시작한 저용량 오메프라졸(10 mg)은 표준용량의 H2RA-수용체 길항제에 비해 비용이 저렴하고 1일 1회 용법으로 복용하기가 간편하다는 이점이 있다. 따라서 본 연구는 우리나라에서 증가하고 있는 경도-중등도의 역류성 식도염 환자를 대상으로 10 mg 오메프라졸 1회 요법과 150 mg 라니티딘 2회 요법의 치료 효과를 비교하고자 무작위 전향적 연구를 시행하였다. 또한 두 치료군에서 환자 순응도와 약물 부작용, 그리고 생화학 검사를 조사하여 두 약제의 안전성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2002년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에서 상부위장관내시경검사를 통하여 식도의 미란성 변화를 보이는 전형적인 역류성 식도염 환자 중에서 육안적으로 주위 정상 점막과 구분되는 경계가 분명한 발적이나 함몰을 동반한 미란성 병변이 관찰되어 Los Angeles 분류 A, B군에 해당하는 경도-중등도 역류성 식도염 환자 100명을 대상으로 무작위 전향적 비교 연구를 시행하였다. 연구 시작 4주 이내에 최소한 연속 5일 이상 H2-수용체 길항제, 프로스타글란딘 제제, 항균제 및 PPI 제제, 베타 차단제 및 칼슘 차단제를 복용하였거나 비스테로이드성 항염소염진통제나 아스피린, 고용량의 스테로이드 및 항응고제를 복용한 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 위 절제술이나 간 질환 및 신 질환의 과거력이나 위조직검사

에 비적응증이 되는 혈액 질환 환자와 페니실린 알레르기의 과거력을 가진 환자는 제외하였다. 본 연구는 Helsinki 선언의 임상 연구 권고 사항을 준수하였으며 연구에 참여한 모든 환자에게 임상 연구 내용을 설명 후 참여 동의서(informed consent)를 받아 본원 윤리위원회의 규정에 따라 시행하였다.

2. 방법

대상 환자를 무작위로 저용량 오메프라졸 투여군(L-OMP군: n=50)과 표준 용량 라니티딘 투여군(S-H2RA군: n=50)으로 분류하였으며 L-OMP군에는 저용량 오메프라졸(10 mg, q.d., 종근당 오엠포정)을 8주간 처방하였으며 S-H2RA군에는 표준 용량의 라니티딘(150 mg, b.i.d., 글락소스미스클라인 잔탁정)을 8주간 원내 약국에서 처방하였다. 본 연구에서 의사는 처방 약을 알 수 없었으나 환자는 양군에서 복용 방법의 차이가 있어 일중맹검법으로 연구를 진행하였다. 약물복용 방법에 따라 약물요법은 상부위장관 내시경검사 후 10일 이내에 시작하였으며 각각 4주와 8주간의 치료 후 증상에 대한 설문지와 남은 약을 수거하여 증상의 개선도와 환자 순응도를 평가하였고 8주 치료 종료 후에는 내시경검사로 식도염의 치유 효과를 평가하였다. 치료 전후 식도염 정도의 판정은 Los Angeles 분류에 근거하여 식도 미란성 병변의 길이를 생검점자(7 mm)를 참고로 측정하여 사진을 찍어 보관하였으며 관찰자간의 차이를 줄이기 위하여 내시경을 시행한 두 명의 의사가 합의하여 최종 판정하였다. 또한 치료 전후 상부위장관내시경검사서 전정부와 체부의 상부에서 각각 조직을 얻어 각각 CLO 검사, 조직검사(한 절편은 H&E 염색, 다른 절편은 Warthin-Starry 염색) 및 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 배양검사를 시행하였다. 치료 전후 CLO 검사에서 양성이고 내시경조직검사나 *H. pylori* 배양검사 중 최소한 한 군데에서 양성으로 나온 경우를 *H. pylori* 양성으로 판단하였다. 추적 내시경검사서 미란성 병변이 완전히 소실되어 점막의 단절이 없는 상태를 완전 치유, LA 분류에서 B군이 A군으로 개선된 경우를 개선으로 정의하였다. 또한 치료 후 LA 분류의 변화가 없는 경우는 불변, 오히려 심해진 경우는 악화로 정의하였고 완전 치유와 개선은 호전군으로 나머지 악화나 불변은 비호전군으로 구분하였다. 산 역류, 연하 곤란, 상복부 통증, 구토의 위장관 증상을 4단계(0; 무증상, 1; 경도, 2; 중등도 3; 중증)로 분류하여 환자에게 일기 형식으로 기록하게 하여 4주와 8주 치료 후에 두 차례 평가하였다. 이 외에도 신체검진 소견과 혈액검사, 혈청생화학검사 및 요검사를 치료 전후 두 차례 시행하여 약물의 부작용을 평가하였다. 환자의 순응도 평가는 반납한 약의 수를 약물 치료 4주와 8주째에 기록하여 두 값의 평균으로 계산하였다.

3. 통계 분석

통계값은 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계 처리는 χ^2 test나 Fisher's exact test 그리고 t-test를 이용하였다. 소화기 증상은 점수로 환산하여 치료 개시 후 증상 소실일을 평가하였고 log-rank test를 이용하여 증상 소실일에 대한 생존분석을 시행하였다. 8주간의 평가 자료를 기초로 동일 군 내에서 실험실 검사의 변화를 추적 비교하였으며(intra-group comparison) 양군간 실험실 검사의 측정치 변화량을 비교하였다(inter-group comparison). 모든 통계 분석은 SAS (ver.8.1) 통계 프로그램을 이용하여 양측 검정을 시행하였고, p값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자 및 역류성 식도염의 특성

전체 100예의 평균 연령은 53세(18~76세)이었으며 남녀 비는 2.7:1 (73:27)로 남자가 많았다. 양군에서 환자의 연령, 성별, 비만도, 과거 만성 병력이나 약물 복용력의 차이는 없었다. L-OMP군과 S-H2RA군에서 치료 전 내시경 결과 LA 분류 A/B군이 각각 66%/34%, 64%/36%로 역류성 식도염의 정도는 차이가 없었다. L-OMP군과 S-H2RA군에서 *H. pylori* 양성률은 각각 42%(21/50)와 31.3%(15/48)로 양군간의 차이는 없었다. 또한 연구 시작 당시 역류성 식도염 관련 증상점수와 실험실 검사는 양군 간의 차이가 없었다

(Table 1). 전체 참여 환자 100명 중 18명(18%)은 연구 진행 중 제외되었는데 이들 중 11명(L-OMP군 3명, S-H2RA군 8명)은 연구 진행 중에 증상일지의 미작성, 추적관찰 시기의 변경, 복용 후 약물 반환이 불명확한 경우 등의 연구 계획서 위반 이유로 탈락되었고 나머지 7명(L-OMP군 5명, S-H2RA군 2명)은 추적관찰에 실패하여 탈락하였으며 양군에서 중도 탈락률의 차이는 없었다. 따라서 82명(Intention to treat, ITT; L-OMP군 42명, S-H2RA군 40명)의 환자가 연구에 최종 참여하였고 연구 완료 후 protocol에 부합되지 않는 환자 10명을 제외한 72명의 환자(Per protocol, PP; L-OMP군 36명, S-H2RA군 36명)를 대상으로 연구 결과를 분석하였다.

2. 역류성 식도염의 치료 효과 비교

8주간의 치료 후 역류성 식도염이 완전 치유되거나 개선된 호전율[ITT (n=82)/PP (n=72)]은 L-OMP군에서 69.1%/63.9%이었고 S-H2RA군에서는 65%/63.9%로 양군 간의 차이는 없었다(Table 2). 치료 후 호전군에서 식도염의 완전 치유율(ITT/PP)도 L-OMP군에서 54.7%/50%, S-H2RA군에서 42.5%/41.7%로 양군 간의 차이는 없었다(Table 2). 환자의 증상점수를 통해 평가한 증상 중에서 산 역류와 상복부 통증은 약물 치료 전과 8주 후에 양군 모두에서 현저한 증상 개선을 보였으며 양군 간의 비교에서 증상점수의 개선 정도 차이는 없었다(Table 3). 또한 log rank test를 이용한 가슴쓰림의 증상 소실일(중위수)은 L-OMP군에서 12일로 S-H2RA군의 13일보다 빠른 경향을 보였으나(Table 2) 증

Table 1. Baseline Demographic Characteristics of Patients

	L-OMP n=50 (%)	S-H2RA n=50 (%)	p-value
Mean age (years)*	53.5 ± 10.6	51.6 ± 14.4	0.440
Sex (M:F)	33 (66)/17 (34)	40 (80)/10 (20)	0.115
Endoscopic finding			0.840
LA class A	33 (66)	32 (64)	
B	17 (34)	18 (36)	
<i>H. pylori</i> infection			0.270
Positive	21 (42)	15 (31)	
Negative	29 (58)	33 (69)	
Symptom scores [†]			
Heartburn	0.8 ± 0.8	0.7 ± 0.8	0.805
Acid regurgitation	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.792
Dysphagia	0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.2	0.099
Epigastric pain	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.7	0.787
Vomiting	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.4	0.226

L-OMP, low-dose of omeprazole; S-H2RA, standard dose of ranitidine.

*Mean ± SD; [†]t-test for both groups; p-value < 0.05.

Table 2. Results of the Reflux Esophagitis Improvement

	L-OMP	S-H2RA	p-value
Improvement rate of RE			
ITT (n=82)	29/42 (69%)	27/40 (65%)	0.696
PP (n=72)	23/36 (64%)	23/36 (64%)	1.000
Complete healing rate of RE			
ITT (n=82)	23/42 (55%)	17/40 (43%)	0.618
PP (n=72)	18/36 (50%)	15/36 (42%)	0.719
Compliance	96.1 ± 7.4	97.7 ± 5.6	0.250*
Disappearance of symptom resolution (days)	12 (5, 37) [†]	13 (3, 25) [†]	0.977 [‡]
Adverse events			
Skin lesion	2/45 (4.4%)	0/43 (0.0%)	0.162 [§]
Elevation of liver enzyme	2/45 (4.4%)	0/43 (0.0%)	0.162 [§]
Dyspepsia	0/45 (0.0%)	1/43 (2.3%)	0.303 [§]
Hypotension	1/45 (2.2%)	0/43 (0.0%)	0.325 [§]
Pneumonia	0/45 (0.0%)	1/43 (2.3%)	0.303 [§]

L-OMP, low-dose of omeprazole; S-H2RA, standard dose of ranitidine, PP, per protocol; ITT, intention-to-treat; RE, reflux esophagitis.

*t-test for both group; [†]95% confidence interval; [‡]log-rank test (survival analysis) for symptom resolution days using Kaplan-Meier method; [§]Fisher's exact test for both groups.

Table 3. Treatment Effects on Symptom Scores between the Two Groups

Symptom scores	L-OMP		S-H2RA		p-value
	Before	After	Before	After	
Acid regurgitation	0.7 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.6 ± 0.7	0.0 ± 0.2	0.501
Dysphagia	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.088
Epigastric pain	1.1 ± 0.8	0.2 ± 0.4	1.1 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.594

L-OMP, low-dose of omeprazole; S-H2RA, standard dose of ranitidine.

Table 4. Improvement Rate of Reflux Esophagitis according to *H. pylori* Status

	L-OMP			S-H2RA		
	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -	p-value	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -	p-value
RE						
Improvement	7 (53.9%)	15 (68.2%)	0.480	9 (75.0%)	11 (55.0%)	0.452
No improvement	6 (46.1%)	7 (31.8%)		3 (25.0%)	9 (45.0%)	

L-OMP, low-dose of omeprazole; S-H2RA, standard dose of ranitidine, RE, reflux esophagitis.

상 소실일에 대한 생존분석 결과(log-rank test)의 차이는 없었다. *H. pylori* 감염 여부에 따른 역류성 식도염의 호전 여부는 양군 모두에서 차이가 없었다. *H. pylori* 양성인 환자에서 식도염의 치료 후 호전율은 L-OMP군에서 53.9%, S-H2RA군에서 75%로 S-H2RA군의 치료 효과가 높았던 반면 *H. pylori* 음성인 환자에서는 각각의 군에서 68.2%와 55%로 L-OMP군에서 치료 효과가 높은 경향을 보였으나

통계적 차이는 없었다(Table 4).

3. 약제의 안전성 비교

치료 개시 후 4주와 8주째에 신체 진찰과 약제 부작용 및 남은 약의 수를 평가하였고 치료 전과 치료 후 8주째에 혈액검사 및 혈청생화학검사와 요검사를 시행하였다. 반납한 약제 수를 기준으로 약물 치료 4주 및 8주 후에 평가한

환자 순응도는 양군에서 모두 95% 이상으로 우수하였으며 차이가 없었다(Table 2). 시험 약과 관련된 이상 반응은 L-OMP군에서 피부 발진 1명, 입술 부음 1명, 경도의 AST/ALT 상승 2명으로 총 4명에서 발생하였으며 피부 발진 환자 외에는 부작용이 경미하여 약물 복용을 지속하였다. S-H2RA군에서 시험 약 관련 이상 반응은 나타나지 않았으나 각각 약물 복용 5주와 7주 후 임상 시험 중에 폐렴과 소화불량증의 악화로 2명이 시험을 중단하였으나 두 환자 모두 4주 이상 약물 복용 후에 나타난 것으로 미루어 본 약물과 관련되지 않은 것으로 추정하였다. 반면 L-OMP군에서는 저혈압이 1명에서 나타나 시험을 중단하였다. 따라서 양 군에서 시험 약 관련 이상 반응이나 중대한 이상 반응의 발현율에는 차이가 없었다. 치료 전후의 실험실 검사 결과 양군 내에서 모두 치료 전후 혈액검사와 생화학 검사의 의미있는 변화는 없었다. 양군 간의 비교에서는 치료 전후에 L-OMP군에서 크레아티닌이 S-H2RA군에 비하여 낮았으나 각각 평균치가 0.9와 1.0으로 정상범주이고 각 군 내에서 치료 전후에 변화가 없어 임상적인 의의는 없었다.

고 찰

역류성 식도염의 가장 중요한 공격 인자는 위산이므로 H₂RA나 PPI 약제에 의한 위산 분비 억제제는 역류성 식도염의 가장 핵심적인 치료이다. H₂RA는 PPI 제제와 비교하여 상대적으로 작용 시간이 짧고 산 분비 억제 효과가 불완전한 단점이 있어 여러 임상 연구에서 역류성 식도염의 치유율이 낮다.¹¹⁻¹³ 국외 연구에서 중등도-중증 식도염 환자 7,635명을 대상으로 한 43개 연구의 메타분석 결과, 약제별 식도염의 평균 치유율은 PPI 제제 83.6%, H₂RA 제제 51.9%, 위약 28.2%로 PPI 제제가 가장 효과적이었다.¹¹ 또한 가슴쓰림의 증상 소실률도 PPI 제제 77.4%, H₂RA 제제 47.6%로 PPI 제제의 효과가 우수해 식도염의 치유 속도와 가슴쓰림의 증상 소실 속도에 있어서도 PPI 제제(평균 11.7%/주, 평균 11.5%/주)가 H₂RA 제제(5.9%/1주, 6.4%/1주)에 비하여 훨씬 우수하다.¹¹ 그러나 본 연구에서 사용한 표준 용량의 H₂RA 제제(라니티딘 150 mg, b.i.d.에 해당)의 식도염 치료효과는 위식도역류 질환에서 평균 60% (32~82%)의 증상 개선율과 50% (0~82%)의 식도염 치유율을 보여 국외의 결과와 다른 양상을 보였다.¹³ 그러나 이러한 차이는 서구의 연구에서 중증의 식도염이 다수를 차지하기 때문으로 생각된다. 따라서 국내 역류성 식도염 환자의 80% 이상이 LA 분류 A,B에 해당하기 때문에 경도-중등도의 환자를 대상으로 한 약물 치료의 가이드 라인을 제시하는 것이 필요하며^{14,15} 초치료 약물로서 H₂RA와 PPI 제제의 치료 효과를 뒷받침할 만한 국내 자료가 요구된다.

본 연구 결과 표준 용량 H₂RA 제제의 완전 치유율은 41.7%로 이전의 연구와 비슷하였으며 저용량 오메프라졸의 완전 치유율은 50%여서 표준 용량 H₂RA군의 42%에 비하여 높은 경향이었으나 통계적인 차이는 없었다. 하지만 서구에서 중등도 이상의 역류성 식도염 환자를 대상으로 H₂RA 제제와 PPI 제제의 12개월 간 유지 요법을 비교한 연구 결과 증상의 관해가 지속된 경우가 라니티딘군 45%, 10 mg 오메프라졸군 62%, 20 mg 오메프라졸군 72%로 저용량의 오메프라졸이 라니티딘 투여군보다 우수하였다¹⁶는 점을 고려하면 장기간의 유지 요법에서는 저용량 오메프라졸이 표준 용량의 H₂RA에 비하여 더 나은 효과를 보일 가능성이 높음을 시사한다. 증상의 완화에 있어서도 역류성 식도염의 비교적 특이적인 증상인 산 역류와 상복부 통증은 L-OMP군에서 투여 전/8주 투여 후 산 역류 증상지수가 양 군 모두 감소하였으며 상복부 통증도 L-OMP군과 S-H2RA군 모두 증상의 개선 효과가 뚜렷하였다. 가슴쓰림의 경우 증상 소실일의 생존분석에서 L-OMP군 12일, S-H2RA군 13일로 양군 간의 차이는 없었다. 본 연구에서 이러한 약제 투여 전후 식도내 산도의 변화를 정량적으로 확인하고자 양군의 일부 환자에서 24시간 보행성 식도내 산도검사를 시행하였다. 그러나 환자 순응도의 현저한 감소로 탈락률이 높아져 두 약물의 위산 분비 억제 효과에 따른 식도내 산도의 변화를 정확히 비교하기는 어려웠으나 치료 효과면에서 동등하다는 결론을 도출함에는 큰 문제가 없었다.

본 연구에서는 *H. pylori* 감염 여부에 따른 두 약물의 역류성 식도염의 치료 효과를 알아보려고 치료 전 *H. pylori* 감염 여부를 확인하였다. *H. pylori* 감염과 위식도역류 질환의 상관성에 대하여는 수년간 논란이 있어 왔다. 위식도역류 질환에 대한 *H. pylori* 감염의 방어 효과를 뒷받침하는 기전 중의 하나로 *H. pylori* 감염은 위체부에 만성염증을 유발하여 벽세포에 손상을 주며 결과적으로 위산 분비를 감소시켜 위식도 역류질환의 발생을 억제하거나 중증도를 감소시킨다¹⁷는 가설이다. 따라서 *H. pylori*를 제거하게 되면 벽세포들은 산 분비 기능을 회복하여 위식도 산 역류의 발생을 촉진한다는 것이다. 실제로 *H. pylori* 제거요법 후 역류성 식도염이 생긴 환자에서 위산 분비가 증가하기도 한다.¹⁸ 그러나 위식도 역류질환의 병태생리 기전에서 위산과 더불어 식도의 운동생리 등 복잡한 항역류 방어 기전도 질환 발생에 주된 역할을 하므로 역류성 식도염의 기왕력이 없는, 즉 항역류 기전이 정상적인 환자에서 *H. pylori* 감염이나 이의 제거에 따르는 위산 분비의 변화만으로 위식도역류 질환의 발생 위험도가 증가된다고 보기는 어렵다. 또한 위식도역류 질환 환자에서 PPI 제제를 장기간 투여하게 될 때 *H. pylori* 양성인 환자의 경우 위산 분비를

지속적으로 억제하여 위점막의 위축, 장상피화생 그리고 이형성 등으로의 진행을 유발시키고 궁극적으로는 위암 발생의 위험도를 증가시킬 수 있으므로¹⁹ *H. pylori* 감염 여부에 따르는 역류성 식도염의 치료 약제 선정도 매우 중요하다. 이와 관련되어 LA 분류 A,B에 해당하는 역류성 식도염 환자를 대상으로 한 H₂RA 제제(파모티딘)와 PPI 제제(오메프라졸)의 비교에서 *H. pylori* 양성 환자의 경우 식도염의 치유율이 각각 88.9%와 100%로 차이가 없었으나 *H. pylori* 음성 환자의 경우 파모티딘의 42.9%에 비하여 오메프라졸은 100%의 치유율을 보여 *H. pylori* 음성인 역류성 식도염 환자에서는 PPI 제제가 일차 치료제로 선택되어야 한다고 주장한 연구²⁰는 시사하는 바가 크다. 흥미롭게도 본 연구 결과 비록 통계적인 차이는 없었으나 *H. pylori* 양성군에서는 표준 용량의 라니티딘 치료 후 역류성 식도염의 호전율이 69.2%로 저용량 오메프라졸 치료 후의 57.1%보다 높았으며 *H. pylori* 음성군에서는 반대로 L-OMP군에서 식도염의 호전율이 높았다. 그러나 본 연구의 대상 환자가 많지 않고 통계적 차이가 없어 H₂RA 제제와 비교하여 PPI 제제가 *H. pylori* 음성군에서 식도염 치료 효과가 나을지²⁰에 대하여는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

약제 안전성과 관련된 투여 약물 관련 이상 반응이나 중대한 이상 반응은 양군에서 차이를 보이지 않았다. 8주 간의 약물 투여 후 혈액검사, 생화학검사에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰하기 어려웠고 환자의 순응도도 매우 우수하여 두 치료 약물 모두 경도-중등도의 역류성 식도염 환자에서 안전하였다.

결론적으로 본 연구에서는 경도-중등도 역류성 식도염의 초치료로서 표준 용량 H₂RA 제제와 비교한 저용량 PPI 제제는 치료 효과와 안전성 면에서 동등하였다. 아울러 저용량 PPI 제제는 표준 용량 H₂RA 제제에 비하여 1일 1회 간편하게 복용할 수 있는 장점이 있어 경도-중등도 역류성 식도염의 일차 치료 약물로 생각하였다.

요 약

목적: 역류성 식도염의 치료로서 PPI 제제는 비용 효과 면에서 우수성이 입증되어 널리 사용되고 있으나 국내에서 표준 용량의 PPI 제제는 보험 급여 문제로 실제 처방하기가 쉽지 않은 실정이다. 이에 저자들은 국내에서 경도-중등도의 역류성 식도염 환자를 대상으로 전향적 무작위 연구를 통하여 저용량 오메프라졸(10 mg) 1회 요법과 150 mg 라니티딘 2회 요법의 치료 효과와 안전성을 비교하였다. 대상 및 방법: 상부위장관내시경검사를 통하여 식도의 미란성 변화를 보이는 LA 분류 A, B군에 해당하는 경도-중등도 역류성 식도염 환자 100명을 대상으로 하였다. 이들 환

자를 무작위로 L-OMP군(n=50)과 S-H2RA군(n=50)으로 분류하였으며 L-OMP군에는 8주 간의 저용량 오메프라졸(10 mg, q.d.)을 처방하였으며 S-H2RA군에는 8주 간의 표준 용량 라니티딘(150 mg, b.i.d.)을 처방하였다. 치료 전, 치료 4주와 8주 후에 증상의 개선도와 환자 순응도를 평가하였고 8주 치료 종료 후에는 내시경검사로 식도염의 치유 효과를 평가하였다. 치료 시작 후 4주와 8주째에 위장관증상을 4단계(0; 무증상, 1; 경도, 2; 중등도, 3; 중증)로 분류하여 평가하였으며 실험실 검사와 약물 부작용을 평가하여 안전성을 비교하였다. 결과: 8주 치료 후 역류성 식도염에 대한 호전율[ITT군(82명)/ PP군(72명)]은 각각 L-OMP군 69%/ 64%, S-H2RA군 65%/ 64%로 양군 간의 차이는 없었다. 치료 후 식도염의 완전 치유율은 L-OMP군에서 55%로 S-H2RA군의 43%에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 식도염의 증상 소실률, 치료 전후 약물 부작용이나 실험실 검사에서도 양군 간의 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 결론: 경도-중등도의 역류성 식도염 환자에서 10 mg 오메프라졸 1회 요법은 표준 용량의 라니티딘 요법과 비교할 때 유효성과 안전성이 동등하고 복용이 간편하여 경도-중등도의 역류성 식도염 환자에서 일차 선택 약으로 추천될 수 있다.

색인단어: 오메프라졸, 라니티딘, 치료효과, 역류성 식도염

참고문헌

1. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982-1996.
2. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106-1110.
3. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis of maintenance proton pump inhibition. *Am J Med* 1997;102:78-88.
4. Kawano S, Murata H, Tsuji S, et al. Randomized comparative study of omeprazole and famotidine in reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:955-959.
5. Yun HR, Jung HY, Park HJ, Bae SC. Cost-effectiveness analysis of proton pump inhibitors and ranitidine in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Med* 2002;62:504-512.
6. Marks RD, Richter JE, Rizzo J, et al. Omeprazole versus H₂-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994;106:907-915.

7. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, et al. Omeprazole vs ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994;35:590-598.
8. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2):1S-16S.
9. Klinkenberg-knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-669.
10. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in prevention of recurrence of benign esophageal stricture. Restore Investigator Group. *Gastroenterology* 1994;107:1312-1318.
11. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-1810.
12. DeVault KR, Castell DO. Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994;69:867-876.
13. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1434-1442.
14. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-979.
15. Kim YS, Song CW, Kim YH, et al. Effects of ranitidine (300 mg) and omeprazole (10, 20 mg) on gastroesophageal reflux and intragastric pH in healthy subjects. *Korean J Gastrointest Motil* 2000;6:206-213.
16. Hallerback B, Unge P, Carling L, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. The Scandinavian Clinics for United Research Group. *Gastroenterology* 1994;107:1305-1311.
17. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Mening A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
18. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3468-3472.
19. Rhee PL. Association between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:179-182.
20. Soga T, Matsuura M, Kodama Y, et al. Is a proton pump inhibitor necessary for the treatment of lower-grade reflux esophagitis? *J Gastroenterol* 1999;34:435-440.