

경도-중등도의 역류성 식도염에서  
저용량 오메프라졸과 표준 용량 라니티딘의  
치료 후 하부 식도괄약근압과 식도 내 산도 변화와  
식도염의 치료효과

연세대학교 대학원

의 학 과

김 재 우

경도-중등도의 역류성 식도염에서  
저용량 오메프라졸과 표준 용량 라니티딘의  
치료 후 하부 식도괄약근압과 식도 내 산도 변화와  
식도염의 치료효과

지도 김 현 수 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 1월 10일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 재 우

# 김재우의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2004년 1월 10일

## 감사의 글

어느 글에선가 우리 모두는 알 속에서 껍질을 깨고 나오는 존재라고 했던 말이 생각납니다. 자신을 덮고 있는 껍질을 깨고 나와 새로운 자아를 창출하는 모습은 우리 모두가 이루어야 될 모습일 것이라고 생각합니다. 그러나, 논문을 마치면서 저는 또 하나의 껍질을 뒤집어쓰는 것은 아닐까 하는 생각을 가져보며 힘들게 알을 깨고 나온 본연의 모습을 잃지 않으려고 부단한 노력을 기울일 것입니다. 대학원 기간동안 새로운 경험을 해볼 수 있었음을 감사드리며 논문의 처음부터 끝까지 많은 지도를 해 주신 김현수 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 또한 소화기학 교실의 교수님들께도 감사를 같이 전합니다. 그리고 이 기간을 슬기롭게 헤쳐나갈 수 있게 옆에서 지켜봐 준 아내와 부모님에게도 감사를 드립니다.

저자 씀

# 차 례

표 차례 .....	1
국문 요약.....	2
제1장 서론.....	5
제2장 대상 및 방법.....	8
2.1. 대상.....	8
2.2. 방법.....	9
2.3. 통계분석.....	11
제3장 결과.....	13
3.1. 환자 및 역류성 식도염의 특성 .....	13
3.2. 양군에서 치료전후 식도내 산도 및 하부괄약근압의 변화.....	15
3.3. 역류성 식도염의 치료효과 비교.....	15
3.4. 약제의 안전성 비교.....	19
제4장 고찰.....	21

제5장 결론.....	29
참고 문헌.....	31
영문 요약.....	36

## 표 차례

Table 1. Baseline demographic and esophagitis characteristics of patients	14
Table 2. Treatment effects on intraesophageal 24-hour ambulatory pH monitoring and intraesophageal manometry between two groups	17
Table 3. Results of the reflux esophagitis improvement	18
Table 4. Treatment effects on symptom scores between two groups	19
Table 5. Improvement rate of reflux esophagitis according to <i>H. pylori</i> status	19

## 국문요약

### 경도-중등도의 역류성 식도염에서 저용량 오메프라졸과

### 표준 용량 라니티딘의 치료 후 하부 식도괄약근압과

### 식도 내 산도 변화와 식도염의 치료효과

역류성 식도염의 치료제로서 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor: PPI 제재)는 비용 효과면에서 우수성이 입증되어 널리 사용되고 있으나 국내 역류성 식도염 환자의 대부분을 차지하는 경도-중등도 식도염의 치료에 있어서는 기준이 불분명하고 저용량의 PPI 제재와 표준 용량의 히스타민 수용체 차단제의 식도염 치료 효과와 산 분비 억제효과에 의한 식도 내 산도 변화에 대하여는 연구가 없는 실정이다. 이에 저자들은 경도-중등도의 역류성 식도염 환자를 대상으로 전향적 무작위 연구를 통하여 저용량 오메프라졸(10 mg) 1회 요법과 150 mg 라니티딘 2회 요법 전후의 식도 내 산도검사와 하부 식도괄약근압의 변화를 측정하고 식도염의 치료 효과를 비교분석하였다. 상부 위장관 내시경 검사를 통하여 식도의 미



란성 변화를 보이는 LA 분류 A,B군에 해당하는 경도-중등도 역류성 식도염 환자 100명을 대상으로 하였다. 이들 환자를 무작위로 L-OMP 군(n=50) 과 S-H2RA 군(n=50)으로 분류하였으며 L-OMP 군에는 8주간의 저용량 오메프라졸(10 mg, *q.d.*)을 처방하였으며 S-H2RA 군에는 8주간의 표준용량 라니티딘(150 mg, *b.i.d.*)을 처방하였다. 치료 전, 치료 4주와 8주 후에 증상의 개선도와 환자 순응도를 평가하였고 8주 치료 종료 후에는 내시경 검사로 식도염의 치유 효과를 평가하였다. 또한 일부 환자에서 치료 전후 24시간 보행성 식도 pH 검사와 식도내압검사를 시행하여 식도염의 주 원인으로 공격인자인 식도 내 산의 역류와 하부식도괄약근 압의 변화를 평가함으로써 각 약물의 식도염 치유기전을 알아보고자 하였다. 또한 치료 시작 후 4주와 8주째에 역류성 식도염과 연관된 위장관증상을 4단계(0; 무증상, 1;경도, 2;중등도, 3;중증)로 분류하여 평가하였으며 실험실 검사와 약물 부작용을 평가하여 안전성을 비교하였다. 8주 치료 후 역류성 식도염에 대한 호전율[ITT군(82명)/ PP군(72명)]은 각각 L-OMP 군 69%/ 64%, S-H2RA 군 65%/ 64%로 두 군간의 차이는 없었다. 치료 후 식도염의 완전 치유율은 L-OMP 군 55%로 S-H2RA 군의 43%에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 양

군의 일부 환자에서 시행한 치료 전후 식도 내 산도와 하부 식도괄약근압의 변화는 차이가 없었다. 식도염의 증상 소실율, 치료 전후 약물 부작용이나 실험실 검사에서도 두 군간에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 경도-중등도의 역류성 식도염 환자에서 10 mg 오메프라졸 1회 요법은 표준 용량의 라니티딘 요법과 비교할 때 식도 내 산도의 감소와 하부 식도괄약근압에 차이가 없어 식도염의 기전으로서 공격인자 억제 효과, 방어인자에 대한 영향과 더불어 유효성과 안전성면에서 동등하였다.

---

핵심되는 말 : 오메프라졸, 라니티딘, 식도 내 산도, 하부 식도괄약근압, 역류

성 식도염

경도-중등도의 역류성 식도염에서  
저용량 오메프라졸과 표준 용량 라니티딘의  
치료 후 하부 식도괄약근압과 식도 내 산도 변화와  
식도염의 치료효과

<지도 김 현 수 교수>

연세대학교 대학원 의학과

김 재 우

## I. 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. 전형적인 역류성 식도염에서는 식도의 과도한 산과 펩신의 노출이 주된 원인인 반면에 비미란성 역류질환의 경우에는 산과 펩신에 대한 노출 정도는 정상범위이나 식도의 감각이 산과 펩신에 비정상적으로 과민해져 발생하는 것으로 알려져

있다.<sup>1</sup> 역류성 식도염은 서양의 경우 5%의 유병률을 보이는 비교적 흔한 질환 중의 하나로, 약 복용을 중단하였을 경우 1년 이내에 50-80%의 재발을 보여<sup>2,3</sup> 약물의 초치료가 매우 중요하다. 내시경 검사에서 역류성 식도염을 확인하는 방법으로 국내에서 위식도 역류질환의 유병률을 추정한 조사들을 보면 건강검진자들을 대상으로 하였을 때 역류성 식도염의 유병률은 2.4%와 2.66%에 불과하고 결국 임상적으로 의미있는 위식도 역류질환의 유병률은 3%미만일 것으로 추정된다.<sup>4-5</sup> 이처럼 발생빈도가 아시아지역에서 낮은 이유로 최대 위산 분비능이 서양인에 비해 낮고 하루 식도괄약근압이 서양인에 비해 높으며 비만환자가 적고 저지방식의 섭취 그리고 *H. pylori* 감염등과 관련이 있다고 생각된다.<sup>6-7</sup> 이러한 역류성 식도염의 초치료로서 과거에 산분비 억제제인 H<sub>2</sub>-수용체 길항제가 사용되었으나, 심한 식도염의 경우에는 치료 효과가 만족스럽지 못하고 재발의 빈도가 높아 강한 산분비 억제작용을 갖는 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor: PPI)가 비용-효과면에서 우수성이 입증되어 널리 사용되고 있다.<sup>8-11</sup> 따라서 LA 분류 C, D와 같은 중등도 이상의 심한 식도염이 있는 경우 식도염의 재발방지나 식도협착과 같은 합병증의 억제

목적으로 PPI 제재 외에는 효과가 없어 장기간의 PPI 제재가 일차 치료약으로서 인정되고 있다.<sup>12-14</sup>

그러나, 내시경소견에서 비미란성 식도염의 범주에 속하거나 LA 분류 A, B와 같은 경한 식도염을 보인 경우 일차 치료로서 PPI 제재의 용량을 어떻게 시작할 것인지에 대하여는 논란이 있으며, 국내 역류성 식도염 환자의 대부분을 차지하는 경도-중등도 식도염에서 저용량의 PPI 제재와 표준 용량의 히스타민 수용체 차단제의 식도염 치료 효과와 치료 전후 산 분비 억제효과에 의한 식도 내 산도 변화와 하부 식도괄약근압의 변화에 대한 비교연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 경도-중등도의 역류성 식도염 환자를 대상으로 전향적 무작위 연구를 통하여 저용량 오메프라졸(10 mg) 1회 요법과 150 mg 라니티딘 2회 요법 전후의 식도 내 산도 측정을 통하여 위산 분비 억제 효과의 정량적 측정과 식도염 발생의 방어인자로서 중요한 하부 식도괄약근압 변화를 측정하여 식도염 치료 기전과 더불어 식도염 치유 효과를 비교분석하였다. 또한 두 치료군에서 환자 순응도와 약물 부작용, 그리고 생화학적 실험실 검사를 조사하여 두 약제의 안전성을 비교하고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대 상

2000년 1월부터 2002년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에서 상부 위장관 내시경 검사를 통하여 식도의 미란성 변화를 보이는 전형적인 역류성 식도염 환자로 진단된 100명을 대상으로 무작위 전향적 비교연구를 시행하였다. 과거력상 연구시작 4주 이내에 최소한 연속 5일 이상 H2 수용체 억제길항제, 프로스타글란딘 제제, 항균제 및 PPI 제제, 베타 차단제 및 칼슘 차단제를 복용하였거나 비스테로이드성 항염소염진통제나 아스피린, 고용량의 스테로이드 및 항지혈응고제를 복용한 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 위절제술이나 간질환 및 신질환의 과거력이나 위 조직검사에 비적응증이 되는 혈액질환 환자와 페니실린 알레르기의 과거력을 가진 환자는 제외하였다. 본 연구는 Helsinki 선언의 임상 연구 권고사항을 준수하였으며 본원 윤리위원회의 규정에 따라 시행하였다.

## 2. 방법

상부 위장관 내시경 검사를 통하여 육안적으로 주위 정상점막과 구분되는 경계가 분명한 발적이나 함몰을 동반한 미란성 병변이 관찰되어 Los Angeles분류 A, B군에 해당하는 경도-중등도 역류성 식도염 100명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자를 무작위로 저용량 오메프라졸 투여군(L-OMP 군: n=50)과 표준용량 라니티딘 투여군(S-H2RA 군: n=50)으로 분류하였으며 L-OMP 군에는 저용량 오메프라졸(10 mg, *q.d.*, 중근당 오엠피정)을 8주간 처방하였으며 S-H2RA 군에는 표준 용량의 라니티딘(150 mg, *b.i.d.*, 글락소스미스클라인 잔탁정)을 8주간 원내 약국에서 처방하였다. 약물요법은 상부 위장관 내시경 검사 후 10일 이내에 시작하였으며 각각 4주와 8주간의 치료 후 증상에 대한 설문지와 남은 약을 수거하여 증상의 개선도와 환자 순응도를 평가하였고 8주 치료 종료 후에는 내시경 검사로 식도염의 치유 효과를 평가하였다. 치료 전후 상부 위장관 내시경 검사에서 전정부와 체부의 상부에서 각각 조직을 얻어 각각 CLO검사, 조직검사(한 절편은 hematoxylin과 eosin 염색, 다른 절편은 Warthin-Starry 염색) 및 *Helicobacter pylori* (이하 *H. pylori*) 배양검사를 시행하였다. 치료

전후 CLO 검사 상 양성이고 내시경 조직검사나 *H. pylori* 배양검사 상 최소한 한군데에서 양성으로 나온 경우를 *H. pylori* 양성으로 판단하였다. 추적 내시경 검사에서 미란성 병변이 완전히 소실되어 접막의 단절이 없는 상태를 완전 치유, LA분류에서 B군이 A군으로 개선된 경우를 개선으로 정의하였다. 또한 치료 후 LA분류의 변화가 없는 경우는 불변, 오히려 심해진 경우는 악화로 정의하였고 완전 치유와 개선은 호전군으로 나머지 악화나 불변은 비호전군으로 구분하였다. 아울러 양군에서 각각 17명씩의 일부 환자를 대상으로 안티모니전극(Multi-Use pH catheter, Zinetics, Stockholm, Sweden)을 이용하여 24시간 보행성 식도 pH 검사를 시행하였으며 pH 전극은 하부식도괄약근 근위부 상부 5cm 에 위치시켜 검사를 진행하였다. 검사는 치료 전과 치료 8주후 시행하였고 객관적인 식도염의 심한 정도를 평가하기 위하여 DeMeester score를 구하였다. DeMeester score는 각 기간의 누적역류시간(기립시, 앙와위, 전체기간에서 pH가 4미만으로 되는 기간의 백분율)과 역류 횟수, 5분 이상의 장기간 역류 횟수, 최장 역류시간의 6가지 항목을 사용한 종합점수를 말한다. 식도 내압검사는 low compliance pneumohydraulic capillary infusion system을 이용, 분당 0.5mL의 속도로



증류수를 관류시키면서 폴리그래프(PC Polygraf HR, Synetics, Stockholm, Sweden)를 이용하여 압력을 측정하였다. 하부 식도괄약근 이완기간은 하부 식도괄약근 기저압의 20% 이하 및 하부 식도괄약근 기저압이 5 mmHg 이하인 시간으로 정의하였다. 산역류, 연하곤란, 상복부 통증, 구토의 위장관 증상을 4단계(0;무증상, 1; 경도, 2;중등도 3;중증)로 분류하여 환자에게 일기형식으로 기록하게 하여 4주와 8주 치료 후에 두 차례 평가하였다. 이외에도 신체 검진소견과 혈액검사, 혈청 생화학 검사 및 요 검사를 치료 전후 두 차례 시행하여 약물 부작용을 평가하였다. 환자의 순응도 평가는 반납한 약의 수를 약물 치료 4주와 8주째에 기록하여 두 값의 평균으로 계산하였다.

### 3. 통계 분석

통계값은 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였으며, 통계처리는 *chi-square test*나 Fisher's exact test 그리고 student's *t-test*를 이용하였다. 소화기 증상은 점수로 환산하여 치료 개시 후 증상 소실일을 평가하였고 log-rank test를 이용하여 증상 소실일에 대한 생존분석을 시행하였다. 8주간의 평가자료를

기초로 동일군 내에서 실험실 검사의 변화를 추적 비교하였으며(intra-group comparison) 두 군간 실험실 검사의 측정치 변화량을 비교하였다(inter-group comparison). 모든 통계분석은 SAS (ver.8.1) 통계 프로그램을 이용하여 양측 검정을 시행하였고, p값이 0.05미만일때 유의한 것으로 판정하였다.

### III. 결 과

#### 1. 환자 및 역류성 식도염의 특성

전체 100예의 평균 연령은 53세(18세-76세)이었으며 남녀비는 2.7:1(73:27)로 남자가 많았다. 양군에서 환자의 연령, 성별, 비만도, 과거 만성병력이나 약물 복용력의 차이는 없었다. L-OMP 군과 S-H2RA 군에서 치료 전 내시경 결과 LA분류 A/B군이 각각 66%/34%, 64%/36%로 역류성 식도염의 정도는 차이가 없었다. L-OMP 군과 S-H2RA 군에서 *H. pylori* 양성률은 각각 42%(21/50)와 31.3%(15/48)로 양군 간의 차이는 없었다. 또한 연구 시작 당시 역류성 식도염 관련 증상점수와 실험실 검사는 두 군간의 차이가 없었다(Table 1). 전체 참여환자 100명 중 18명(18%)은 연구 진행 중 제외되었는데 이들 중 11명(L-OMP 군 3명, S-H2RA 군 8명)은 협조가 되지 않아 탈락되었고 나머지 7명(L-OMP 군 5명, S-H2RA 군 2명)은 추적관찰에 실패하여 탈락하였으며 양군에서 중도탈락률의 차이는 없었다. 따라서 82명(Intention to treat, ITT; L-OMP 군 42명, S-H2RA 군 40명)의 환자가 연구에 최종 참여하였고 연구 완료 후 protocol에 부합되지 않는

환자 10명을 제외한 72명의 환자(Per protocol, PP; L-OMP 군 36명, S-H2RA 군 36명)를 대상으로 연구결과를 분석하였다.

**Table 1.** Baseline Demographic and Esophagitis Characteristics of Patients

	L-OMP	S-H2RA	p-value
	n=50 (%)	n=50 (%)	
Mean age(years)*	53.5±10.6	51.6±14.4	0.4396
Sex(male:female)	33 (66)/17 (34)	40 (80)/10 (20)	0.1149
Endoscopic finding			0.8399
LA class A	33 (66)	32 (64)	
B	17 (34)	18 (36)	
<i>H.pylori</i> infection			0.2698
Positive	21 (42)	15 (31)	
Negative	29 (58)	33 (69)	
Symptom scores†			
Heartburn	0.8±0.8	0.7±0.8	0.8053
Acid regurgitation	0.6±0.8	0.6±0.7	0.7918
Dysphagia	0.2±0.5	0.0±0.2	0.0995
Epigastric pain	1.1±0.7	1.1±0.7	0.7869
Vomiting	0.2±0.5	0.1±0.4	0.2259

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

## 2. 양군에서 치료 전후 식도 내 산도 및 하부 식도괄약근압의 변화

24시간 보행성 식도 pH 검사에서 pH 4 미만으로 내려가는 산역류의 횡수는 L-OMP 군에서 치료 전후 164.1/155.4, S-H2RA 군에서 140.9/136.7 로 감소경향을 보였으나 치료 전후 변화량은 양군 간 차이가 없었다. 또한 하부 식도괄약근 이완율은 L-OMP 군에서 치료 전후 212.5/162.7, S-H2RA 군에서 227.0/117.6로 양군 모두에서 현저한 감소소견을 보였으나 두군 간의 비교에서 개선 정도의 차이는 없었다. 하부 식도괄약근압은 L-OMP 군에서 치료 전후 25.3/28.6, S-H2RA 군 24.1/21.3 결과를 보였으며 두군 간에는 유의한 차이가 없었다. DeMeester score 비교에서도 L-OMP 군에서 치료 전후 44.3/28.1, S-H2RA 군에서 28.6/32.4 로 L-OMP 군에서 감소한 경향을 보였으나 치료 전후 변화량은 양군 모두에서 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 3. 역류성 식도염의 치료효과 비교

8주간의 치료 후 역류성 식도염이 완전 치유되거나 개선된 호전률[ITT(n=82)/PP(n=72)]은 L-OMP 군에서 69.1%/63.9%이었고 S-H2RA 군에서는 65%/63.9%로 양군

간의 차이는 없었다(Table 3). 치료 후 호전군에서 식도염의 완전 치유율(ITT /PP)도 L-OMP 군에서 54.7%/50%, S-H2RA 군에서 42.5%/41.7%로 양군 간의 차이는 없었다(Table 3). 또한 log rank test를 이용한 가슴 쓰림의 증상 소실일(중위수)은 L-OMP 군에서 12일로 S-H2RA 군의 13일 보다 빠른 경향을 보였으나(Table 3) 증상 소실일에 대한 생존분석 결과의 차이는 없었다(자료 제시하지 않음). 환자의 증상점수를 통해 평가한 증상 중에서 산역류와 상복부 통증은 약물치료 전과 8주 후에 양군 모두에서 현저한 증상개선을 보였으며 두군 간의 비교에서 증상점수의 개선 정도 차이는 없었다(Table 4).

*H. pylori*감염여부에 따른 역류성 식도염의 호전여부는 양군 모두에서 차이가 없었다. *H. pylori* 양성인 환자에서 식도염의 치료 후 호전율은 L-OMP 군에서 53.9%, S-H2RA군에서 75%로 S-H2RA 군의 치료 효과가 높았던 반면 *H. pylori* 음성인 환자에서는 각각의 군에서 68.2%와 55%로 L-OMP 군에서 치료 효과가 높은 경향을 보였으나 통계적 차이는 없었다(Table 5).

**Table 2.** Treatment Effects on Intraesophageal 24 hour Ambulatory pH Monitoring and Intraesophageal Manometry between two groups

	L-OMP(n=17)		S-H2RA(n=17)		p-value*
	before	after	before	after	
24 hour pH monitoring					
Reflux episodes	164.1±	155.4±	140.9±	136.7±	0.7075
	130.6	101.9	93.7	88.4	
Longest reflux episodes	7.1±	6.6±	3.6±	3.8±	0.2762
	6.1	6.5	3.8	4.5	
DeMeester score	44.3±	28.1±	28.6±	32.4±	0.2888
	42.0	86.0	21.0	25.1	
Esophageal manometry					
% of Relaxation	212.5±	162.7±	227.0±	117.6±	0.5190
	219.8	276.5	242.5	254.7	
LES pressue	25.3±	28.6±	24.1±	21.3±	0.1027
	10.2	13.8	11.1	8.8	

LES, lower esophageal sphincter

\*Wilcoxon Rank sum test for both groups

**Table 3.** 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%)	0.6966
PP (n=72)	23/36 (64%)	23/36 (64%)	1.0000
Complete healing rate of RE			
ITT (n=82)	23/42 (55%)	17/40 (43%)	0.6181
PP (n=72)	18/36 (50%)	15/36 (42%)	0.7192
Compliance	96.1±7.4	97.7±5.6	0.2502*
Disappearance of symptom resolution (days)	12 (5, 37) <sup>†</sup>	13 (3, 25) <sup>†</sup>	0.9774 <sup>‡</sup>
Adverse events			
Skin lesion	2/45 (4.4%)	0/43 (0.0%)	0.1620 <sup>§</sup>
Elevation of liver enzyme	2/45 (4.4%)	0/43 (0.0%)	0.1620 <sup>§</sup>
Dyspepsia	0/45 (0.0%)	1/43 (2.3%)	0.3035 <sup>§</sup>
Hypotension	1/45 (2.2%)	0/43 (0.0%)	0.3255 <sup>§</sup>
Pneumonia	0/45 (0.0%)	1/43 (2.3%)	0.3035 <sup>§</sup>

PP, per protocol; ITT, intention-to-treat; RE, reflux esophagitis

\* t-test for both group; <sup>†</sup> 95% confidence interval; <sup>‡</sup> log-rank test (survival analysis) for symptom resolution days using Kaplan-Meyer method; <sup>§</sup> Fisher's exact test for both groups



**Table 4.** Treatment Effects on Symptom Scores between 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	0.5007
Dysphagia	0.2±0.5	0.1±0.2	0.1±0.2	0.0±0.0	0.0880
Epigastric pain	1.1±0.8	0.2±0.4	1.1±0.7	0.3±0.6	0.5941

**Table 5.** 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			0.4803			0.4519
Improvement	7 (53.9%)	15 (68.2%)		9 (75%)	11 (55%)	
No improvement	6 (46.2%)	7 (31.8%)		3 (25%)	9 (45%)	

RE, reflux esophagitis

#### 4. 약제의 안전성 비교

치료 개시 후 4주와 8주째에 신체 진찰과 약제 부작용 및 남은 약의 수를 평가하였고 치료 전과 치료 후 8주째에 혈액 검사 및 혈청 생화학 검사와 요

검사를 시행하였다. 반납한 약제 수를 기준으로 약물 치료 4주 후와 8주 후에 평가한 환자 순응도는 양군에서 모두 95% 이상으로 본 무작위연구가 만족할 수준이었음을 보여주었다(Table 3). 시험약과 관련된 이상반응은 L-OMP 군에서 피부발진 1명, 입술 부음 1명, 경도의 AST/ALT 상승 2명으로 총 4명에서 발생되었으며 피부발진 환자 외에는 부작용이 경미하여 약물복용을 지속하였다. S-H2RA 군에서 시험약 관련 이상반응은 나타나지 않았으나 임상시험 도중에 각각 약물과 관련되지 않은 폐렴과 소화불량증의 악화로 2명이 시험을 중단하였다. 반면 L-OMP 군에서는 저혈압이 1명에서 나타나 시험을 중단하였다. 따라서 양군에서 시험약 관련 이상반응이나 중대한 이상반응의 발현율에는 차이가 없었다. 치료 전후의 실험실 검사상 양군 내에서 모두 치료 전후 혈액검사와 생화학적 검사의 의미있는 변화감소는 없었다. 양군간의 비교에서는 치료 후에 L-OMP 군에서 크레아티닌이 S-H2RA 군에 비하여 낮았으나 정상범주 내에서 임상적인 의의는 없었다.

## IV. 고 찰

역류성 식도염의 가장 중요한 공격 인자는 위산이므로 H2RA나 PPI 약제에 의한 위산 분비억제는 역류성 식도염의 가장 핵심적인 치료가 된다. H2RA는 PPI 제제와 비교하여 상대적으로 작용시간이 짧고 산 분비억제 효과가 불완전한 단점이 있어 여러 임상연구에서 역류성 식도염의 치유율이 낮은 것으로 밝혀져 왔다.<sup>15-17</sup> 이는 중등도-중증 식도염 환자 7635명을 대상으로 한 43개 메타분석연구에서 약제별 식도염의 평균 치유율은 PPI 제제 83.6%, H2RA 제제 51.9%, 위약 28.2%로 PPI 제제가 가장 효과적이었다.<sup>15</sup> 또한 가슴쓰림의 증상 소실율도 PPI 제제 77.4%, H2RA 제제 47.6%로 PPI 제제가 우수한 효과를 보였으며 식도염의 치유 속도와 가슴쓰림의 증상소실 속도에 있어서도 PPI 제제(평균 11.7%/주, 평균 11.5%/주)가 H2RA 제제(5.9%/주, 6.4%/주)에 비하여 훨씬 우수하였다.<sup>15</sup> 본 연구에서 사용한 표준 용량의 H2RA 제제(라니티딘 150 mg b.i.d.에 해당)의 식도염 치료효과에 관한 이전 연구결과는 위식도 역류 질환에서 평균 60%(32-82%)의 증상 개선율과 50%(0-82%)의 식도염 치유율을 보여

비교적 다양한 결과를 나타내었다.<sup>17</sup> 그러나 이러한 결과는 중증의 식도염이 다수를 차지하는 서구의 연구결과라는 제한점이 있다.

따라서 국내 역류성 식도염 환자의 80%이상을 차지하는 LA분류 A-B에 해당하는 경도-중등도의 환자를 대상으로 한 약물치료의 가이드라인을 제시하는 것이 필요하며<sup>18</sup> 초치료 약물로서 H2RA 와 PPI 제제의 치료효과를 뒷받침할만한 국내 자료가 요구된다. 역류성 식도염의 치료에 있어 표준용량의 PPI 제제와 비교하여 H2RA의 치료 효과가 낮다는 것은 이미 잘 알려져 증명된 사실이나 본 연구에서처럼 저용량 PPI 제제와 H2RA 제제의 치료효과와 산 분비 억제효과에 의한 식도 내 산도 변화를 경도-중등도의 식도염 환자에서 비교한 연구는 없다. 따라서 본 연구는 표준 용량의 H2RA 제제보다 치료 비용면에서 저렴한 저용량 10 mg 오메프라졸의 치료 전후의 식도 내 산도 검사와 하부 식도괄약근압의 변화를 경도-중등도의 역류성 식도염 환자를 대상으로 비교해 보고자 하였다.<sup>19</sup>

역류성 식도염의 유지약물요법은 6개월에서 1년사이에 미란성 식도염 환자의 약 90%, 비미란성 역류증상 환자의 75%에서 증상이 재발함을 고려할 때 매우 중요하다. 중등도 이상의 역류성 식도염 환자를 대상으로 H2RA 제제와 PPI

제제의 12개월간 유지요법을 비교한 연구결과 증상의 관해가 지속된 경우는 라니티딘 투여군이 45%, 10 mg 오메프라졸 투여군이 62%, 20 mg 오메프라졸 투여군이 72%로 저용량의 오메프라졸이 라니티딘투여군보다 증상의 관해에 우수하였다.<sup>20</sup> 본 연구 결과에서는 표준 용량 H2RA 제제의 완전 치유율은 41.7%로 이전의 연구와 비슷하였으며 저용량 오메프라졸의 완전 치유율은 50%여서 표준 용량 H2RA 군의 42%에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 또한 증상의 완화에 있어서도 역류성 식도염의 비교적 특이적인 증상인 산역류와 상복부 통증은 L-OMP 군에서 투여 전/8주 투여 후 산역류 증상지수가 각각  $0.7 \pm 0.9/0.1 \pm 0.3$ , S-H2RA 군에서  $0.6 \pm 0.7/0.0 \pm 0.2$ 로 양군 모두 감소하였으며 상복부 통증의 증상지수도 L-OMP 군과 S-H2RA 군(각각  $1.1 \pm 0.8/0.2 \pm 0.4$ ,  $1.1 \pm 0.7/0.3 \pm 0.6$ ) 모두 증상의 개선이 뚜렷하였고 가슴 쓰림의 경우 증상 소실의 생존분석에서 L-OMP 군 12일, S-H2RA 군 13일로 양군 간의 차이는 없었다. 위식도역류는 하부 식도괄약근압의 저하보다는 일과성 하부 식도괄약근의 이완과 관련된 것으로 보는 견해가 있으며 이는 양와위보다는 기립시에 주로 일어난다는 보고에서도 관찰할 수 있으며 국내에서 심한 식도염을 동반하는 위식도역류질환

환자가 적은 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>21</sup> 이러한 위식도 역류에 의한 비십인성 흉통 환자중에서 내시경상 미란성 식도염이나 바렛식도를 보이는 비율은 10% 미만이라고 알려져 있어 위식도역류질환을 진단하는 데 있어 위내시경은 비용-효과면에서는 그 유용성이 크지 않다. 또한 24시간 보행성 식도 pH 검사는 비정상적인 위식도역류를 진단하는 데 가장 유용한 수단이지만 고가이면서 침습적인 검사법으로 널리 사용하는 데 한계가 있다.<sup>22</sup>

위식도 역류성 질환은 다병인성이며 이에 관여하는 요소들로는 하부 식도괄약근의 적합능, 식도의 산청소능, 식도점막의 저항 및 위배출능이 관여하는 것으로 알려져 있으며 이는 24시간 보행성 식도 pH 검사와 24시간 보행성 식도내압검사를 시행하여 관찰한 연구결과에서 식도염이 있는 군이 역류의 평균기간이나 5분이상 지속된 역류 횟수가 보다 많은 경향을 보이는 점과 하부 식도괄약근압과 연동수축의 빈도가 식도염이 있는 군에서 유의하게 낮다는 점을 고려할 때 위식도 역류성 질환에서 역류성 식도염의 발생은 하부 식도괄약근압의 감소와 식도 연동수축이 감소하고 고립성 수축이 증가하는 식도운동장애와 관계가 있는 것으로 생각되어지고 있다.<sup>23</sup> 본 연구에서는 비록

일부 환자에서만 약제 투여 전후 식도 내 산도의 변화를 정량적으로 확인하고자 24시간 식도 내 보행성 산도검사를 시행하였으나 산역류 횡수검사상 L-OMP 군에서 치료 전후 164.1/155.4, S-H2RA 군 140.9/136.7 로 큰 변화는 없었으며 하부 식도괄약근 이완율검사에서도 L-OMP 군에서 치료 전후 212.5/162.7, S-H2RA 군에서 227.0/117.6 로 감소되었음을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 양군 간에는 통계학적인 차이가 없어 10 mg 오메프라졸 1회 요법은 표준 용량의 라니티딘 요법과 비교할 때 역류성 식도염의 공격인자인 위산분비의 억제효과에 따른 식도 내 산도의 변화량이 양 군에서 비슷하였고 이에 따라 식도염의 치료효과도 비슷하다는 결론을 도출하는 근거가 되는 자료도 함께 얻을 수 있었다.

본 연구에서는 *H. pylori* 감염여부에 따른 두 약물의 역류성 식도염의 치료 효과를 알아보려고 치료 전 *H. pylori* 감염여부를 확인하였다. *H. pylori* 감염과 위식도 역류질환의 상관성에 대하여는 수 년간 논란이 있어왔다. 위식도 역류질환에 대한 *H. pylori* 감염의 방어 효과를 뒷받침하는 기전중의 하나로 *H. pylori* 감염은 위체부에 만성 염증을 유발하여 벽세포에 손상을 주며 결과적으로

위산 분비를 감소시켜 위식도 역류질환의 발생을 억제하거나 중증도를 감소시킨다<sup>24</sup>는 가설이다. 따라서 *H. pylori*를 제균하게 되면 벽세포들은 산 분비기능을 회복하여 위식도 산역류의 발생을 촉진한다는 것이다. 실제로 Koike 등은 *H. pylori* 제균요법후 역류성 식도염이 생긴 환자에서 위산 분비가 증가하였음을 입증하기도 하였다.<sup>25</sup> 그러나, 위식도 역류질환의 병태생리 기전에서 위산과 더불어 식도의 운동생리 등 복잡한 항역류 방어기전도 질환 발생에 주된 역할을 하므로 역류성 식도염의 기왕력이 없는, 즉 항역류 기전이 정상적인 환자에서 *H. pylori* 감염이나 이의 제균에 따르는 위산 분비의 변화만으로 위식도 역류 질환의 발생위험도가 증가된다고 보기는 어렵다. 또한 위식도 역류질환 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 가능성이 높아지므로<sup>26</sup> *H. pylori* 감염 여부에 따르는 역류성 식도염의 치료약제 선정도 매우 중요하다. 이와 관련하여 LA 분류 A-B에 해당하는 역류성 식도염환자를 대상으로한 H2RA 제제(파모티딘)과 PPI 제제(오메프라졸)의



비교에서 *H. pylori* 양성 환자의 경우 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 선택되어야한다고 주장한 연구<sup>27</sup>는 시사하는 바가 크다. 흥미롭게도 본 연구에서 비록 통계적인 차이는 없었으나 *H. pylori* 양성군에서는 표준 용량의 라니티딘 치료 후 역류성 식도염의 호전율이 75%로 저용량 오메프라졸 치료 후의 53.9%보다 높았으며 *H. pylori* 음성군에서는 반대로 L-OMP군에서 식도염의 호전율이 68.2%로 H2RA 군의 55%보다 높았다. 따라서 연구대상 환자가 많지 않은 제약점이 있으나 본 연구결과 저용량의 오메프라졸은 역류성 식도염 환자의 일차적 치료약제로 효과적이고 특히 향후 전향적인 연구가 필요하겠지만 *H. pylori* 음성군에서 좀 더 효과를 기대할 수 있으리라 생각된다.<sup>27</sup>

약제 안전성과 관련된 투여약물 관련 이상반응이나 중대한 이상반응은 양군에서 차이를 보이지 않았다. 8주간의 약물 투여 후 혈액검사, 생화학검사에서도 임상적으로 의미있는 변화는 관찰하기 어려워 두 치료약물 모두 경도-중등도의 역류성 식도염 환자에서 안전함을 알 수 있었다. 또한 본 연구 임상약의

복용법은 1일 1회 또는 2회로 약의 반환 수를 계산한 환자의 순응도는 95%이상으로 매우 높았으며 양 군에서 차이가 없어 본 연구가 효과적으로 진행되었음을 뒷받침하였다.

결론적으로 본 연구에서는 경도-중등도 역류성 식도염의 초치료로서 표준용량 H2RA 제제와 비교한 저용량 PPI 제제는 치료 전후 식도 내 산도의 감소와 하부 식도괄약근압의 변화에 차이가 없어 식도염의 주된 공격 및 방어인자로서 식도 내 산도와 하부 식도괄약근압에 미치는 영향이 비슷하여 결과적으로 식도염의 치료 유효성과 안전성면에서 동등함을 알 수 있었다.

## V. 결론

역류성 식도염의 치료로서 PPI 제제는 비용 효과면에서 우수성이 입증되어 널리 사용되고 있으나 국내 역류성 식도염 환자의 대부분을 차지하는 경도-중등도 식도염에서 저용량의 PPI 제제와 표준 용량의 히스타민 수용체 차단제의 식도염 치료 효과와 산 분비 억제효과에 의한 식도 내 산도 변화에 대하여는 연구가 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 상부 위장관 내시경 검사를 통하여 식도의 미란성 변화를 보이는 LA 분류 A,B군에 해당하는 경도-중등도 역류성 식도염 환자 100명을 대상으로 저용량 오메프라졸(10 mg) 1회 요법과 150 mg 라니티딘 2회 요법 전후의 식도 내 산도검사와 하부 식도괄약근압의 변화를 측정하고 식도염의 치료 효과와 안전성을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 8주 치료후 역류성 식도염에 대한 호전율은 intention to treat군 82명을 대상으로 할 때 L-OMP 군 69.1%, S-H2RA 군 65% 이었으며 per protocol군 72명에서는 L-OMP 군 63.9%, S-H2RA 군 63.9%로 두군 간의 차이는 없었다.
2. 치료후 호전군에서 식도염의 완전 치유율도(ITT /PP)도 L-OMP 군에서

54.7%/50%, S-H2RA 군에서 42.5%/41.7%로 양군 간의 차이는 없었다.

3. 24시간 보행성 식도내 산도 검사와 식도 내압검사상 산역류 횡수는 L-OMP 군에서 치료 전후 164.1/155.4, S-H2RA 군 140.9/136.7 로 현저한 감소소견을 보이고 식도 괄약근 이완율에서도 L-OMP 군에서 치료 전후 212.5/162.7, S-H2RA 군 227.0/117.6 로 감소소견을 보였으나 양군 간의 비교에서는 차이가 없었다.

4. *H. pylori* 감염여부에 따른 역류성 식도염의 호전여부는 양군 모두에서 차이가 없었다.

5. 위장관 증상 소실은 양군 간에 차이가 없었으며 양군 간에 치료 전후 약물 부작용이나 실험실 검사상에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

## 참고 문헌

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. Jeon SG, Rhee PL, Shin MH, et al. The prevalence and risk factors of reflux esophagitis in routine check-up subjects. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:701-708.
5. Youn YH, Kang YW, Ahn SH, Park SK. Prevalence alteration of reflux esophagitis in recent years. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;23:144-148.
6. Jung SA, Jung HY, Kim KR, Min YI. The prevalence of reflux esophagitis of Korean adults for 10 years of 1990's. *Korean J Gastrointest* 2001;7:161-167.

7. Han CH, Lee JS, Lim HH, et al. The significance of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with reflux esophagitis. *Korean J Gastrointest* 2000;6:196-205.
8. Kawano S, Murata H, Tsuji S, et al. Reflux esophagitis: natural history and treatment: randomized comparative study of omeprazole and famotidine in reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:955-959.
9. 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.
10. Marks RD, Richter JE, Rizzo J, et al. Omeprazole versus H<sub>2</sub>-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994;106:907-915.
11. 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.
12. 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):S1-S16.

13. 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.
14. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in prevention of recurrence of benign esophageal stricture. *Gastroenterology* 1994;107:1312-1318.
15. 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.
16. DeVault KR, Castell DO. Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994;69:867-876.
17. 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.
18. 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.

19. 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 2000;6:206-213.

20. 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.

21. Jang T, Kim BS, Kim SM, et al. The pattern of gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Korean J Gastrointest 2000;6:173-179.

22. Fass R, Fennerty MB, Offman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. Gastroenterology 1998;115:42-49.

23. Choi WB, Lee JS, Ham JS, et al. Study for the pathogenesis of reflux esophagitis using 24-hour ambulatory manometry and pH-metry. Korean J Gastroenterol 1998;31:137-145.



24. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
25. 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.
26. Rhee PL. Association between *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:179-182.
27. 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.

## **Abstract**

### **A Randomized Controlled Trial to Compare the Intraesophageal Acidity, Lower Esophageal Sphincter Pressure and Therapeutic Efficacy between Low-Dose Omeprazole and Standard-Dose Ranitidine in Mild-Moderate Reflux Esophagitis**

**Jae Woo Kim**

Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Soo Kim)

Although proton pump inhibitors (PPI) and H<sub>2</sub>-receptor antagonists (H<sub>2</sub>-RA) are commonly prescribed, controversy surrounds as to whether the first choice drug and dosage should be used in the treatment of mild to moderate reflux esophagitis (MMRE). We prospectively compared the intraesophageal acidity, lower esophageal sphincter (LES) pressure and therapeutic efficacy between low-dose omeprazole and standard-dose ranitidine in MMRE.

One hundred patients with endoscopically proven MMRE were randomized to receive either 8 weeks of low-dose omeprazole (L-OMP: n=50, 10 mg, *q.d.*) or 8 weeks of standard-dose ranitidine (S-H2RA: n=37, 150 mg, *b.i.d.*). The *H. pylori* status using rapid urease test, histological examination and culture, RE grading, intraesophageal 24-hour ambulatory pH monitoring, intraesophageal manometry, adverse event and the standard laboratory examination were assessed at baseline and 8-week end point of therapy. Gastrointestinal symptoms were assessed at baseline, 4 and 8-week visits on widely used 4-point scale. No significant differences in intraesophageal acidity, lower esophageal sphincter pressure, rapidity of symptom resolution, adverse events and laboratory monitoring were shown between two groups. 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%/63.9% for S-H2RA group (P=0.697, P=1.000). Complete healing rate of RE in L-OMP tended to be higher than S-H2RA, but no significant differences were found between groups. The low-dose omeprazole therapy produced similar suppression of intraesophageal acidity and LES pressure and therefore showed similar therapeutic efficacy at 8 weeks of treatment in MMRE.

---

**Key Words:** Omeprazole; Ranitidine; Intraesophageal acidity; Lower esophageal sphincter pressure; Reflux esophagitis