

REVIEW ARTICLE

환자 진료에 도움되는 주요 기능성 위장관질환 최신 진료지침 고찰

## 위식도역류질환

박찬혁, 이상길<sup>1</sup>

한양대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>

### Gastroesophageal Reflux Disease

Chan Hyuk Park and Sang Kil Lee<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition that develops when reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. The prevalence of GERD is increasing worldwide and in Asia-Pacific. The latest Korean guidelines for GERD were published in 2012, and several international guidelines and consensus statements for the management of GERD have also been recently published. Here, we review these guidelines and consensus statements in order to provide a better understanding of the diagnosis and treatment of GERD. (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:70-76)

**Key Words:** Gastroesophageal reflux; Practice guideline

## 서론

위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환으로,<sup>1</sup> 전 세계적으로 유병률이 높으며 점차 증가하고 있다.<sup>2</sup> 우리나라를 포함한 아시아 국가에서도 위식도역류질환의 유병률은 증가하고 있으며,<sup>3</sup> 국내 40개 병원의 건강검진센터를 기반으로 한 대규모 전향적 연구에서 역류성 식도염과 비미란성 위식도역류질환을 모두 포함한 위식도역류질환의 유병률은 12%로 높게 보고된 바 있다.<sup>4</sup> 위식도역류질환의 병태생리에 대한 이해가 깊어지고 진단 및 치료 방법이 발전함에 따라 다양한 국제 임상진료지침이 발표되었고, 이후 지속적인 갱신이 이뤄지고 있다.<sup>3,5-13</sup> 우리나라에서도 대한소화기기능성질환·운동학회가 중심이 되어 2010년에 위식도역류질환 진단에 대한 임상진료지침을 체계적 문헌고찰을 통하여 개발 및 발표

하였고,<sup>14</sup> 2011년에는 치료에 대한 임상진료지침을 개발 및 발표하였다.<sup>15</sup> 2012년에는 역시 대한소화기기능성질환·운동학회에서 수용개작 방법을 이용하여 위식도역류질환 진단 및 치료에 대한 임상진료지침 개정안을 발표하였다.<sup>1</sup>

2012년에 국내 임상진료지침이 발표된 이후 여러 국제 임상진료지침이 새로 발표되었고,<sup>3,9,11-13</sup> 특히 2016년에는 기능성 식도질환에 대한 로마기준 IV가 발표된 바 있다.<sup>16</sup> 이에 우리는 위식도역류질환의 진단 및 치료 방법의 발전에 맞춰 최신 임상진료지침을 숙지할 필요가 있다. 하지만 국제 임상진료지침은 국내 의료 환경에 적합하지 않은 경우가 있고, 1차 진료의가 여러 개발 그룹에서 발표하고 있는 임상진료지침 간 차이점을 자세히 파악하고 일선 진료 현장에 적절하게 적용하는 것이 쉬운 일은 아니다. 실제로 임상진료지침 보급에 관한 한국보건 의료연구원 연구보고서에 따르면, 일선 진료 의사의 위식도역류질환 진료지침에 대한 인지도는 높았으나 활용 정도는 낮았

Received December 28, 2018. Revised January 24, 2019. Accepted February 7, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이상길, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Sang Kil Lee, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1996, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: sklee@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0721-0364>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다.<sup>17</sup> 이에, 본고에서는 2012년에 발표된 위식도역류질환 국내 임상진료지침을 바탕으로 하여, 최근에 개정된 국제 임상진료지침의 특징 및 차이점을 살펴보고 임상이가 숙지해야 할 중요한 이슈를 정리하여, 최근에 발표된 임상진료지침을 보다 쉽게 이해하고 활용하는데 도움을 주고자 한다.

## 본 론

### 1. 최근 발표된 위식도역류질환 임상진료지침 및 합의문 리뷰

위식도역류질환에 대한 임상진료지침은 세계 각국에서 지역 특성에 맞게 개발되어 사용되고 있으나, 이 중 국제적으로 널리 인용되고 있는 지침을 선별하여 Table 1에 정리하였다. 2012년에 국내 임상진료지침이 개정된 이래 미국, 유럽, 일본, 아시아-태평양 지역에서 임상진료지침 혹은 합의문이 새로 발표 혹은 개정되었다.<sup>1,3,9-11</sup> 2017년에는 World Gastroenterology Organisation (WGO)에서 위식도역류질환의 진단과 치료를 아우르는 임상진료지침이 발표되었고,<sup>12</sup> 2018년에는 위식도역류질환의 최신 진단 방법에 대하여 Lyon 합의가 도출되었다.<sup>13</sup> 대부분의 지침은 체계적 문헌고찰을 통하여 개발되었으며 GRADE 체계를 이용하여 근거수준과 권고등급을 표시하였으

나, 일부 지침은 문헌고찰 방법에 관한 언급이 명확하지 않아 체계적 문헌고찰이 시행되었는지 알 수 없거나 근거수준 및 권고등급 평가가 이뤄지지 않은 경우도 있다. 2016년 아시아-태평양 지역 합의문은 주로 불응성 역류질환과 바렛식도에 초점을 맞추어 개정된 것이 특징이며,<sup>3</sup> 2017년 WGO 임상진료지침은 지역에 따라 가용한 의료 자원의 수준에 맞추어 권고안을 적용할 수 있도록 개발된 cascade guideline으로써, resource level을 세 등급으로 나누어 각각의 등급에 따라 권고안을 달리 하고 있는 것이 특징이다.<sup>12</sup> 국가에 따른 편차뿐만 아니라 동일한 국가 안에서도 1차, 2차, 3차 의료기관 별로 가능한 검사나 치료 방법이 다를 수 있는데, WGO 임상진료지침을 이용하면 자신이 속한 의료 환경에서 가능한 진단 및 치료 방법을 선별하여 환자에게 적용하는 것이 가능하고, 필요에 따라 상급 의료기관으로 의뢰하거나 하급 의료기관으로 의뢰하는 데 참고 자료로도 활용할 수 있다.

### 2. 위식도역류질환의 정의 및 진단

#### 1) 정의 및 전형적 증상

위식도역류질환의 정의는 2006년 몬트리올 합의에서 ‘위

**Table 1.** Summary of Recently Published Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements for the Management of Gastroesophageal Reflux Disease

First author	Title	Country	Major topics	Development tool	Assessment of level of evidence
Jung et al. (2012) <sup>1</sup>	Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease	Korea	Diagnosis and treatment of GERD	Adaptation	GRADE system
Katz et al. (2013) <sup>9</sup>	Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease	USA	Diagnosis and treatment of GERD	Systematic review and meta-analysis	GRADE system
Fuchs et al. (2014) <sup>10</sup>	EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease	Europe	Diagnosis and treatment of GERD	Systematic review	Oxford criteria
Iwakiri et al. (2016) <sup>11</sup>	Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015	Japan	Diagnosis and treatment of GERD	Systematic review	GRADE system
Fock et al. (2016) <sup>8</sup>	Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus	Asia-Pacific	Diagnosis and treatment of GERD (focusing on refractory GERD)	Review of relevant guidelines and articles	GRADE system
Hunt et al. (2017) <sup>12</sup>	World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease	International	Diagnosis and treatment of GERD	N/A	N/A
Gyawali et al. (2018) <sup>13</sup>	Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus	International	Diagnosis of GERD	Focused literature search	N/A

GERD, gastroesophageal reflux disease; GRADE, grades of recommendation assessment, development and evaluation; EAES, European Association of Endoscopic Surgery; N/A, not available.

내용물의 역류로 인하여 불편한 증상이나 합병증이 유발되는 경우'로 정의한 이래,<sup>18</sup> 여러 지침에서 유사하게 정의를 내리고 있다. 2012년 국내 임상진료지침에서도 위식도역류질환을 '위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환'으로 정의하고 있다.<sup>1</sup> 또한, 2013년 미국 지침 및 2017년 WGO 임상진료지침에서는 가슴쓰림 및 위산 역류의 전형적 증상이 있는 경우 위식도역류질환을 추정 진단할 수 있다고 언급하고 있으며, 전형적 증상 확인을 포함한 병력 청취는 위식도역류질환 진단에 있어 가장 중요하다. 하지만 Lyon 합의에서는 내시경과 pH 모니터링을 이용하여 위식도역류질환의 객관적 증거를 기준으로 진단하는 것과 비교할 때, 전문가의 병력 청취만으로 위식도역류질환을 진단하는 것이 민감도, 특이도가 각각 70%, 67%에 불과함을 명시하고 있다. 따라서, 위식도역류질환의 진단은 병력 청취에만 의존할 것이 아니라 필요한 경우 내시경이나 식도산도 검사 등 객관적 검사를 고려해야 한다고 기술하였다.

### 2) 상부위장관 내시경 검사

위식도역류질환이 의심되는 환자에서 내시경 검사는 가장 중요한 진단 검사 방법이다. 하지만 내시경 검사의 시행 목적은 지역에 따라 다를 수 있다.<sup>12</sup> 아시아 지역과 같이 상대적으로 서구에 비하여 위식도역류질환의 유병률이 낮은 지역에서는 상당수의 위식도역류질환 환자가 비미란성 역류질환이기 때문에 위식도역류질환 진단을 위한 내시경 검사는 민감도가 낮고, 따라서 내시경 검사는 위식도역류질환의 진단보다는 다른 소화기 질환의 배제에 주 목적이 있다. 삼킴 곤란, 출혈, 체중 감소 등 경고 증상이 동반되어 있는 경우에는 악성 종양을 포함한 다른 소화기 질환 감별을 위하여 내시경 검사를 반드시 시행해야 한다.

### 3) 식도산도 검사

증상이 전형적이지 않거나 내시경 검사에서 식도 미란이나 바렛식도 등 위식도역류질환의 증거가 발견되지 않은 경우에는 시험적으로 위산분비억제제를 투약해 보거나, 식도산도 검사를 시행해 볼 수 있다. Lyon 합의가 발표되기 1년 전, 같은 그룹에서 발표한 전문가 합의문에 따르면,<sup>19</sup> 식도산도 검사를 시행해야 하는 적응증으로 1) 프로톤펌프억제제 투약에도 불구하고 전형적 증상(가슴쓰림, 위산역류)이 지속되는 경우, 2) 비전형적 증상(흉통, 기침, 후두 증상)인 경우, 3) 침습적 항역류 시술 혹은 수술 전 비정상 역류를 확인하고자 하는 경우, 4) 기능성 가슴쓰림(functional heartburn)이나 역류 과민성(reflux hypersensitivity)을 진단하고자 하는 경우, 5) supragastric belching이나 rumination syndrome을 진단하고자 하는 경우 등을 제시하고 있다.

### 4) 프로톤펌프억제제 시험 투여

2013년 미국 임상진료지침에서는 프로톤펌프억제제 시험 투여는 전형적 증상이 있는 환자에서 동반된 비전형적 증상 치료를 위하여 사용할 수 있으나, 전형적 증상이 없는 환자에서는 프로톤펌프억제제 투여 전에 반드시 식도산도 검사를 시행할 것을 권고하고 있다.<sup>9</sup> 전형적 증상이 없는 환자는 프로톤펌프억제제 시험 투여의 효과가 낮을 뿐더러 산역류가 아닌 다른 원인에 의한 증상일 가능성이 높다. 그럼에도 불구하고 프로톤펌프억제제 시험 투여는 식도산도 검사를 시행할 수 없는 경우에 유용할 수 있으며, 2012년 국내 지침에서는 프로톤펌프억제제 시험 투여는 위식도역류질환의 진단에 사용될 수 있다고 권고하고 있다. WGO 임상진료지침에서 역시 프로톤펌프억제제를 시험적으로 투약하여 위식도역류질환 반응 평가를 해 볼 수 있다고 밝히고 있다.<sup>12</sup> 다만, 고용량의 프로톤펌프억제제를 1-2주 동안 단기 투여해 보는 것은 민감도와 특이도가 모두 낮기 때문에 더 이상 추천되지 않으며, 프로톤펌프억제제를 투여할 경우 적절한 기간(대개 8주)에 사용할 것을 권고한다.<sup>12</sup>

### 5) 프로톤펌프억제제 시험 투여에 반응하지 않는 환자에서의 진단 전략

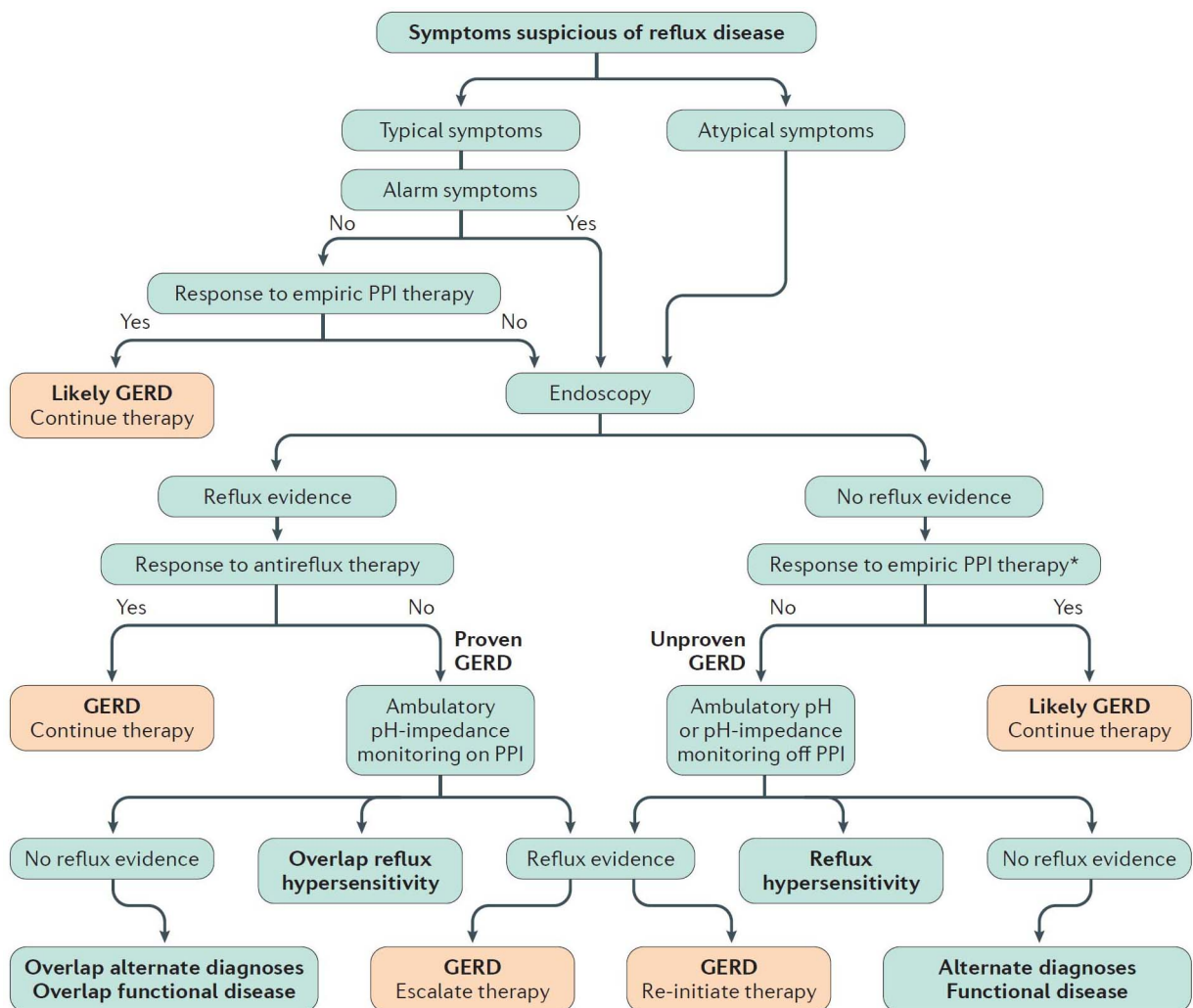
프로톤펌프억제제를 투여하여 반응이 있는 경우에는 위식도역류질환으로 진단하고 프로톤펌프억제제를 통한 치료를 지속할 수 있다. 하지만 프로톤펌프억제제에 반응하지 않고 내시경 검사에서 위식도역류질환 외 다른 기질적 질환이 발견되지 않은 경우에는 식도산도 검사를 시행하여 실제로 산역류가 있는지 확인해 볼 필요가 있다. 만약, 내시경 검사에서 식도 미란이나 바렛식도 등 위식도역류질환의 증거가 있고 프로톤펌프억제제에 반응하지 않는 경우에는 위식도역류질환이 진단된 상태이므로 프로톤펌프억제제를 복용을 유지하면서 식도산도 검사를 시행한다. 만약 산역류가 있다면 현재 투약 중인 프로톤펌프억제제의 효과가 충분하지 않은 경우이므로 복약 순응도 및 복약 방법 확인, 용량 증량 혹은 다른 종류의 프로톤펌프억제제로 교체 등 여러 치료 전략을 고려해야 한다. 반대로, 산역류가 없는 경우는 프로톤펌프억제제로 산역류가 잘 조절되고 있음을 의미하고, 그럼에도 불구하고 지속되는 증상은 기능 질환의 중첩(overlap functional disease)으로 설명할 수 있다. 내시경 검사에서 위식도역류질환의 증거도 없고 프로톤펌프억제제에도 반응하지 않는 환자의 경우에는 프로톤펌프억제제 복용을 1주 이상 중단한 상태에서 식도산도 검사를 시행한다. 약한 산역류나 생리적인 산역류에 증상을 보이는 경우에는 식도 과민을, 산역류가 없음에도 증상이 유발된다면 기능성 가슴쓰림, 호산구성 식도염, 정신과적 질환 등 위식도역류질환이 아닌 다른 질환을 고려해 보아야 한다. 식도 과

민성은 무해한 자극이 통증으로 인식되는 이질통(allodynia), 경미한 자극이 훨씬 심한 통증으로 인식되는 통각과민성(hyperalgesia)과 연관된 것으로 추정된다.<sup>20</sup> 식도 과민이나 기능성 가슴쓰림은 식도 점막의 투과도가 증가되어 있을 때 침이나 위액이 증상을 촉발시키기 때문에 발생한다는 가설도 있으나 아직 병인이 완전히 밝혀져 있지는 않다.<sup>21-23</sup> 식도산도 검사에서 산역류가 있는 경우에는 위식도역류질환으로 진단하고 프로톤펌프억제제 치료를 다시 시행하며, 여전히 치료에 반응이 없으면 프로톤펌프억제제를 유지한 상태에서 식도산도 검사를 시행해 볼 수 있다. 전형적 증상 여부 확인, 프로톤펌프억제제 시험 투여, 내시경 검사 및 식도산도 검사를 시행하는 과정에 대한 알고리즘을 Fig. 1에 나타내었다.

### 3. 위식도역류질환의 치료

#### 1) 프로톤펌프억제제

위식도역류질환 치료에 있어 가장 중요한 약물은 프로톤펌프억제제이다. 2012년 국내 지침에서 '프로톤펌프억제제는 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 치료에 가장 효과적인 약물이다'라고 권고하고 있으며,<sup>1</sup> 2013년 미국 지침에서는 '프로톤펌프억제제는 하루 1회 용량으로 투여를 시작해야 하고, 전통적인 지연 방출형 프로톤펌프억제제는 위산 분비를 효과적으로 차단하기 위하여 식사 전 30-60분에 투여해야 한다. 단, 오메프라졸-중탄산염나트륨 복합제와 텍스란소프라졸은 식사와 상관 없이 투여될 수도 있다'라고 더 구체적으로 투약 방법을 명시하고 있다.<sup>9</sup> 오메프라졸-중탄산염나트륨 복합제는 속방형 제제로서 작용 시간이 빠르고, 텍스란소프라졸은 이중 지연 방출형 제제로 출시되어 있어 식사 전 30-60분에 투약하



**Fig. 1.** Algorithm for the evaluation of esophageal symptoms suspected to be the results of reflux etiologies. Adapted from Savarino et al.<sup>19</sup>, with from Nat Rev Gastroenterol Hepatol. PPI, proton pump inhibitor; GERD, gastroesophageal reflux disease. \*If not attempted previously.

지 않더라도 비교적 좋은 효과를 나타낼 수 있다. 모든 프로톤 펌프억제제는 전구 형태로 흡수된 후 위산에 의하여 활성화되는 과정을 거쳐서 프로톤펌프를 억제할 수 있다.<sup>24</sup> 하지만 활성화된 프로톤펌프억제제는 위산 환경에서 매우 불안정하여 프로톤펌프와 공유·결합을 이루지 못하는 경우 빠르게 대사되어 체외로 배출된다. 따라서, 프로톤펌프억제제가 활성화되는 시점이 벽세포 내 프로톤펌프가 가능한 많이 생합성되어 있는 시점과 일치해야만 프로톤펌프억제제의 효과를 극대화 할 수 있다.<sup>24</sup> 프로톤펌프억제제 복용 후 체내로 흡수되고 활성화되는 시간을 감안할 때, 프로톤펌프억제제를 아침 식전 30-60분에 복용해야 위산 분비 억제 효과를 최대화 할 수 있다.

## 2) 히스타민2수용체차단제

프로톤펌프억제제와 더불어 히스타민2수용체차단제 역시 위식도역류질환 치료에 사용할 수 있다. 2012년 국내 지침에서는 '히스타민수용체차단제는 간헐적인 위식도 역류 증상의 조절에 유용하다'고 권고하고 있다.<sup>1</sup> WGO 임상진료지침에서도 히스타민2수용체차단제는 단기간 혹은 간헐적 사용 시 위산 분비를 효과적으로 억제할 수 있다고 기술하고 있다.<sup>12</sup> 하지만 히스타민2수용체차단제는 위산 분비 억제에 대하여 빠른내성(tachyphylaxis)을 보이기 때문에 장기간 사용할 경우 효과가 낮아진다. 따라서, 장기간의 치료를 요하는 위식도역류질환 치료에 있어 히스타민2수용체차단제 사용의 필요성은 프로톤펌프억제제에 비하여 상대적으로 낮다. 그러나 히스타민2수용체차단제를 단기간 혹은 간헐적으로 사용 시에는 위산 분비를 효과적으로 억제할 수 있기 때문에, 프로톤펌프억제제 투약에도 불구하고 야간산분비증가(nocturnal acid breakthrough) 및 야간 증상이 발생하는 환자에게 필요에 따라 자기 전에 히스타민2수용체차단제를 추가 투약하는 것은 매우 효과적인 전략이다. 다만, 이 경우에도 히스타민2수용체차단제를 장기간 지속적으로 투약하면 효과가 떨어진다. 야간산분비증가 억제에 대하여 히스타민2수용체 차단제의 효과를 분석한 기존 연구에 따르면, 연구 대상자 중 야간산분비증가를 보였던 대상자가 79% 있었는데, 라니티딘 300 mg을 자기 전에 투약하자 첫 날 야간산분비증가를 보이는 대상자가 18%로 줄었으나 1주만에 다시 59%로 급속히 증가하였고, 한 달째에는 62%로 야간산분비증가를 보이는 대상자 비율이 비슷하게 유지되는 양상을 보였다.<sup>25</sup>

## 3) 제산제

제산제는 간헐적으로 발생하는 역류 증상의 개선에는 도움을 줄 수 있으나, 증상이 지속되는 환자에 있어서의 역할은 제한적이다. 2016년 일본 지침에서는 제산제가 위식도역류질환 환자의 증상을 일시적으로 개선하는데 효과가 있고 이를

사용하는 것을 권고하고 있으나, 기존 연구에서 제산제가 위 약에 비하여 미란성 식도염을 호전시키지 못하였다는 점을 언급하고 있다.<sup>11</sup> 또한, WGO 지침에서도 제산제는 프로톤펌프억제제나 히스타민2수용체차단제를 이용할 수 없는 의료 환경에서 고려하라고 권고하고 있다.<sup>12</sup> 우리나라에서는 프로톤펌프억제제와 히스타민2수용체를 널리 사용할 수 있기 때문에 제산제를 1차 치료 약제로 고려할 필요는 없다.

다만, 알긴산염(alginate) 제제는 산 주머니(acid pocket)로 인하여 식후 역류 증상이 심해지는 환자에서 완충 역할을 함으로써 증상을 개선할 수 있다는 연구가 있고,<sup>26</sup> 무작위 배정 연구에서 프로톤펌프억제제에 알긴산나트륨을 병용 투약이 프로톤펌프억제제 단독 투약에 비하여 가슴쓰림 증상을 더 잘 조절할 수 있다는 결과도 있어, 환자에 따라서는 증상 완화를 위하여 선택적으로 사용해 볼 수 있다.<sup>27</sup>

## 4) 칼륨 경쟁적 산 분비 억제제

1990년에 최초의 칼륨 경쟁적 산 분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)인 SCH28080이 보고된 이래, AR-H047108, AZD0865, soraprazan 등 P-CAB 계열의 여러 약물들이 개발되었다.<sup>28-31</sup> P-CAB은 프로톤펌프억제제와 달리 프로톤펌프를 가역적으로 억제하지만 프로톤펌프억제제에 비하여 위 안에서 안정적으로 유지될 수 있어 위산 분비 억제 효과가 길게 나타날 수 있다.<sup>32</sup> 하지만 앞서 언급된 P-CAB은 간독성 문제가 있거나 상대적으로 낮은 효과, 혹은 비용 등이 문제가 되어 상용화되지 못하였다. P-CAB 중에서는 처음으로 revaprazan이 우리나라에서 2005년에 승인되었으나, 야간 위내 pH 조절 효과가 상대적으로 낮고, 위식도역류질환에 대한 적응증은 획득하지 못하였다.<sup>33,34</sup> 이후, 2014년에 새로운 P-CAB인 vonoprazan이 일본에서 승인되어 현재 미란성 식도염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 대하여 사용이 되고 있고, 우리나라에서도 2018년에 tegoprazan이 미란성 식도염 및 비미란성 식도염에 대하여 승인되어 사용되고 있다.<sup>35,36</sup>

하지만 vonoprazan과 tegoprazan은 비교적 최근에 시판된 약제이다 보니, 아직까지는 기존 임상진료지침에서 이들 약제의 사용을 권고하지는 않고 있다. 2016년 일본 지침에서는 vonoprazan이 역류성 식도염의 초치료 및 유지 치료에 사용될 수 있기 때문에 이에 대한 연구가 축적되면, 향후 해당 지침의 부록을 내거나 지침의 조기 개정을 하게 될 수도 있음에 대하여 언급을 하고 있다.<sup>11</sup> 2016년 아시아-태평양 지역 합의문에서도 당시까지는 vonoprazan에 대한 자료가 충분치 않아 공식적인 논의를 하지는 않았고 이에 대한 권고안도 개발하지는 않았지만, 무작위 배정 연구에서 vonoprazan이 cytochrome P450 2C19의 빠른 대사자(extensive metabo-

lizer)인 미란성 식도염 환자에서도 효과가 있었다는 연구 결과를 소개하고 있다.<sup>37</sup>

일반적으로 전형적인 증상을 보이는 위식도역류질환 환자는 프로톤펌프억제제로 증상이 잘 조절되기 때문에,<sup>38</sup> 모든 환자에서 P-CAB이 프로톤펌프억제제보다 우월한 효과를 보이는 것은 어려운 것으로 생각된다. 하지만 vonoprazan 혹은 tegoprazan은 위 내에서 안정적으로 분포하기 때문에 식사와 상관 없이 투약하는 것이 가능하고, 주로 cytochrome P450 3A4에 의하여 대사되기 때문에 cytochrome P450 2C19의 유전적 다형성에 따라 효과가 크게 달라지지 않는다. 따라서, 프로톤펌프억제제의 복용 방법을 준수하기 어려운 환자이거나 유전적 다형성으로 인하여 프로톤펌프억제제의 효과가 낮은 위식도역류질환 환자들에서는 vonoprazan 혹은 tegoprazan이 보다 효과적일 것으로 기대된다.

## 결 론

지금까지 비교적 최근에 발표된 위식도역류질환의 임상진료지침 및 합의문을 리뷰하였고, 진단과 치료를 중심으로 중요한 주제들을 정리하였다. 전 세계적으로 여러 편의 위식도역류질환 임상진료지침이 개발되어 있으나, 의료 환경은 지역에 따라 크게 차이가 나기 때문에 특정 지침만을 무조건적으로 받아들이어 적용하는 것은 적절하지 않다. 각 임상진료지침에서 제시하고 있는 권고안과 그 근거를 살펴봄은 물론이고, 임상 현장에서의 적용 가능성을 따져가며 환자 진료에 이용하는 것이 필요하다. 비교적 최근에 발표되었으면서 의료 자원의 가용성에 따라 세 단계로 나누어 권고안을 제시하여 적용 가능성이 뛰어난 2017년 WGO 임상진료지침을 중심으로 하여 본고에서 리뷰한 다른 임상진료지침 및 합의문을 참고하면 위식도역류질환 환자 진료에 큰 도움이 될 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. Jung H, Hong SJ, Jo YJ, et al. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:195-218.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880.
3. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016;65:1402-1415.
4. Kim N, Lee SW, Cho SI, et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:173-185.
5. DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
6. Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-685.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391, 1391.e1-e5.
8. Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:8-22.
9. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328; quiz 329.
10. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2014;28:1753-1773.
11. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:751-767.
12. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:467-478.
13. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018;67:1351-1362.
14. Cho YK, Kim GH, Kim JH, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:279-295.
15. Lee JH, Cho YK, Jeon SW, et al. Guidelines for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:57-66.
16. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-1379.
17. Cho HS, Shin IS, Oh MK, et al. A strategy for dissemination and implementation of clinical practice guidelines in Korea. *National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency Research Report* 2014;4:1-213.
18. 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;101:1900-1920; quiz 1943.
19. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:665-676.
20. Farmer AD, Ruffle JK, Aziz Q. The role of esophageal hypersensitivity in functional esophageal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:91-99.
21. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2013;62:1256-1261.
22. Weijenborg PW, Smout AJ, Versiejden C, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without

- esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;307:G323-G329.
23. Weijenborg PW, Smout AJ, Bredenoord AJ. Esophageal acid sensitivity and mucosal integrity in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1649-1654.
  24. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:132-139.
  25. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-632.
  26. Rohof WO, Bennisink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1585-1591; quiz e90.
  27. Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012;25:373-380.
  28. Mendlein J, Sachs G. Interaction of a K(+)-competitive inhibitor, a substituted imidazo[1,2a] pyridine, with the phospho- and dephosphoenzyme forms of H+, K(+)-ATPase. *J Biol Chem* 1990;265:5030-5036.
  29. Kirchhoff P, Andersson K, Socrates T, Sidani S, Kosiek O, Geibel JP. Characteristics of the K+-competitive H+,K+-ATPase inhibitor AZD0865 in isolated rat gastric glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G838-G843.
  30. Simon WA, Herrmann M, Klein T, et al. Soraprazan: setting new standards in inhibition of gastric acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:866-874.
  31. Berg AL, Böttcher G, Andersson K, et al. Early stellate cell activation and veno-occlusive-disease (VOD)-like hepatotoxicity in dogs treated with AR-H047108, an imidazopyridine proton pump inhibitor. *Toxicol Pathol* 2008;36:727-737.
  32. Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: experience and clinical evidence. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:845-852.
  33. Han KS, Kim YG, Yoo JK, Lee JW, Lee MG. Pharmacokinetics of a new reversible proton pump inhibitor, YH1885, after intravenous and oral administrations to rats and dogs: hepatic first-pass effect in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1998;19:493-500.
  34. Kim HK, Park SH, Cheung DY, et al. Clinical trial: inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1618-1625.
  35. Scott DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H+, K+-ATPase. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1315-1326.
  36. Takahashi N, Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;364:275-286.
  37. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:240-251.
  38. 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.

Copyright of Korean Journal of Gastroenterology is the property of Korean Society of Gastroenterology and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.