

## 위식도역류질환에서 1주 Esomeprazole 치료의 진단적 의의

울산의대 서울아산병원<sup>1</sup>, 건양의대<sup>2</sup>, 인제의대<sup>3</sup>, 원광의대<sup>4</sup>, 성균관의대 서울삼성병원<sup>5</sup>, 가톨릭의대 강남성모병원<sup>6</sup>, 연세의대<sup>7</sup>, 아주의대<sup>8</sup>, 이화의대<sup>9</sup>, 건국의대<sup>10</sup>, 내과학교실

정훈용<sup>1</sup> · 정기욱<sup>1</sup> · 허규찬<sup>2</sup> · 지삼룡<sup>3</sup> · 최석채<sup>4</sup> · 이준행<sup>5</sup> · 이인석<sup>6</sup> · 이용찬<sup>7</sup> · 이광재<sup>8</sup> · 심기남<sup>9</sup> · 박형석<sup>10</sup> · 박효진<sup>7</sup> 및 대한소화관운동학회 GERD Club

### Diagnostic Significance of One-week Esomeprazole Treatment in Gastro-esophageal Reflux Disease

Hwoon-Yong Jung, M.D.<sup>1</sup>, Kee Wook Jung, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Chan Huh, M.D.<sup>2</sup>, Sam Ryong Jee, M.D.<sup>3</sup>, Suck Chei Choi, M.D.<sup>4</sup>, Jun Haeng Lee, M.D.<sup>5</sup>, In Seok Lee, M.D.<sup>6</sup>, Yong Chan Lee, M.D.<sup>7</sup>, Kwang Jae Lee, M.D.<sup>8</sup>, Ki Nam Shim, M.D.<sup>9</sup>, Hyung Seok Park, M.D.<sup>10</sup>, Hyo Jin Park, M.D.<sup>7</sup> and GERD Club of The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

*Departments of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center<sup>1</sup>, Seoul  
Konyang University College of Medicine<sup>2</sup>, Daejeon  
Inje University College of Medicine<sup>3</sup>, Pusan  
Wonkwang University<sup>4</sup>, Iksan  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>5</sup>, Seoul  
The Catholic University of Korea, College of Medicine<sup>6</sup>, Seoul  
Yonsei University College of Medicine<sup>7</sup>, Seoul  
Ajou University School of Medicine<sup>8</sup>, Suwon  
Ewha Womans University College of Medicine<sup>9</sup>, Seoul  
Konkuk University College of Medicine<sup>10</sup>, Seoul, Korea*

**Background/Aims:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) can be diagnosed by symptoms, endoscopic findings, and pH monitoring. Endoscopic findings and pH monitoring have high specificity and low sensitivity. Since medical fees for the symptom-based treatment are not fully covered by insurance in Korea, endoscopy and pH monitoring are mainly being performed to prove GERD. We aimed to investigate the sensitivity of one-week PPI test in diagnosing GERD in patients with typical reflux symptoms. **Patients/Methods:** Patients complaining of typical symptom over twice/week were enrolled and esomeprazole (40 mg) was prescribed for one week. Frequency and severity of symptoms were analyzed and sensitivity of PPI test was calculated. GERD group was defined as having erosive esophagitis or a positive pH test. Positive rates of PPI test were calculated in GERD and non-GERD groups. **Results:** A total of 103 patients from 11 hospitals were enrolled, and 100 of them completed until the end of the study. Seventy-nine patients reached symptomatic improvement after one-week (positive PPI test), and positive rates were 84.3% (70/83) in GERD group and 52.9% (9/17) in non-GERD, respectively ( $p<0.05$ ). **Conclusions:** The sensitivity of PPI test in diagnosing GERD in symptomatic patients was 84.3%, and this test is considered to have diagnostic value for GERD. (Kor J Neurogastroenterol Motil 2008;14:88-95)

**Key words:** Esomeprazole, GERD, PPI test

## 서 론

접수: 2008년 11월 22일, 승인: 2008년 12월 18일

책임저자: 이광재, 경기도 수원시 영통구 원전동 산5동(442-749)  
아주대학교병원 소화기내과  
Fax: (031) 219-5999, Tel: (031) 219-5720  
E-mail: kjeemd@hotmail.com

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 식도가 위산에 노출됨으로써 나타나는 질환으로서, 가슴쓰림(heartburn)과 산 역류(acid regurgitation)가 전형적인 증상이다.<sup>1</sup> 서구에서 위식도역류질환은 구미 각국에서 20% 내

\* This study was sponsored by GERD club of The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

외의 유병률을 차지하고 있으며, 심한 식도염 및 식도협착, 바렛식도, 식도암 등의 합병증을 일으킨다.<sup>1</sup> 한국인의 경우, 2000년 8.5% 정도의 유병률이 조사되었고,<sup>2</sup> 점차 음식이나 생활양식이 서구화됨에 따라 우리나라에서도 위식도역류질환의 발생은 계속 증가될 것으로 추정된다.

위식도역류질환의 진단은 다음과 같은 방법이 사용된다. 첫째, 환자의 증상으로 진단하는 방법, 둘째, 내시경 검사에서 산 역류에 의해 일어난 합병증인 미란, 협착, 바렛 식도 등을 확인하는 방법, 셋째, 24시간 식도 산도 검사로 병적인 역류를 확인하거나 증상이 역류에 의해 유발되는 지를 확인하는 방법, 넷째, 산분비 억제제를 투여한 뒤 역류 증상이 호전되는 지를 확인하는 방법이다.<sup>1</sup>

이 중 가장 흔히 사용되는 진단법인 내시경 검사와 24시간 식도 산도 검사는 높은 특이도(specificity)를 가지지만 50% 내외의 낮은 민감도(sensitivity)를 가지고 있다. 그러나 고용량 양성자 펌프억제제 투여(proton pump inhibitor test, PPI test)는 증상 호전에서 위약과 확연한 차이를 보이며, 78.3% 및 85.7%의 민감도와 특이도를 보인다고 알려져 있다.<sup>3</sup>

환자가 전형적인 증상을 호소하면 위식도역류질환으로 진단할 수 있으나 우리 나라는 증상을 근거로 한 진단을 보충에서 인정하지 않고 있으며, 아태지역에서는 전형적인 위식도역류 증상을 규정하기 힘들다. 대부분의 한국 환자들에서 “속이 쓰리다”, “속이 화끈거린다”고 호소하는 환자들은 대개 소화불량증으로 진단되지만 이들을 대상으로 24시간 식도 산도 검사를 시행한 결과를 보면 상당수의 환자가 위식도역류질환이 원인으로 보고되고 있다. 이 등의 연구에서, 내시경 검사나 식도 산도 검사로 위식도역류질환으로 진단된 환자들을 조사한 결과 17% 환자에서 상복부 통증이 가장 불편한 증상 중의 하나였다고 보고한 바 있다.<sup>4</sup>

그러므로, 역류 증상을 가진 환자에서 PPI test를 하는 것은 위식도역류질환의 진단에 대한 적절한 접근으로 생각된다.

양성자 펌프억제제는 위식도역류질환의 전형적인 증상의 원인이 되는 위산 분비를 억제하는 능력이 우수하고, 식도염과 위식도역류질환의 증상에 대한 높은 치료적 유효성을 가지며, 약물의 안전성이 높다는 장점을 가진다.<sup>5</sup> 특히, 역류 증상을 가진 환자에게 omeprazole은 수년간 진단적 도구로서 성공적으로 사용되었으며,<sup>6</sup> 새로운 양성자 펌프억제제인 esomeprazole (S-isomer of omeprazole)은 위식도역류질환을 가진 환자에게 기존의 양성자 펌프억제제보다 좀 더 효과적인 위산 억제효과를 가진다. 그러므로 진단적

도구로서 또한 좀 더 효과적일 수 있는 잠재성을 가지고 있다.<sup>7,8</sup>

유럽에서 위식도역류질환 환자를 대상으로 진단적 시험으로 2주 간의 esomeprazole 치료를 시행한 결과, 치료기간 5일 이후로는 안정된 민감도와 특이도를 보이고 있으므로 1주 치료의 esomeprazole 시험을 권고한 바 있다.<sup>9</sup>

국내에서는 비미란성 위식도역류질환에 양성자 펌프억제제의 사용이 매우 제한되어 있고, 내시경 검사로 확인된 식도염에만 처방이 인정되고 있다. 그러나, 현실적으로는 내시경 검사뿐 아니라 24시간 식도 산도 검사 또한 비용이 비교적 높은 편이고, 침습적인 검사이므로 위식도역류질환 환자 중에 검사를 꺼려하는 경우가 있으며, 재발성 위식도역류질환 환자에게는 매년 내시경 검사를 실시할 수 없기 때문에 사용이 용이한 PPI test가 진단방법으로 인정되어야 한다고 생각된다.

본 시험은 위식도역류질환의 전형적인 증상을 가진 환자에서 1주 esomeprazole 치료의 진단적 시험으로서의 가치를 평가하기 위함이다.

구체적으로, 위식도역류질환의 전형적인 증상을 가진 환자에서 esomeprazole을 사용한 PPI test의 민감도를 조사하고, 또한 GERD군과 non-GERD군 각각에서 PPI test 양성인 피험자의 비율을 비교 평가하는 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 환자의 선정

본 연구는 2005년 4월 14일부터 2005년 10월 12일까지 6개월간 가톨릭대학교 강남성모병원, 건국대학교병원, 건양대학교병원, 서울아산병원, 삼성서울병원, 신촌세브란스병원, 아주대학교병원, 영동세브란스병원, 이대목동병원, 원광대학교의료원, 인제대학교 부산백병원 등 11개 기관에서 수행된 다기관 연구로 시행되었다.

위식도역류질환을 갖고 있으며 전형적인 증상(가슴쓰림, 산 역류)을 주 2회 이상 경험한 환자들을 포함하여 진단적 검사를 시행한 후 선정기준에 만족하는 경우 본 연구에 참여하도록 하였다.

연구 대상의 선정 기준은 1) 서면 동의서를 작성할 수 있는 환자, 2) 18세 이상 80세 이하의 남성 혹은 여성, 3) 피험자 설문지를 작성할 수 있는 환자, 4) 시험 시작 전 최근 7일 이내에 2회 이상 전형적인 증상(가슴쓰림, 산 역류)을 경험한 환자, 5) 시험 시작 전 최근 14일 이내에 시행한

내시경상 식도에 미란(합병증이 있으면 제외)이 있거나, 미란이 없다면 24시간 식도산도 검사를 시행한 환자 등을 대상으로 하였다.

다음과 같은 경우에 제외 대상으로 하였다. 1) 식도에 협착이나 출혈 등의 합병증이 있는 환자, 2) Zollinger-Ellison syndrome의 병력, 3) 유문 협착, 4) 식도나 위장관 수술의 유경험자, 5) 위에 소화성 궤양 혹은 악성종양이 있는 환자, 6) 5년 이내에 암 병력이나 만성 간장애 또는 만성 신장장애, 알코올이나 약물중독 경험이 있는 환자, 7) 수유부 및 임신부 또는 임신할 의도를 가진 여성(최소 3개월간 지속적으로 호르몬 피임법이나 pessary 사용자는 적합), 8) 시험 시작 전 최근 28일 이내에 7일 이상 NSAIDs (COX-2 저해제 포함)나 전신 호르몬 제제를 사용한 환자, 9) 시험 시작 전 14일 이내에 10일 이상 소화관 운동촉진제, 히스타민 길항제(H<sub>2</sub>-receptor antagonist)나 PPI를 사용한 환자. 10) 시험 시작 전 최근 28일 이내에 PPI와 항생제 병용으로 *H. pylori* 박멸요법을 시행한 환자, 11) 시험 시작 전 최근 28일 이내에 acetyl salicylic acid나 acetaminophen을 5일 이상 복용한 환자. 피험자 중에서 1) 내시경 검사상 미란이 확인되었거나, 2) 내시경상 미란이 없으나, 24시간 식

도산도 검사상 양성으로 확인된 피험자는 GERD군으로, 내시경 검사상 미란이 확인되지 않았고 24시간 식도산도 검사상 음성으로 확인된 피험자는 non-GERD군으로 분류하였다(Fig. 1).

각 군을 비교하기 위하여 적절한 연구 대상자 수를 결정하기 위하여 참고문헌을 고찰한 결과, GERD군에서의 PPI test 양성율이 79~86%로 나타났다.<sup>7</sup> 따라서, GERD군에서의 PPI test 양성율을 80%, non-GERD군에서의 PPI test 양성율을 50%, 유의수준 5%, 검정력 80%로 가정하였을 때, 본 임상시험에 필요한 피험자 수는 다음과 같이 계산되었다.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} \sqrt{2pq} + z_{1-\beta} \sqrt{p_G q_G + p_{NG} q_{NG}})^2}{(p_G - p_{NG})^2} = \frac{[1.96\sqrt{(2)(0.65)(0.35)} + 0.8416\sqrt{(0.8)(0.2) + (0.5)(0.5)}]^2}{(0.8 - 0.5)^2} = 38.48$$

따라서, GERD군과 Non-GERD군에서의 PPI test 양성율을 비교 분석하기 위하여 각 군당 필요한 최소 피험자수는 39명으로 총 78명이 필요하며, 20%의 중도탈락률을 고려하였을 때 98명 이상이 되도록 계획하였다.

## 2. 내시경 검사 및 24시간 식도 산도 검사

내시경 검사는 위식도역류질환 진단의 일차적 검사로서, 역류성 식도염의 중증도는 LA분류법(Los Angeles classification)에 의거하여 진단하였다.<sup>10</sup> 내시경 검사는 시험 시작 전 최근 14일 이내에 시행된 검사결과를 기록하였다. 24시간 식도산도 검사(24-hour intraesophageal pH monitoring)는 시험 시작 전 최근 14일 이내에 시행되어 pH<4인 시간과 DeMeester score를 기록하였다. pH<4인 시간이 4% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

## 3. 치료 방법

치료방법으로는 위식도역류질환을 갖고 있으며 전형적인 증상(가슴쓰림, 산 역류)을 주 2회 이상 경험한 환자 중 선정기준에 만족하는 피험자에게 esomeprazole (Nexium<sup>®</sup>) 40 mg을 7일 동안 복용하게 하였다. 복용 순응도는 다음 방문 시 피험자의 약물복용에 대한 근거문서를 기준으로 5일 이상 피험자에게 분출된 시험약물을 복용하였을 때 순응한 것으로 간주하였다.

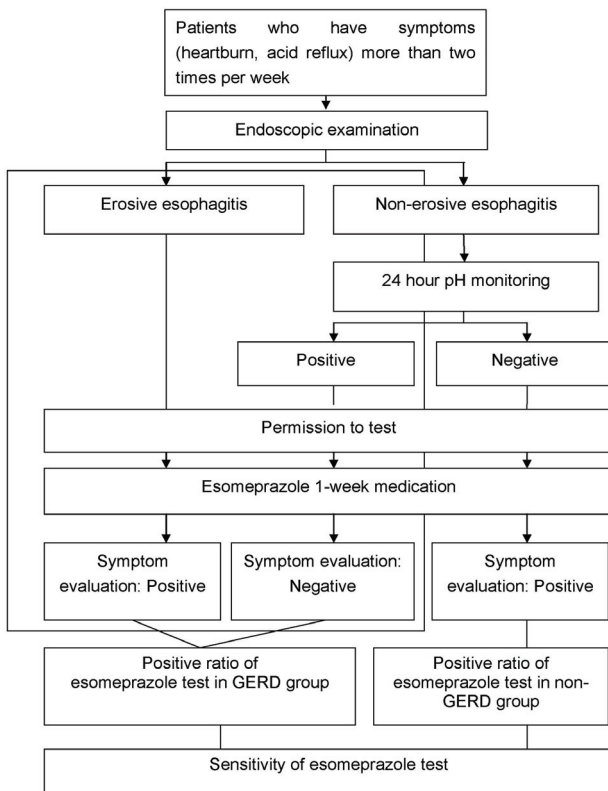


Fig. 1. Study protocol.

#### 4. 유효성 평가

전형적인 위식도역류질환 증상을 가진 환자에서의 PPI test의 양성율(positive rate)은 위식도역류질환의 전형적인 증상을 가진 피험자에서 PPI test 양성인 피험자의 빈도수로 평가하였다. PPI test 양성이란, 투약 7일째 내원한 피험자의 증상 평가 정도가 치료전과 비교하여 1단계 이상 향상된 경우로 하였다. 또한 GERD군 및 non-GERD군에서 PPI test 양성인 피험자의 빈도수를 비교 분석하였다.

증상의 평가는 두 가지로 하였다. 즉, 1) 방문 전 최근 7일 이내의 가슴쓰림과 산 역류의 횟수와 2) 방문 전 최근 3일 이내의 피험자가 느끼는 증상의 중증도를 각각 평가하였으며, 치료 전과 종료 시점에 각각 기록하여 비교하였다. 증상의 중증도는 4단계(0, 1, 2, 3점)로 평가하였으며, 증상 평가의 4단계를 구체적으로 기술하면, 0점은 증상이 없는 경우이며, 1점은 의사의 문진에 의해 상기시켜줄 경우 환자가 증상이 있다는 것을 느끼는 정도이고, 치료가 요구되지 않는 경우, 2점은 환자가 증상을 느끼지만, 정상적인 일상활동에 거의 지장이 없는 경우, 마지막으로 3점은 환자가 증상을 느끼면서 정상적인 일상 활동에 방해를 받는 경우로 하였다.

#### 5. 통계 분석

모든 통계분석은 양측검정, 5%의 유의수준으로 검정하였다. 본 연구의 모든 분석은 SAS version 8.1을 이용하였다.

### 결 과

#### 1. 전체적인 결과

11개 기관에서 총 113명의 피험자가 screening 되었으며,

**Table 1.** Demographic Data of Patients

	Patients (N=112)
Age (year)	
Median	47.0
Range (min-max)	20.0-78.0
Sex	
Male	66 (58.9%)
Female	46 (41.1%)
Weight (kg)	
Mean	65.1
Standard deviation	10.8
Height (cm)	
Mean	164.5
Standard deviation	7.5

포함/제외 기준에 만족한 피험자는 112명이었다. 선정/제외 기준에 만족한 112명의 피험자 중, 109명(97.3%)이 시험을 완료하였으며, 3명(2.7%)이 조기종료하였다. 조기종료의 사유로는 이상반응이 1명(0.9%), 추적과정 중 연락두절이 2명(1.8%)이었다.

조기종료가 일종의 피험자 선택 비뮌림(selection bias)을 일으켜 잘못된 결론을 유도할 수도 있기 때문에 조기종료한 피험자군과 시험을 완료한 피험자군에 대해서 주요 인구학적 변수인 연령, 체중, 신장에 대한 치료 전 특성을 비교하였다. Table 1에 제시한 바와 같이, 시험을 완료한 피험자군과 조기종료한 피험자군의 인구학적 특성은 신장을 제외하고 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

연구 중 계획서 위반(복약 순응도 미달)으로 본 연구계획서 규정을 준수하지 못한 것으로 판단된 피험자는 1명(시험약을 5일 이상 복용하지 않음) 있었으며, 연락이 두절되어 조기종료하였다. 시험을 완료한 피험자(109명) 중에서 중대하게 임상시험계획서를 위반한 피험자는 1명도 없었다. 피험자의 등록상태를 Fig. 2에 표시하였다.

#### 2. 유효성 평가

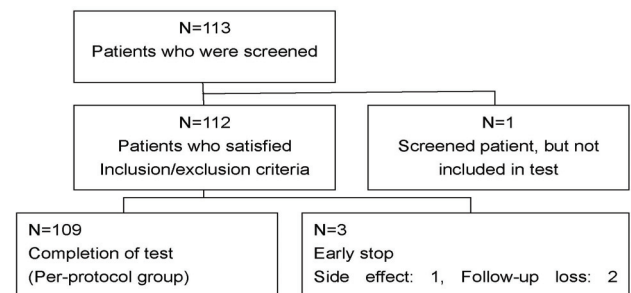
##### 2.1 분석에 포함된 대상군

포함/제외 기준을 만족한 피험자가 ITT (Intention-to-treat) 군 유효성 평가에 포함되었다. 112명의 ITT군 피험자 중 조기종료한 3명의 피험자를 제외한 109명의 피험자가 PP (Per-protocol)군 분석에 포함되었다.

##### 2.2 피험자의 치료 전 특성

###### 1) 인구학적 자료

인구학적 자료는 ITT 군에 대하여 Table 1에 제시하였고, 시험 약품 투여 전 가슴 쓰림 경험 기간, 산 역류 경험 기간, 지난 7일 동안 가장 심한 증상(가슴 쓰림과 산 역류 중) 경험 횟수는 Table 2에 제시하였다.



**Fig. 2.** Follow-up of patients who were enrolled in this test.

**Table 2.** Typical GERD Symptoms of Patients before PPI Tests

Patients (N=112)	
<b>Heartburn</b>	
None	15 (13.4%)
< 6 Months	25 (22.3%)
< 6~12 Months	23 (20.5%)
1~5 Year	30 (26.8%)
> 5 Year	19 (17.0%)
<b>Acid regurgitation</b>	
None	28 (25.0%)
< 6 Months	16 (14.3%)
< 6~12 Months	19 (17.0%)
1~5 Year	31 (27.7%)
> 5 Year	18 (16.1%)

본 임상시험에 참여한 연령 범위는 20세에서 78세였고, 평균 연령은 48.3세였다. 성별은 남성의 비율이 58.9% (66/112명)로 여성에 비해 다소 많았다.

시험 약품 투여 전 가슴 쓰림의 경험 기간은 1년 이상~5년 이하가 30명(26.8%), 6개월 미만인 25명(22.3%), 6개월 이상~12개월 미만인 23명(20.5%), 5년 초과가 19명(17.0%), 해당 없음이 15명(13.4%) 순으로 나타났다. 산 역류의 경험 기간은 1년 이상~5년 이하가 31명(27.7%), 해당 없음이 28명(25.0%), 6개월 이상~12개월 미만인 19명(17.0%), 5년 초과가 18명(16.1%), 6개월 미만인 16명(14.3%) 순으로 나타났다. 지난 7일 동안 가장 심한 증상 경험횟수는 평균 4.8회였고, 가슴 쓰림 또는 산 역류를 가장 적게 경험한 피험자는 2회, 가장 많이 경험한 피험자는 7회로 나타났다 (Table 3).

2) 피험자의 진단

내시경 검사에서 비미란군은 26명(23.2%)이었고, 미란을 동반한 군은 86명(76.8%)이었다(Table 3).

24시간 식도 산도 검사는 비미란 군 26명에서 실시되었다. 검사 결과 식도내 산도가 4 미만인 시간의 평균은 3.6% 이었고, DeMeester score의 평균은 12.7이었다. 이 중 24시간 식도 산도 검사 양성인 피험자는 8명(30.8%), 음성인 피험자는 18명(69.2%)이었다(Table 4).

2.3 PPI test 평가 결과

1) GERD군/Non-GERD군 구분

모든 피험자에 대해 아래의 기준으로 GERD/Non-GERD군을 구분하여 Fig. 3에 제시하였다. 즉, GERD군은 내시경 검사 결과, 미란이 확인된 군(Grade A~D)과 미란이 없는 군

**Table 3.** GERD Symptoms and Endoscopic Findings

Frequency of most severe symptoms during last week	
Mean	4.8
Standard deviation	2.0
Median	4.0
Range (min-max)	2.0-7.0
<b>Endoscopic diagnosis*</b>	
No mucosal breaks	26 (23.2%)
Grade A	56 (50.0%)
Grade B	29 (25.9%)
Grade C	1 (0.9%)
Grade D	0 (0.0%)

\* LA classification.

**Table 4.** Results of 24 Hour pH Monitoring in 26 Endoscopy-negative GERD

Patients (N=26)	
<b>Total Time pH less than 4 (%)</b>	
Mean (Standard deviation)	3.6 (4.2)
<b>DeMeester score</b>	
Mean (Standard deviation)	12.7 (14.3)
Positive test (%)	8 (30.8)
Negative test (%)	18 (69.2)

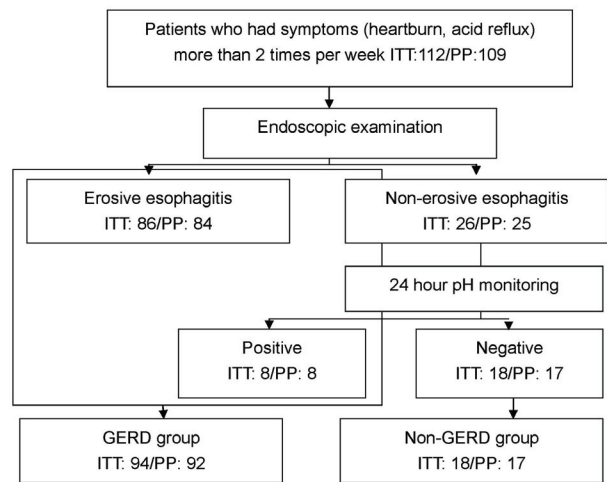


Fig. 3. GERD group vs. non-GERD group.

중 24시간 식도 산도 검사 결과가 양성인 군으로 정의하였고, non-GERD군은 내시경 검사 결과 미란이 없었으며, 24시간 식도 산도 검사 결과 음성인 군으로 각각 정의하였다.

A) PPI test 결과

PP군(109명)과 ITT군(112명)을 대상으로 PPI test 평가 결



**Table 5.** Evaluation of Symptoms by Per-Protocol Analysis

Symptom	Symptom severity at day 0	Symptom severity at day 7				p-value*
		0	1	2	3	
Heartburn	0	17	0	0	0	< 0.0001
	1	8	10	0	0	
	2	17	13	7	0	
	3	12	12	6	7	
Acid regurgitation	0	32	1	0	0	< 0.0001
	1	10	4	0	0	
	2	25	12	9	0	
	3	7	4	3	2	

0. No symptom.

1. Symptoms could be recalled by doctor's interview, and treatment is not required.

2. Symptoms exist, but normal activity has no limitation.

3. Symptoms could disturb normal activity.

\* McNemar's test.

**Table 6.** Positive Rates of PPI Test by Per-Protocol Analysis

PPI test	GERD group (n=92)	Non-GERD group (n=17)	p-value*
Positive	77 (83.7%)	9 (52.9%)	0.0043
Negative	15 (16.3%)	8 (47.1%)	

\* Chi-square test.

과를 분석하였으며, PP군 분석을 중심으로 결과를 정리하였다.

PP군에서 투여 전/후의 가슴쓰림과 산 역류의 증상평가의 변화에 대한 분석 결과, 가슴쓰림과 산 역류 모두 통계적으로 유의하게 호전되었다( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ). 가슴쓰림의 경우, 투여 전의 증상 '0', '1', '2', '3'은 각각 17명(15.6%), 18명(16.5%), 37명(33.9%), 37명(33.9%)이었으나, 투여 후에는 각각 54명(49.5%), 35명(32.1%), 13명(11.9%), 7명(6.4%)으로 68명(62.4%)에서 호전되었다. 산 역류의 경우, 투여 전의 증상 '0', '1', '2', '3'은 각각 33명(30.3%), 14명(12.8%), 46명(42.2%), 16명(14.7%)이었으나, 투여 후에는 각각 74명(67.9%), 21명(19.3%), 12명(11.0%), 2명(1.8%)으로 61명(56.0%)에서 호전되었다(Table 5). ITT군 분석 결과도 PP군의 결과와 동일하였다.

PP군에서 위식도역류질환의 전형적인 증상을 가진 환자의 1주 PPI test에 대한 양성율은 78.9%(86/109명)이었고, GERD군과 Non-GERD군에서 양성율은 각각 83.7%(77/92명), 52.9%(9/17명)로 GERD군에서의 양성율이 통계적으로 유의하게 높았다( $p = 0.0043$ )(Table 6). ITT군에서 위식도역류질환의 전형적인 증상을 가진 환자의 1주 PPI test에 대한 양성율은 77.7%(87/112명)이었고, GERD군과 non-GERD군에서 양성율은 각각 83.0%(78/94명), 50.0%(9/18명)로 GERD군

**Table 7.** Positive Rates of PPI Test by Intention-to-Treat Analysis

PPI test	GERD group (n=94)	Non-GERD group (n=18)	p-value*
Positive	78 (83.0%)	9 (50.0%)	0.01
Negative	16 (17.0%)	8 (44.4%)	
Missing	0 (0.0%)	1 (5.6%)	

\* Fisher's exact test.

에서의 양성율이 통계적으로 유의하게 높았다( $p\text{-value}=0.01$ )(Table 7).

## 고 찰

본 연구는 위식도역류질환의 전형적인 증상을 가진 환자에서 1주 esomeprazole 치료의 진단적 시험으로서의 가치를 평가하기 위하여 PPI test의 민감도를 구하는 것이 목적으로 12개 기관에서 수행된 다기관 연구이다.

본 시험의 단점이라면, 위약군(placebo group)이 없어 실제 esomeprazole을 사용한 군에서의 위약의 효과를 비교할 수 없었다는 점이다. 기존의 esomeprazole을 이용한 PPI test의 경우 대조군으로 위약군, esomeprazole 20 mg 하루 2회 사용군, 40 mg 하루 1회 사용군 등 3가지로 나누어서 진행되었던 것에 비해 본 시험에서는 위약군을 처음부터 포함하지 않았다.<sup>9</sup> 즉, 병원에서 의사가 임상시험을 목적으로 하여 환자에게 약물을 투여하였을 때 환자는 기대심리로 인하여 적어도 30% 정도의 위약효과를 나타낼 수 있다고 알려져 있으나, 본 시험에서는 처음 시험 디자인 상 위약군을 배제함으로써 그 대조군과 비교할 기회를 근본적으로 박탈했다는 것이 아쉬운 점이다. 물론 이미 유럽의 시험에

서 대조군에서의 민감도와 특이도가 각각 28%와 87%로 esomeprazole 40 mg 하루 1회 사용군의 79% 및 40%에 비해 월등히 차이나는 것으로 밝혀졌기는 하지만, 국내의 연구에서는 그 차이점을 직접 눈으로 확인하지 못하였다는 아쉬움이 남는다. 하지만, 기존의 외국에서의 연구를 통하여 그 효과를 인정받은 PPI test가 위내시경 검사만이 보험에서 인정되었던 현재까지의 한국적인 현실에서도 변함없이 유용함을 증명하였다는 점에서는 그 가치를 높이 사야 할 것으로 생각된다.

유럽의 연구에서는 esomeprazole 사용군을 20 mg 하루 2회 사용군과 40 mg 하루 1회 사용군으로 분리하여 시행하였으나, 본 연구에서는 40 mg 하루 1회만을 투여하였는데, 이는 이미 언급한 유럽의 논문에서 20 mg 2회 사용군과 40 mg 1회 사용군에서의 민감도와 특이도에 차이가 없는 것으로 밝혀졌기 때문이다.<sup>9</sup>

과거 미국 등에서 행해졌던 40 mg omeprazole을 이용한 2주 시험 결과보다 esomeprazole 일반적인 사용량을 이용한 시험에서 훨씬 더 좋은 결과를 얻었다는 것은 PPI 자체의 위산 분비 억제 능력에 따라 그 효과에 차이가 있다는 것을 시사한다.<sup>11,12</sup>

본 시험에서는 다기관 연구를 시행하였으며, 주로 3차 의료기관의 소화기 내과 외래를 통해 내원한 환자들을 대상으로 시행하였다. 따라서 일반적인 1차 외래를 통해서 처음 내원한 환자가 아닌 환자들을 대상으로 하였기에 다소 기대했던 결과에 비해서 오히려 민감도와 특이도가 낮게 나왔을 가능성을 배제하기 어렵다. 즉 보편적인 PPI나 기타 일반적인 위식도역류질환의 치료에 잘 반응하지 않아 1차 의료기관을 거쳐 3차 의료기관까지 내원하게 된 환자들이 대상이 됨으로써, 원하지 않았던 선택 오류(selection bias)가 발생할 가능성을 배제하기 어렵다. 만약 그렇다면, 최근에 대두되고 있는 약제 불응성 위식도역류증(Refractory GERD) 환자군이 상당수 포함되었을 가능성이 있으며, 특히 본 연구가 시행되었던 2005년까지만 해도 호산구성 식도염 등에 대한 전반적인 인식이 높지 않았던 터여서 더욱 그런 가능성을 배제하기 어려울 수 있다. 그렇다면 본 연구에서 나타난 민감도와 특이도는 실제 1차 의료기관에 처음 내원하는 일반적인 위식도역류질환 환자들에서는 그 치료 효과가 높을 수도 있으리라 추측된다. 이에 대해서는 추후 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

최근 구미에서 나오고 있는 논문들에서는 기존의 24시간 산도 검사를 대체할 수 있을 정도로 이 PPI test의 유용

성을 강조하고 있으나,<sup>13</sup> 한국을 포함한 동아시아 국가들에 서의 비교적 높은 위암 등의 유병율을 고려한다면, 기존의 내시경 검사를 대체할 수 있을 정도로 위력이 크지는 않을 것으로 추측되며, 특히 조기위암의 유병률이 더욱 높아지고 있고, 조기 진단 및 조기 치료의 가능성이 더욱 높아지고 있는 현실에서는 무조건 서구의 논문대로 이러한 PPI test를 맹신하기는 어려울 것으로 생각된다. 하지만 전형적인 위식도역류증상이 있는 환자에서 내시경 검사에서도 미란 등이 확실하게 증명되지 않은 비미란성 식도염 환자에서는 기존의 24시간 산도 검사에 선행하여 시행할 수 있는 PPI test를 통하여 비미란성 식도염의 진단 및 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 보인다. 특히 3차 의료기관과 달리, 24시간 산도 검사가 여의치 않은 일반 개원가 및 2차 의료기관에서의 유용성이 훨씬 더 클 것으로 보인다. 결론적으로, 전형적인 역류증상을 호소하는 환자에서 esomeprazole 40 mg을 사용한 1주 PPI test는 GERD의 진단에 있어서 높은 민감도를 보이므로 진단적 가치가 있는 것으로 판단된다.

## 요 약

**목적 :** 위식도역류질환의 진단은 증상, 내시경 검사, 24시간 식도 산도 검사 등을 통하여 이루어지고 있다. 내시경 검사와 24시간 식도 산도 검사가 가장 중요한 검사로 인정되고 있으나, 민감도가 낮은 단점이 있다. 반면, 고용량의 PPI를 투여하는 PPI test는 민감도와 특이도가 80% 내외라고 보고되고 있다. 증상만을 통한 진단과 치료가 우리나라에서는 보험에서 충분히 인정되지 않고 있으며, 따라서 내시경 검사와 24시간 식도 산도 검사 등을 시행해야 하는 경우들이 많다. 따라서, 전형적인 위식도역류질환 증상을 호소하는 환자에서 esomeprazole을 1주일간 투여하여 위식도역류질환 진단에 대한 민감도를 구하고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 일주일에 2회 이상의 전형적인 역류증상을 호소하는 환자를 순차적으로 등록하여 esomeprazole 40 mg을 1주일간 투여한 후 증상의 횟수와 심한 정도를 분석하여 PPI test의 민감도를 분석하였다. 또한, 이들 중 내시경 검사나 24시간 식도 산도 검사상 pH 4 이하의 분획이 4% 이상인 역류질환(GERD)과 모든 검사상 정상인 비역류질환(non-GERD)을 구분하여 두 군 사이의 양성율을 구하였다.

**결과 :** 국내 11개 병원에서 103명의 환자가 연구에 참여하였으며, 100명의 환자가 연구를 종료하였다. 이들의 평균연

령은 48세였으며, 남자가 60%였다. 총 100명의 대상환자 중 79%에서 1주일간의 esomeprazole 40 mg 투여 후 증상이 호전되어 PPI test 양성소견을 보였으며, GERD 군에서는 84.3% (70/83), non-GERD 군에서는 52.9% (9/17)의 양성율을 보여주었다. **결론** : Esomeprazole 40 mg을 사용한 1주 PPI test는 전형적인 역류증상을 호소하는 환자의 79%에서 증상의 개선을 보였으며, 특히 객관적 지표가 양성인 GERD 환자에서의 양성율이 높아 진단적 가치가 있는 것으로 판단된다.

**색인 단어** : Esomeprazole, 위식도역류질환(GERD), PPI test

### 참고문헌

1. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36(3):577-599, viii-ix.
2. Choi MG. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Korea. *Korean J Med* 2000;58(2):126-129.
3. Numans ME, Jau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with PPIs as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518-527.
4. Lee SH, Choi MG, Park SH, et al. The clinical spectrum of gastroesophageal reflux disease in Korea. *Korean J Gastrointest Endosc* 2000;6:1-10.
5. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(12):658-664.
6. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161-2168.
7. Howden CW. Immediate-release proton pump inhibitor therapy-potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 3):25-30.
8. Stanislas Bruley des Varannes, The proton-pump inhibitor test: pros and cons, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:847-852.
9. Johnson F, Hatlebakk JG, Klintonberg Jr AC, et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(4):354-359.
10. Armstrong D, Bennett JR, Blum AR, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
11. Fass R, Fennerty MB, Ofman 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.
12. Pandak WM, Arezo S, Everett S, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:307-314.
13. Fass R, Dickman R. Non-cardiac chest pain: an update. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:408-417.