

## 위식도역류성질환(Gastroesophageal Reflux Disease) (3)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease, GERD)은 몬트리올 합의에 따르면, 위 내용물(gastric content)이 식도 내로 역류(regurgitation)하여 일상생활에 불편을 주는 증상을 발생시키거나 합병증을 유발한 경우로 정의하고 있다. 이때 일상생활에 불편을 주는 증상은 위식도 역류와 관련된 증상들이 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 경우를 말한다. 즉, 역류 증상들이 있지만 환자 자신이 별로 불편하게 느끼지 않는 경우에는 GERD로 진단하지 않는다.

이러한 위 내용물의 역류는 대부분 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter)이 이완될 때, 또는 위가 과도하게 팽창되어 있는 경우 발생한다. 위산은 역류된 위 내용물 중 식도에 손상을 일으키는 대표적인 물질이지만, 대부분의 GERD 환자에서 정상적으로 분비되며, 위산의 과다 분비가 그 원인은 아니다.

GERD은 미란성식도염(erosive esophagitis, EE)과 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)으로 분류할 수 있다. 이 중 EE는 내시경적으로 원위부 식도 점막의 육안적인 손상이 있는 경우로 정의되며, NERD는 전형적인 역류증상은 있으나 내시경에서 식도 점막의 육안적인 손상이 없는 경우로 정의된다.

과거에는 NERD은 GERD의 경한 형태의 것으로서 그 중 일부가 시간의 흐름에 따라 EE으로 진행한다고 알려져 있었다. 하지만 EE과 NERD을 정확히 감별할 수 없고 증상에서 삶의 질에 대한 영향 정도도 두 질환이 비슷하고, 더욱이 NERD이 EE보다 증상을 조절하기가 오히려 더 어려우며, NERD에서 EE으로의 진행도 상대적으로 드문 것으로 보고되고 있다.

이는 EE과 NERD의 병태생리학적 기전과 임상적 특성은 차이가 있기 때문이다. 이러한 GERD은 초기 치료 후 1년 이내에 80~90%가 재발하는 만성 질환으로 생활습관 변화와 위산분비 억제를 통해서 증상을 없애고 식도염의 호전, 합병증을 예방하는 것이 치료의 목표이다.

GERD의 약물치료에는 대부분 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 H2수용체길항제(histamine-2 receptor antagonist, H2RA)가 사용되고 있으며, PPI가 H2RA 보다 우수한 약제로 보고되고 있다. 특히, PPI는 GERD의 진단과 치료에 많은 영향을 주었고 현재도 GERD 치료의 근간이며 가장 효과적인 약제이다. 하지만, PPI는 PPI의 부작용 및 상호작용, PPI 불응성 GERD 및 식도 외 증상 치료시 PPI의 유용성 등에서 해결해야 할 많은 문제점을 가지고 있다.

케이캡정(K-CAB, 성분명 : 테고프라잔, Tegoprazan, 씨제이헬스케어)은 세계 최초의 칼륨 경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로 국내에서 2018년 7월 ‘미란성 위식도역류질환의 치료 및 비미란성 위식도역류질환의 치료’에 국내 신약 30호로 승인되었다.

이 약제는 식사와 관계없이 투여할 수 있으며, 미란성 위식도역류질환의 치료에서 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 이러한 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 또한 비미란성 위식도역류질환의 치료에서는 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.

앞으로, 이 약제는 그동안의 GERD 주요 치료약제이었던 PPI와 H2RA에서 나타나는 문제점을 보완하고 GERD 약제의 선택의 폭을 넓힐 것이라 생각한다.

## 치료약제

GERD의 약물치료는 병태생리에 기반을 둔 위산분비억제제를 비롯하여 항역류 장벽기능 강화 약제, 점막 저항과 회복 강화 약제, 감각능 조절 약제 등으로 나눌 수 있다.

### 국내 위식도역류성질환 치료제 허가 현황

분류	성분명	제품명	적응증	용법용량
PPI	Omeprazole	오엠피정 20mg,40mg	역류성식도염 및 위식도 역류질환(GERD)의 증상(가슴앓이, 토출 등) 치료 - 심한 역류성 식도염	- 역류성 식도염 : 1회 20mg 1일 1회 경구 투여 - 위식도 역류질환(GERD)의 증상(가슴앓이, 토출 등) 치료 : 1회 20mg 1일 1회 경구 투여
	Lansoprazole	란스톤캡슐 15mg,30mg	- 위식도 역류질환 관련 증상의 단기치료	- 위식도 역류 질환 관련 증상의 단기치료 : 란소프라졸 15 mg을 1일 1회 8주 동안 경구투여

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미란성 역류식도염의 단기치료</li> <li>- 미란성 역류식도염의 치료후 유지요법</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미란성 역류식도염의 단기치료 : 란소프라졸 30 mg을 1일 1회 8주 동안 경구투여</li> <li>- 미란성 역류식도염의 치료 후 유지요법 : 란소프라졸 15 mg을 1일 1회 경구투여</li> </ul>
Pantoprazole	판토록정20mg, 40mg (판토프라졸)	<ul style="list-style-type: none"> <li>(20mg)</li> <li>- 경증의 위식도역류 질환 및 관련 증상(속쓰림, 산역류, 연하통)치료 (40mg) -</li> <li>- 중등도 ~ 중증의 역류성 식도염</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(20mg)</li> <li>- 경증의 역류성 식도질환 및 관련증상 치료 : 판토프라졸로서 1일 1회 20 mg을 아침 식전 경구 투여</li> <li>(40mg)</li> <li>- 위궤양 및 역류성식도염 : 성인 판토프라졸로서 1일 1회 40 mg을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용</li> </ul>	
Esomeprazole	에소메드캡슐 20mg, 40mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>위식도 역류질환(GERD)</li> <li>- 미란성 역류식도염의 치료</li> <li>- 식도염 환자의 재발방지를 위한 장기간 유지요법</li> <li>- 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미란성 역류식도염의 치료 : 4주동안 1일 1회, 1회 40 mg을 투여</li> <li>- 식도염이 없는 위식도 역류질환의 증상치료요법 : 1일 1회, 1회 20 mg을 투여</li> </ul>	
Dexlansoprazole	덱실란트디알 캡슐 30mg, 60mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미란성 식도염의 치료</li> <li>- 미란성 식도염의 치료 후 유지</li> <li>- 중후성 비미란성 위식도역류질환(Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease)과 관련된 속쓰림의 치료</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미란성 식도염의 치료 : 텍스란소프라졸 60mg을 1일 1회 8주까지 경구투여한다.</li> <li>- 미란성 식도염의 치료 후 유지 : 성인의 경우 텍스란소프라졸 30mg을 1일 1회 6개월까지 경구투여</li> <li>- 중후성 비미란성 위식도 역류질환 관련 증상의 치료 : 텍스란소프라졸 30mg을 1일 1회 4주 동안 경구투여.</li> </ul>	
S-Pantoprazole	레토프라정 10mg, 20mg, 40mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>(10mg)</li> <li>- 비미란성 위식도 역류질환의 치료</li> <li>- 역류성 식도염의 재발방지를 위한 장기유지요법</li> <li>(20mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(10mg)</li> <li>- 비미란성 위식도 역류질환의 치료 : 에스-판토프라졸로서 1일 1회 10mg을 아침 식전 경구 투여</li> <li>- 역류성 식도염의 재발방지를 위한 장기유지요법 : 1일 1회 1정(에스-판토프라졸로 10mg)을 아침식전 복용</li> </ul>	

			- 중등도 ~ 중증의 역류성 식도염	(20mg) - 위궤양 및 중(中)-중(重)증의 역류성 식도염 : 통상, 성인 1일 1회 1정(에스-판토프라졸로서 20mg)을 아침식전 씹거나 부수지 말고 물과 함께 복용
	Rabeprazole	파리에트정 10mg, 20mg	- 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 - 위식도역류질환의 증상 완화 - 위식도역류질환의 장기간 유지요법	- 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 : 1일 1회 10 mg 또는 20 mg을 4 ~ 8주간 투여 - 위식도역류질환의 증상 완화 : 1일 1회 10 mg을 투여 - 위식도역류질환의 장기간 유지요법 : 환자에 따라 1일 10 mg 또는 20 mg을 경구 투여
	Ilaprazole 10mg	놀텍정 10mg	미란성식도염의 단기치료	미란성식도염의 단기치료: 통상 성인 1회 20mg을 1일 1회 경구투여
H2RA	Nizatidine	니자티드캡슐 150mg	내시경상으로 진단된 미란성 및 궤양성 식도염, 위식도 역류질환(GERD)에 기인한 가슴쓰림(heartburn) 증상의 치료	1회 150mg을 1일 2회 아침, 저녁 경구투여
	Ranitidine	큐란정 150mg, 300mg	역류성식도염,	- 8주 동안 1회 150 mg, 1일 2회 투여하거나, 1회 300 mg, 1일 1회, 취침 전에 투여 - 중증 역류성식도염 환자에 대해서는 1회 150 mg, 1일 4회로 증량할
	Lafutidine	스토가정 10mg	역류성식도염	1회 10mg을 2회 경구투여
	Roxatidine	가스트릭캡슐 37.5mg, 75mg	역류성식도염	1회 75mg 1일 2회 아침, 저녁 식후에 경구투여
	Cimetidine	하이메틴정 200mg, 300mg, 400mg(정제) 350mg(서방정)	역류성식도염,	- 성인 : 1회 400 mg 1일 2회(오전, 취침시) 경구투여하거나 1일 1회(취침시) 800 mg을 투여한다. 또한 1회 300 mg 1일 4회(식후, 취침시) 경구투여  (서방정제) - 성인 : 증상이 소실될 때까지 초기 투여시에는 시메티딘으로서

				700 mg을 1일 1회(취침시) 경구투여하거나 1회 350 mg을 1일 2회 (아침, 취침시) 투여
	Famotidine	휴텍스파모티딘정 10mg, 20mg	역류성식도염	1회 20mg 1일 2회(아침식사후, 저녁식사후 또는 취침시) 경구투여하거나 또는 1회 40mg 1일 1회(취침시) 경구투여
P-CAB	Tegoprazan	케이캡정 50mg	- 미란성 위식도역류질환의 치료 - 비미란성 위식도역류질환의 치료	- 미란성 위식도역류질환의 치료 : 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여 - 비미란성 위식도역류질환의 치료 : 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구
부유막 형성 Anionic polysaccharide	Sodium alginate	라미나지 액 등	역류성식도염의 자각증상 개선	1일 3-4회 1회 20-60ml
복합제제	Calcium carbonate +sodium alginate +sodium bicarbonate	개비스콘 츄어블 정 / 현탁액 등	다음의 위식도역류 증상 개선 -산 역류 -속쓰림 -위내용물 역류로 인한 소화불량	- 정제 : 1일 4회 1회 2-4정 - 현탁액 : 1일 4회 1회 10-30ml

## ▣ 위산분비억제제

위산분비억제제로서 1970년대 초반 H2RA가 개발되면서 소화성궤양 치료에 큰 발전이 있었고, 소화성궤양의 주요 치료약제가 되었다. 이후 1980년대에 H2RA보다 훨씬 강력한 PPI가 치료약제로 사용되기 시작하였다. 특히, 1983년 Helicobacter pylori가 소화성궤양의 원인으로 밝혀지면서 PPI는 헬리코박터 제균요법에 주요 약제가 되었다.

여러 연구에서 PPI는 H2RA 보다 소화성궤양의 치료제로써 우월한 효과를 보여준 바 있는데, NSAID 연관 소화성궤양 치료의 경우 ranitidine과 omeprazole을 8주간 투여 시 십이지장궤양의 치유율은 79%와 93%, 위궤양의 치유율은 64%와 83%로 PPI의 치료 효율이 우수함이 보고되었다. 또한 PPI는 소화성궤양이나 GERD 뿐 아니라 Zollinger-Ellison syndrome 등 위산분비 연관 질환의 치료로써 PPI가 H2RA에 비해 우월하다고 보고되고 있다.

하지만, PPI는 골다공증과 같은 PPI 장기간 투여에 의한 여러 부작용이 보고되고 있고, 최근에는 간경화

증 환자에서 간성혼수 및 자발성 복막염의 증가 등 부작용에 대해 증거들이 보고되고 있다. 이에 potassium channel binding inhibitor PPI에 의한 부작용이 적은 약제에 대한 관심이 증가하고 있다.

#### ■ 양성자펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI)

양성자펌프억제제(PPI)에는 omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, S-Pantoprazole, rabeprazole, ilaprazole 등이 있다.

PPI의 개발은 cimetidine의 구조에 benzimidazole ring을 첨가하여 개발된 timoprazole이 합성되고 이를 기초로 하여 picoprazole이 1977년에 합성되었고 이후 omeprazole이 합성되어 1988년부터 임상에 도입되어 현재까지 이르고 있다.

대개의 PPI는 투여 후 산-촉매 역전(acid-catalysed inversion)으로 산에 저항성이 있는 sulfenamide로 변환이 되는데, 이러한 분자 변환은 deprotonated pyridine N과 protonated benzimidazole N에 의하여 의존되며 같은 PPI 약제에 따라 서로 다른 cysteine target을 가지므로 서로 다른 약리작용을 보이게 된다.

모든 PPI가 작용하는 cysteine target은 약제마다 pK치의 차이, 반응 부위의 차이, 그리고 sulfenamide 변환 시간 등에 따라 작용시간, 작용 회복시간 및 위산 억제능에 약간의 차이를 보이게 된다.

현재 PPI는 GERD에 가장 효과적인 약물치료로서 모든 가이드라인에서 1차 약제로 권고되고 있다. 표준 용량의 PPI에 대한 불응성(또는 내성) GERD 환자가 전체의 약 2%~30%이며, 불응성의 원인으로는 환자의 복약 방법 정확성(순응도)과 약물대사에 관여하는 CYP2C19의 유전 다형성, 약물의 지속 시간에 따른 위산 분비 돌파(acid breakthrough) 등 불충분한 산 억제의 경우 등이 있다.

### 1. 기전 및 특징

PPI는 benzimidazole 유도체로서 위산 분비 최종 단계에 관여하는 효소인 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase를 비가역적으로 억제한다. 즉, 벽세포. 기저막을 통과해 분비소관(secretory canaliculus)에 축적되어 존재하다가 식사에 의하여 위산이 pH 4 이하로 떨어질 때 활성화되어 sulphenamide 형태로 변환하고 양성자펌프의 cysteine group과 공유결합 함으로써 비가역적으로 산 분비를 억제한다.

PPI의 산 분비 억제 효과는 장기간 금식하고 있는 상태 즉, 불활성 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase가 가장 많이 존재

하는 아침 식전에 투여함으로써 최대화할 수 있다. PPI는 위산에 의해 활성화 되는 전구약물(prodrug)로 신체 내 흡수 및 대사에 의해 활성화 과정을 거친 후에 약효를 발휘하기 때문에 발현 시간이 느리다. 또한, PPI는 proton pump를 비가역적으로 억제하는 기전으로 새로 합성된 proton pump에는 억제하지 못한다. 따라서, 새로 생성되는 proton pump와 비가역적 결합 간 평형 도달을 통해 최대 효과를 내기 위해서는 3~5일 정도의 투여 기간이 필요하다.

## 2. 효과 및 유용성

PPI는 H2RA 대비 4주 투여 시 GERD 증상 완화 효과가 우수하고, 8주 투여 시에는 식도염 (esophagitis) 치료 효과가 더 우수하다는 사실이 확인되었다. 서로 다른 종류의 PPI 간 유의한 효과 차이는 없는 것으로 알려졌지만, 일부 메타분석 결과 esomeprazole이 다른 PPI 성분 대비 EE에 더 효과적인 것으로 보고되었다.

PPI를 이용한 GERD 치료에는 단기간의 초 치료와 재발 방지를 위한 유지 요법으로 구분할 수 있다. 이는 질병의 중증도나 환자의 특성에 따라 달라질 수 있지만, 일반적으로 EE 초 치료에 PPI 표준 용량 4~8주, NERD 초기 치료에는 PPI 저용량을 4주간 투여하며, 이후 환자의 상태에 따라 장기간 유지요법 또는 간헐적 (on demand) 요법이 진행된다.

표 1. PPI 약제간의 비교

주성분	미란성위식도역류질환(EE)		비미란성 위식도역류질환(NERD)	
	초기 치료	유지 요법	초기 치료	유지 요법
Esomeprazole	40mg, 4주+4주	20mg	20mg, 4주	20mg
Lansoprazole	30mg, 8주	15mg	15mg, 4주	허가사항 없음
Rabeprazole	10mg 또는 20mg, 4~8주 + 10mg 또는 20mg 1일 2회, 8주	10mg 또는 20mg	10mg, 4주	10mg 또는 20mg
Dexlansoprazole	60mg, 8주	30mg, ~6개월	30mg, 4주	허가사항 없음
Pantoprazole	40mg, 4주+4주	20mg	20mg, 4주+4주	허가사항 없음
Omeprazole	20mg, 4주+4주	10mg	20mg, 2~4주	허가사항 없음
Ilaprazole	20mg, 8주	허가사항 없음	허가사항 없음	

PPI는 일반적으로 1일 1회, 아침 식전(30분~1시간)에 복용하며, 환자의 상태에 따라 1일 2회 아침, 저녁으로 증량할 수 있다.

### 3. 문제점

#### 1) 야간 위산분비억제의 실패

PPI를 투여하면 주간 위산 분비는 효과적으로 잘 억제되지만, 야간의 위산 분비는 잘 억제되지 않아 위 내 산도가 4 미만으로 한 시간 이상 유지되는 야간 위산 돌파(nocturnal gastric acid breakthrough, NAB) 현상이 나타날 수 있다. 이런 경우는 야간에 나타나는 역류 증상의 원인이 될 수 있고 또한, 아침 식전 1일 1회 투여가 야간의 위산분비 억제효과에 한계를 보이기 때문이다.

따라서, 야간 증상이 있는 경우에는 아침 식전과 저녁 식전으로 두 번 나누어서 투여하는 것이 효과적이다. 그래도 야간의 위산 분비로 인한 야간 역류증상을 막을 수 없는 경우에는 작용 시간이 상대적으로 긴 PPI로의 변경이 도움이 된다.

#### 2) PPI의 약물 대사와 약물상호작용

PPI 특히, 1세대 PPI(omeprazole, lansoprazole, pantoprazole)는 많은 약물들의 대사 과정에 관여하는 CYP2C19 에 의해 주로 대사되며, 동시에 주 대사효소인 CYP2C19을 저해한다. 이 때문에 PPI와 다른 약제와 함께 병용하는 경우 약물상호작용이 나타날 수 있다. 대표적으로 benzodiazepine 계열이나 phenytoin, warfarin 등 치료 계수(therapeutic index)가 좁은 약물들은 혈중 농도에 민감하게 영향을 받을 수 있다.

특히, PPI와 clopidogrel 과의 병용에 대해서는 많은 논란이 되어 왔다. Clopidogrel 은 체내에서 활성 물질로 전환된 대사체가 혈소판 응집을 저해하는 약효를 나타내며, 이 활성화 과정에는 CYP2C19 가 필요하다. 만약 clopidogrel을 PPI와 병용할 경우 같은 CYP450 subclass 인 CYP2C19 를 거치며 이 효소가 저해되기 때문에 clopidogrel 이 활성 물질로 전환되는 비율이 감소되어 항혈소판 효과가 감소되는 위험한 상황이 발생할 수 있다.

유전적으로 PPI가 빨리 대사되는 CYP2C19의 빠른 대사형을 가진 환자들은 PPI의 효과가 상대적으로 떨어질 수 있다. 아시아인들은 백인들에 비해 상대적으로 느린 대사형이 많고 빠른 대사형이 적지만, 아시아 국가들에서도 빠른 대사형이 일반 인구의 25~40% 정도를 차지하고 있으므로 상대적으로 PPI에 나쁜 반응을 보이는 경우에 원인으로 고려해 볼 수 있다.

실제로 빠른 대사형은 PPI에 대한 치료 반응률이 다른 형에 비해 낮다. 이런 경우에는 CYP2C19 효소 활성도의 영향을 비교적 적게 받는 PPI로 교체해 보는 것도 한 가지 방법이 될 수 있다. 또 다른 방법으로

PPI의 투여 횟수를 늘리면 빠른 대사형에 의한 영향을 극복할 수 있다. 실제로 같은 용량이라도 하루 한 번 보다 하루 두 번으로 나누어서 복용하면 빠른 대사형과 느린 대사형 간의 효과의 차이를 줄여줄 수 있다.

#### 4. 부작용

##### 1) 단기적인 부작용

PPI는 두통, 설사, 변비, 어지러움, 구역, 복통, 소양감, 피부발진 등이 보고되고 있다. PPI에 공통적으로 흔히 보고된 부작용은 두통, 설사, 구역, 복통이다. 설사 이외의 다른 부작용은 약제의 사용 기간이나 용량, 환자의 나이와 상관관계가 없다. PPI 사용시 설사의 발생 빈도는 5% 미만이지만 증상 발생은 약물의 용량과 연관이 있다.

##### ① 반동과다위산분비(Rebound acid hypersecretion)

PPI의 위산분비 억제에 따른 혈중 가스트린 증가, 벽세포의 증식과 비후의 결과로 산 분비 반동이 발생한다고 추정된다. 하지만, 오히려 혈중 가스트린이 많이 증가되어있는 H. pylori 양성 환자에서는 이러한 현상이 일어나지 않는데, 이는 H. pylori 감염 후 interleukin-1 같은 cytokine의 증가가 이러한 현상을 감소시킬 것으로 보인다.

##### ② 급성사이질성신염(Acute interstitial nephritis)

Omeprazole 매일 20~40mg 사용한 환자에서 피로, 열, 식욕부진, 구역과 혈뇨, 단백뇨, 호산구뇨, 빈혈을 포함한 이상 소견이 동반된 급성사이질성신염이 발생하였다. 최근에는 모든 PPI가 급성간질성신염을 유발할 수 있으며 신부전으로 진행할 수 있다는 보고가 있고, 중단 시 가역적으로 신기능이 회복될 수 있다.

##### ③ 급성췌장염(Acute pancreatitis)

급성췌장염은 omeprazole에서 최초로 보고되었는데, 추정되는 빈도는 0.1~2%이다. 다른 PPI에서도 발생 가능성이 있다.

#### ④ 비알레르기성 아나필락시스(Nonallergic anaphylaxis)

비알레르기성 과민반응 및 아나필락시스 쇼크반응 등은 매우 드문 부작용이다. PPI의 대사 과정과 관련이 있거나, 유전적인 요소와 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. CYP2C19 계열을 통하여 주로 대사가 되는 PPI를 복용하였을 때, poor metabolizer의 경우에는 CYP2C19을 통하지 못하고 대신 CYP3A 계열을 통하여 대사되면서 대사 산물인 sulfone을 생산하게 된다. Sulfone은 매우 강력한 알레르기 유발 물질이기 때문에 이와 관련된 부작용의 발생이 빈발할 수 있다. 특히, omeprazole과 pantoprazole 사용 후 발생한 심장 쇼크가 매우 드물게 보고되어 있다.

### 2) 장기적인 부작용 및 안전성

#### ① 고가스트린혈증과 장크롬친화성세포(enterochromaffin-like cell)의 과형성

PPI는 강력하게 산 분비를 억제하므로 혈중 가스트린을 증가시킨다. 고가스트린혈증은 많은 종류의 상피세포 증식에 성장 촉진 인자로 작용하여 장크롬친화성세포의 과형성, 위벽세포의 팽창, 유암종(carcinoid tumor) 형성의 위험을 초래할 수 있다.

#### ② 위 폴립의 발생

PPI 장기 사용 환자에서 위 체부의 점막이 폴립 모양으로 변형된 것이 일부 보고되었다. 이는 강력한 위산 분비억제에 대한 생리적인 변화로 위 점막이 낭종 반응(cystic response)을 보이기 때문으로 추정하고 있다.

#### ③ 위축성 위염 발생과 가속화

위산분비억제는 위선암의 전구질환인 위축성 위염을 일으킨다. 장기간 PPI를 사용한 환자에서 매년 위축성 위염의 빈도가 증가하여 PPI 투여 시작 시점에서는 약 1~1.8%의 빈도인 것에 반해 장기투여 후에 19~25%까지 빈도가 증가하는 것으로 보고되었다.

#### ④ 세균 과도증식과 N-nitrosoamine 생성

위의 산성 환경은 체내로 유입된 세균이 위와 소장에 집락형성을 하지 못하도록 방어한다. 위 점막의 위축이나 PPI 투여로 인한 저염산증(hypochlorhydria)은 이러한 방어 기전이 약화시켜 세균 집락형성이 증가되고 장관 감염(enteric infection)에 노출될 위험을 증가시킨다.

또한, PPI 투여로 인한 위 내 산도의 저하로 세균 과도증식이 발생하고, 그 결과 유입된 nitrate가 nitrites와 N-nitrosoamines으로 전환되는 양이 증가하게 된다. N-nitrosoamine이 발암 유발 물질이며, 사람의 위선암 발생에도 중요한 역할을 한다.

### ⑤ 대장암의 발생

PPI 투여로 인한 고가스트린혈증과 대장암의 발생 사이의 연관성이 최근 관심의 대상이 되고 있다. 실제 가스트린은 대장 점막을 포함한 많은 상피세포의 성장촉진인자로 작용하기 때문이다.

## 3. 기타 부작용

### ① 근육병증(Myopathy)

PPI 사용 환자에서 다발성근염과 다른 근육병증이 발생할 수 있다고 보고되었다. 이는 현재 사용 중인 모든 PPI에서 보고되고 있어 일종의 class effect로 추정된다.

### ② 고관절 골절의 위험성(Risk of hip fracture)

대규모 역학조사에서 PPI 투여군은 대조군에 비해 고관절 골절의 위험성이 높았다. 이는 특히 고용량으로 PPI 투여 중인 환자에서 뚜렷하였다. 발생 기전은 분명히 밝혀지지 않지만, PPI 투여 후 생리학적 변화가 골 대사에 영향을 미칠 것으로 추정된다.

즉, 파골세포의 양성자펌프를 억제함으로써 골 흡수를 감소시킬 수 있는 반면에 강력한 위산분비억제는 잠재적으로 소장에서 칼슘 흡수를 방해하고 이차적인 고가스트린혈증이 부갑상샘과형성을 유도함으로써 그에 따른 골 흡수 증가가 일어날 수 있기 때문이다.

#### 4. PPI 약제간의 차이

PPI는 95% 이상이 단백질과 결합하여 간에서 cytochrome P450계(주로 CYP2C19이나 CYP3A4)에 의하여 대사되고 신장에서의 대사는 거의 없다. Omeprazole과 pantoprazole은 주로 CYP2C19, lansoprazole은 CYP2C19과 CYP3A4에 의하여 대사되며, rabeprazole은 일부는 CYP2C19과 CYP3A4에 의하여 대사되지만 주된 경로가 효.소계가 아닌 환원반응에 의한다.

PPI의 산 분비와 관련된 임상효는 연구에 따라 약간씩 차이는 있으나 모두 비슷한 효과를 보여 어느 약제가 제일 좋다고 단정하기는 어렵다. 다만, 각각의 제제에 따라 특징적인 작용기전을 가지고 있다. 따라서, PPI 교체 투여는 환자마다 감수성의 다양함을 근거로 실제 임상에서 빈번히 이루어지고 있으나 이를 뒷받침하는 연구는 제한적이다.

##### 1) Omeprazole

Omeprazole은 아침에 투여하면 약 14시간 동안 위산도를 3 이상 유지하지만 저녁에 투여하면 약 9시간 밖에 유지하지 못한다.

##### 2) Lansoprazole

Lansoprazole은 음식이나 제산제와 함께 복용하면 공복 시 복용했을 때의 50% 정도의 혈중농도를 보인다. Lansoprazole은 지용성으로 혈중에 쉽게 용해되어 흡수되기 때문에 첫날 복용 시부터 최대 혈중농도를 유지할 수 있다.

##### 3) Rabeprazole

Rabeprazole은 해리상수가 높아 약물이 빠른 시간 내에 활성화됨으로써 치료효과가 빠르지만 작용시간도 상대적으로 짧다.

#### 4) Pantoprazole

Pantoprazole은 다른 PPI가 cysteine 813과 결합하는 것과는 달리 가장 출구쪽에 있는 cysteine 822와 결합함으로써 glutathione 환원반응에 안전하여 위산분비 억제기간이 오래 지속되며 약물 상호작용이 거의 없다.

#### 5) Esomeprazole

Esomeprazole은 omeprazole의 에스-이성질체(S-isomer)로 omeprazole에 비해 높은 전신적 생체이용률 및 위내산도 조절에서 개체간 적은 차이를 보인다. 이러한 특징은 빠른 증상 해소와 식도염 치료로 나타나고 임상적인 반응을 예측할 수 장점을 갖게한다. 이 약제는 간대사율과 체내제거율이 낮아 부작용이 적고 작용시간이 길며 강력한 산분비 억제력을 지닌다.

#### 6) Dexlansoprazole

Dexlansoprazole은 이중 지연 방출식 PPI(dual delayed release PPI)로서 한 연구에서 lansoprazole에 비해 EE 치유에 우월하다고 보고되었으나 가슴쓰림 조절에 대해서는 차이를 보이지 않았다고 보고되었다.

#### ■ 히스타민수용체길항제(Histamine 2 receptor antagonist, H2RA)

H2RA에는 cimetidine, ranitidine, famotidine, roxatidine, famotidine 등이 있다. H2RA는 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase에 대한 개념이 발표된 후 1977년에 처음으로 개발되었으며 이후 H2RA 약제들은 소화성궤양의 치유를 혁신적으로 향상시켰다.

H2RA는 PPI에 비하여 산 억제 능력이 열등하고, 장기간 사용할 경우 히스타민 수용체의 하향 조절에 따라 위산 분비 억제 효과가 소실되어 GERD의 주 치료제로 사용하지 않는다. 따라서, H2RA는 GERD에서 표준 치료제로서의 PPI를 대체할 수 없다.

#### 1. 기전 및 특징

H2RA는 벽세포의 H<sub>2</sub> 수용체에 경쟁적으로 결합하여 위산분비를 억제하며 H<sub>2</sub> 수용체에만 선택적으로

결합하기 때문에 다른 히스타민 수용체에 거의 작용을 하지 않는다. 즉, 위산을 분비하는 벽세포의 히스타민 수용체를 차단하여 위산 분비를 위한 세포내 신호전달 체계의 활성화를 억제함으로써 산 펌프가 기능하지 않도록 하는 간접적 억제 작용을 하는 약제이다. 따라서, H2RA는 다른 경로 즉, 미주신경 자극이나 가스트린 등에 의한 벽세포 자극이 있는 경우 위산 분비를 억제 할 수 없다.

H2RA는 PPI에 비해 위산 분비 억제 효과가 떨어지지만 경구 투여한 후 1~3시간에 혈중 농도 최고치에 이르는 등 작용 발현 시간이 빠르므로 가벼운 증상이나 드물게 일어나는 증상 조절에는 유용하다. 또한 주간 위산 분비 효과가 제한적인데 반해 야간에 위산 분비 억제 효과가 있어 PPI를 하루 두 번 복용하는 경우에도 야간 위산 돌파 증상을 보이는 환자들에게 취침 전 H2RA의 추가 복용이 효과를 볼 수 있다.

다만, H2RA는 위내 pH 를 상승시킴과 동시에 혈중 가스트린 농도를 상승시키는데, 가스트린은 간접적으로 장크롬친화 세포로부터의 히스타민 분비를 통해 위산을 분비하고, 직접적으로 가스트린 수용체에 결합하여 벽세포에서 위산 분비를 촉진 시킴으로써 약제 내성을 유발시키므로 수 주 이상 연속 투여하는 것은 권고되지 않는다.

H2RA는 여러 무작위 비교 연구들의 메타 분석에 의하면 GERD 증상의 호전과 EE의 치유에 있어서 PPI에 비해 효과가 떨어지지만 위약군에 비해서 의미있게 효과가 높은 것으로 보고되고 있다.

## 2. 효과 및 유용성

### 1) 위산분비 억제 효과

위산분비 억제 효과는 H2RA와 PPI와 비교에 있어 아직 명확한 근거는 없지만, 위산관련된 질환인 소화성 궤양, GERD 및 Zollinger-Ellison syndrome 등의 치료에서 PPI가 H2RA에 비해 우월한 결과가 보고되고 있다. 하지만 적절한 PPI 치료에도 불구하고 위산분비를 완전히 억제하는 것은 쉽지 않다.

정상인이나 GERD 환자에서 omeprazole 40mg을 매일 복용한 경우에도 위산분비가 완전히 억제되지 않으며, GERD 환자인 경우 PPI의 용량을 높이면 위산 조절이 향상되어 호전을 보인다. 또한 PPI를 1일 1회 복용하는 경우에도 야간에 발생하는 위산분비로 인하여 1시간 이상 pH가 4 미만으로 유지되는 야간 위산분비 억제 실패가 발생한다.

이는 정상인과 GERD 환자에서 야간 위산분비 억제 실패율은 69~79%이며, 특히 PPI를 저녁에 복용한 후 6시간 이내, 수면 중에 특징적으로 많이 발생한다. 이 시간대에는 식도 운동기능이 저하되고 침샘에서 침

의 분비가 감소되어 GERD의 치료나 예방에 악영향을 줄 수 있다.

H2RA는 이러한 야간 위산분비 억제에 사용할 수 있다. Omeprazole 20mg을 1일 2회 복용한 정상인에 서 ranitidine 150mg 또는 300mg을 취침 전에 복용하였을 때 야간 위산분비가 억제되었으며 lansoprazole과 famotidine으로 한 연구에서도 H2RA가 야간 위산분비 억제 실패에 효과가 있었다.

하지만, H2RA는 2주 이상 장기간 투여할 경우 약물 내성(tolerance)이 발생한다. 이처럼 H2RA 억제 내성이 발생하는 주요 기전은 H2RA가 위 pH를 상승시킴과 동시에 혈중 가스트린(gastrin) 농도를 상승시키기 때문이다. 이는 가스트린이 간접적으로 장크롬친화 세포로부터의 히스타민 분비를 통해 위산을 분비하고, 직접적으로 가스트린 수용체에 결합하여 벽세포에서 위산분비를 촉진시킴으로써 억제 내성을 유발시킨다.

## 2) 위장관 운동 개선 효과

H2RA 중 nizatidine은 cimetidine, famotidine, ranitidine 등과 달리 아세틸콜린분해효소(acetylcholinesterase)를 억제하고 콜린신경의 시냅스에 아세틸콜린의 농도를 높여 위장관의 운동을 활성화시키는 유일한 효과를 지닌다.

아세틸콜린은 직접적으로 위장관 운동을 자극하고 그렐린(ghrelin)의 분비를 촉진하여 시상하부 자극을 통해 더욱 위장관 운동을 향상시킨다. 위장관의 운동이 향상되어 있는 상태에서 위장관 운동 조절 약물을 투여하게 되면 식도의 연동 운동 향상과 하부식도괄약근 압력의 증가, 위 배출(gastric emptying)의 증가로 인해 GERD의 치료율을 증가시킬 수 있다.

Nizatidine은 강력한 위장 운동 촉진 효과가 있고 콜린신경 활성화로 인해 침의 분비를 증가시킨다. 침 분비의 증가는 식도로 역류된 위산을 없애고, GERD의 치료에 도움이 된다.

## 3) GERD에서의 유용성

GERD에 가장 기본적인 치료 약제로 PPI가 대표적이다. H2RA도 PPI와 마찬가지로 증상의 호전과 치료에 있어 위약보다 유의한 효과가 있다. H2RA는 작용 시작시간이 빠르고 증상이 심하지 않은 환자에서 효과가 있다. PPI와 H2RA의 증상 개선 효과를 비교했을 때 PPI는 H2RA에 비해 우월한 효과를 보였다. 하지만 PPI에 반응이 없는 불응성 환자에 대해서는 치료약제가 제한적이다.

PPI를 1일 2회 복용함에도 위산분비가 지속되는 경우, 특히 밤에 일어나는 야간 분비 억제 실패가 발생하는 경우가 많다. 이러한 경우에 취침 전 H2RA를 병용 투여하는 경우에 효과적이다. 이처럼 PPI 단독 치료로 증상 조절이 잘 되지 않는 경우에 H2RA가 도움이 될 수 있다.

#### 4. 문제점

H2RA의 가장 큰 단점은 약제에 대한 내성이 쉽게 생겨 일주일 이상 투약 할 경우 그 효과가 급격히 떨어진다는 것이다. 따라서, 장기간 투여에는 적합하지 않아 간헐적으로 복용하거나 PPI와 함께 보조적으로 사용한다.

과거에는 PPI 투여에도 호전되지 않는 GERD 환자에서 야간 위산 분비 증가를 억제하기 위해 취침 전 H2RA를 투여하였으나 최근 아침, 저녁 1일 2회 PPI 만 복용한 군에 비해 1일 2회 PPI 복용에 취침 전 H2RA를 추가 복용한 군에서 추가적인 이득이 없는 것으로 알려져 취침 전 H2RA 추가 투여는 권고되지 않는다.

이처럼 H2RA는 급격한 약제 내성 발생과 PPI의 우월한 효과로 인해 GERD 환자의 치료에서 잘 사용되지 않지만 양성자 펌프(proton pump)의 변이로 인해 PPI에 내성을 보이는 환자 혹은 증상이 경미하고 일시적인(episodic) 경우 제한적으로 도움이 될 수 있다.

#### 5. 부작용

H2RA의 부작용에는 설사, 두통, 어지럼증, 졸림, 변비 등이 있다. 또한 H2RA를 14일 이상 장기 복용할 시에 고가스트린혈증 등으로 인하여 위산 분비 억제 효과가 감소하는 내성이 발생할 수 있고, H2RA 중단 시 H2RA로 유발된 고가스트린혈증으로 인한 위산 분비가 약 9일간 유지된다.

또한, H2RA는 야간에 위산 분비의 강력한 억제 효과가 있고 주간에 위산 분비 효과는 제한적이므로 주간에 주로 증상이 발생하는 경도(Los Angeles 분류상 A 혹은 B) EE의 치료에는 H2RA의 효과가 적다. 반대로 PPI는 주간에 강력한 위산 분비 효과가 있어 경도 EE의 치료효과가 좋다.

H2RA 사용 후 투약을 중단하면 반동과다 위산분비(Rebound acid hypersecretion)으로 산 분비 증가가 일어나고 이에따른 소화불량 증세가 발생한다.

H2RA나 PPI로 인한 위산 분비 억제는 철분의 흡수를 저하시킨다. 즉, 위산은 비헴철(non-heme iron)을 흡수할 수 있게 촉진하고, 제1철(ferrous form)을 더 흡수가 잘되는 제2철(ferric form)로 전환시키기 때문이다. 따라서 위산 억제 치료는 잠재적으로 철 결핍을 유발할 수 있고, 철분제제 치료를 방해할 수 있다. 증상이 심해 지속적으로 약을 복용해야 하는 GERD 환자의 경우 이러한 PPI와 H2RA 부작용과 특성을 고려하여 주간에는 PPI를, 야간에는 H2RA를 복용하는 방법이 선호되기도 한다.

H2RA 중 cimetidine을 한 달 이상 장기 복용한 경우 여성유방증(gynecomastia)의 부작용이 0.3~4%에서 발생 가능하며, 그 외 다른 H2RA에서는 아직 보고된 바가 없다.

## 6. H2RA 약제간의 차이

### 1) Nizatidine

Nizatidine은 생체 이용률이 정상인에서 거의 100%이며, 이 중 90%가 소변으로 배출되어 청소율이 신부전에 영향을 받는다. 이 약제의 효과는 위에 국한되며 심혈관계나 중추신경계에 거의 영향을 미치지 않는다.

### 2) Famotidine

Famotidine은 cimetidine보다는 20배, ranitidine보다는 7.5배 위산 억제의 효력이 높다고 발표된 바 있다. Famotidine을 경구 섭취한 경우 1~3.5시간 뒤 혈중 최고 농도인 50~60 μg/L에 도달하며, 위산 분비를 50% 이상 억제하기 위해서는 혈중 농도 13 μg/L 이상을 유지해야 한다.

### 3) Lafutidine

Lafutidine은 pyridine환을 모핵으로 한 H2RA와 달리 새로운 화학 구조를 가지고 있으며 공격인자 약화와 함께 방어인자 증강 작용을 발현한다.

## ▣ Acid pocket 조절 약제

Alginate 함유약제와 위장운동촉진제가 acid pocket 조절에 도움이 될 수 있다. Alginate는 천연 다당류

중합체(polysaccharide)로서 위산에 접촉 후 저밀도 겔 형태의 방어층을 형성하며, acid pocket의 위치를 위 원위부로 하강시켜 위내용물이 역류하는 것을 방지한다. 또한 위장운동촉진제는 acid pocket를 원위부로 위치 시킴으로써 식후 산역류 발생을 줄일 수 있다.

#### ■ 기타

제산제는 경하고 가끔씩 나타나는 역류 증상을 치료하는 데 도움이 되며, 신속하게 역류 증상을 감소시킬 수 있으나 작용 시간이 짧고 GERD 경과에는 영향을 미치지 못한다. 또한 여러 위약 대조 연구에서도 제산제의 유용성은 입증되지 않았다.

#### ■ Acid pump antagonist(APA)

APA는  $H_3O^-$ 의 작용과 함께  $K^+$ 의 세포질 내 이동이 위벽세포 내 위산 분비에 중요한 작용이므로 ATPase를 억제하는  $K^+$  competitive inhibition을 할 수 있는 몇 가지 tertiary amine이 개발되어 이를 APA(acid pump antagonist)라 명명하다.

APA는 PPI와는 달리 acid activation 기전 없이 위산 분비를 억제할 수 있고 PPI와 같이 weak base이므로 위벽세포 canaliculus에 집중적으로 작용하는 공통점을 가지고 있다. 이러한 APA로는 Revaprazane(레바넥스 정, 유한) 등이 개발되어 있다.

이러한 APA의 PPI가 취할 수 없는 장점으로는 PPI의 경우 prodrug 형태로 투여가 되기 때문에 active drug으로 전환되어야 하고 이때 pKa가 낮다하더라도 일정시간이 소요되므로 pump inhibition이 보통 투여 후 아주 빠른 약제의 경우 2~3시간의 시간 경과가 필요하다.

APA의 경우 보통 30분 이내에 완벽한 위산억제 기능이 발휘되므로 임상에서 빠른 제산효과를 위하여 사용되는 제산제(antacid) 보다도 더 빠른 신속성을 보일수 있기 때문에 “therapeutic antacid”이라는 용어로 약제의 장점을 나타낼 수 있다.

또한, APA는 결합을 한 경우에는 매우 견고한 결합을 하지만 비공유결합으로 약제가 작용하기 때문에 가역적인 특성이 있다. 즉, PPI의 경우에는 환원제(reducing agent)를 시험적으로 투여한 경우 이외에는 대개 새로운 벽세포가 생성되어야만 위산 분비 기능이 돌아오기 때문이다.

이러한 단점으로 PPI는 지나친 위산 억제에 의한 임상 증상과 원치않는 증상이 유발되는데 반하여 APA의 경우에는 가역적으로 K<sup>+</sup> channel을 억제하기 때문에 생리적인 위산분비 조절기능을 가지고 있다. 아울러, APA의 특징은 위의 분비 상태에 무관하게 작용하고 투여 4~6시간 후에는 분비 기능이 정상화된다는 것이다.

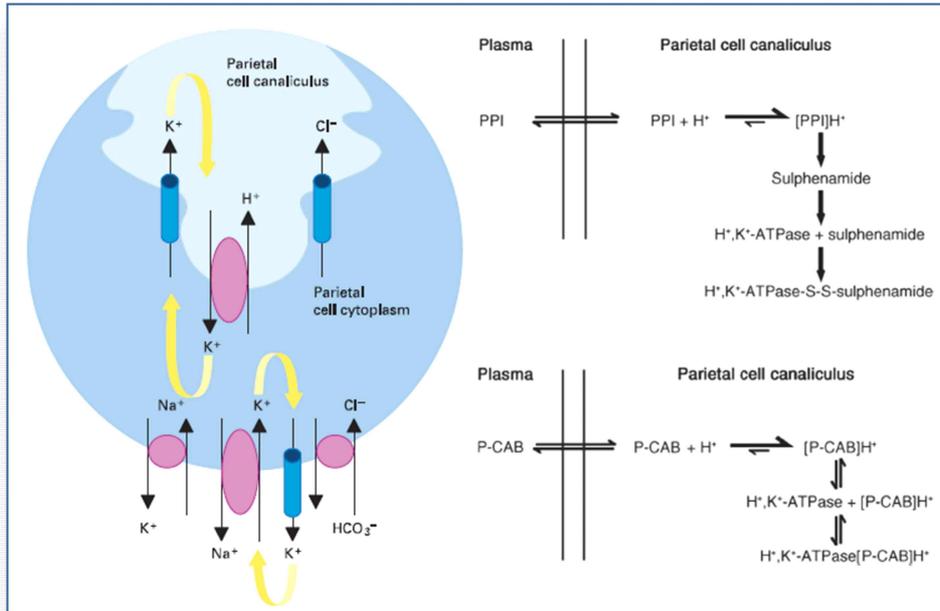
## 케이캡정(K-CAB, 성분명 : 테고프라잔, Tegoprazan, 씨제이헬스케어) 50mg

케이캡정은 세계 최초의 칼륨 경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로 국내에서 2018년 7월 ‘미란성 위식도역류질환의 치료 및 비미란성 위식도역류질환의 치료’에 국내 신약 30호로 승인되었다. 이 약제는 식사와 관계없이 투여할 수 있으며, 미란성 위식도역류질환의 치료에서 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다. 이러한 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 또한 비미란성 위식도역류질환의 치료에서는 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.

이 약제는 APA(acid pump antagonist)와 유사한 기전이다. APA인 Revaprazan(레바넥스 정, 유한)은 2007년 국내 신약 9호로 위, 십이지관염 및 위염 치료에 승인되었다.

### ■ 기전

Tegoprazan은 위산 분비 최종 단계에 관여하는 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase(프로톤펌프)에 칼륨 이온과 경쟁적으로 결합하여 위산 분비를 억제함(칼륨 이온과 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase와의 결합 후 위산이 분비됨). Benzimidazole sulfoxide 구조의 프로톤펌프억제제(PPI)가 매우 낮은 pH 조건에서 sulfenamide로 활성화된 후 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase를 억제하는 것에 비해, 이 약제는 benzimidazole carboxamide 구조로 위산에 의한 활성화 과정을 거치지 않고 직접 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase를 억제한다. 이 약제는 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 혈중 약물농도가 저하되면 해리되어 산 분비가 회복되는 가역성을 가지고 있다.



**Role of K<sup>+</sup> in the H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase Functioning, and Potassium-competitive Interaction of P-CABs with the Proton Pump(출처: Clinical and Translational Gastroenterology (2015))**

이 약제는 PPI와 같이 prodrug이 아니므로 활성화 과정이 필요치 않아 활성형 proton pump 뿐 아니라 벽세포 내 비활성형 proton pump 에도 작용하기 때문에 약효 발현이 빠르고 한 시간 내에 최대 효과에 도달하는 장점을 가지고 있다. 또한 이 약제는 주로 CYP3A4 에서 대사되기 때문에 개인간 약효 차이가 상대적으로 크지 않고 CYP2C19 대사 경로를 가지는 다른 약제와의 상호작용 가능성을 최소화할 수 있다.

▣ 허가 임상 연구

1. 미란성위식도역류질환

미란성위식도역류질환 환자 302명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 에스오메프라졸 40mg 을 최대 8주까지 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 8주 누적 치유율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 에스오메프라졸 40mg 투여군에서 각각 98.91%(91명/92명), 98.90% (90명/91명), 98.86%(87명/88명)으로 비열등함을 입증하였다(표2).

표 2. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율

	이 약		에스오메프라졸
	50 mg	100 mg	40 mg
PPS	N=92	N=91	N=88
치유율[N(%)]	91(98.91)	90(98.90)	87(98.86)
Difference	0.05	0.04	
95% 신뢰구간	[-3.02, 3.11]	[-3.04, 3.12]	
p-value*	<.0001	<.0001	

\* 비열등 마진 -10%, 유의수준은 0.025(단측검정), PPS; Per Protocol Set

이 약제는 안전성 면에서도 8주 투여 시 내약성이 확인되었으며, 약제와 관련된 우려할 만한 이상반응이 관찰되지 않아 안전한 것으로 평가되었다.

## 2. 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환 환자 324명을 대상으로 이 약 50mg 또는 100mg, 또는 위약을 4주간 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 비교 3상 임상시험을 수행하였다. 시험결과, 4주 시점에서의 7일 연속 주증상인 가슴쓰림과 위산역류의 완전 소실 환자 비율은 이 약 50mg, 100mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 42.45%(45명/106명), 48.48%(48명/99명), 24.24%(24명/99명)으로 우월함을 입증하였다(표3).

표 3. 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주 누적 치유율

	이 약				위약	
	50 mg		100 mg			
FAS	N=106		N=99		N=99	
증상소실[N(%)]	45	(42.45)	48	(48.48)	24	(24.24)
p-value*	0.0058		0.0004			

\* Chi-square test, 유의수준 0.05(양측검정), FAS; Full Analysis Set

## 결론

소화성궤양이나 위식도역류성질환, Zollinger-Ellison syndrome 등의 위산관련 위장관질환의 치료제로 H2RA나 PPI가 많이 사용되고 있고, 그중에서도 PPI의 치료 효과가 더 우수하다고 알려져 있다. 하지만 PPI도 위산의 분비를 완전히 억제하지는 못하며, PPI를 1일 2회 복용할 경우에도 야간 위산분비 억제 실패 등의 한계점이 있다. 또한 강력한 위산분비 억제로 인한 PPI의 부작용이 많이 밝혀지고 있다.

특히 PPI의 장기간 유지요법에 따른 골절, 폐렴, 다양한 장관 내 감염의 위험도 증가, clopidogrel과 같은 약제들과의 상호작용에 대한 우려 등이 있다. 한편, 미란성식도염, 바렛식도와 같은 심각한 GERD 환자에게는 고용량 PPI가 필요하고, 일부 비미란성위식도역류질환 환자에서도 증상 호전에 대한 PPI의 효과가 제한적이어서 치료에 불응성인 지속적 증상 호소가 있을 수 있으므로, 다른 대안적 치료법의 개발이 필요하게 되었다.

GERD의 식도의 증상-비심인성 흉통, 만성 기침, 후두염, 천식, 치아 부식, 수면장애에 대한 관심이 많아지고 있으며 이들 질환의 치료에 있어 PPI가 위약군보다 효과가 있음이 많이 보고되고 있다. 특히 비심인성 흉통의 치료에 대해서는 PPI가 주된 치료로 자리 매김을 하고 있다. 향후 GERD 환자의 진단 및 치료에 있어 전형적인 증상과 더불어 식도의 증상과 같은 비 전형적인 증상에 대해서도 좀 더 많은 연구가 진행되고 이들 증상의 치료에 있어서 PPI 역할에 대한 연구도 활발하게 진행될 것으로 기대된다.

케이캡정(Tegoprazan)은 세계 최초의 칼륨 경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker)로 국내에서 '미란성 위식도역류질환의 치료 및 비미란성 위식도역류질환의 치료'에 승인되었다. 이 약제는 위산 분비 최종 단계에 관여하는 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase(proton pump)에 K<sup>+</sup> 이온과 경쟁적으로 결합하여 위산 분비를 억제한다.

이 약제는 APA(acid pump antagonist)와 유사한 기전이며, APA로는 국내에 Revaprazan(레바넥스 정, 유한)이 개발되어 있으며 위, 십이지관염 및 위염 치료에 승인된 바 있다.

PPI는 매우 낮은 pH 조건에서 sulfenamide로 활성화된 후 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase를 억제하는 것에 비해, 이 약제는 benzimidazole carboxamide 구조로 위산에 의한 활성화 과정을 거치지 않고 직접 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase를 억제한다. 이 약제는 농도 의존적으로 결합하여 위산 분비를 저해하고, 혈중 약물농도가 저하되면 해리되어 산 분비가 회복되는 가역성을 가지고 있다.

이 약제는 PPI와는 달리 prodrug이 아니므로 활성화 과정이 필요치 않아 활성형 proton pump 뿐 아니라 벽세포 내 비활성형 proton pump에도 작용하기 때문에 약효 발현이 빠르고 한 시간 내에 최대 효과에 도달하는 장점을 가지고 있다. 또한 이 약제는 주로 CYP3A4 에서 대사되기 때문에 개인간 약효 차이가 상대적으로 크지 않고 CYP2C19 대사 경로를 가지는 다른 약제와의 상호작용 가능성을 최소화할 수 있다.

하지만, 약제는 더 많은 임상연구가 수행되어야 하고, PPI와 여러 면에서의 비교 연구도 수행되어 실제 임상에서 PPI 보다 확실한 안전성과 유용성을 확인하는 것이 필수적이다.

이러한 위산분비억제제 외에도 일과성하부식도괄약근이완(TLESR)을 감소시키는 약물에 대한 연구를 통해 atropine, cholecystokinin A 수용체 작용제, morphine, somatostatin, 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제, nitric oxide synthase inhibitor들이 TLESR의 발생을 억제할 수 있는 약물로 보고되었다. 하지만, 이 약제들은 부작용이 있거나 경구용 약제가 없는 한계로 인해 아직 임상적으로 사용되기는 많은 어려움을 가지고 있다.

또한, GABA(gamma aminobutyric acid) receptor type B 작용제인 baclofen이 정상인뿐만 아니라 위식도 역류 환자에서 TLESR과 위식도 역류의 발생을 상당히 억제한다는 보고가 최근에 있었으며 GABAB 수용체는 말초 및 중추의 미주신경 감각전달로에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

향후, 새로운 기전의 위산분비억제제의 개발이 필요하고, TLESR 억제에 대한 치료가 실제 GERD의 주 치료가 되기 위해서 TLESR을 효과적으로 억제할 수 있는 선택적인 작용을 갖는 새로운 경구용 약제의 개발이 필수적이다.

## 참고자료

국내 식약처 허가사항

위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012

Korean J Gastroenterol, Vol. 70 No. 1, July 2017

The Korean Journal of Medicine: Vol. 88, No. 1, 2015

Korean J Gastroenterol, Vol. 66 No. 2, August 2015

Korean J Gastroenterol, Vol. 64 No. 3, September 2014

Korean J Gastroenterol Vol. 59 No. 3, 205-210

The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research  
Vol. 9, No. 1, 11-17, July 2009

Korean J Fam Pract. 2013;3:388-394

대한소화관운동학회지 2006;12:1-7

The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research : 제 5 권 제 2 호 2005

기타 각종 인터넷 자료