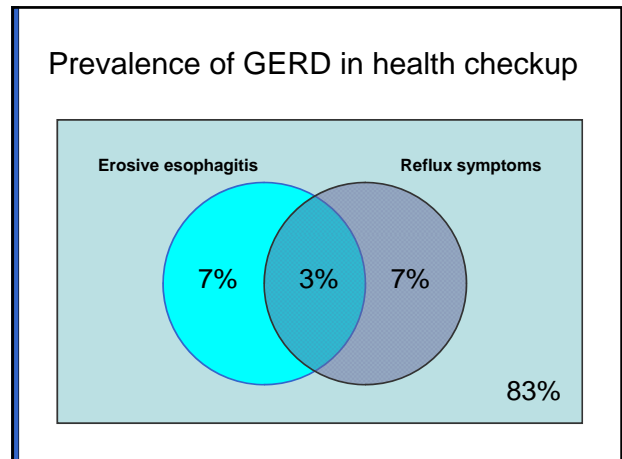


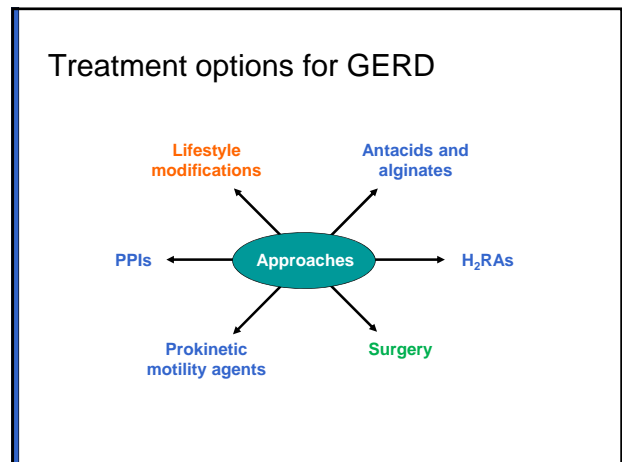

## 위식도역류질환의 내과적치료

- 초기치료와 유지요법을 어떻게 할 것인가?

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과 이준형



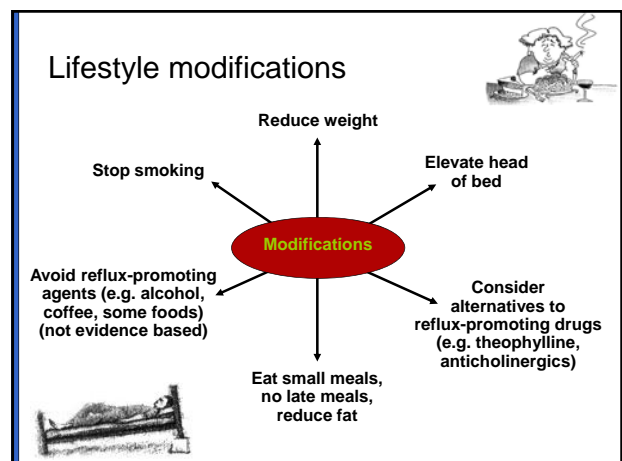
- ### Treatment goals of GERD
- Relief of symptom(s): the most important goal
  - Healing of esophagitis
  - Prevention of complication
  - Prevention of recurrence

## Lifestyle modifications

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea





◆**생활 및 식습관 바꿔야**  
 역류성 식도염의 치료는 크게 일  
 상생활의 조절과 약물 요법이 있  
 다. 증상이 가벼우면 식습관 개선  
 과 함께 제산제 등 약물치료를 병  
 행하고 증상이 심하면 산역제치료가  
 필요하다. 전북대병원 의학적  
 문헌학원 이비인후과학교실 총기  
 환 교수는 "결연, 금주, 비만 개선  
 과 함께 취침 전 음식 섭취와 식후  
 즉시 눕는 행동을 피해야 한다"며  
 "가볍긴 음식, 초콜릿, 박하, 외  
 인, 콜라, 오렌지주스 등의 섭취를  
 줄여야 한다"고 조언한다.  
 식도 역류 질환이 있다면 잘 때  
 잠자리의 상체 부위를 높여 주는  
 것이 좋다. 또 식후의 공복을 적당  
 을 유지하는 것이 도움이 된다.  
 가능한면 오후보다 이른 오후는  
 유엔 의학 교수상 소위되기 전  
 식물이 경부 식도 말단부에 자극을  
 갖는 증인화적으로 위산의 역류를  
 막는 데 도움이 된다.

이 나라한다면 24시간 산도검사로  
 살펴봐야 한다. 담장은 생명이 지  
 장을 주지 않지만 증상이 심해지면  
 활동 때문에 식사나 수면 등 기면  
 적인 삶의 질이 영향을 줄 수 있어  
 초기에 적절한 치료가 필요하다.  
 ◆**남성이 여성보다 출자 더 많아**  
 역류성 식도염은 여성보다 남성  
 에게서 많이 발병한다. 남성이 여  
 성보다 체질량지수가 높고 음주와  
 흡연을 많이 하기 때문이다.  
 이대목동병원 소화기내과 정혜  
 경 교수팀이 2007년 1월부터 12월  
 까지 위내시경검사를 받은 경관자  
 8362명을 대상으로 조사한 결과  
 이서도 역류성 식도염에 걸린 환자

매일경제 2009-12-19

생활습관을 조정하는 방법들을 통하여 역류한 위산과 식  
 도 점막이 접촉하는 시간을 감소시킬 수 있다. 그러나 실제  
 임상에서 그 효과가 객관적으로 증명된 경우는 거의 없거나  
 있더라도 미미하다. 침대머리를 올리는 방법 같은 경우는 거  
 의 대부분의 위식도역류가 밤 시간보다는 낮 시간에 일어나  
 기 때문에 논리적으로도 타당하지 못하며, 극히 제한적인 경  
 우 이외에는 실제적으로 도움이 되지 못한다. 실제로 환자들  
이 의료진이 추천하는 그대로 살려고 하면 일상생활에서 너  
무나 제한이 많기 때문에 환자의 삶의 질이 현저히 저하되  
는 것을 피할 수 없다.<sup>3,4</sup> 생활습관을 조정하는 방법은 위식  
 도역류질환에서 관해를 유도하는 데에는 크게 중요하지 않  
 다. 그러나 일단 관해가 일어난 상태에서 무증상을 유지하는  
 데에는 중요한 역할을 한다.<sup>5</sup> 생활습관을 조정하는 방법들은  
 무약 중단을 유지할 수 있도록 하는 데 가장 중요한 수단이다.


박영대. 대한소화관운동학회지 2005;11:13-17

### Lifestyle modifications

- **only for selected patients**

- Grade B: Weight loss should be advised for overweight or obese patients with esophageal GERD syndromes.
- Grade B: Elevation of the head of the bed for selected patients who are troubled with heartburn or regurgitation when recumbent. Other lifestyle modifications, including avoiding late meals, avoiding specific foods, or avoiding specific activities should be tailored to the circumstances of the individual patient.
- Grade Insuff: Broadly advocating lifestyle changes for all (as opposed to selected) patients with GERD.

AGA position statement. Gastroenterology 2008;135:1383-



## Step-up or step-down?

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
 Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### Hierarchy of relative efficacy of drug

- PPI twice daily + H<sub>2</sub>RA at bed time
- PPI twice daily
- PPI in A.M. + H<sub>2</sub>RA at bed time / PPI + prokinetics
- PPI once daily
- High dose H<sub>2</sub>RA
- H<sub>2</sub>RA + prokinetics
- H<sub>2</sub>RA / prokinetics
- Over-the-counter H<sub>2</sub>RA

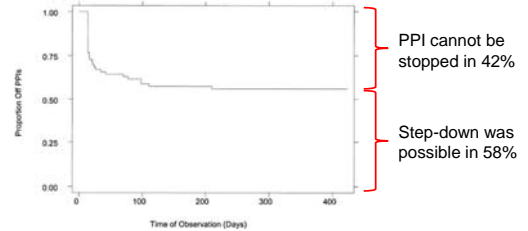
### Step-up approach

- Advantage
  - Avoid over-treatment possibility
  - Low cost for initial treatment
  - Define lowest effective maintenance dose
  - Record of long-term safety
- Disadvantage
  - Higher initial non-responder rate
  - **Slow symptom relief**
  - Over-investigation possibility
  - Uncertain end point (partial symptom relief)

### Step-down approach

- Advantage
  - High rate of responders
  - **Rapid and complete symptom relief**
  - Avoid over-investigation and associated cost
- Disadvantage
  - Over-treatment possibility
  - High cost for initial treatment
  - Relative unsettled issues of long-term safety

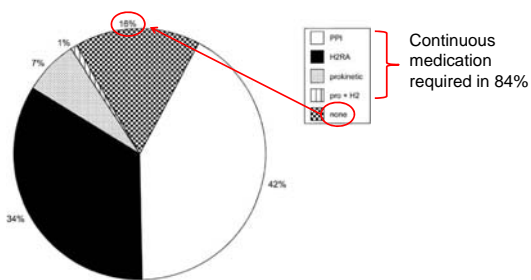
### How many people can really step down ?



♣ After the 1-year follow-up, 41 of 71 (58%) of those in whom step-down was implemented were asymptomatic on either non-PPI therapy or no therapy to treat GERD

Inadomi. Gastroenterology 2001;121:1095-1100

### How many people can really step down ?



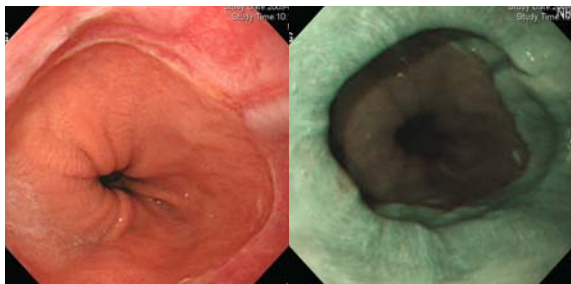
Inadomi. Gastroenterology 2001;121:1095-1100

단계적 상향 치료와 단계적 하향 치료 중 어느 방법이 더 좋을 것인가? 두 가지 접근 방법들 모두 각기 장점과 단점들이 있다(Table 1).<sup>67</sup> 최근, 대부분의 의사들은 단계적 상향 접근법보다는 단계적 하향 접근법을 더 선호하는 경향이다. Howden 등은 흉부작열감을 가진 환자들을 PPI 투여 후 H<sub>2</sub> 수용체차단제 투여군(즉, 단계적 하향 접근), H<sub>2</sub> 수용체차단제 투여 후 PPI 투여군(즉, 단계적 상향 접근), 시종 PPI 투여군 및 시종 H<sub>2</sub> 수용체차단제 투여군 등 네 군으로 나누어 20주일 동안 치료하였다.<sup>8</sup> 그 결과 시종 PPI 투여가 가장 효과적인 것으로 나타났다고 보고하였다. 따라서, 무단계 치료법(즉, 시종 PPI 계속 투여)도 단계적 상향 치료법 및 단계적 하향 치료법과 더불어 위식도역류질환을 치료하는 또 다른 하나의 선택이 될 수 있음을 시사한다.

박영태. 대한소화관운동학회지 2005;11:13-17

### Step down 접근법의 예외

- GERD during the pregnancy (6<sup>th</sup> months)

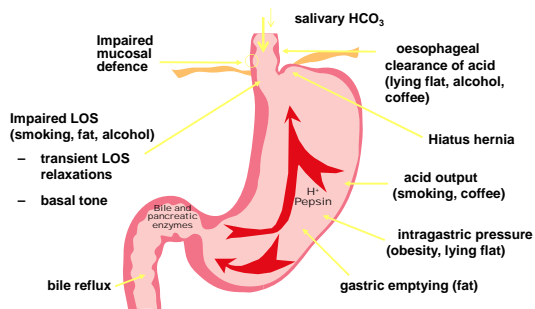


### Pharmacologic treatment

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### Pathophysiology is very complex

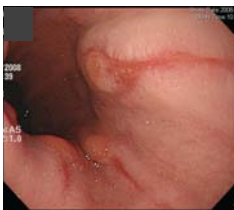


de Caestecker, BMJ 2001; 323:736-9  
 Johanson, Am J Med 2000; 108(Suppl 4A): S99-103

**BUT**, the treatment option is very simple for most cases

**P P I**

### Magic of PPI



Handwritten notes in Korean describing symptoms and treatment:

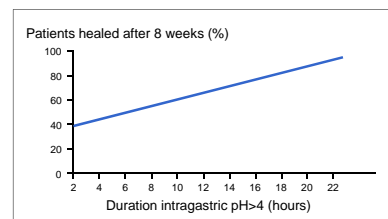
복부/미음심 위장장애, 위염, 비만, 위산역류, 흉통  
 위산역류: 하루 1알 → 2알 1알 → 3알 1알 (월, 목) → 4알 1알

Printed text below notes:

ESD 시술 후 위염 (HED 0B.1.3)  
 Reflux esophagitis

### Factors for successful acid suppression

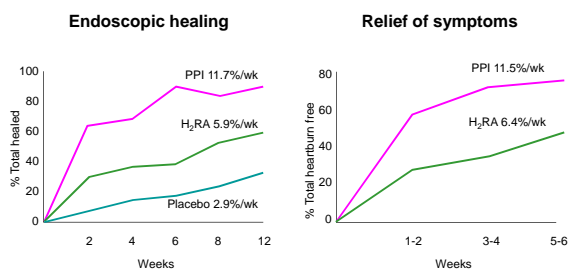
- Degree of acid suppression (pH < 4)
- Time of acid suppression during 24 hours
- Duration of treatment



Bell. Gut 1992;33118-124

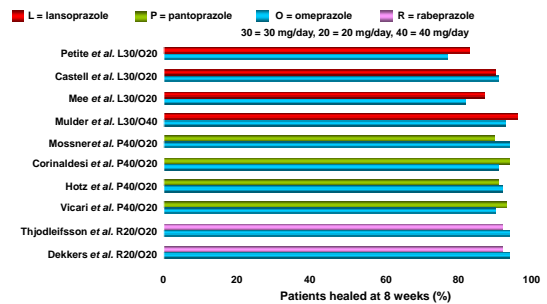
### Speed of healing and symptom relief

- meta-analysis for erosive esophagitis



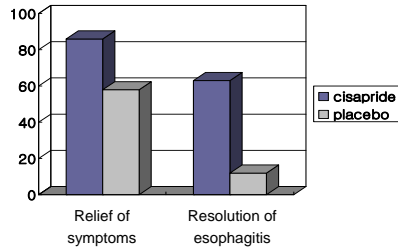
Chiba N et al. Gastroenterology 1997;112:1798

### Healing rates for various PPIs in GERD




Thomson, Curr Gastroenterol Rep 2000;2:482-93

### Cisapride was superior to placebo in patients with mild esophagitis



Baldi. J Clin Gastroenterol 1988;10:614

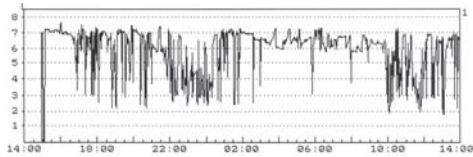



## Non-erosive reflux disease

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### Nonerosive GERD





## Strategy for treatment of nonerosive reflux disease in Asia

Toru Hiyama, Masaharu Yoshihara, Shinji Tanaka, Ken Haruma, Kazuaki Chayama

	NERD	RE
Male/Female ↓	0.59-1.65	1.18-7.13
Average age (yr)	45.2-57.5	49.0-59.7
Mean body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.1-23.1	21.7-24.2
Complication of hiatal hernia (%) ↓	17.7-34.8	35.1-77.0
<i>H. pylori</i> infection (%) ↑	36.3-48.3	18.0-32.3
Glandular atrophy of the gastric mucosa ↓ (open-type) (%)	25.0-43.0	6.7-25.0
Efficacy of proton pump inhibitor (%) ↓	29.5-64.0	55.4-90.3

Hiyama T. World J Gastroenterol 2008;14:3123-8

### NERD: less responsive to PPI

TABLE 3. Comparison of Response to Proton Pump Inhibitor Treatment Between NERD and Erosive Esophagitis Patients

	NERD	Erosive Esophagitis
Symptom resolution (at 4 wk)	50% to 60%	70% to 80%
Lag time to sustained symptom relief	6 days	4 to 5 days
Symptomatic response to standard versus half dose	No difference	Increase

Fass. J Clin Gastroenterol 2007;41:131-137 (review)



## Maintenance Treatment

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### Need for long-term maintenance of GERD



- 이상하게 약을 끊으면 또 아프다고 하시는데... 전혀 이상한 것이 아니고 원래 그런 것입니다.
- 이 병은 치료하는 병이 아니고 관리하는 병입니다. 당뇨병이 치료되는 것이 아닌 것처럼, 고혈압이 치료되지 않는 것처럼 이 병도 치료 목표가 아닙니다.
- 잘 관리하여 증상이 없이 삶의 질이 좋은 상태로 잘 사는 것이 목표입니다.
- 장기간 유지요법이 필요합니다.

### 내시경적 치유율은 on demand 중인 환자보다 매일 PPI 복용자에서 우수하다

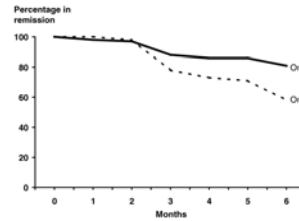


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of proportions of patients in endoscopic remission during 6 months of maintenance treatment with esomeprazole 20 mg once daily (—) or on-demand (- - - -).

Sjosted. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:183-191

### EE와 NERD에서 다른 방법이 선택되고 있다

위식도 역류질환의 초 치료 및 유지치료에 관한 온라인 설문조사: 전국 2, 3차 의료기관 소화기내과 전문의를 대상으로

서울대학교병원 병스카이스팅 상담센터, 병스카이 연구소, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 안 연구소\*  
\*홍수진 · 김상균 · 정현채 · 송민성 · 김주상\*

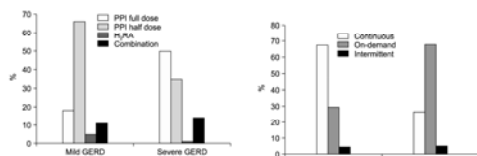


Fig. 1. Medication of choice for maintenance therapy in mild and severe gastroesophageal reflux disease. GERD, gastroesophageal reflux disease; PPI, proton pump inhibitor; H2RA, H<sub>2</sub> receptor antagonist.

Fig. 2. Maintenance strategy of choice for mild and severe gastroesophageal reflux disease. EE, erosive esophagitis; NERD, non-erosive reflux disease.

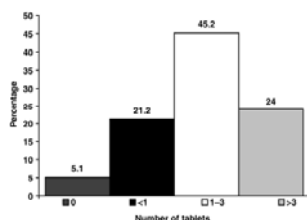
Jung. Korean J Gastroenterol 2009;54:364-370

### On demand 치료는 어떻게 하는 것인가

- The method of on-demand use was explained to the patient in the following way:
- The recurrence of your determining symptom at a level which you judge as incompatible with your well-being should lead to the start of the treatment.
- The disappearance of this symptom for 48 h should lead to discontinuation of the treatment.

Bour B. APT 2005;21:805

### On demand 치료받는 환자는 일주일에 1-3회 정도의 half dose PPI를 사용한다



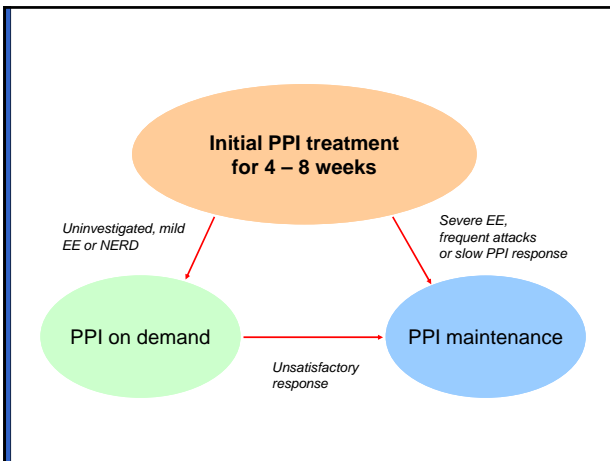
On-demand therapy with rabeprazole 10 mg provides an alternative to continuous therapy in patients with mild to moderate gastro-esophageal reflux disease suffering from frequent symptomatic relapses


Bour B. APT 2005;21:805



식도 (미역성 위식도역류질환) 비역류성  
 위  
 치료 X  
 비약물치료: 허물러리, 운동  
 과식 X, 야식 X, 지방식 X  
 위산억제제: 1일 1알  
 → 2일 1알

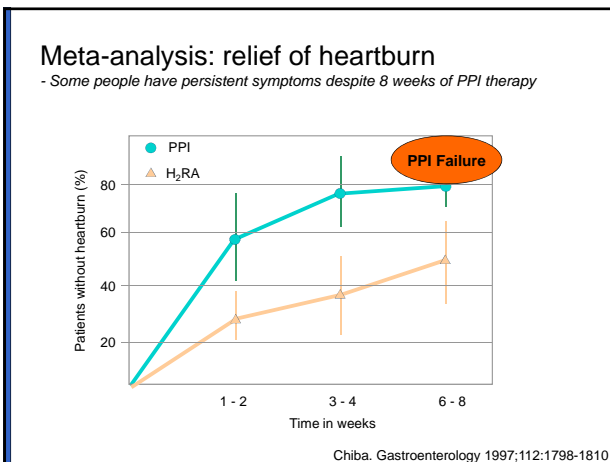
대진병원  
 ■ 주안역 소견  
 위주에 반발 드시고 있을. 이들에 한달 드시면 간혹 불타 드려다 한도.




  
**Refractory GERD**

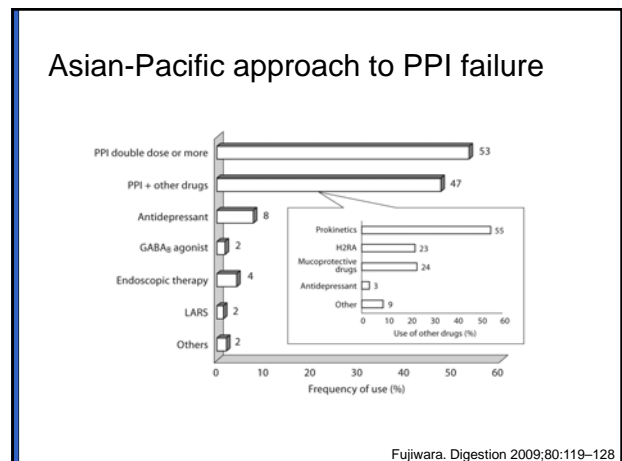
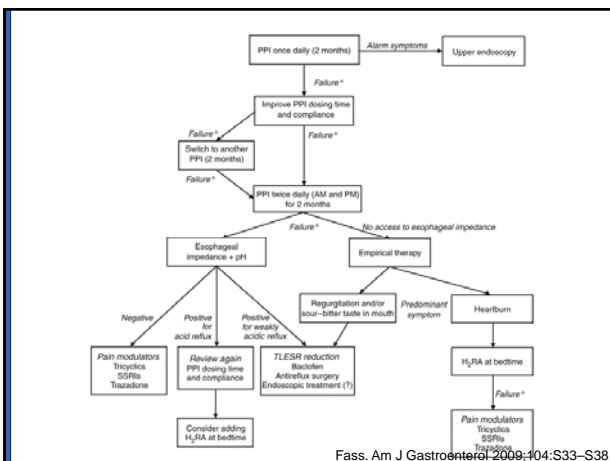
Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
 Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea



**Possible causes of refractory heartburn in patients with GERD**

Patients-related factors	Therapy-related factors
Compliance	Eradication of <i>H. pylori</i>
Motility disorders	Nocturnal acid breakthrough
Eosinophilic esophagitis	Rapid metabolism of PPI
Non-acid reflux	
Psychological comorbidity	







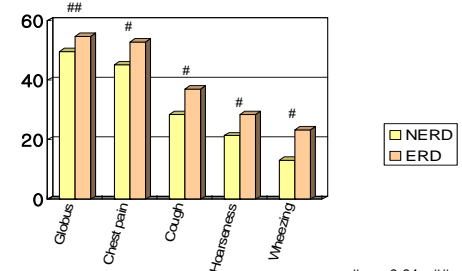
## Other issues

Jun Haeng Lee, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### Prevalence of individual symptoms - between NERD and erosive esophagitis

- The prevalence of individual EES was higher in patients with erosive esophagitis than in patients with NERD.

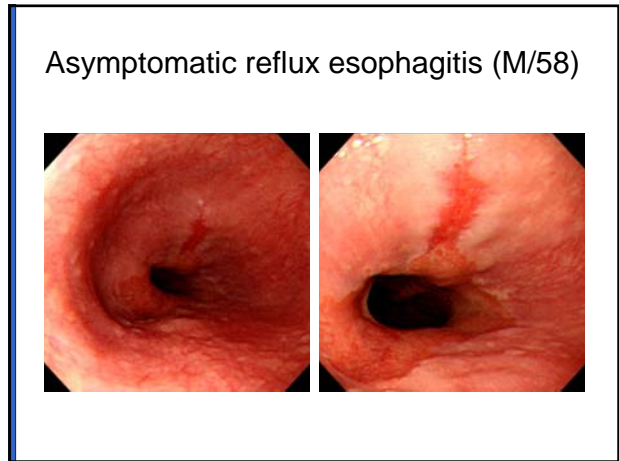


Symptom	NERD (%)	ERD (%)
Globus	~50	~55
Chest pain	~45	~55
Cough	~30	~40
Hoarseness	~25	~35
Wheezing	~15	~25

#: p<0.01, ##: p<0.05

위식도역류질환의 식도 외 증상을 가진 환자에서 산 억제제 치료의 반응은 전형적인 식도증상을 가진 환자에 비해서 반응을 예측하기가 어렵다. 이는 여러 원인이 복합되어 식도 외 증상이 발생하거나 위식도역류질환과 관련성이 있을 것으로 과대 진단되는 경우가 있기 때문이다. 또한 식도 외 증상을 보이는 환자에선 산 억제제 치료에 대한 반응은 서서히 나타나고 미약하며 장기간 유지되지 못하는 경향이 있다.<sup>48</sup> 최근 PPI 치료가 주를 이루고 있으며 증상 조절을 위한 적절한 용량과 치료 기간을 정하기 위해서 많은 연구가 이루어지고 있다. 여러 연구들을 종합해 볼 때 식도 외 증상을 가진 위식도역류질환의 치료는 전형적인 식도증상을 가진 환자보다 고용량의 PPI를 장기간 투여하는 것이 효과적일 것으로 보인다. 일반적으로 PPI를 고용량으로 하루 2회, 최소한 3개월간 사용하여 반응 여부를 판단할 것을 추천하고 있다. 위식도역류를 억제하기 위한 수술 치료가 내과 치료보다 더 우수한지에 대해서는 아직까지 명확하지 않지만, 적절한 내과 치료에 반응이 없는 일부 환자에서는 수술 치료를 조심스럽게 적용할 필요성도 있다(Fig. 4).<sup>49</sup>

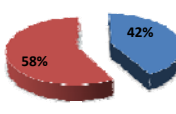
김광하. 대한소화기학회지 2008;52:69-79



### Initial management for asymptomatic erosive esophagitis

어떤 치료를 권하십니까?

■ Pharmacologic treatment  
■ Non-pharmacologic treatment



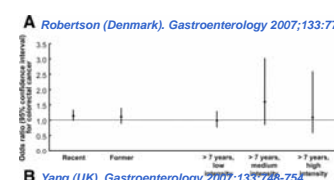
어떤 치료를 권하십니까?

Treatment	Percentage
기타	11%
Prokinetics	11%
H2 receptor antagonist	0%
Full-dose PPI	36%
Half-dose PPI	6%
Life style modification	73%
언급하지 않는다	15%

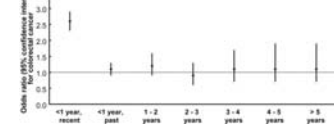
GERD Club Survey 2009

### PPI and risk of colon cancer

**A** Robertson (Denmark). *Gastroenterology* 2007;133:7755-760



**B** Yang (UK). *Gastroenterology* 2007;133:748-754



Gastroenterology 2007;133:748-754, 733 (Editors' comment)

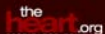


http://www.theheart.org/article/1007145.do

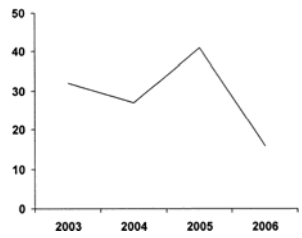
### Does PPI decrease GI bleeding in patients taking clopidogrel ?

- COGENT study

End point	Placebo, n	PPI, n	p
All CV events	67	69	NS
MI	37	36	NS
Revascularization	67	69	NS
GI events	67	38	0.007

Bhatt D. TCT 2009; September 24, 2009; San Francisco, CA. 

### The rise and fall (and rise?) of endoscopic anti-reflux procedures



DDW abstracts reporting results of endoscopic anti-reflux devices

Sheehan. Gastroenterology 2006;131:952-955

### Pharmacologic treatment

#### Healing of esophagitis

Proton-pump inhibitor

- Superior to placebo (83% vs. 18%)<sup>1,2,22</sup>
- Superior to H<sub>2</sub>-blocker (83% vs. 18%)<sup>18</sup>; relative risk, 0.51<sup>22</sup>
- Superior to H<sub>2</sub>-blocker (84% vs. 52%)<sup>17</sup>; relative risk, 0.51<sup>2</sup>
- Significant dose-response effect at 4 wk<sup>22</sup>
- Low dose vs. standard dose once daily: NNTB, 10
- Standard dose vs. high dose once daily: NNTB, 25

H<sub>2</sub>-blocker

- Superior to placebo (41% vs. 20%) at 6 wk; NNTB, 5<sup>22</sup>
- No significant dose-response effect (standard dose vs. high dose twice daily)<sup>22</sup>

Kahrilas. N Engl J Med 2008;359:1700-1707

### Pharmacologic treatment

#### Resolution of heartburn†

Esophagitis

- Proton-pump inhibitor superior to placebo (56% vs. 8%) at 4 wk; NNTB, 2 to 3<sup>23</sup>
- Proton-pump inhibitor superior to H<sub>2</sub>-blocker (77% vs. 48%) at 4 to 12 wk<sup>23</sup>
- H<sub>2</sub>-blocker superior to placebo (56% vs. 45%) at 12 wk<sup>23</sup>
- No significant dose-response effect for proton-pump inhibitor at 4 wk
- Low dose vs. standard dose once daily: 75% vs. 79%
- Standard dose vs. high dose once daily: 73% vs. 76%

Patients without known esophagitis

- Proton-pump inhibitor superior to placebo (36.7% vs. 9.5%); NNTB, 3 to 4<sup>23</sup>
- Proton-pump inhibitor superior to H<sub>2</sub>-blocker (61% vs. 40%); NNTB, 3 to 4<sup>23</sup>
- H<sub>2</sub>-blocker superior to placebo (relative risk, 0.77; 95% CI, 0.60 to 0.9)
- No significant dose-response effect for H<sub>2</sub>-blocker at 8 wk
- Standard dose vs. high dose twice daily: 45.8% vs. 44.8%<sup>28</sup>

Kahrilas. N Engl J Med 2008;359:1700-1707

### Pharmacologic treatment

#### Maintenance therapy‡

Remission of esophagitis

- Proton-pump inhibitor superior to placebo (93% vs. 29%)<sup>29</sup>
- Low dose of proton-pump inhibitor sufficient in 35 to 95% of patients

Remission of heartburn

- Acceptable symptom control with low-dose, intermittent therapy with proton-pump inhibitor in 83 to 92% of patients without esophagitis

Kahrilas. N Engl J Med 2008;359:1700-1707

### 요약

- 전형적 GERD 환자의 초치료는 하향식 접근법에 따른 표준용량 PPI 1일 1회 투여가 권장된다.
- GERD 환자의 초치료 후 유지요법이 필요한 경우가 많다. 질병의 치유보다 적절한 관리를 강조할 필요가 있다.
- 생활습관개선을 지나치게 강조하면 오히려 환자의 삶의 질이 저하될 수 있다.
- 무증상 미란성 식도염의 초치료로 비약물치료가 선호되고 있다.