

## 역류성 식도염의 진단 및 치료

박 영 규

분당제생병원 가정의학과

### Contents

- Overview of GERD
- GERD 임상 진료 지침 개정안 2012 – 치료 중심
- Long-term use of PPI
- Barrett's esophagus

### Introduction

- **Gastroesophageal reflux**
  - Backflow of stomach contents into esophagus
  - Physiologic in nature
- **Gastroesophageal reflux disease (GERD)**
  - symptoms or complications resulting from the reflux of gastric contents into the esophagus or beyond, into the oral cavity (including larynx) or lung
  - GERD: GERD Sx with erosions on endoscopy
  - NERD: GERD Sx without erosions

Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease  
*Am J Gastroenterol 2013; 108:308 – 328*

### Epidemiology

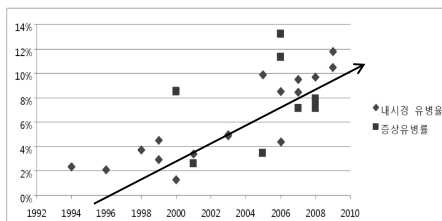
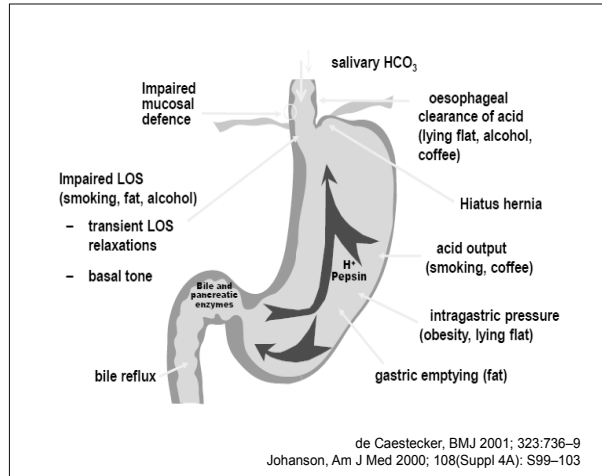


Fig. 1. Summary of epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Korea.

대한소화기학회지 2010;55(4 Suppl)

### Pathophysiology

- Anti-Reflux Barrier
- Esophageal Contact Time
- Gastric contents



## Associated conditions

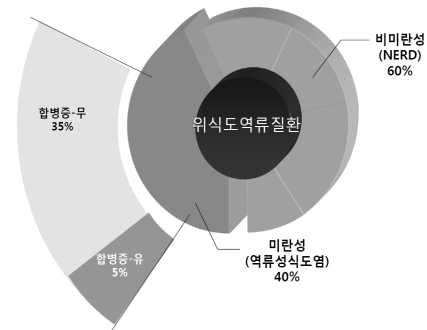
- Age: intensity of Sx ↓ after age of 50yrs (frequency of Sx: no change)
- Sex
  - M: more erosive esophagitis, Barret's, esophageal adenoCa
  - F: more NERD
- Risk factors
  - Alcohol use
  - Obesity(BMI)
  - Pregnancy
  - Smoking

Genetic	Demographic	Behavioural	Comorbid
+ parental family history + GI disease/symptoms in an immediate relative	+ pregnancy + age + body mass index - educational level	+ smoking + alcohol consumption + drug therapy - oral contraceptive, HRT - coffee consumption	+ abdominal pain, dysphagia, dyspepsia + asthma + cough + hoarseness + angina + gall bladder disease + laryngitis + otitis + sinusitis + chest pain + anxiety/depression

## Medications that can cause GERD or esophagitis

Decrease LES Pressure	Cause Direct Mucosal Injury
β-Adrenergic agonists, including inhalers	Alendronate Aspirin
α-Adrenergic antagonists	Iron salts
Anticholinergics	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Calcium channel blockers	Potassium chloride tablets
Diazepam	Quinidine
Estrogens	Tetracycline
Narcotics	
Progesterone	
Theophylline	
Tricyclic antidepressants	

## Classification of GERD



## Spectrum of GERD

- 생리적 역류
- 기능성 가슴쓰림
- 증상만 있는 경우 (NERD, 비미란성)
  - 전형적 증상
  - 식도와 질환 동반군
- 역류성 식도염 (GERD, 미란성)
  - 전형적 증상
  - 식도와 질환 동반군
- 합병증을 동반한 식도염
  - 바렛 식도, 식도선암
  - 식도협착

## Clinical features(1) : esophageal symptoms

- Classic Sx
  - Heartburn

가슴 쓰림  
Heartburn  
흉부작열감

- ✓ 흉골 뒤쪽 가슴이 타는 듯한 증상
- ✓ 오목가슴 부터 목으로 전파
- ✓ 누우면 발생
- ✓ 제산제에 의해 완화

- Regurgitation

산역류

- ✓ 위액이나 위내용물이 인두로 역류하는 현상
- ✓ 시고 쓴맛을 호소
- ✓ 대개는 과식 후 또는 누운 자세에서 흔하게 발생
- ✓ 식사 후 발생하는 음식물의 반추와는 구분
- ✓ 증상의 강도와 내시경상의 점막손상의 정도와는 일치하지 않는다

## Clinical features(1)

- Reflux Sx: at least twice a week

- Heartburn
- Acid regurgitation
- Chest pain
- Globus sensation
- Hoarseness
- Cough
- Epigastric pain

- 1 협심증에서 발생하는 통증과 유사
- 2 흉골 아래의 타는 듯한 통증으로 등이나 팔로 전파
- 3 식사 후에 통증이 악화
- 4 통증으로 잠에서 깨기도 하고 스트레스에 의해 악화
- 5 수분에서 수시간 지속되고 때로는 수일 간 지속되기도 함
- 6 증상은 저절로 호전되거나 제산제 복용 후 호전됨

만성 기침의 원인 중 10~20%에서 위식도역류가 원인

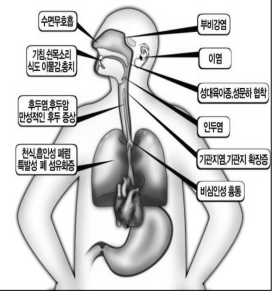
위식도역류질환의 기침

- 주로 낮에 서있는 자세에서 발생
- 다른 기침 혹은 다량의 점액질 가래를 동반한 기침 모두 가능
- 증상의 시작부터 진단까지 13~58개월의 기간이 소요
- 위식도역류질환에 의한 만성 기침 환자의 40~75%는 흉부작열감이나 산역류와 같은 전형적인 위식도역류질환 증상이 없음
- 원목소리, 후두통, 발성장애가 동반

## Clinical features(2)

### : extra-esophageal symptoms

- Otitis media
- Asthma
- Chronic sinusitis
- Dental erosions
- Aphthous ulcers
- Halitosis
- Pharyngitis
- Laryngitis
- Laryngospasm
- Postnasal drip
- Frequent throat clearing
- Globus
- Tracheobronchitis
- Chronic cough
- Aspiration pneumonia
- Pulmonary fibrosis
- Chronic bronchitis
- Bronchiectasis
- Noncardiac chest pain
- Sleep apnea



## "Alarm" signs for further evaluation of GERD

- Dysphagia
- Odynophagia
- Weight loss
- Gastrointestinal (GI) bleeding
- Family history of upper GI tract cancer
- Anemia
- Advanced age

Endoscopy

## Diagnosis

Diagnostic test	Indication	Highest level of evidence	Recommendation
PPI trial	Classic symptoms, no warning signs	Meta-analysis	Negative trial does not rule out GERD
Barium swallow	Not for GERD diagnosis. Use for evaluation of dysphagia	Case-control	Do not use unless evaluating for complication (stricture, ring)
Endoscopy	Alarm symptoms, screening of high-risk patients, chest pain	Randomized Controlled Trial	Consider early for elderly, those at risk for Barrett's, non-cardiac chest pain, patients unresponsive to PPI
Esophageal biopsy	Exclude non-GERD causes for symptoms	Case-Control	Not indicated for diagnosis of GERD
Esophageal manometry	Preoperative evaluation for surgery	Observational	Not recommended for GERD diagnosis. Rule out achalasia/scleroderma-like esophagus prep
Ambulatory reflux monitoring	Preoperatively for non-erosive disease, refractory GERD symptoms, GERD diagnosis in question	Observational	Correlate symptoms with reflux, document abnormal acid exposure or reflux frequency

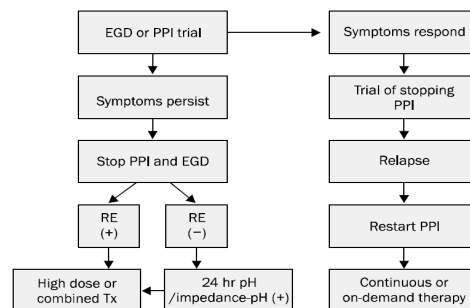
## Diagnosis

Diagnostic test	Indication	Highest level of evidence	Recommendation
PPI trial	Classic symptoms, no warning signs	Meta-analysis	Negative trial does not rule out GERD
Barium swallow	Not for GERD diagnosis. Use for evaluation of dysphagia	Case-control	Do not use unless evaluating for complication (stricture, ring)
Endoscopy	Alarm symptoms, screening of high-risk patients, chest pain	Randomized Controlled Trial	Consider early for elderly, those at risk for Barrett's, non-cardiac chest pain, patients unresponsive to PPI
Esophageal biopsy	Exclude non-GERD causes for symptoms	Case-Control	Not indicated for diagnosis of GERD
Esophageal manometry	Preoperative evaluation for surgery	Observational	Not recommended for GERD diagnosis. Rule out achalasia/scleroderma-like esophagus prep
Ambulatory reflux monitoring	Preoperatively for non-erosive disease, refractory GERD symptoms, GERD diagnosis in question	Observational	Correlate symptoms with reflux, document abnormal acid exposure or reflux frequency

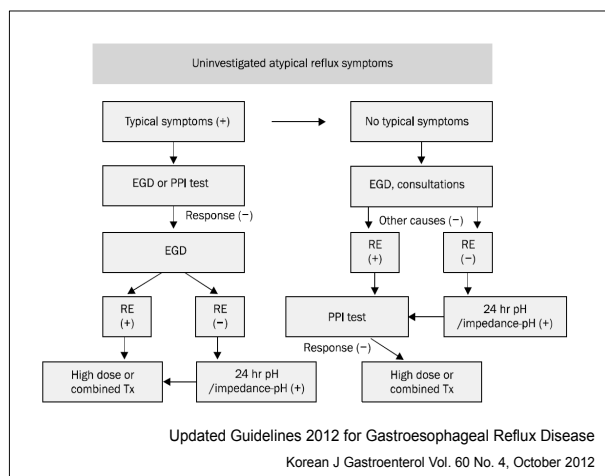
- A Uninvestigated typical reflux symptoms with alarming features**
- Progressive dysphagia
  - Odynophagia
  - Unintentional weight loss
  - New onset anemia
  - Hematemesis or melena
  - Family history of gastric or esophageal cancer
  - Chronic NSAIDs use
  - Age >40 years in area of a high prevalence of gastric cancer

EGD

## B Uninvestigated typical reflux symptoms without alarming features



Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease  
Korean J Gastroenterol Vol. 60 No. 4, October 2012



## Diagnosis(1): Sx and empirical Tx

“ A presumptive diagnosis of GERD can be established in the setting of typical symptoms of **heartburn and regurgitation**.

*Empiric medical therapy with a PPI* is recommended in this setting. (Strong recommendation) “

- Empiric PPI therapy (a PPI trial) is a reasonable approach to confirm GERD when it is suspected in patients with typical symptoms
  - sensitivity of 78 % and specificity of 54 %

Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease  
*Am J Gastroenterol* 2013; 108:308 – 328

## Diagnosis(2): Endoscopy

- Upper endoscopy is not required in the presence of typical GERD symptoms.
- “ **Endoscopy** is recommended in the presence of *alarm symptoms* and for screening of patients at *high risk for complications* “
  - risk factors for Barrett’s esophagus: age over 50, chronic GERD symptoms (for >5~10yrs), obesity, male sex
  - Repeat endoscopy is not indicated in patients without Barrett’s esophagus in the absence of new symptoms
  - Consider early for noncardiac chest pain or patients unresponsive to PPI

## Diagnosis(3): LA classification

Grade	Description
N	Normal mucosa
M	Minimal change (erythema/turbidity)
A	Non-confluent mucosal break <5 mm
B	Non-confluent mucosal break >5 mm
C	Confluent breaks < 75% circumferential
D	Confluent breaks > 75% circumferential

What is the diagnostic utility of endoscopic scoring systems in children?  
*Turk J Gastroenterol* 2013; 24 (1): 22-29

Table 1. The three different endoscopic classification system.

### Savary-Miller classification (1977)

- Grade 1 Single or isolated erosive lesion(s), oval or linear, but affecting only one longitudinal fold.  
Grade 2 Multiple erosive lesions, non-circumferential, affecting more than one longitudinal fold with or without confluence.  
Grade 3 Circumferential erosive lesions.  
Grade 4 Chronic lesions: ulcer(s), stricture(s) and/or short esophagus, Barrett esophagus. Alone or associated with lesions of grades 1 to 3.

### Hetzel-Dent classification (1988)

- Grade 0 No mucosal abnormalities.  
Grade 1 No macroscopic lesions but erythema, hyperemia, or mucosal friability  
Grade 2 Superficial erosions involving <10% of mucosal surface of the last 5 cm of esophageal squamous mucosa.  
Grade 3 Superficial erosions or ulceration involving 10% to 50% of the mucosal surface of the last 5 cm of esophageal squamous mucosa  
Grade 4 Deep peptide ulceration anywhere in the esophagus or confluent erosion of >50% of the mucosal surface of the last 5 cm of esophageal squamous mucosa

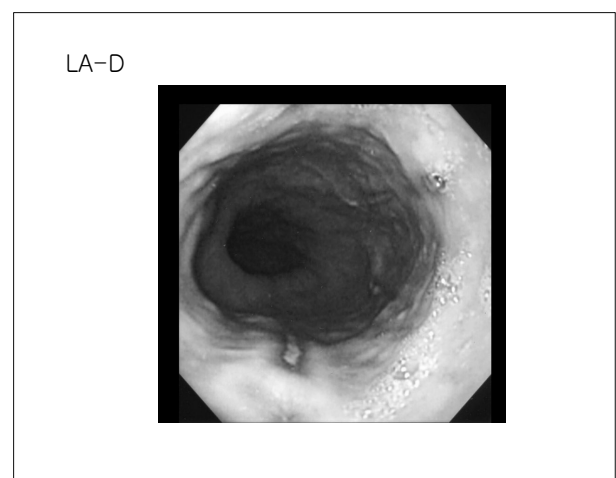
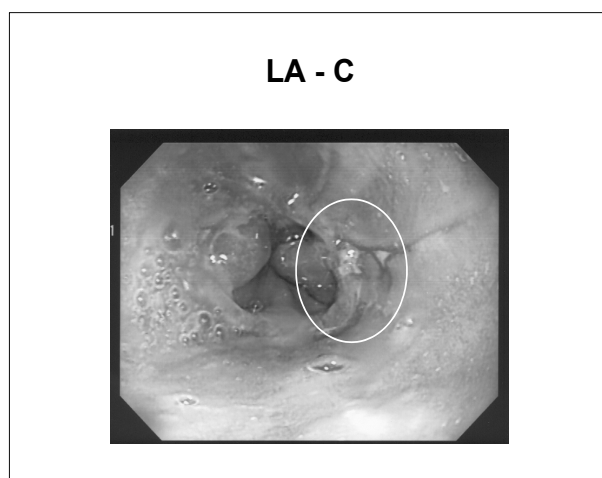
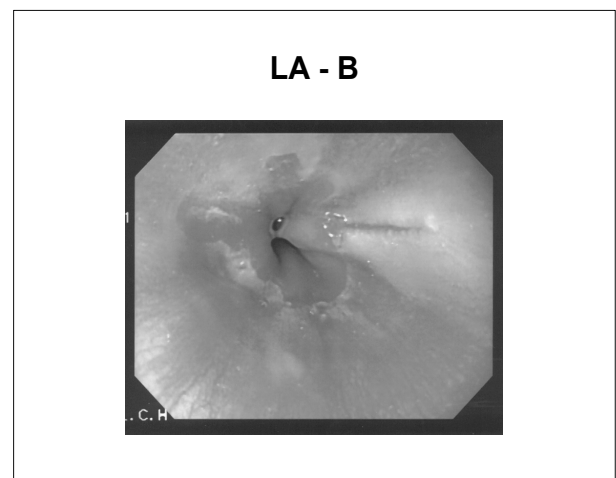
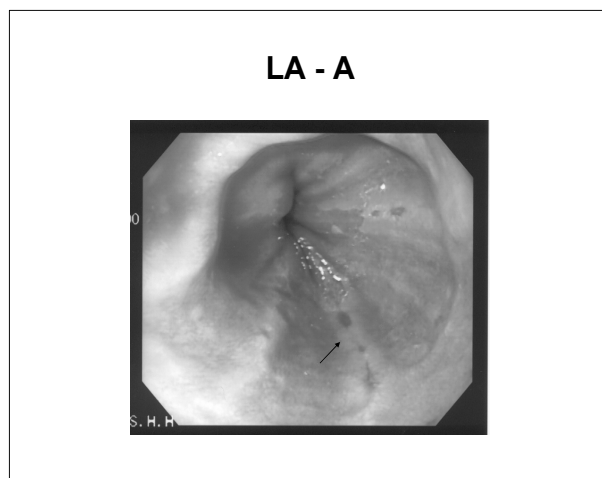
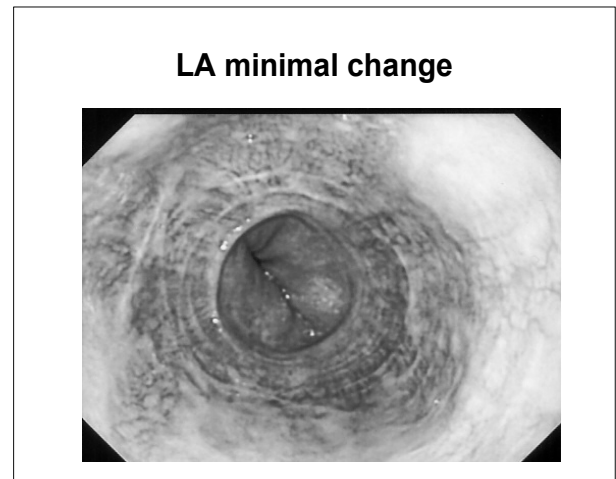
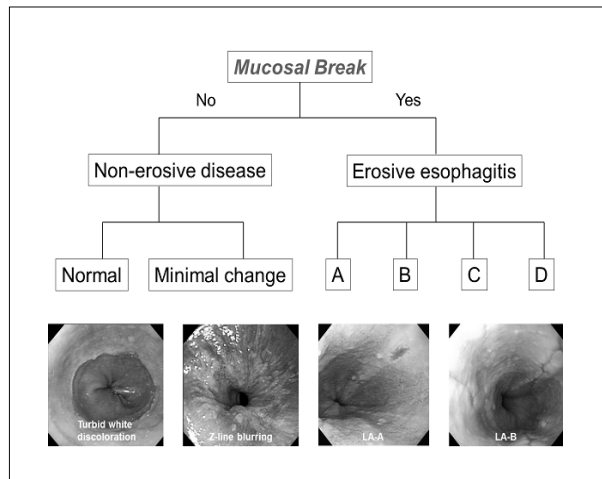
### Modified Los Angeles classification (1999)

- Grade A One (or more) mucosal break no longer than 5 mm that does not extend between the tops of two mucosal folds.  
Grade B One (or more) mucosal break more than 5 mm long that does not extend between the tops of two mucosal folds.  
Grade C One (or more) mucosal break that is continuous between the tops of 2 or more mucosal folds but involves <75% of the circumference.  
Grade D One (or more) mucosal break that involves at least 75% of the esophageal circumference.

What is the diagnostic utility of endoscopic scoring systems in children?  
*Turk J Gastroenterol* 2013; 24 (1): 22-29

## 역류성 식도염의 LA 분류

- I. Minor changes
  - I. Localized/diffuse/patchy erythema
  - II. Indistinctness or blurring
  - III. Friability
  - IV. Increased vascularity
  - V. Edema/accentuation
- II. Mucosal breaks(discrete areas of erythema ± exudate)
- III. Ulcers(mucosal breaks ≥2mm + overlying exudate)
- IV. Stricture
- V. Metaplasia



## Management of GERD

- 최신 임상진료 지침 중심으로 -

## Treatment

- Treatment Goals
  - *Relief of symptom*: most important !!
  - Healing of esophagitis
  - Prevention of complication
  - Prevention of recurrence

- Treatment options



## Treatment (1): lifestyle modification

Lifestyle	Dietary Avoidance
<b>Smoking cessation</b>	<b>Foods that are acidic or irritative</b>
<b>Weight reduction</b>	Citrus fruits
<b>Reduction in alcohol consumption</b>	Tomatoes
<b>Nighttime symptoms</b>	Onions
Avoid eating within 3 hr before bedtime	Carbonated beverages
Elevation of head of bed	Spicy foods
<b>Postprandial symptoms</b>	<b>Foods that can cause gastric reflux</b>
Smaller and more frequent meals	Fatty or fried foods
Avoidance of lying down after meals	Coffee, tea, and caffeinated beverages
	Chocolate

Table 3. Efficacy of lifestyle interventions for GERD

Lifestyle intervention	Effect of intervention on GERD parameters	Sources of data	Recommendation
Weight loss (46,47,48)	Improvement of GERD symptoms and esophageal pH	Case-Control	Strong recommendation for patients with BMI>25 or patients with recent weight gain
Head of bed elevation (50-52)	Improved esophageal pH and symptoms	Randomized Controlled Trial	Head of bed elevation with foam wedge or blocks in patients with nocturnal GERD
Avoidance of late evening meals (180, 181)	Improved nocturnal gastric acidity but not symptoms	Case-Control	Avoid eating meals with high fat content within 2-3h of reclining
Tobacco and alcohol cessation (182-184)	No change in symptoms or esophageal pH	Case-Control	Not recommended to improve GERD symptoms
Cessation of chocolate, caffeine, spicy foods, citrus, carbonated beverages	No studies performed	No evidence	Not routinely recommended for GERD patients. Selective elimination could be considered if patients note correlation with GERD symptoms and improvement with elimination

## Treatment (2): Pharmacologic Tx

- Proton Pump Inhibitor
- H2-receptor Antagonist
- Antacid
- Etc: prokinetic agent  
GABA-R agonist  
cytoprotective agent

- 지침 13. 양성자펌프억제제는 미란성 및 비미란성 위식도 역류 질환 치료에 가장 효과적인 약물이다.

(근거 및 권고등급: 1A)

- NERD: 미란성역류질환보다 PPI의 증상 호전 효과가 낮다
- 현재 사용 가능한 양성자펌프억제제의 종류에 따라 증상 호전에 미치는 영향의 차이는 크지 않다

- 지침 14. 히스타민수용체길항제는 2/3일적인 위식도 역류 증상의 조절에 유용하다. (근거 및 권고등급: 2A)

- 간헐적인 가슴쓰림 증상, 특히 식사 후 유발되는 위식도 역류 증상을 조절하는데 필요시 요법으로 권장 가능: 약제 효과는 복용 후 30분~12hrs
- 히스타민수용체길항제를 사용하여 증상의 호전이 없는 경우, 용량을 증량하는 것은 추가적인 효과가 없다
- 약제관용(drug tolerance): 히스타민수용체길항제는 지속적으로 약물을 투여하는 경우 약효가 감소 → 2주 이상 지속적 사용 금지

- 지침 16. 위식도역류질환의 **초치료**는 **1일 1회 양성자펌프억제제 표준용량을 최소 4-8주간 투여**하는 것이 효과적이다. (근거 및 권고등급: 1A)
  - **양성자펌프억제제 표준용량**: omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprazole 40 mg
  - 심한 식도염: 8주 이상의 표준용량 PPI 치료가 필요
  - NERD의 초치료: 최소 4주 이상의 지속적인 표준용량 PPI 치료
- 지침 17. 양성자펌프억제제 표준용량 하루 한 번의 초치료에 반응이 없는 경우에는 **표준 용량 두 배(아침, 저녁 식전의 1일 2회 투여)**의 양성자펌프억제제가 도움을 줄 수 있다. (근거 및 권고등급: 2B)

- 지침 18. 위식도역류질환의 증상이 양성자펌프억제제로 조절되지 않는 일부 환자에서 히스타민수용체길항제 병용치료가 도움을 준다. (근거 및 권고등급: 2B)
  - 야간위산돌파(nocturnal gastric acid breakthrough)는 밤 동안 위 내 산도가 pH < 4로 한 시간 이상 지속되는 것
  - 하루 두 번 PPI 투여로도 야간역류증상 억제가 불충분할 경우 **단 기간 혹은 간헐적인 H2-R antagonist HS 추가투여**가 도움이 될 수 있다
- 지침 15. 제산제는 간헐적으로 발생하는 위식도 역류증상의 조절에 유용하다. (근거 및 권고등급: 2C)
  - **alginates** 등을 포함한 제산제는 경도 혹은 간헐적 산 역류 증상의 조절에 안전하고 효과적으로 사용될 수 있다

- 지침 19. 양성자펌프억제제 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프억제제 유지요법이 권장된다. (근거 및 권고등급: 1A)
  - 재발의 억제를 위해 PPI의 유지요법은 비용효과적이며 우월하다
  - PPI 유지요법: 장기간 PPI 사용에 따른 부작용의 감소를 위하여 재발을 억제할 수 있는 최소용량까지 감량하는 것을 추천
  - 재발 관련 요인: 열공탈장, 식도기능이상, 식도청소기능의 저하 등이 동반된 경우, PPI or 위산분비억제제의 투여중단 후 발생하는 반발성 위산과분비
- 지침 20. 일부 환자에서 양성자펌프억제제의 장기간 유지요법의 방법으로 필요시 투여법이 사용될 수 있다. (근거 및 권고등급: 1A)
  - 필요시 투여법: PPI를 복용하는 환자가 스스로 자신의 증상 따라 투약간격을 조절하는 방법
  - **경증의 GERD, NERD 환자에서 유지 요법으로 가능**  
cf) 미란성 역류질환: 매일 투여법 선호

#### • PPI 유지요법

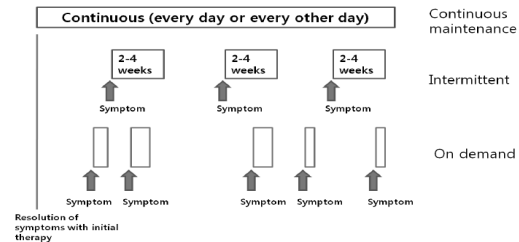


Table 1. The long-term management of gastroesophageal reflux disease

	IT or ODT	Continuous
Endoscopy	Mild EE or Sx	Severe EE, Stricture, or BE
Attacks/week	< 3	> 3
PPI response	Rapid	Slow
Age	Younger	Elderly
Comorbidity ± drugs	No	Yes

IT, intermittent therapy; ODT, on-demand therapy; EE, erosive esophagitis; BE, Barrett's esophagus; PPI, proton pump inhibitor.

- 지침 21. 위장운동촉진제는 위산분비억제제(PPI)와 병합 치료로 위식도역류질환 환자의 증상을 개선하는 데 도움을 줄 수 있다. (2C)
- 지침 22. 항우울제 및 항불안제의 병합은 난치성 위식도 역류 질환의 일부 환자에서 도움을 줄 수 있다. (2B)
- 지침 25. 기타 위식도역류질환에서 사용 가능성 있는 치료
  - 1) 하부식도조임근 작용제: GABA-R 수용체 항진제 baclofen은 일과성 하부식도조임근 이완을 억제하는 기전으로 위식도역류질환 치료에 PPI와 병합요법으로 사용할 수 있다
  - 2) 점막보호제: Sucralfate, Rebamipide PPI와 병합요법으로 고려 가능하나 임상적 근거 불충분

## Refractory GERD

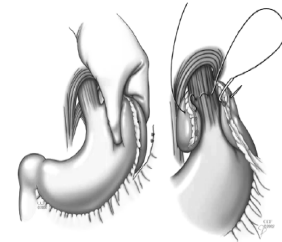
- 불응성 위식도역류 질환
  - 하루 2배 용량의 PPI 치료에도 증상의 호전이 부족한 경우
  - 하루 1회 표준용량의 PPI 치료에도 충분한 증상 호전이 없을 때
  - 국내 의료 보험 기준을 고려한다면 표준 용량 PPI를 8주 이상 사용해도 증상의 호전이 없을 때
  - 원인:
    - 환자의 투약 순응도 부족 → 투약 확인 및 복약 지도
    - 식도 운동장애 동반 → 고용량 PPI / 수술 전 확인 필요
    - 야간 산도 증가(night acid breakthrough) → HS PPI or H2-B
    - PPI 약제의 약물 역동학적 대사에 따른 차이  
→ dex-lansoprazole: 낮은 체내제거율, 식사 무관하게 1일 1회
    - 약산성 역류 등 역류가 PPI로 조절되지 않은 경우, 호산구 식도염 등의 다른 식도염

### Treatment (3): Surgical Tx

- laparoscopic fundoplication
- 적응증
  - 장기간 PPI 유지치료가 필요한 환자에서 장기간 약물치료 피하기 위해
  - PPI 투여로 증상이 충분히 조절되지 않는 환자의 일부에서 시도
- 효과
  - Good: 위식도역류가 증명되고 PPI에 반응 좋았던 경우
  - Poor: 위식도역류 뚜렷하지 않고, medical Tx에 반응 적었던 경우
- 한계
  - Long term f/u 부족, 국내 수술 경험 부족

### Treatment (3): Surgical Tx

- laparoscopic fundoplication
- 적응증
  - 장기간 PPI 유지치료가 필요
  - PPI 투여로 증상이 충분히
- 효과
  - Good: 위식도역류가 증명
  - Poor: 위식도역류 뚜렷하
- 한계
  - Long term f/u 부족, 국내 :



## 바렛 식도

### Complication

- Barrett's esophagus
  - Definition
    - 식도 하부의 정상 편평상피 점막이 화생성 원주상 피로 치환된 것 (Columnar metaplasia of the esophagus)
    - Traditional(long-segment) : columnar epithelium 이 GE junction에서 3cm이상일때
    - Short-segment Barrett's esophagus(SSBS) : 3cm 미만일때

### Complication

- Barrett's esophagus
  - Definition
    - A change in the distal esophageal epithelium of any length that can be recognized as columnar type mucosa at endoscopy and is confirmed to have intestinal metaplasia by biopsy of the tubular esophagus
      - Adequate biopsy for diagnosis of IM : 8 specimen
      - British society exclude the need for IM from the diagnosis

(Updated guideline 2008 BE Am J Gastroenterol 2008)

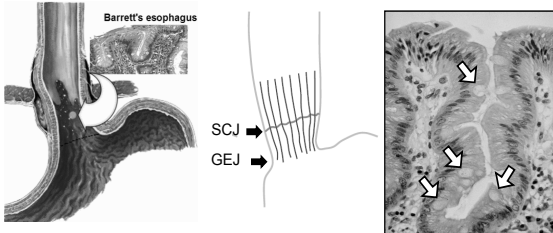
### Complication

- Barrett's esophagus
  - 임상적 의의
    - 역류성 식도염 환자의 10%
    - 백인의 경우 0.5%/1년 - 선암으로 진행
    - 50 X increased incidence of cancer as compared to the general population

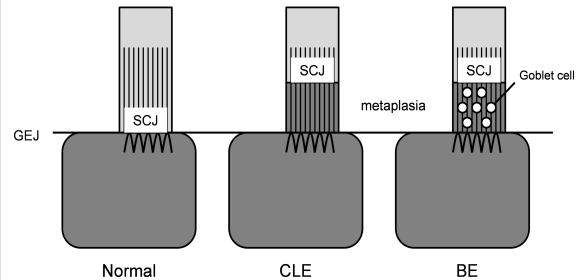


## Barrett's Esophagus

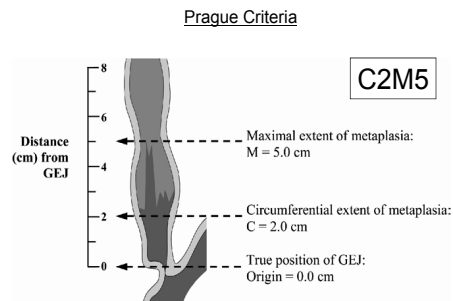
- 내시경 : EGJ 보다 상방으로 이동한 SCJ
- 조직검사 : goblet cell을 포함한 columnar metaplasia



## Barrett's Esophagus



## Length of Barrett's Esophagus



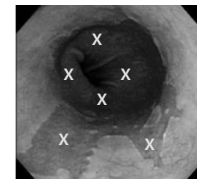
Gastroenterology 2006;131:1392-1399

## Biopsy of Barrett's Esophagus

- ❖ Seattle protocol
  - Gastric fold의 proximal margin에서 시작
  - 4-quadrant biopsy
  - 2 cm 간격
  - HGD에서는 1 cm 간격
  - 4 cm 길이의 바렛식도라면 12개 조직검사

### ❖ 국내의 현실

- 1) 안한다 (17.4%)
- 2) 1-2개 (28.3%)
- 3) 3-4개 (23.9%)
- 4) 1cm 간격 4방향 (15.2%)
- 5) 2cm 간격 4방향 (15.2%)



## Complication

- Barrett's esophagus
  - Treatment (without dysplasia)
    - PPI
      - 장기간 투여시 이형성 및 식도암의 발생이 낮았다는 보고
    - NSAIDs/aspirin
      - COX-2 억제제 투여한 경우 선암의 발생을 줄일 수 있음
      - Aspirin 복용 환자에서 선암 발생 위험을 43% 줄여줌
    - Others
      - 비타민 A, C, E 등과 같은 항산화제
      - Statin
      - 아채나 과일 등

## Complication

- Barrett's esophagus
  - Treatment (with dysplasia)
    - EMR
      - 병변의 크기가 작고 국소적인 경우 시도
      - 크기가 큰 경우 한번에 절제 불가능
    - ESD
      - 큰 병변을 일괄절제 가능
      - 고도의 이형성을 동반한 바렛 식도나 조기 바렛 식도암의 치료에 사용

## Barrett's Cancer



## Long term use of PPI

### 장기간 PPI 사용의 부작용

- 흡수 장애  
: Vit B12, Iron, Mg, Ca 저하
- 골다공증, 골절
- 위의 위축성 변화 진행 or 증식성 병변  
: fundic gland polyp, gastric Ca
- 위장관계 감염 증가  
: *C. difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter*...
- 폐렴 증가
- 약물상호작용: Clopidogrel (항혈전제)의 약효 저하

### 1. 흡수 장애

- Subclinical Vit B12 deficiency
  - 원인
    - 장기간 저산증: 단백질에 포함된 Vit B12의 분리 과정이 저해
    - 소장내 세균 과증식: Vit B12의 흡수 저하
  - 임상적 의의
    - Vit B12 부족으로 인한 빈혈, 신경병증은 거의 없다
- Hypomagnesemia
  - Sx: rare but severe (근육경련, 감각저하, 전신쇠약감, 정신혼란~)
  - PPI 투여를 중단하면 1-2주 내에 회복, oral Mg replacement
  - 위험인자: 고령, 이노제 복용자, digoxin 복용자, 당뇨병, 심혈관계 질환, 장절제술 Hx → 장기간 PPI 투여 시 Mg level 확인 필요!!

### 2. 골다공증 및 골절

- 장기간 PPI 사용이 골대사에 미치는 영향
  - 가설
    - 칼슘 흡수의 억제
    - PPI에 의해 파골세포(osteoclast)의 프로톤 펌프의 억제
    - Vit B12의 부족으로 조골세포(osteoblast)의 활성도에 영향
    - PPI에 의한 고가스트린혈증이 부갑상선 과형성을 유발  
→ PTH를 증가시켜 골밀도를 감소
  - 임상적 의의
    - 장기간 PPI 사용 시 고관절 골절 위험성 증가할 수 있음
    - 단기 연구 상 Ca 흡수 저하에는 영향 없음
    - 젊고 건강한 일반인에서의 골절 위험성 증가는 아직 명확한 결론 없음
- 고위험군(고령이나, 스테로이드 투여, 만성 음주흡연, 골다공증의 고위험군)에서는 최소 용량의 PPI 사용 & 수용성 Ca제제, Vit D 등을 함께 투여, 필요 시 BMD check

### 3. 위의 위축성 or 증식성 변화

- Fundic gland polyps
  - m/c gastric polyps, at most benign lesions
  - Increased risk of fundic gland polyps (OR 2.2)with long-term use (1yr) of PPIs compared with short-term use (OR 1.0)
  - Dysplastic changes in fundic gland polyps developing during PPI therapy are rare
- Hypergastrinemia
  - Decreased acid production → colonization of *H. pylori* in the body of stomach → corpus predominant gastritis → impairs acid secretion despite the increase in gastrin
  - PPI therapy affects the pattern and severity of *H. pylori* gastritis and accelerates the process of corpus gland loss
  - At present, there is no evidence to suggest that this increases the risk of gastric cancer
  - Limited data from from both Japan and Europe: persistent corpus predominant gastritis and atrophy are major risk factors for the development of gastric cancer

#### 4. 감염 증가

- Acid suppressive agents
  - Loss of normal stomach acidity: associated with colonization of the normally sterile upper GI tract
  - Affect leukocyte function
- Enteric infections
  - *Clostridium difficile* Infection
    - 지속적인 저산증에 의해 *C. difficile*가 발육형태로 보다 쉽게 위장관 내에서 증식
  - Other infections: *Salmonella*, *Campylobacter*
- Pneumonia
  - Subsequent studies confirmed the association of acid suppression with pneumonia, especially in critically ill patients
  - Limitations: retrospective & small sized study

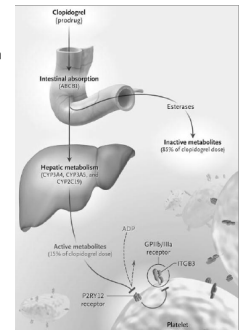
➔ 임상적 의의는 아직 부족하며 대규모 장기간 연구가 필요함

#### 5. 약물 상호 작용

- Clopidogrel

**Open**  
Cardiovascular and Gastrointestinal Outcomes in Clopidogrel Users on Proton Pump Inhibitors: Results of a Large Dutch Cohort Study

Olthoff van Bommel, MD, Martin G.H. van Oijen, PhD, Matthijs P. Hageman, A.J.F.M. Smout, PhD and Peter D. Siersema, MD, PhD



Am J Gastroenterol 2010; 105:2430–2436

#### 5. 약물 상호 작용

- Clopidogrel

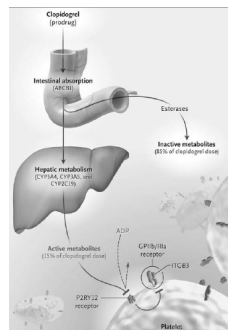
##### WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ An association between the co-administration of a proton pump inhibitor (PPI) and clopidogrel and the occurrence of cardiovascular events has been shown in Northern America.
- ✓ This could be due to the possible competitive metabolic effects of PPIs on CYP2C19, inhibiting the conversion of clopidogrel to its active metabolite.
- ✓ It remains unclear whether any potential interaction between PPIs and clopidogrel is limited to specific PPIs or represents a class effect.

##### WHAT IS NEW HERE

- ✓ New clopidogrel users on PPIs are at an increased risk of cardiovascular and GI complications compared with those who are not using a PPI.
- ✓ The inferior cardiovascular profile of clopidogrel users on PPIs and the occurrence of channeling bias may be important factors underlying this observation.
- ✓ This is the first European cohort study to investigate an association between concomitant clopidogrel and PPI use and the occurrence of cardiovascular and GI adverse events.

comes in  
tors:



Am J Gastroenterol 2010; 105:2430–2436

#### References

- Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease (Am J Gastroenterol 2013; 108:308 – 328)
- Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease (위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012) (Korean J Gastroenterol Vol. 60 No. 4, October 2012)
- 전공의와 개원의를 위한 소화기 내시경 아틀라스 (대한소화기내시경학회)
- 위식도역류 질환에서 양성자 펌프 억제제의 장기처방 (대한내과학회지: 제84권 제 2호 2013)
- Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors (The American Journal of Medicine, Vol 122, No 10, Oct. 2009)
- Cardiovascular and Gastrointestinal Outcomes in Clopidogrel Users on Proton Pump Inhibitors: Results of a Large Dutch Cohort Study (Am J Gastroenterol 2010; 105:2430–2436)