중증 역류성식도염의 임상경과: 내시경 추적 관찰

공봉한, 김동률, 허 룡, 이승구, 김주희, 한덕재, 이원직, 오정환

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Clinical Improvement of Severe Reflux Esophagitis in Korea: Follow-up Observation by Endoscopy

Bong Han Kong, Dong Ryul Kim, Ryong Heo, Eung Koo Lee, Juhee Kim, Deok-jae Han, Won Jik Lee, Jung Hwan Oh

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background/Aims: The natural history of severe erosive reflux disease in Korea remains uncertain. We aimed to evaluate endoscopic follow-up results in subjects with severe reflux esophagitis under routine clinical care.

Materials and Methods: A total 61,891 subjects underwent an upper endoscopic examination in the health check-up program from January 2007 to December 2013. We reviewed medical charts of patients who had been diagnosed with severe reflux esophagitis. The severity of reflux esophagitis was determined by the Los Angeles (LA) classification system. Patients underwent at least one follow up endoscopy after diagnosis of severe reflux esophagitis. We classified the patients into two groups; regressed in severity and remained unchanged, according to follow up endoscopic status.

Results: Based on endoscopic findings, 5,938 subjects (9.6%) were found to have reflux esophagitis: 121 subjects (0.2%) in LA-C; 39 subjects (0.06%) in LA-D. Among 31 patients who had endoscopic follow-up, 23 patients (74.2%) showed regression from LA C/D to LA A/B or minimal change disease or normal. The mean follow up duration was 42.2 months in regression group and 53.2 months in no change group. All patients had been treated with proton pump inhibitors (PPIs) on a regular or on-demand basis. Age, sex, smoking, alcohol, exercise, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, sliding hiatal hernia, body mass index, waist circumference and duration of PPIs therapy did not significantly influence regression of severe reflux esophagitis.

Conclusions: The majority of severe reflux esophagitis patients under routine clinical care showed improvement on endoscopic follow-up. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2015;15:231-235)

Key Words: Endoscopy; Esophagitis; Gastroesophageal reflux; Natural history; Proton pump inhibitors

서 론

위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환이다.¹ 위식도역류질환 환자에서 내시경 검사는 다른 기질적인 질환을 배제하기 위하여 혹은 식도 점막의 손상 및 합병증을 진단하고 예방하기 위하여 권장된다.^{2,3} 역류성식도염은 내시경에서 식도 점막 손상이 관찰되는 경우 진단할 수 있다. 역류성식도염의 중증도는 주로 Los Angeles (LA) 분류를 이용하여 구분하며 점막 손상의 길이가 5 mm 이하인 경우 LA 분류 A, 점막 손상의 길이가 5 mm 이상인 경우 LA 분류 B, 점막 손상이 원주 방향으로 융합하지만 원주의 75% 미만을 차지하는 경우 LA 분류 C,

점막 손상이 원주의 75% 이상에 걸쳐 융합하는 경우 LA 분류 D로 구분한다.^{4,5} 국내 역류성식도염의 유병률 연구는 대부분 검진 수진자 연구로 2000년대 이후 역류성식도염의 유병률은 4.4~10.5%이다.⁶⁻¹⁰ 중증 역류성식도염의 빈도는 전체 역류성식도염 환자 중 1.3~3.5%⁶⁻⁸ 정도로 높지는 않으나 바렛식도로 진행할 가능성이 높으며¹¹ 식도 협착과 같은 합병증이 발생할 수 있기 때문에 진단 및 관리가 중요하다. 현재까지 역류성식도염에 대한 국내 연구는 식도염이 있는 군과 없는 군을 성별, 연령, 음주, 흡연, 대사증후군의 위험인자, *Helicobacter pylori* 감염 여부 등에 대하여 비교하고 이들 인자와 역류성식도염의 상관관계를 조사한 연구가 대부분이었다.^{7,8,10,12} 또한 연구의 대상이 된 환자들은 대부분 LA 분류 A 또는 B의 경증 역류성식도염 환자들이었다. 중증 역류성식도염은 합병증의 예방 및 임상 증상의 조절이 매우 중요함에도 불구하고 아직까지 우리나라에서 중증 역류성식도염의 자연 경과 및 질환의 호전에 영향을 미치는 요인에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 이번 연구에

Received: November 14, 2015 Accepted: December 4, 2015

Corresponding author: Jung Hwan Oh

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, St. Paul's Hospital, 180 Wansan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02559, Korea

Tel: +82-2-958-2114, Fax: +82-2-968-7250, E-mail: oj@ catholic.ac.kr

Copyright © 2015 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

서는 내시경적으로 증명된 중증 역류성식도염 환자를 대상으로 하여 일상적인 임상 치료를 시행하였을 때 식도염의 경과에 대하여 알아보려고 하였으며 치료 경과에 영향을 미칠 수 있는 요인들에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2013년 12월까지 가톨릭대학교 성바오로 병원 건강검진센터를 통해 위암 검진 내시경을 받은 61,891명 검진자 중 내시경 소견상 LA 분류 C 이상의 중증 역류성식도염을 진단 받았으며 진단 이후 최소 1회 이상의 추적 내시경을 시행한 환자를 대상으로 하여 의무기록을 검토하였다. 후향적 연구이기 때문에 환자의 증상 유무는 반영되지 않았다. 이번 연구는 가톨릭대학교 성바오로병원 기관윤리위원회 승인을 받았다(PC14RISE0011).

2. 방법

역류성식도염의 중증도는 LA 분류를 이용하여 평가하였다. 한 환자가 여러 번 내시경을 받은 경우가 많았기 때문에 내시경적 호전 여부는 가장 최근의 내시경 결과로 평가하였다. 의무기록 및 혈액검사 결과를 통해 나이, 성별, 신체질량지수, 허리둘레, 흡연력, 음주력, 운동력, 총콜레스테롤, 중성지방, 고혈압, 당뇨, 식도열공탈장, 추적 검사 기간, 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 투여 기간, 내시경 검사 횟수를 조사하였으며 추적 내시경 결과 내시경적 호전이 있었던 군과 호전이 없었던 군으로 분류하여 비교하였다. 추적 검사 기간은 중증 역류성식도염을 진단 받은 이후 가장 최근 추적 내시경 검사를 시행 받은 기간으로 하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 R version 3.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였다. 범주형 변수의 비교에는 카이제곱 검정을 사용하였으며 연속변수의 비교에는 t 검정을 이용하였다. 통계 유의 수준은 *P* value가 0.05 미만일 경우로 하였다.

결 과

1. 중증 역류성식도염의 유병률

연구기간 동안 내시경을 시행한 총 61,891명 중 LA 분류 A 이상의 역류성식도염 환자는 5,938명(9.6%)이었으며 이 중 LA 분류 C 역류성식도염은 121명(0.2%), LA 분류 D 역류성식도염

은 39명(0.06%)이었다. 전체 역류성식도염 환자 중 중증 역류성식도염 환자의 비율은 2.7%였다.

2. 중증 역류성식도염의 자연 경과

중증 역류성식도염을 진단 받은 환자 중 1번 이상 내시경 추적검사가 가능한 경우는 총 31명이었고 LA 분류 C 역류성식도염은 24명, LA 분류 D 역류성식도염은 7명이었다. 이들은 모두 본원 소화기내과에 의뢰되어 PPI 치료를 받았다. 추적 내시경 결과 정상 또는 미세변화식도염으로 호전된 환자는 12명(38.7%)이었으며 LA 분류 A/B로 호전된 환자는 11명(35.5%)이었고 여전히 LA 분류 C/D의 역류성식도염이 관찰된 환자는 8명(25.8%)이었다(Fig. 1). 평균 추적 기간은 호전이 있었던 군에서 42.2 ± 29.4 개월, 호전이 없었던 군에서 53.2 ± 36.0 개월이었다.

3. 중증 역류성식도염의 경과에 영향을 미치는 요인

중증 역류성식도염을 진단 받은 환자에서 추적 내시경 결과 호전을 보였던 군과 호전을 보이지 않았던 군으로 분류하여 나이, 성별, 신체질량지수, 허리둘레, 흡연력, 음주력, 운동력, 총콜레스테롤, 중성지방, 고혈압, 당뇨, 식도열공탈장, 추적 검사 기간, PPI 투여 기간, 내시경 검사 횟수를 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

고 찰

위식도역류질환의 자연경과에 대한 연구는 부족한 실정이다.

Fig. 1. Clinical course of severe reflux esophagitis under routine clinical care. Among 31 patients, 23 patients (74.2%) showed regression and 8 patients (25.8%) did not show improvement. LA, Los Angeles classification.

Table 1. Comparison between Subjects with and without Regression

	No change (n=8)	Regression (n=23)	P value
Age (yr)	59.2±11.6	65.9±9.3	0.114
Sex			0.873
Male	5 (62.5)	17 (73.9)	
Female	3 (37.5)	6 (26.1)	
Smoking	5 (62.5)	15 (65.2)	1.000
Alcohol	4 (50.0)	11 (47.8)	1.000
Exercise	5 (62.5)	7 (30.4)	0.237
Hypertension	6 (75.0)	15 (65.2)	0.944
Diabetes mellitus	2 (25.0)	3 (13.0)	0.815
Sliding hiatal hernia	6 (75.0)	16 (69.6)	1.000
BMI (kg/m ²)	25.4±2.4	24.7±3.0	0.524
Waist circumference (cm)	88.0±6.6	87.6±7.5	0.885
Total cholesterol (mg/dL)	206.8±58.4	197.1±33.3	0.668
Triglyceride (mg/dL)	189.8±89.9	169.9±129.7	0.693
Follow up duration (mo)	53.2±36.0	42.2±29.4	0.394
Duration of PPI therapy (mo)	16.0±16.4	9.9±11.2	0.253
Number of endoscopies	3.8±1.7	5.0±2.0	0.139

Values are presented as mean±SD or n (%).

PPI, proton pump inhibitor.

Table 2. Studies Examining Patients with Severe Erosive Esophagitis Undergoing Endoscopic Follow-up

Author	Year	Country	Number of severe EE patients	Type of study	Mean length of follow-up (mo)	No change (%)	Regression (%)
Labenz et al. ¹¹	2006	Germany, Austria, Switzerland	278	Prospective	24	7.8	92.2
Malfertheiner et al. ¹⁴	2012	Germany, Austria, Switzerland	188	Prospective cohort	24 60	11.1 8.5	88.9 91.5
Kong et al. (present study)	2015	Republic of Korea	31	Retrospective	42.2 mo in regression 53.2 mo in no change	25.8	74.2

EE, erosive esophagitis.

대체적으로 역류성식도염은 시간이 지나도 그 중등도가 심해지지 않는다고 알려져 있다.¹ 이번 연구의 의의는 국내에서 중증 역류성식도염의 자연 경과를 알아본 것이며 일상적인 임상 치료를 받은 중증 역류성식도염 환자의 4명 중 3명 정도는 내시경적인 추적 관찰에서 호전을 보였다는 것을 밝혔다는 데에 있다.

Genval Workshop에서는 LA 분류 C/D의 식도염은 증상이 조절되더라도 지속적인 표준 용량의 PPI 치료를 권고하고 있다.¹³ 이번 연구의 대상 환자들은 모두 소화기내과 외래를 통해 PPI를 복용하였다.

278명의 LA 분류 C/D 환자 중 92.2%가 2년 추적검사에서 내시경적으로 호전을 보였다.¹¹ 2,721명의 역류성식도염 환자를 대상으로 한 외국의 전향적 코호트연구에서 5년 추적 관찰 결과 188명의 LA 분류 C/D 환자 중 2년 추적검사에서 88.9%가 LA 분류 A/B 또는 비미란성식도질환으로 호전을 보였고, 5년 추적

검사서 91.5%가 호전을 보여 시간이 갈수록 호전되는 양상을 보였다.¹⁴ 우리 연구에서 총 160명의 중증 역류성식도염 환자에서 내시경으로 추적검사가 가능했던 경우가 31명으로 20%만이 경과를 알 수 있었다. 그 중 74.2%가 호전을 보였다. 우리나라는 외국에 비해 중증 역류성식도염 환자의 유병률이 낮을 뿐 아니라, 그와 관련된 합병증인 바렛식도와 식도암에 대한 유병률도 낮기 때문에, 환자들이 중증 역류성식도염이라는 병에 대해 잘 몰라서 환자 본인이 좋아졌다고 판단하여 외래를 방문하지 않았을 가능성이 있다. 외국에서 역류성식도염이 흔하고, 그 합병증인 바렛식도에 대해서 상대적으로 우리나라보다 잘 알려져 있기 때문에, 치료 초기에 PPI 투여 이후에도 프로토콜에 따라 환자의 증상 호전 여부와 관계 없이 지속적으로 추적 관찰을 시행하였기 때문에 상대적으로 우리나라보다 호전률이 높았을 것이다. 국내에서 위식도역류질환의 자연경과에 대한 연구는 부족하다. 건강검진에서 발견된 증상이 없는 정도의 역

역류성식도염을 가진 81명을 후향적으로 분석한 연구에서 약물치료 받지 않고 3회 이상의 추적 내시경검사를 받은 환자를 대상으로 평균 35개월(18~68개월) 동안 추적 검사 결과 91%가 자연 호전되거나, 5%가 그대로 유지되어서 약물 치료 없는 경과 관찰을 제시하였다.¹⁵ 이번 연구에서 중증의 역류성식도염 31명을 후향적으로 평균 45개월 동안 74%가 PPI 치료로 호전이 되었고, 26%는 중증으로 그대로 있었다. 외국의 중증 역류성식도염 연구와 이번 연구 결과를 정리하였다(Table 2).

이번 연구에서 중증 역류성식도염 환자는 LA 분류 A 이상의 역류성식도염 환자 5,938명 중 160명으로 2.7%를 차지하는 것으로 나타났다. 25,536명의 검진 수진자를 대상으로 한 국내의 전향적연구에서는 전체 미란성식도염 환자 중 LA 분류 C/D의 중증 역류성식도염 환자가 2.5%를 차지하여 이번 연구와 비슷한 결과를 보였다.⁷

경증의 역류성식도염(LA 분류 A/B)을 대상으로 한 일본의 연구에서 식도염이 악화될 가능성이 높은 위험인자를 제시하였다. 고령, 여성, 증상이 있었던 경우, 식도열공탈장이 있을 경우, 위축성 위염이 있는 경우, *H. pylori* 균이 없는 경우이다.¹⁶ 이번 연구에서도 31명의 환자 중 22명(71%)에서 식도열공탈장이 있었다. 역류성식도염은 대사증후군과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있으며^{17,18} 국내 연구에서도 비만, 낮은 고밀도지질단백질, 높은 중성지방, 고혈압, 상승된 공복혈당이 역류성식도염 발생과 유의한 관계가 있었다.⁸ 그러나, 이번 연구에서 LA 분류 C/D의 중증 역류성식도염이 진단된 환자를 대상으로 호전에 영향을 미치는 요인에 대하여 평가하였는데 대사증후군 인자는 중증 역류성식도염의 호전에 유의한 관계가 없었다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 환자의 수가 많지 않았다. 연구목적으로 건강검진에서 중증 역류성식도염의 유병률을 보기 위한 것과 일상진료에서 중증 역류성식도염의 호전정도를 보기 위한 것으로, 건강검진센터를 방문한 수진자를 대상으로 하였다. 그로 인해 호전되지 않았던 환자수가 적어서(8명) 중증 역류성식도염의 경과에 영향을 미치는 위험인자를 발견하지 못하였다. 둘째, 후향적 연구의 한계점이 있다. 환자의 증상 유무와 정도를 알 수 없었고, 환자마다 추적 내시경 검사 시점이 같지 않았다. 또한, 중증 역류성식도염 160명 중 내시경 추적검사를 받았던 31명만의 결과를 분석하였으므로, 선택 치우침의 가능성이 높다. 그러나, 국내에서 중증 역류성식도염 환자에서 내시경 추적 관찰을 한 첫 번째 연구이며 일상적인 일상 치료를 받은 중증 역류성식도염 환자의 대부분이 내시경으로 호전을 보였다는 것을 알 수 있었다.

결론적으로, 이번 연구에서 중증 역류성식도염 환자의 74%가 호전되었다. 역류성식도염의 유병률이 증가하고 있고, 또한 비만환자가 계속적으로 증가하고 있는 현실에서 중증 역류성식

도염 환자와 바렛식도도 증가할 것이다. 역류성식도염의 경과에 대하여 많은 수를 대상으로 오랜 기간 동안의 잘 계획된 전향적인 연구가 필요하다. 이를 통해, 중증 식도염의 악화를 유발하거나 바렛식도로 진행되는 위험인자를 찾아내어 그 환자에 대한 선별적인 약물치료와 관리가 필요하다.

REFERENCES

1. 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.
2. Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, et al; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:195-218.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328.
4. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
5. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
6. Yoo SS, Lee WH, Ha J, et al. The prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:306-312.
7. Shim KN, Hong SJ, Sung JK, et al; *H. pylori* and GERD Study Group of Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Clinical spectrum of reflux esophagitis among 25,536 Koreans who underwent a health check-up: a nationwide multicenter prospective, endoscopy-based study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:632-638.
8. Song HJ, Shim KN, Yoon SJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of reflux esophagitis in Koreans and its possible relation to metabolic syndrome. *J Korean Med Sci* 2009;24:197-202.
9. Oh JH, Choi MG, Kim HR, et al. Clinical spectrum of endoscopic reflux esophagitis in routine check-up subjects in Korea. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2006;12:12-18.
10. Seo GS, Jeon BJ, Chung JS, et al. The prevalence of erosive esophagitis is not significantly increased in a healthy Korean population-could it be explained?: a multi-center prospective study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:70-77.
11. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-2462.
12. Kim N, Lee SW, Cho SI, et al; *H. pylori* and Gerd Study Group of Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multi-

- centre prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:173-185.
13. Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 Suppl 2:S1-S16.
14. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-164.
15. Son JI, Kim JJ, Park MK, et al. The natural history of asymptomatic reflux esophagitis: a retrospective study from periodic health check-up program. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2004;10:100-104.
16. Manabe N, Yoshihara M, Sasaki A, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:949-954.
17. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009;58:174-181.
18. Loke SS, Yang KD, Chen KD, Chen JF. Erosive esophagitis associated with metabolic syndrome, impaired liver function, and dyslipidemia. *World J Gastroenterol* 2013;19:5883-5888.