RESEARCH UPDATE

식도이완불능증 치료 후 발생하는 역류 연관 증상의 발생기전

임성균

전북대학교 의과대학 전북대학교병원 내과 및 의생명연구원

Acid Reflux Itself May Not Be the Main Cause of Reflux Related Symptoms in Treated Achalasia Patients

Sung Kyun Yim

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University-Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

Article: Reflux Symptoms and Oesophageal Acidification in Treated Achalasia Patients are Often Not Reflux Related (Gut 2021;70:30-39)

요약: 식도이완불능증은 상대적으로 드문 식도 질환으로서 하부식도괄약근의 이완장애와 연동운동 소실을 특징으로 한다. 식도이완불능증의 치료는 주로 적절히 이완되지 않는 하부식도괄약근을 손상시켜 식도위접합부를 약화하는 것을 목표로 한다. 따라서 치료 후에 역류 연관 증상이 나타날 수 있으며 시행한 치료 방법 및 연구에 따라 적게는 5% 정도에서 60%까지 보고되고 있다.¹⁻³ 다만 이러한 환자들에서 역류 연관 증상, pH monitoring 결과 그리고 식도염의 정도는 잘 일치하지 않는 것으로 보고되고 있으며,^{4,5} 역류 증상이 실제 역류로 인해 발생하는지 여부도 불명확하다. 또한 식도이완불능증의 치료 후 발생하는 역류 연관 증상은 위식도역류로 인한 것으로 보고 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 투여하는 경우가 많으나 효과 여부가 불확실하다. 결국 이러한 문제점은 식도이완불능증의 치료 후 발생하는 역류 질환에 대한 기본적인 발생기전이 명확하게 해석되어 있지 않아 기인하는 것으로 생각할 수 있다.

이에 Ponds 등³은 이러한 환자들에서 식도기능, 산 노출 정도, 산성화 패턴, 증상인지정도 및 식도염 정도를 분석해

발생기전을 명확히 하고자 하였다. 식도이완불능증 치료를 받은 후 6개월 이상 경과한 18세 이상의 외래 내원객들을 대상으로 총 40명이 포함되었다. 대상자들은 각각 Gastro-Esophageal Reflux Disease Questionnaire (GERDQ)를 통해 역류 증상 정도를 파악하여 역류 증상이 있는 군(RS+, GERDQ ≥ 8 , n=20)과 역류 증상이 없는 군(RS-, GERDQ < 8 , n=20)에 배정되었다. 대상자들이 받은 식도이완불능증 치료의 종류는 내시경적풍선 확장술(endoscopic pneumatic dilation), laparoscopic Heller's myotomy with Dor fundoplication, 경구내시경근절개술(peroral endoscopic myotomy, POEM)이었다. 이후 대상자들은 endo functional luminal imaging probe (EndoFLIP)를 이용하여 식도위경계부의 확장성과 식도 확장에 대한 인지 정도를 측정하고 고해상도 식도내압 검사(high-resolution manometry, HRM), acid perfusion test 그리고 prolonged combined HRM과 pH-impedance monitoring을 시행하였다. 이후 24시간 pH-impedance monitoring을 시행하고 다음날 바로 식도조영술과 내시경을 시행하여 식도염 정도를 확인하였다. 연구 결과 RS+와 RS-는 24시간 pH-impedance상 총

© This is an open access article 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. Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 임성균, 54907, 전주 덕진구 건지로 20, 전북대학교 의과대학 전북대학교병원 내과 및 의생명연구원

Correspondence to: Sung Kyun Yim, Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University-Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea. Tel: +82-63-250-1533, Fax: +82-63-254-1609, E-mail: kyoreal2@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3112-5688>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

acid exposure time에 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 acid fermentation (RS+, mean 6.6% [95% CI 2.96% to 10.2%] vs. RS-, 1.8% [95% CI -0.45% to 4.1%, $p=0.03$])과 acid reflux with delayed clearance (RS+, 6% [95% CI 0.94% to 11%] vs. RS-, 3.4% [95% CI -0.34% to 7.18%], $p=0.051$)는 RS+에서 높게 나타났다. 모든 RS+, RS- 대상자들에서 Symptom Index가 낮게 나와(<50%) 양 군 모두 역류 증상이 산 자체와는 크게 연관성이 없는 모습을 보였다. 또한 RS+에서 RS-에 비해 산에 대해 매우 민감하게 반응하는 양상을 보였다. Heartburn 증상을 인지할 때까지의 시간이 더 짧았으며(RS+, 4 [2-6] vs. RS-, 30 [14-30] min, $p<0.001$) 더 심하게 증상을 느꼈다(RS+, 7 [4.8-9] vs. RS-, 0.5 [0-4.5] Visual Analogue Scale, $p<0.001$). 추가적으로 기계적 자극에 대해서도 더 민감하게 반응하였고(RS+, median 50 [38-70] mL vs. RS-, 70 [50-70] mL, $p=0.03$) 증상 인지 정도도 심하였다(RS+, median VAS 3 [1.1-7.4] vs. RS-, VAS 0 [0-2.8], $p=0.03$). 이외에 prolonged combined HRM과 pH-impedance monitoring, 내시경 상 관찰되는 식도염의 정도, HRM, 바륨 식도조영술 그리고 EndoFLIP 상 식도위경계부의 확장성 등은 큰 차이가 나지 않았다.

따라서 저자들은 치료받은 식도이완불능증 환자들에서 발생하는 역류 증상은 위식도역류에 의한 산의 역류 자체와는 관계 있는 경우가 더 적고, 산이나 기계적 자극에 대한 과민성이 많은 역할을 하는 것으로 결론지었다.

해설: 식도이완불능증 치료가 잘 완료되지 않는 하부식도괄약근을 어떤 방식으로든 약화시키는 방향으로 시행되기 때문에 위식도역류 질환은 치료 후 흔히 발생할 수 있는 합병증이다. 이러한 역류와 연관된 합병증은 내시경적풍선확장술 보다 복강경적 또는 내시경적근절개술 시 높게 보고되고 있는데, 특히 최근 각광받고 있는 POEM의 경우 전통적인 풍선확장술이나 laparoscopic Heller's myotomy with Dor fundoplication 보다 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다.¹² 이러한 환자들에서 일반적으로 역류 질환의 치료에 사용되는 PPI가 효과적이지 않은 경우가 있어 치료에 곤란을 겪게 될 수 있다. 또한 역류 증상과 pH monitoring 결과 그리고 식도염 정도가 일치하지 않는 것이 보고되고 있어 식도이완불능증 치료 후 발생하는 역류 증상의 발생기전을 명확히 하고 이에 따라 치료 계획을 세울 필요성이 있다.^{4,5} 저자들의 연구 결과 역류 증상이 있는 대상자와 역류 증상이 없는 대상자 간에 24시간 pH-impedance monitoring에서 관찰되는 total acid exposure time은 양 군 간에 큰 차이가 없었으며, pathologic reflux는 63% ($n=24/38$)의 대상자에서 관찰되었으나 Symptom Index가 50%를 넘는 경우는 없었고, 양 군에서 큰 차이를 보이지 않았

다. 산성화 패턴도 직접적인 산의 역류보다는 acid fermentation에 의한 것이 주로 관찰되었으며 이외에 acid reflux with delayed clearance와 음식물 저류가 주된 패턴이었다. 따라서 이런 환자들의 증상 발생에는 산의 역류 자체가 원인이 되는 경우는 상대적으로 적다고 할 수 있겠다. 반면 역류 증상이 있는 대상자는 산과 기계적 자극에 대해 민감하게 반응하는 결과를 보였다. 이런 결과들로 보았을 때 역류 증상의 발생에 식도의 과민성이 큰 부분을 차지한다고 생각할 수 있다. 다시 말해 직접적인 산역류에 의한 증상 외에는 PPI의 역할에 한계가 있다고 볼 수 있다. 산 및 기계적 자극에 대한 식도의 과민성과 역류 증상의 관계에 대해서는 오래 전부터 많은 보고가 있으며 역류 질환 환자, 특히 non-erosive reflux disease에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.⁶ 이러한 식도 과민성은 말초적 그리고 중추적 민감화에 의해 형성되는 것으로 생각되며 우울증 등과의 관계가 있을 것으로 보인다.^{6,7} 이러한 식도 과민성을 조절하기 위해서 일반적으로 삼환계항우울제 등의 약제가 사용되고 있는데, 향후 식도이완불능증 치료 후 발생하는 역류 증상에 대해 효과가 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

과거 연구에서 치료받은 식도이완불능증 환자에서 정상인에 비해 화학적, 기계적 자극에 대한 민감도가 감소한다는 보고가 있었다.⁸ 본 연구에서는 역류 증상이 있는 대상군은 역류 증상이 없는 대상군에 비해 민감도가 올라간 양상을 보이고 있으나 역류 증상이 없는 대상군은 정상인과 유의미한 차이를 보이지 않았다. 또한 식도이완불능증의 이환 기간이나 종류, 받은 치료의 종류도 비슷하였다. 저자들은 이에 대해 역류 증상이 없는 대상군이 증상이 없는 이유가 민감도 저하로 인한 것이라 결론지을 수는 없겠다고 판단하였다.

본 연구는 40명 정도의 대상자에 대한 single center study로 식도이완불능증 치료 후 발생한 역류 증상의 발생기전을 규명하는 것만을 목표로 하였다는 한계점이 있다. 즉, 상대적으로 대상자 수가 적으며 발생기전만을 규명하여 당장 임상적으로 적용하는 것에는 한계가 있다. 따라서 향후 이 연구에서 밝혀진 발생기전을 더 확실하게 하기 위한 연구 및 이 환자들에서 실제적으로 PPI를 통한 통상적인 치료에 대한 반응 정도와 식도 과민성에 대한 항우울제 치료 등에 대한 반응에 대한 연구가 필요할 것이다.

이 연구의 결과를 보았을 때 식도이완불능증 치료 후 발생하는 역류 증상은 산역류에 의해 발생하는 경우보다 acid fermentation, 음식물 저류, delayed acid clearance, 식도 과민성 등 다양한 원인에 의해 발생하는 것으로 보이므로 향후 이러한 환자들에 있어서 단순 PPI 치료를 행하는 것보다는 24시간 pH-impedance monitoring을 포함한 여러 검사를 단계적으로 시행하여 주된 원인을 파악하고 이에 맞춰 치료할

필요성이 있겠다. 특히 음식물 저류가 주로 발생하는 경우 식도이완불능증 치료가 실패하였을 가능성도 고려해야 할 것이다.³

본 연구는 향후 식도이완불능증 치료 후 발생하는 역류 증상의 기전에 대한 여러 정보를 제공해 주어 향후 이 환자들에 대한 검사과정이나 치료 방법을 연구함에 있어 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of peroral endoscopic myotomy vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naive patients with achalasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:134-144.
2. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2019;381:2219-2229.
3. Ponds FA, Oors JM, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Reflux symptoms and oesophageal acidification in treated achalasia patients are often not reflux related. *Gut* 2021;70:30-39.
4. Anderson SH, Yadegarfar G, Arastu MH, Anggiansah R, Anggiansah A. The relationship between gastro-oesophageal reflux symptoms and achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:369-374.
5. Jones EL, Meara MP, Schwartz JS, Hazey JW, Perry KA. Gastroesophageal reflux symptoms do not correlate with objective pH testing after peroral endoscopic myotomy. *Surg Endosc* 2016;30:947-952.
6. Bredenoord AJ. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:8-15.
7. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:495-503.
8. Brackbill S, Shi G, Hirano I. Diminished mechanosensitivity and chemosensitivity in patients with achalasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G1198-G1203.