

위식도 역류질환의 병태생리

성균관대의대 삼성서울병원 소화기내과

이 풍 열

위식도 역류질환은 복합적인 요인들의 상호작용으로 일어난다. 항역류기전의 기능장애(dysfunction of antireflux mechanism)에 의해서 위내용물 중 acid, pepsin, 또는 bile, pancreatic enzyme 등의 알칼리성 물질들이 식도로 역류(reflux)되고, 역류된 물질들이 부적절한 청소작용(inadequate clearance mechanism)으로 식도내에 저류(sufficient duration of contact)되어 식도점막 손상을 초래하게 된다.

하부식도괄약근

벨브로서의 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter, LES)은, 정상적으로 안정시 일정한 tone을 유지하고 있고, 횡격막의 pinch 작용에 의해 역류에 대한 장벽 역할을 하고 있는데, 하부식도괄약근의 기능장애, 즉 낮은 하부식도괄약근압과 일과성의 하부식도괄약근 이완(transient relaxation of LES, TLESR)은 역류성 식도염 발생의 두가지 기전으로 설명된다.

프로게스테론 같은 호르몬, 지방, 초코렛, 술, 페퍼민트 등의 식이와 theophylline, octreotide, anticholinergics 등의 약제가 LES 압력을 낮추는 작용을 한다.¹

TLESR은 음식이나 가스로 인한 위장의 확장에 대한 생리적인 반응으로 위식도역류질환의 가장 흔한 역류 기전으로 설명하고 있으며 역류 발생의 약 63-74%를 차지한다.¹ 특히 경증 또는 중등증의 역류성식도염시 TLESR과 연관성이 높으며 중증의 역류

성식도염은 낮은 하부식도괄약근압과 연관성을 보인다고 한다. TLESR의 원인은 정확히 규명되지는 않았으나, 위 팽창 혹은 인두에 기계적 자극 등에 의해 이차적으로 발생하거나, 위내 가스를 배출시키는 생리적인 트립 반사의 기전으로 설명하고 있다. 위 확장으로 유발되는 TLESR은 콜레시스토키닌 수용체 차단제나 nitric oxide 길항제에 의해 억제된다고 한다.²

한편 식도열공 허니아(hiatal hernia)의 경우에는 산 청소능의 감소, 하부식도괄약근압의 저하 및 횡격막의 죄는(pinch) 기능 저하로 인해 역류성 식도염이 잘 동반된다고 한다.¹ 식도염의 중증도와 허니아의 크기간에는 유의한 상관 관계가 있고,³ 허니아의 등급이 심할수록 역류의 횡수가 증가하고 역류되는 시간도 길어져서 식도열공 허니아가 GERD의 원인이라는 주장도 있지만,⁴ 허니아의 크기와 역류 증상과는 연관성이 없다는 보고가 있는 등⁵ 양군간의 연관성에는 아직 이설이 있다.

위산 및 위 배출능

위 인자로는 위 용적과 역류물내의 공격 인자들이 있는데, 이 중 위 용적은 위 배출능, 기저 위산 분비능, 십이지장-위 역류 및 위 팽창의 정도등에 의해 결정지워진다.¹ 1991년 Hirschowitz⁶는 식도염과 바렛식도 환자를 대상으로한 대단위 연구상 위산 혹은 펩신 배출량은 대조군에 비해 차이가 없었다고 보고 하였으나, GERD 환자 중 역류성 식도염이 있는 군

의 기저 및 최고 산배출량(peak acid output)이 식도염이 없는 군에 비해 유의하게 많았다는 보고도 있다.⁷

저장소로서의 위기능상, GERD 환자의 약 50%에서 위배출 저하가 관찰되었다고 하며⁸ 위배출저하에 따른 위용적 증가는 TLESR과 관련있다는 주장도 있다.¹

산 청소

식도 내로 위 내용물이 역류되면 식도 체부의 펌프작용에 의해 위산으로부터 식도 점막을 보호하게 된다. 산 청소(acid clearance)는 중력, 식도 체부의 연동운동 및 타액에 의한 산중화로 이루어진다. 산 청소는 두단계로 일어나는데, 첫째, 식도내로 역류된 산의 대부분은 1 혹은 2회의 연동 수축에 의해 청소되며, 둘째, 연하시 삼킨 타액에 의해 식도 점막벽에 남아 있던 소량의 산은 중화된다.¹ 산청소 지연의 요인으로써 식도 체부의 연동 장애를 들 수 있다.

점막 저항

식도 점막저항은 여러 요인들로 구성되는데, 상피전(pre-epithelial) 방어는 점막층과 표면 bicarbonate 이온 농도를 말하는데,¹ GERD 환자에서 식도 점막층의 점액선에서의 mucin 기저 분비율이 대조군에 비해 저하되었다는 보고가 있다.⁹ 상피 방어는 세포막과 세포내 구조물들과 세포 복제, 완충 및 상피내 전달같은 세포 기능으로 이루어진다. 상피후(post-epithelial) 방어는 혈류 및 조직내 산-염기 상태 등으로 구성된다. 결국, 이러한 식도 점막 저항에 손상을 받으면, 위식도 역류질환의 발병의 한 요인이 되는 것이다.¹⁰

알칼리성 역류

증상이 뚜렷한 GERD 환자를 대상으로 24시간 보행성 식도내 pH검사를 하여도 약 2/3에서만 병적 산 역류가 진단되며 오메프라졸 등의 산억제제를 투여하여도 모든 환자에서 역류성 식도염이 치유되지 않는다. 또한 위절제술후나 무산증의 환자에서도 역류

성 식도염은 발생되며, 동물실험에서 담즙이나 췌장액을 식도에 투여하면 식도손상을 일으키는 것으로 보아, 본질환에서 위산과 펩신 이외에도 십이지장액의 역류가 식도손상의 한 원인임을 알 수 있다.¹¹ 식도점막 손상을 초래하는 십이지장액 성분으로는 담즙산, trypsin, lysolecithin 등이 있으며, 담즙은 H⁺의 점막 투과를 증가시켜서 산에 의한 손상 효과를 상승시킨다고 한다.¹²

Helicobacter pylori 감염

십이지장 궤양환자에서 H. pylori를 제균한 후 시행한 추적 내시경 검사 상 역류성 식도염이 발생했다는 여러 보고들이 있어 왔는데, 1997년 Labenz 등¹³의 보고에 의하면, H. pylori 치료전에 역류성 식도염이 없는 십이지장 궤양 환자에서 H. pylori 제균 성공 후 3년내 역류성 식도염의 발생 빈도가 25.8%로, 제균 실패군의 12.9%에 비해 그 차이는 유의하였다고 한다. 제균 성공 후 역류성 식도염이 발생한 환자에서 치료전 체부 위염의 정도는 심하였고, 치유 후 체중 증가가 있었으며, 주로 남자가 많았다. 즉, H. pylori 제균 요법 후 역류성 식도염 발생의 위험 요인들로는 남자, 체부 위염의 중증도, 그리고 체중 증가라고 제기하였다.

H. pylori가 GERD 발생에 방어 효과가 있다는 가능한 기전들로는 첫째로, 벽세포 염증으로 인해 위 체부에서의 산분비 감소를 들 수 있다. H. pylori 감염으로 인해, 위체부에 염증이 생기게 되면 이 부위에 있는 벽세포에 손상을 초래하여 산 분비를 감소시켜서 GERD을 방지하거나 중증도를 감소시킬 수 있다. 그런데, H. pylori를 제균하게 되면, 벽세포들은 산 분비기능을 회복하게 되고, 즉 치료가 된 경우 산 생성능이 정상적으로 되어 위식도 역류의 발생이 가능하게 된다는 것이다. 둘째로는, 박테리아에서 분비되는 요소분해(urease) 효소에 의해 생성된 암모니아로 인한 분문부 주위의 산 중화이다. H. pylori는 urease에 의해 많은 양의 암모니아를 생성하는데, 암모니아는 위 pH가 높을때, 강력한 중화물질로 작용하지만, 위 내 생리적인 pH 하에서는 아무런 효과가 없다. 즉, 암모니아는 pH가 높은 식도 내로 역류된

위액을 증화하게 되는데, 제균을 하게 되면 이 기능이 상실된다는 것이다. 셋째로는, 제균 후에 위식도 운동의 변화를 들수 있으나 아직 논란이 있다.

결론적으로 위식도 역류질환은 앞에서 언급한 대로 다병인성 질환으로 여러 인자가 복합적으로 관여하며 본 질환이 최근 한국인에서의 발병이 증가하기에 병인론적인 관점에서 그 증가 원인에 관한 다각적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. Richter JE. Gastro-oesophageal reflux disease. In: D.Kumar & D.Wingate ed. An illustrated guide to gastrointestinal motility. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1993:496-521.
2. Boulant J, Fioramonti J, Dpoigny M, Bommelaer G, Bueno L. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal relaxation to gastric distension in dogs. *Gastroenterology* 1994;107:1059-1066.
3. Berstad A, Weberg R, Froyshov LI, Hoel B, Hauer JM. Relationship of hiatus hernia to reflux esophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:55-58.
4. 박수현. 위식도 역류질환. In: 이상인, 박효진, ed. 소화관운동질환. 1st ed. 고려의학, 1999:49-73.
5. Petersen H, Johannessen T, Sandvik AK, et al. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:921-926.
6. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101:1149-1158.
7. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997;40:167-174.
8. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981;80:285-291.
9. Namiot Z, Sarosiek J, Marcinkiewicz M, Edmunds MC, McCallum RW. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1994;39:2523-2529.
10. Orlando RC. Esophageal epithelial defence against acid injury. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(suppl 2): S1-S5.
11. Salo JA, Kivilaakso E. Contribution of trypsin and cholate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:875-871.
12. Stoker DL, Williams JG. Alkaline reflux oesophagitis. *Gut* 1991;32:1090-1092.
13. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1442-1447.