

□ 원 저 □

기관지 천식환자에서 위식도 역류에 관한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

서정경, 인광호, 이소라, 이상엽, 조재연, 심재정, 강경호, 유세화

= Abstract =

Gastro-esophageal Reflux in Asthmatic Patients

Jung Kyung Suh, M.D., Kwang Ho In, M.D., So Ra Lee, M.D., Sang Yeub Lee, M.D.,
Jae Youn Cho, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

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

Background : The prevalence of Gastro-esophageal reflux(GER) in patients with asthma is estimated to be 50~60% and treatment of GER has been shown to improve asthma symptoms in Western. But GER has been known to be less common in Eastern and GER prevalence rates in asthmatics are not available in Korea.

Method : We compared the prevalence rate of GER in 42 patients with asthma to that in 20 healthy normal controls and examined the efficacy of new prokinetic drug, cisapride(40mg/day, 8weeks) in patients with GER and asthma. For acid GER to be considered pathological, 24 hour esophageal pH monitoring should reveal values exceeding upper limit of 95 percentile for at least one of 6 parameter of DeMesseter's table.

Result : The results showed GER was more common in patients with asthma(11/42, 26.2%) than normal controls(3/20, 15%) and asthmatics group showed a significant longer supine time pH<4(%) and total time pH <4(%) ,and more reflux episodes as compared with normal control group. After 4 asthmatics with GER were treated with cisapride, their asthma symptom scores, FEV1 and composite scores of pH monitoring were improved.

Conclusion : GER is more common in asthmatics than in normal controls in Korea and prepulsid reduces asthma symptoms in patients with GER and asthma.

Key words : Gastroesophageal reflux, Bronchial asthma

서론

기관지 천식과 위식도 역류(Gastroesophageal re-

flux)는 성인에서 호발하는 질병으로 최근 두 질환의 관계에 대한 연구가 활발해지고 있는 추세이나 아직 정확한 동반빈도와 발병기전은 밝혀지지 않았다. 서양

에서는 보고자에 따라 천식환자에서 위식도 역류의 발생빈도가 30%에서 89%로^{1,2)} 다양하게 보고되고 있는데, 대략 50~60%^{3~5)} 정도의 환자에서 동반되는 것으로 알려져 있다. 두 질환의 인과관계에 대해서는 기관지 천식과 천식 치료약물로 인해 위식도 역류가 발생한다는 설과 위식도 역류가 기관지 천식을 유발 또는 악화시킨다는 두가지 학설^{3,6~11)}이 있으나 여러 실험결과를 토대로 최근에는 후자가 더 타당한 학설로 받아들여지고 있다. 위식도 역류가 기관지 천식을 일으키는 기전은 위식도 역류로 인해 위산이 미세흡입되어 직접적으로 천식을 유발시키는 경우는 드물고, 식도와 기관지간의 부교감신경 매개반사로 인한 기관지 과민성 증가로 인해 천식이 유발 또는 악화된다고 알려져 있다¹¹⁾. 또한 서양에서는 위식도 역류가 동반된 기관지 천식환자에서 위식도 역류의 보존적인 치료 및 내과적 치료, 외과적 수술등으로 천식증상이 개선되었다는 보고^{12~14)}가 있는 등 두 질환의 상호 관계에 대한 관심이 매우 높은 편이다. 그러나 국내에서는 기관지 천식환자에서 위식도 역류에 대한 연구도 미약한 실정으로, 이에 저자들은 기관지 천식환자에서 위식도 역류의 유병률과 위식도 역류 치료후 천식반응을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 3월부터 1996년 2월까지 고려대학교 의료원 호흡기내과에 내원한, ATS(American Thoracic Society)기준에 따라 진단된 16~75세 사이의 기관지 천식환자 42명(남자 16명, 여자 26명)과 기관지 천식의 기왕력이 없는 20명(남자 10명, 여자 10명)의 정상대조군을 대상으로 하였다. 기관지 천식환자는 경증, 중등증 및 중증도 천식을 모두 포함시켰고 지속적인 중증환자는 제외시켰다.

2. 방법

1) 보행성 24시간 식도 pH 검사(Ambulatory 24 hour pH monitoring)

피검자는 검사 7일전부터 항 역류약제, H₂ 길항제, proton pump inhibitor, 장운동 촉진제, 제산제, 교감 신경 항진제, 아미노필린 제제 등 검사결과에 영향을 미칠수 있는 약제의 복용을 금하였고 검사 도중 피검자들은 정상생활 즉, 평소 먹던 음식을 먹고 일상생활을 하게 하였으며 검사받기전 8시간 이상을 금식하였다. 검사방법은 단일채널 식도 pH 측정 전극(single channel esophageal pH probe)을 코를 통해 삽입시켜 하부 식도 괄약근 5cm 상방에 위치시키고 외부 대조전극(external reference electrode)은 흉부 상부의 피부에 부착하였다. 각 전극들은 허리벨트로 고정시킨 data logger에 연결하여 설치후 24시간 동안 pH를 측정하였고 검사 종료후 입력된 데이터는 컴퓨터로 분석하였다. 피검자는 검사가 시작되는 순간부터 끝날 때까지 이벤트 표시와 함께 식사를 포함한 경구 섭취물의 내용, 신체적 활동의 변화등에 대해 주어진 용지에 일기를 쓰도록 하여 검사 종료후 결과 분석시 참고하였다. 분석 방법으로는 1992년 DeMeester¹⁵⁾가 보고한 DeMeester Scoring System을 기준으

Table 1. Normal values obtained using a composite scoring system for ambulatory esophageal pH monitoring

Total time pH<4(%)	4.5
Upright time pH<4(%)	8.4
Supine time pH<4(%)	3.5
Number of reflux episodes	46.9
Number of reflux episodes>5min	3.5
Longest reflux episode(minutes)	19.8
Composite score	14.7

로하여, 7개의 지표중 1개라도 pH 4 이하의 % time 이 정상 95 percentile 보다 증가된 경우 비정상적인 위식도 역류가 있는 것으로 판정하였다(Table 1).

2) 위식도 역류가 동반된 천식환자에서 Cisapride 투여후 효과 관찰

위식도 역류가 동반된 천식환자중 시험에 동의한 4명에게 serotonin type-4 receptor에 작용하여 위장관 평활근의 후신경절 장근신경 말단에서 아세틸콜린 분비를 증가시켜 식도 연동운동과 하부 식도 괄약근 압력을 증강시키는 약제인 Cisapride를 8주동안 하루 40mg씩 투여하였다. 환자에게 약물 투여전, 폐기능 검사 및 mini Wright Peak flow meter를 이용한 최대 호기유속을 측정 하였고 환자의 천식 증상지수 측정 및 증상문진을 시행했다. 약물 투여기간 동안 스테로이드 흡입약제는 평소와 같은 용량으로 계속 사용하였고, 필요에 따라 구급약제로 교감신경 항진 흡입제를 사용하도록 하였다.

약물 투여후 4주와 8주후 약물 투여가 끝난 직후에 각각 외래에서 폐기능 검사, 최대 호기유속 측정, 천식 증상지수 측정 및 증상문진을 시행하였고 보행성 24시간 식도 pH 검사는 8주후 약물 투여가 끝난 직후에 재시행하여, 약물 투여 전과 후의 천식증상과 폐기능의 변화, 위식도 역류의 호전여부에 대한 분석을

시행하였다. 환자는 약물 투여 8주동안 천식증상에대한 일지를 기록하도록 하여 결과 분석시 참고로 하였다.

결 과

1. 보행성 24시간 식도 pH 검사(Ambulatory 24 hour pH monitoring) 결과

보행성 24시간 식도 pH 검사를 분석한 결과 기관지 천식 환자군 총 42명중 11명(26.3%)에서 7개의 지표중 최소 1개이상 정상보다 높은 수치를 보여, 비정상적인 위식도 역류가 발생한 것으로 판정하였고, 정상 대조군(총 20명중 3명, 15%)과 비교시 기관지 천식 환자군이 높은 발생률을 보였다. 기관지 천식 환자군 중 비정상적인 위식도 역류가 발생한 11명을 천식의 심한 정도에 따라 분류시 경증 천식 5명(45.5%), 중등증 천식 3명 (27.25%), 중증 천식 3명(27.25%)으로, 비정상적인 위식도 역류가 발생하지 않은 33명(경증 천식 25명 75.8%, 중등증 천식 6명 18.2%, 중증 천식 2명 6.0%)에 비해 천식의 임상 양상이 심한 환자들이 많았다. 비정상적인 위식도 역류가 발생된 기관지 천식 환자군 11명을 각 지표별로 분석하여 보면 기립자세기 2명(18%), 앙와위시 6명(55%)에서 정상 역류시간 %보다 높은 수치를

Table 2. The results of 24hr pH monitoring in subjects

	Patient	Control	P-value
% reflux upright	2.83 ± 2.79	2.00 ± 2.36	NS
NS % reflux supine	1.73 ± 3.60	0.50 ± 0.95	<0.05
% reflux total	2.16 ± 2.58	1.05 ± 1.50	<0.05
episodes > 5min	0.90 ± 1.74	0.55 ± 0.88	NS
NS longest episodes	6.60 ± 10.6	3.40 ± 3.53	NS
NS total episode	52.4 ± 23.0	27.5 ± 24.7	<0.05
composite score	16.5 ± 15.9	6.45 ± 6.74	<0.05

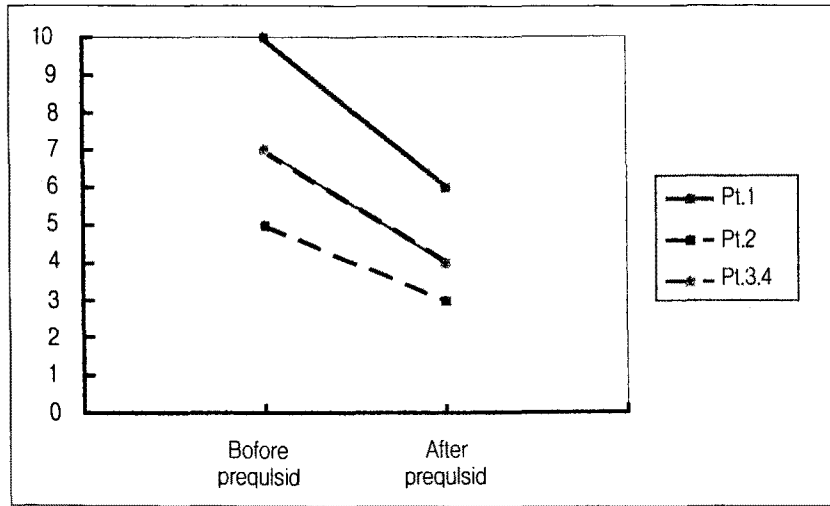


Fig. 1. Asthma symptom score after cisapride treatment in 4patients

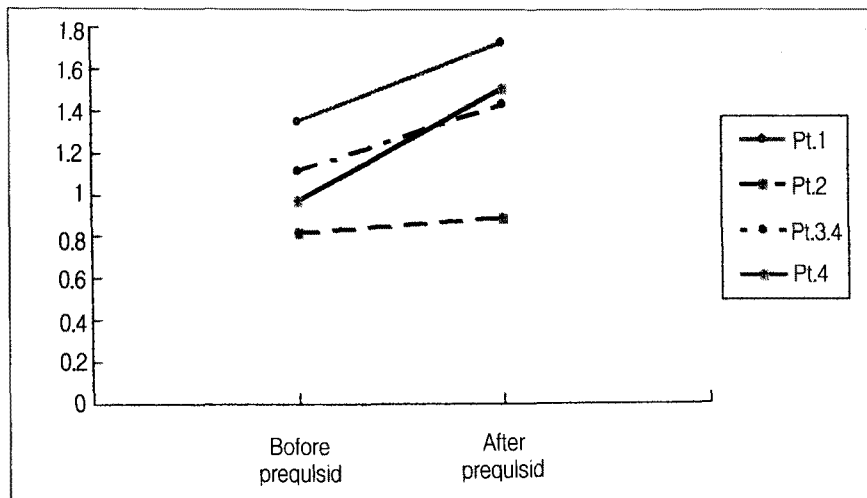


Fig. 2. FEV₁ after cisapride treatment

보여 기립자세에 비해 양와위에서 역류가 많이 발생되었다. 총 역류시간 %은 4명(36%)에서, 5분 이상의 역류시간 %은 3명(27%)에서 정상치보다 높은 수치를 보였다. 총 역류 횟수도 10명(91%)에서 비 정상 소견을 나타내었고 합산 점수(composite

score)는 11명(100%) 모두에서 14.7이상이었다.

천식 환자군과 정상 대조군간의 각 지표를 비교분석 시 양와위시 및 총역류시간%과 총 역류 횟수, 합산 점수가 정상 대조군보다 천식 환자군에서 통계학적으로 의미있게 높았다 ($p < 0.05$) (Table 2).

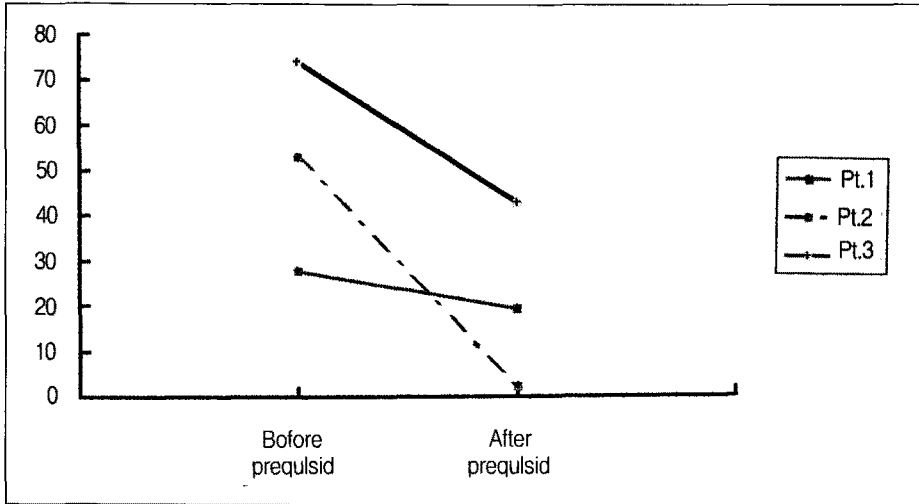


Fig. 3. Composite score of esophageal pH monitoring after cisapride treatment

2. 위식도 역류가 동반된 천식환자에서 Cisapride 효과

위식도 역류가 관찰되는 기관지 천식 환자군 11명중 4명에게 cisapride를 8주간 투여후 여러 검사를 실시하여 비교하였다. 약 복용전과 복용 4주, 8주에 환자 스스로 평가한 천식 증상지수는 4명의 환자 모두에서 감소하였고, 환자가 작성해온 일기와 외래 내원마다 문진한 천식증상(호흡곤란, 천명, 기침등)도 2명에서는 현저한 감소를 2명에서는 약간 호전되는 경향을 보였다(Fig. 1). 8주간 약투여가 끝난 후 시행한 폐기능검사상 FEV₁ 수치는 3명의 환자에서는 약간 호전되었고 1명에서는 별 차이가 없었으며(Fig. 2), FEV₁/FVC 및 최대호기유속 수치도 3명의 환자에서 약간 호전되는 경향을 보였다. 보행성 24시간 식도 pH 검사는 8주후 약물 투여가 끝난 직후에 3명의 환자에서 재시행하였고 나머지 1명의 환자는 검사를 강력히 거부하여 시행하지 못하였다. 보행성 24시간 식도 pH 검사결과 3명의 환자 모두에서 합산 점수는 감소하였다(Fig. 3).

고찰

기관지 천식과 위식도 역류질환의 상관 관계에 대해 논란이 되어왔으나 최근에는 위식도 역류에 의해 기관지 천식이 유발된다는 가설이 더 타당한 것으로 생각되는 추세이다^{3,6~11}). 위식도 역류가 기관지 천식을 일으키는 기전에 대해서도 논란이 많아 위산의 미세 흡입설과 식도가 위산에 노출시 발생하는 미주신경 반사설에 대해 꾸준한 연구가 행해져왔다. 위산의 미세 흡입(Micro-aspiration of gastric acid)설은 역류된 위산이 식도 상부를 통해 후두로 흘러들어가 흡기시 공기 기류를 타고 기도과 기관지로 흡입되어 기관지 수축을 일으킨다는 가설로, Mays³⁾, Tuchman⁶⁾ 등에 의해 주장되었는데 Tuchman 은 고양이의 기관지에 산을 흡입시킨후 기관지 수축의 발생과 기도저항이 증가하는 것을 보고하였다. 또한 위식도 역류가 있는 환자들에서 후부 후두염(posterior laryngitis)이 많이 발생된다는 보고¹⁷⁾도, 간접적으로 위산의 미세 흡입설을 뒷받침 해주었다. 그러나 방사선 동위원소(radiolabeled isotope)를 이용한 신틸그램(Scin-

tigram)을 시행하여 직접 위산이 미세 흡입되는 과정을 증명하려던 연구는 시행한 4000예중 오직 2%에서 양성의 결과^{18,19)}를 보였고 그의 연구²⁰⁾에서도 비슷한 결과를 보여, 최근 위산의 미세 흡입설에 대한 논의가 감소하고 있는 추세이다. 미주신경 반사설(Vagal reflux theory)은 식도가 위산에 노출시 식도와 기관지간의 미주신경 매개반사가 일어나 기관지 과민성이 증가되어 천식이 유발 또는 악화된다는 설로, Mansfield 등¹¹⁾은 기관지 천식과 위식도 역류가 동반된 환자의 식도에 산을 점적시 기도 저항 및 최대 호기유속이 감소하는 것을 관찰하였고, Wilson 등²¹⁾은 천식환자 어린이의 식도에 산을 점적하여 기관지 과민성이 증가하는 것을 보고하였다. 이런 결과를 토대로 최근에는 미주신경 반사설이 기관지 천식과 위식도 역류의 상관 관계를 설명하는 타당한 기전으로 받아들여지고 있는 추세이다.

위식도 역류가 기관지 천식을 유발 및 악화시킨다는 것이 알려짐에 따라, 위식도 역류를 치료시 천식 증상 및 폐기능이 호전 되는지 여부를 증명하고자 하는 여러 시도가 이루어 지고 있다. 위식도 역류의 보전적인 치료(체중 감량, 식이 요법, 금연, 금주, 취침시 머리 부분의 상승 등)후 천식 증상이 호전되었다는 보고¹²⁾가 있으나 이는 환자의 증상 지수만으로 판정하였고 폐기능 검사등의 객관적인 지표는 측정하지 않았다. H₂-receptor 길항제인 cimetidine을 투여 후 천식증상의 호전과 밤에 측정된 최대 호기말 유속이 증가되었으며¹³⁾, ranitidine 투여 후 천식증상과 1초간 노력성 호기유속, 기관지 확장제 사용 횟수등이 호전되었다는 보고도 있다.^{14,22)} 또한 최근에는 선택적 콜린성 운동항진 약제인 cisapride를 투여하여 천식증상이 호전되었다는 보고²³⁾도 있어, 위식도 역류가 동반된 천식 환자에서 위식도 역류의 치료시 전반적으로 천식 증상과 폐기능이 호전되는 경향이 있는 것으로 사료된다.

본 연구 결과 기관지 천식 환자군에서 정상 대조군에 비해 위식도 역류의 발생빈도 및 양와위시와 전체 역류 시간%가 의미있게 증가되었다. 그러나 서양의

보고^{1~5)}에 비해 기관지 천식 환자군 및 정상 대조군 모두에서 위식도 역류의 빈도가 비교적 낮은 편으로, 이는 식습관 및 비만도의 차이 등에 기인하는 것으로 추측된다. 위식도 역류가 동반된 천식환자에서 cisapride 투여후 효과는 천식증상 지수의 감소, FEV₁ 과 PEF 증가, 24시간 보행 식도 pH 검사상 혼합점수의 감소등 천식증상 및 위식도 역류가 개선되는 경향으로 나타났으나 실행 예수가 너무 적어 결과를 해석하는데 한계가 있어 향후 더 많은 연구가 필요한 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

기관지 천식과 위식도 역류는 성인에서 호발하는 질병으로, 위식도 역류가 기관지 천식을 악화시키는 요인으로 알려지면서 최근 두질환의 관계에 대한 연구가 활발해지고 있는 추세이나 아직 정확한 동반 빈도와 발병기전은 밝혀지지 않았다. 서양에서는 천식환자의 약 50~60%에서 위식도 역류가 동반되고, 위식도 역류의 치료시 천식증상이 개선되었다는 보고가 있으나 국내에서는 기관지 천식환자에서 위식도역류의 유병률과 위식도 역류 치료와 천식증상의 관계에 대한 연구가 미약한 실정이다.

방 법 :

ATS(American Thoracic Society)기준에 따라 진단된 기관지 천식환자 42명과 기관지 천식의 기왕력이 없는 20명의 정상대조군을 대상으로, 24시간 보행 식도 pH검사를 실시하여 DeMeester scoring system을 기준으로 하여, 7개의 지표중 1개라도 pH 4 이하의 % time이 정상 95 percentile 보다 증가된 경우 비정상적인 위식도 역류가 있는 것으로 판정하였고, 위식도 역류가 동반된 천식환자에게 위장관 운동 촉진제인 cisapride를 8주간 투여하여 그 효과를 연구하였다.

결 과 :

기관지 천식 환자군중 11명(26.2%)에서 위식도 역

류가 관찰되었고, 정상 대조군에 비해 양와위 및 전체 역류 시간 %가 의미있게 증가되었다. 위식도 역류가 관찰되는 11명중 4명에게 cisapride를 8주간 투여후 실시한 검사상 천식증상 지수의 감소, FEV₁과 PEFr 증가, 24시간 보행 식도 pH검사상 혼합점수의 감소등 천식증상 및 위식도 역류가 개선되었다.

결 론 :

기관지 천식환자에서 위식도 역류의 유병률은 26.2%로 정상 대조군보다 높았고 특히 양와위시 역류가 증가하는 소견을 보였으며, 위장관 운동촉진제를 복용시 천식 증상 및 폐기능이 약간 호전되는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

1. Overholt RH, Vorhees RJ : Esophageal reflux as a trigger in asthma. *Dis Chest* **49** : 464, 1966
2. Larrain A, Carrasco J, Galleguillos J, Pope CE : Reflux treatment improves lung function in patients with intrinsic asthma. *Gastroenterology* **80** : 1204, 1981
3. Mays EE : Intrinsic asthma in adults association with gastroesophageal reflux. *JAMA* **236** : 2626, 1976
4. Kjellen G, Brundin A, Tibbling L, Wranne B : Oesophageal function in asthmatics. *Eur J Respir Dis* **62** : 84, 1981
5. Duclone A, Vandevenne A, Jovin H : Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* **135** : 327, 1987
6. Castell DO : Asthma and gastroesophageal reflux. *Chest* **96** : 2, 1989
7. Goldman J, Bennett JR : Gastroesophageal reflux and respiratory disorders in adults. *Lancet* **27** : 493, 1988
8. Johnson LF, Rajagopal KR : Does intraesophageal acid trigger bronchial asthma? No, but maybe yes! *Chest* **96** : 963, 1989
9. Moot DW, Lloyd DA, McCourte DR : Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* **78** : 619, 1986
10. Ekstrom TK, Tibbling LI : Can mild bronchospasm induce gastroesophageal reflux? *Am Rev Respir Dis* **139** : 52, 1989
11. Mansfield LE, Stein MR : Gastroesophageal reflux and asthma, a possible reflux mechanism *Ann Allergy* **41** : 224, 1978
12. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B : Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* **62** : 190, 1981
13. Goodall RJ, Earis JE, Cooper DN, Bernstein A, Temple JG : Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* **36** : 116, 1981
14. Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L : Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastro-oesophageal reflux. a double-blind crossover study. *Thorax* **44** : 19, 1989
15. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR : Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring : normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* **87** : 1102, 1992
16. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI : Comparison of airway responses following tracheal or oesophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* **87** : 872, 1984
17. Larrain A, Lira E, Otero M, Pope CE : Posterior laryngitis, a useful marker of esophageal reflux. *Gastroenterology* **80** : 1204, 1981
18. Piepz A : Gastroesophageal radionuclide methods. First International Symposium on Gastroesophageal Reflux and Respiratory Disorders.

Abstract 07, 1988

19. Brendel AJ, Guillet J, Guyot M : Cine-oesophago-gastroscintigraphy : clinical application in pediatrics and adults. Results of 3354 studies in 3000 patients. First International Symposium on Gastroesophageal Reflux and Respiratory Disorders. Abstract 08, 1988
20. Ghaed N, Stein MR : Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann allergy* 42:306, 1978
21. Wilson NM, Charette L, Thomson AH, Silverman M : Gastro-oesophageal reflux and childhood asthma. *Thorax* 40: 592, 1985
22. Harper PC, Bergner A, Kaye MD : Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 147: 56, 1987
23. Saye P, Forget D : Effect of cisapride on esophageal pH monitoring in children with reflux associated bronchopulmonary disease. Proceedings of the first International symposium on gastroesophageal reflux and respiratory disorders. Abstract 28, 1988