

## 위식도 역류질환의 병태생리

성균관의대 내과, 삼성서울병원 소화기내과

이 풍 렬

### Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease

Poong-Lyul Rhee, MD

Division of Gastroenterology, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

위식도 역류질환(gastro-esophageal reflux disease : GERD)이란 위 또는 십이지장 내용물이 식도 내로 역류되어 증상이나 조직 손상을 일으키는 질환으로 서구에서는 매우 흔한 질환이며 최근 국내에서도 GERD의 빈도는 증가되고 있다고 생각되고 있다. 남자에서 보다 흔하며(2-3 : 1), 임신한 여성의 경우 48%에서 79%까지 가슴쓰림(heartburn) 증상을 경험한다<sup>1)</sup>. GERD 환자 중 내시경적으로 식도 염이 관찰되지 않는 환자는 전체의 55~81%를 차지한다<sup>2)</sup>. GERD는 역류를 방지하는 인자들의 단독 혹은 복합적인 기능 장애와 식도내 역류물질을 효과적으로 청소해 주는 기능의 장애로 식도 점막 손상을 일으킨다. 즉, 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 식도 내에 저류(sufficient duration of contact)되어 식도점막 손상을 초래하게 된다.

### 하부식도괄약근

음식물을 삼키게 되면 식도의 연동 운동과 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter, LES)의 이완으로 음식물은 위내로 운반되고 운반된 음식물의 역류를 막기 위해 하부식도괄약근은 다시 수축하게 된다. 밸브로서의 하부식도괄약근은, 정상적으로 안정시 일정한 tone을 유지하고 있고, 횡격막의 죄는(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 두 가지 중요한 기전으로 설명된다.

생리적으로 하부식도괄약근은 3~4cm 길이의 식도위접합부에 위치한 smooth muscle로서 10~30 mmHg의 기저압을 나타내어 위내압보다 높은 상태를 유지한다. 이러한 하부식도괄약근압은 괄약근 자체의 긴장성과 외부 신경의 분포에 의해 생성되는데 주로 미주 신경의 지배를 받는다<sup>3)</sup>. 하부식도 괄약근 기저압의 감소는 환자가 누울 때, 특히 야간의 증상과 관련이 있다고 알려져 있다. 프로게스테론 등의 호르몬, 지방, 초코렛, 술, 페퍼민트 등의 식이와 theophylline, octreotide, anticholinergics 등의 약제가 LES 압력을 낮추는 작용을 한다.

연하(swallowing)와는 무관하고 식도연동운동을

교신저자 : 이풍렬, 135-710, 서울특별시 강남구 일원동 50,  
삼성서울병원 소화기내과  
전화 : 02)3410-3409  
E-mail : plrhee@smc.co.kr

동반하지 않으면서 10초 이상 하부식도괄약근압이 감소하는 TLESR은 음식이나 가스로 인한 위장의 확장에 대한 생리적인 반응으로 위식도 역류질환의 가장 흔한 역류 기전으로 역류 발생의 약 63~74%를 차지한다<sup>4)</sup>. 특히 경증 또는 중등증의 역류성 식도염 시 TLESR과 연관성이 높으며 중증의 역류성 식도염은 낮은 하부식도괄약근압과 연관성을 보인다고 한다. 식도내압검사를 이용한 연구에서 GERD 환자에서 TLESR의 빈도가 정상대조군에 비해 높지는 않았으나, TLESR 기간동안 더 많은 빈도의 위산 역류가 있었다<sup>5)</sup>. TLESR의 원인은 정확히 규명되지는 않았으나, 위확장에 의해서 분문하부의 기계적 수용체 자극에 의하여 발생하거나, 위내 가스를 배출시키는 생리적인 트림 반사의 기전으로 설명하고 있다. 미주신경반사가 위확장으로 유발되는 TLESR에 관여하며 vagotomy를 시행하면 TLESR은 발생하지 않는다<sup>6)</sup>. 한편, 위확장으로 유발되는 TLESR은 콜레시스토킨 수용체 차단제나 nitric oxide 길항제에 의해서도 억제된다고 한다<sup>7)</sup>.

한편 식도열공 허니아(hiatal hernia)와 GERD의 연관성에 대해서는 많은 연구가 있지만 그 기전을 완전히 설명해 주지는 못하고 있다. 식도열공 허니아의 경우에는 산 청소능의 감소, 하부식도괄약근압의 저하 및 횡격막의 죄는 기능 저하로 인해 역류성 식도염이 잘 동반된다고 한다. 1 식도열공 허니아는 임신이나 비만, 복압의 증가에 의해 일어날 수 있으며, 중증도와 식도열공 허니아의 크기(size of hiatal hernia)간에는 유의한 상관 관계가 있고<sup>8)</sup>, 허니아의 등급이 심할수록 역류의 횡수가 증가하고 역류되는 시간도 길어져서 식도열공 허니아가 GERD의 원인이라는 주장도 있지만<sup>9)</sup>, 허니아의 크기와 역류 증상과는 연관성이 없다는 보고가 있는 등<sup>10)</sup> 양극간의 연관성에는 아직 이설이 있다.

## 식도 청소능

식도 내로 위내용물이 역류될 때 식도 점막의 손상 정도는 역류된 물질의 체류시간, 다시 말해 식도의 청소능에 의해 좌우된다. 식도 내로 위 내용물이 역류되었을 경우 식도 점막의 손상 정도는 pH4 이하

의 산에 식도 점막이 노출되는 시간 정도에 의해 결정된다. 산 청소(acid clearance)는 중력, 식도 체부의 연동운동 및 타액에 의한 산중화로 이루어지며 두 단계로 이루어진다. 첫 단계는 식도 연동운동과 중력에 의한 volume clearance로 역류된 산의 대부분은 1회 혹은 2회의 연동 수축에 의해 청소된다. 다음 단계는 연하시 삼킨 타액에 의하여 식도벽에 남아있는 소량의 산이 중화되는 chemical clearance이다<sup>4)</sup>. 약 7 ml의 타액으로 1 ml의 0.1 N 위산(hydrochloric acid)을 중화시킬 수 있으며 중화능의 50%는 타액내에 포함된 중탄산(bicarbonate) 때문이다<sup>11)</sup>. 심지어 타액의 분비가 거의 중지되는 수면 중에도 식도의 submucosal gland에서 중탄산(bicarbonate)을 분비하여 어느 정도의 위산 청소는 이루어지고 있다<sup>12)</sup>.

하지만 위산 청소능 검사(acid clearance test)를 시행하면 약 50%의 GERD 환자는 위산 청소능 결과가 연장되어 있으나 나머지 환자들은 정상 결과를 나타내어 GERD 환자군에는 이질성이 존재한다<sup>13)</sup>. 위산 청소능 검사 결과가 연장되었을 경우 임상적으로 식도염이 더 심하면서 Barrett 식도가 동반될 확률이 높다<sup>14), 15)</sup>.

산청소 지연의 요인으로써 식도 체부의 연동 장애(peristaltic dysfunction)와 정복되지 않는 식도열공 허니아 등을 들 수 있으며 타액의 분비 감소도 청소능을 떨어뜨리는 원인이 된다. 식도 체부의 연동운동 자체가 없거나 30mmHg 이하의 낮은 수축 압력을 보일 경우 불완전한 식도 청소를 초래하게 된다. 16 최 등은 GERD 환자를 대상으로 한 연구에서 24시간 보행성 식도내압검사상 식도염이 있는 환자군에서 연동 수축의 빈도가 식도염이 없는 군에 비해 유의하게 감소하였다고 보고하였다<sup>17)</sup>.

## 위산 및 위 배출능

위 인자로는 위 용적과 역류물 내의 공격 인자들이 있는데, 이 중 위 용적은 위 배출능, 기저 위산 분비능, 십이지장-위 역류 및 위 팽창의 정도 등에 의해 결정 지워진다<sup>4)</sup>. 저장소로서의 위기능상 위 배출이 지연되면 역류가 가능한 내용물이 많아지고 낮은

산도에 노출되는 시간이 길어진다. GERD환자의 약 50%에서 위 배출능의 저하(delayed gastric emptying)가 관찰되었다고 하며<sup>18)</sup> 위 배출저하에 따른 위용적 증가는 TLESR과 관련있다는 주장도 있다<sup>4)</sup>. 하지만 최근의 연구 결과를 종합하면 오직 일부의 GERD 환자만이 위 배출능의 감소를 동반하나 나머지 환자들은 오히려 위 배출능 증가(accelerated emptying)를 보여주고 있고<sup>19)</sup>, 기능성 위하수증(functional gastroparesis) 환자의 대부분은 위 배출능의 감소가 없는 점을 고려하면 위 배출능의 감소가 GERD의 직접적인 원인이라기 보다는 GERD를 악화시키는 보조인자인 것으로 보인다.

1991년 Hirschowitz<sup>20)</sup>는 식도염과 바렛 식도 환자를 대상으로 한 대단위 연구상 위산 혹은 펩신 배출량은 대조군에 비해 차이가 없었다고 보고하였으나, GERD 환자 중 역류성 식도염이 있는 군의 기저 및 최고 산배출량(peak acid output)이 식도염이 없는 군에 비해 유의하게 많았다는 보고도 있다<sup>21)</sup>.

## 점막 저항

식도 점막도 위 점막과 같이 점막의 방어능을 지니고 있다. 식도 점막저항은 여러 요인들로 구성되는데, 상피전(pre-epithelial) 방어는 점막층과 표면 bicarbonate 이온 농도를 말하는데<sup>4)</sup>, GERD환자에서 식도 점막하층의 점액선에서의 mucin 기저 분비율이 대조군에 비해 저하되었다는 보고가 있다<sup>22)</sup>. 상피전 방어는 위와 소장에서는 중요한 방어 기전이나 식도에서는 그 역할이 미미하며 상피방어 자체가 중요 방어 인자가 된다. 상피 방어는 세포막과 세포내 구조물들과 세포 복제, 완충 및 상피내 전달같은 세포 기능으로 이루어진다. 상피후(post-epithelial) 방어는 주로 혈류의 증가로 이루어지며 영양소와 중탄산을 상피세포에 공급하고 H<sup>+</sup>을 제거하는 기능을 한다<sup>23)</sup>. 이러한 혈류의 증가는 nitric oxide와 히스타민의 분비에 의한 것으로 알려져 있다<sup>24)</sup>. 결국, 이러한 식도 점막저항에 손상을 받으면, 위식도 역류질환의 발병의 한 요인이 되는 것이다<sup>25)</sup>.

## 알칼리성 역류

증상이 뚜렷한 GERD 환자를 대상으로 24시간 보행성 식도내 pH검사를 하여도 약 2/3에서만 병적 산역류가 진단되며 오메프라졸 등의 산억제제를 투여하여도 모든 환자에서 역류성 식도염이 치유되지 않는다. 또한 위절제술후나 무산증의 환자에서도 역류성 식도염은 발생되며, 동물실험에서 담즙이나 췌장액을 식도에 투여하면 식도손상을 일으키는 것으로 보아, 본질환에서 위산과 펩신 이외에도 십이지장액의 역류가 식도손상의 한 원인임을 알 수 있다<sup>26)</sup>. 대개의 경우 위절제술을 시행 받은 경우를 제외하고는 십이지장 내용물이 식도 점막에 미치는 손상의 정도는 거의 없는 것으로 알려져 있다. 식도점막 손상을 초래하는 십이지장액 성분으로는 담즙산, trypsin, lysolecithin 등이 있으며, 담즙은 그 자체로는 세포독성이 없으나 H<sup>+</sup>의 점막 투과를 증가시켜서 산에 의한 손상 효과를 상승시킨다고 한다<sup>27)</sup>. Sears 등은 fiberoptic spectrophotometer를 이용한 연구에서 위산의 역류가 십이지장 내용물의 역류와 동반 될 때 점막 손상이 더 잘 발생하는 경향이 있음을 보고한바 있다<sup>28)</sup>.

## Helicobacter pylori 감염

십이지장 궤양환자에서 H. pylori를 제균한 후 시행한 추적 내시경 검사 상 역류성 식도염이 발생했다는 여러 보고들이 있어 왔는데, 1997년 Labenz 등<sup>29)</sup>의 보고에 의하면, H. pylori 치료 전에 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. Varanasi 등은 십이지장 궤양 환자에서 역류성 식도염이 동반된 경우 H. pylori 양성률은 36.4%인데 반해서 역류성 식도염이 없는 경우에는 H. pylori 양성률이 69.2%로 H. pylori 감염과 역류성 식도염 사이에 음의 상관 관계가 있음을 제시하였다<sup>30)</sup>.

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 회복되어 위식도 역류의 발생이 가능하게 된다는 것이다. 둘째로는, 박테리아에서 분비되는 요소분해효소(urease)에 의해 생성된 암모니아로 인한 분문부 주위의 산 중화이다. H. pylori는 urease에 의해 많은 양의 암모니아를 생성하는데, 암모니아는 위 pH가 높을 때 강력한 중화물질로 작용하지만, 위 내 생리적인 pH 하에서는 아무런 효과가 없다. 즉, 암모니아는 pH가 높은 식도 내로 역류된 위액을 중화하게 되는데, 제균을 하게 되면 이 기능이 상실된다는 것이다. 셋째로, 혈중 가스 트린치가 상승되어 하부식도 괄약근의 압력이 증가되는 기전이 제시되고 있다<sup>30</sup>.

그러나 H. pylori 감염과 역류성 식도염의 중증도와는 상관관계가 없다는 보고도 있어<sup>33,34</sup> 아직 논란의 여지는 남아 있다. 국내에서도 박<sup>34)</sup> 등은 H. pylori 감염을 동반한 122명의 소화성 궤양 환자를 대상으로 제균 치료후 평균 19개월을 추적하여 내시경적 역류성 식도염의 발생률을 관찰하였는데 H. pylori 박멸군과 비박멸군에서 내시경적 식도염의 발생률은 각각 5.7%와 5.8%로 차이가 없었음을 보고한 바 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.

## References

1. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;156 : 7.
2. Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease : The hypersensitive esophagus. Gastroenterol Clin North Am 1999;28 : 893.
3. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of atropine on esophageal motor function in humans. Am J Physiol 1981;240 : G290.
4. Richter JE. Gastro-oesophageal reflux disease. In : D.Kumar & D.Wingate ed. An illustrated guide to gastrointestinal motility. 2<sup>nd</sup> ed. London : Churchill Livingstone, 1993 : 496~521.
5. Sifrim D, Tack J, Leurt T, Janssens J. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. Dig Dis Sci 2000;45 : 1293.
6. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995;109 : 601.
7. 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.
8. 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.
9. 박수현. 위식도 역류질환. In : 이상인, 박효진, ed. 소화관운동질환. 1<sup>st</sup> ed. 고려의학, 1999 : 49~73.
10. Petersen H, Johannessen T, Sandvik AK, et al. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. Scand J Gastroenterol 1991;26 : 921~926.

11. Helm JF. Role of saliva in esophageal function and disease. *Dysphagia* 1989;4 : 76.
12. Singh S, Bradley LA, Richter JE. Determinants of oesophageal "alkaline" pH environment in control and patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1993;34 : 309.
13. Stanciu C, Bennett JR. Oesophageal acid clearing : One factor in production of reflux esophagitis. *Gut* 1974;15 : 852.
14. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TP. Barrett's oesophagus : pH profile. *Br J Durg* 1987;74 : 774.
15. Karvelis KC, Drane WE, Johnson DA, Silverman ED. Barrett's esophagus : Decreased esophageal clearance shown by radionuclide esophageal scintigraphy. *Radiology* 1987;162 : 97.
16. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94 : 73.
17. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, et al. Technique, indications, and clinical use of 24-hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79 : 656.
18. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981;80 : 285~291.
19. Scarpignato C. Gastric emptying in gastroesophageal reflux disease and other functional esophageal disorders. In Scarpignato C, Galmiche JP(eds) : *Functional Investigation in Esophageal Disease*. Basel, Karger, 1994; pp 223~259.
20. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101 : 1149~1158.
21. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux esophagitis. *Gut* 1997;40 : 167~174.
22. 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.
23. Hollwarth ME, Smith M, Kviety PR, Granger DN. Esophageal blood flow in the cat : Normal distribution and effects of acid perfusion. *Gastroenterology* 1986;90 : 622.
24. Feldman MJ, Morris GP, Dinda PK, Paterson EG. Mast cells mediate acid induced augmentation of opossum esophageal blood flow via histamine and nitric oxide. *Gastroenterology* 1996;110 : 121.25.Orlando RC. Esophageal epithelial defence against acid injury. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(suppl 2) : S1~S5.
25. Orlando RC. Esophageal epithelial defence against acid injury. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(suppl 2) : S1~S5.
26. Salo JA, Kivilaakso E. Contribution of trypsin and cholate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1984;19 : 875~871.
27. Stoker DL, Williams JG. Alkaline reflux oesophagitis. *Gut* 1991;32 : 1090~1092.
28. Sears RJ, Champion GL, Richter JE. Characteristics of distal partial gastrectomy patients with esophageal symptoms of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1995;90 : 211.
29. 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.
30. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in-gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998;3 : 188~194.
31. 박효진. 병태생리. In : 대한소화관운동학회 총서 4. 위식도역류질환. 진기획. 2002;21~39.
32. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer : analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001;49 : 335~340.
33. O' Connor HJ, Cunnane K. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease—a prospective study. *Ir J Med Sci* 1994;163 : 369~373.
34. 박철휘, 이상우, 김용식 등. *Helicobacter pylori* 제균 치료 후의 내시경적 역류성 식도염의 발생에 대한 연구. 대한 *Helicobacter* 연구학회지 2002;2 : 61~64.