

위식도역류성질환(Gastroesophageal Reflux Disease) (1)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

요약

위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease, GERD)은 몬트리올 합의에 따르면, 위 내용물(gastric content)이 식도 내로 역류(regurgitation)하여 일상생활에 불편을 주는 증상을 발생시키거나 합병증을 유발한 경우로 정의하고 있다. 이때 일상생활에 불편을 주는 증상은 위식도 역류와 관련된 증상들이 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 경우를 말한다. 즉, 역류 증상들이 있지만 환자 자신이 별로 불편하게 느끼지 않는 경우에는 GERD로 진단하지 않는다.

이러한 위 내용물의 역류는 대부분 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter)이 이완될 때, 또는 위가 과도하게 팽창되어 있는 경우 발생한다. 위산은 역류된 위 내용물 중 식도에 손상을 일으키는 대표적인 물질이지만, 대부분의 GERD 환자에서 정상적으로 분비되며, 위산의 과다 분비가 그 원인은 아니다.

GERD은 미란성식도염(erosive esophagitis, EE)과 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)으로 분류할 수 있다. 이 중 EE는 내시경적으로 원위부 식도 점막의 육안적인 손상이 있는 경우로 정의되며, NERD는 전형적인 역류증상은 있으나 내시경에서 식도 점막의 육안적인 손상이 없는 경우로 정의된다.

과거에는 NERD은 GERD의 경한 형태의 것으로서 그 중 일부가 시간의 흐름에 따라 EE으로 진행한다고 알려져 있었다. 하지만 EE과 NERD를 정확히 감별할 수 없고 증상에서 삶의 질에 대한 영향 정도도 두 질환이 비슷하고, 더욱이 NERD이 EE보다 증상을 조절하기가 오히려 더 어려우며, NERD에서 EE으로의 진행도 상대적으로 드문 것으로 보고되고 있다.

이는 EE과 NERD의 병태생리학적 기전과 임상적 특성은 차이가 있기 때문이다. 이러한 GERD은 초기 치료 후 1년 이내에 80~90%가 재발하는 만성 질환으로 생활습관 변화와 위산분비 억제를 통해서 증상을 없애고 식도염의 호전, 합병증을 예방하는 것이 치료의 목표이다.

GERD의 약물치료에는 대부분 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 H2수용체길항제(histamine-2 receptor antagonist, H2RA)가 사용되고 있으며, PPI가 H2RA 보다 우수한 약제로 보고되고 있다. 특히, PPI는 GERD의 진단과 치료에 많은 영향을 주었고 현재도 GERD 치료의 근간이며 가장 효과적인 약제이다. 하지만, PPI는 PPI의 부작용 및 상호작용, PPI 불응성 GERD 및 식도 외 증상 치료시 PPI의 유용성 등에서 해결해야 할 많은 문제점을 가지고 있다.

케이캡정(K-CAB, 성분명 : 테고프라잔, Tegoprazan, 씨제이헬스케어)은 세계 최초의 칼륨 경쟁적 위산 분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로 국내에서 2018년 7월 ‘미란성 위식도역류질환의 치료 및 비미란성 위식도역류질환의 치료’에 국내 신약 30호로 승인되었다.

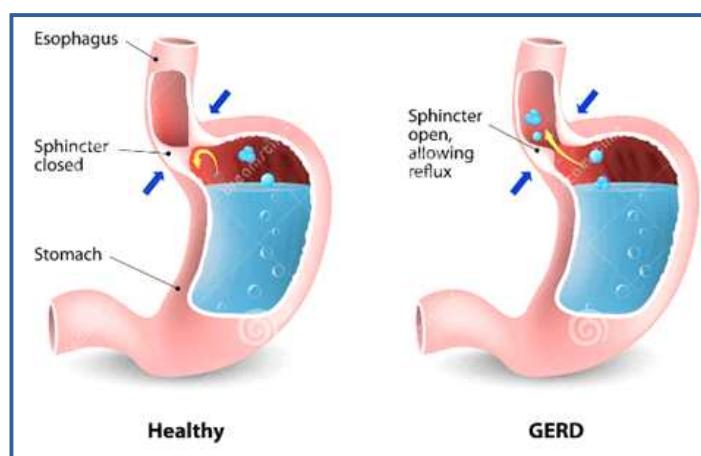
이 약제는 식사와 관계없이 투여할 수 있으며, 미란성 위식도역류질환의 치료에서 1일 1회, 1회 50 mg 을 4주간 경구투여한다. 이러한 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 또한 비미란성 위식도역류질환의 치료에서는 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.

앞으로, 이 약제는 그동안의 GERD 주요 치료약제이었던 PPI와 H2RA에서 나타나는 문제점을 보완하고 GERD 약제의 선택의 폭을 넓힐 것이라 생각한다.

위식도역류성질환(Gastroesophageal reflux disease, GERD)

■ 정의

위식도역류질환(GERD)은 위 내용물(gastric content)이 식도로 역류(regurgitation)하여 불편한 증상을 유발하거나, 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환이다. 이는 만성적이고 재발성이므로 치료를 중단하거나 약물의 용량을 줄이면 증상이 재발하게 되므로 지속적인 치료를 필요로 한다.



Gastroesophageal Reflux Disease

GERD은 몬트리올 합의(2005 Montreal International Consensus)에 따르면, 위 내용물이 식도 내로 역류하여 일상생활에 불편(troublesome)을 주는 증상을 발생시키거나 합병증을 유발한 경우로 정의하고 있다. 이때 일상생활에 불편을 주는 증상은 위식도 역류와 관련된 증상들이 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 경우를 말한다. 즉, 역류 증상들이 있지만 환자 자신이 별로 불편하게 느끼지 않는 경우에는 GERD로 진단하지 않는다.

위식도 역류로 인한 전형적인 증상인 흉부작열감(가슴쓰림, heartburn)의 빈도가 1주일에 2일 이상 발생하는 경우에 삶의 질이 유의하게 감소하는 것으로 알려져 있으며, 따라서, 흉부작열감의 빈도로 GERD 여부를 추정해 볼 수 있다. 또한, 합병증에는 식도염으로 인한 합병증 혹은 역류에서 기인된 천식, 인후두염, 만성 기침 등이 있다.

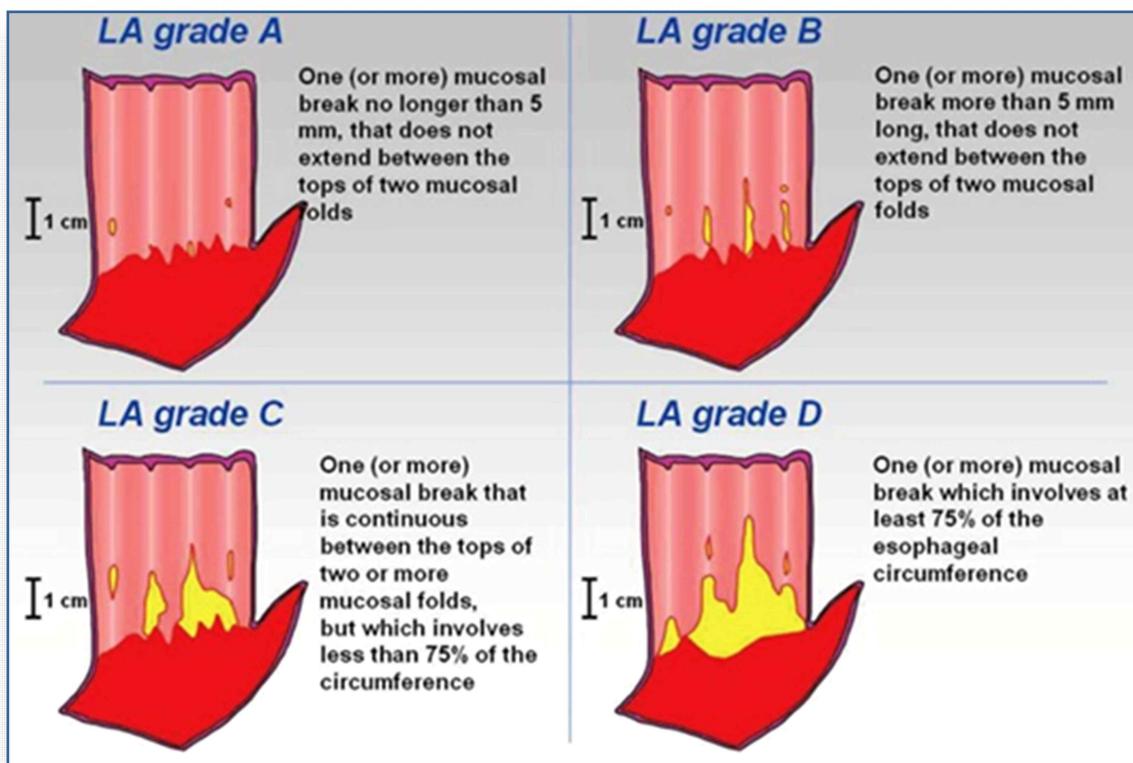
■ 분류

위식도역류질환(GERD)은 미란성식도염(erosive esophagitis, EE)과 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)으로 분류할 수 있다. 이 중 EE는 내시경적으로 원위부 식도 점막의 육안적인 손상이 있는 경우이며, NERD는 내시경검사에서 식도 점막의 육안적인 손상이 없으면서 전형적인 불편한 역류 증상이 있는 경우이다.

과거 NERD은 GERD의 경한 형태의 것으로서 그 중 일부가 시간의 흐름에 따라 EE으로 진행한다고 알려져 있었다. 하지만 EE과 NERD를 정확히 감별할 수 없고 증상에서 삶의 질에 대한 영향 정도도 두 질환이 비슷하다. 더욱이 NERD이 EE보다 증상을 조절하기가 오히려 더 어려우며, NERD에서 EE으로의 진행도 상대적으로 드문 것으로 보고되고 있다. 이는 EE과 NERD의 병태생리학적 기전과 임상적 특성은 차이가 있기 때문이다. 따라서 두 질환은 다른 질환이라 할 수 있다.

■ 미란성식도염(Erosive esophagitis. EE)

미란성식도염(EE)은 내시경적 진단에 따른 Los Angeles(LA) 분류에서, 제시한 특징적인 점막 결손이 있는 경우로 정의하고 있으며, 이는 미란성역류질환(erosive reflux disease) 및 역류성식도염(reflux esophagitis) 등의 용어를 혼용되고 있다.



LA Classification of Reflux Esophagitis

LA 분류의 가장 큰 특징은 미란(erosion)과 궤양(ulcer)을 구분하지 않고 점막 결손(mucosal break)이라는 개념을 도입하였다는 점이다. 이때 점막 결손은 주위의 정상 점막과 구분되는 경계가 분명한 발적(erythema)이나 함몰(slough) 소견을 일컫는 것으로 이것의 길이와 원주 방향의 크기를 분류의 기준으로 설정하고 있다.

이에 따라, 미세변화식도염(Minimal change esophagitis)은 LA 분류에서 EE의 진단 기준인 점막 결손은 아니지만 하부식도에 역류로 인한 변화가 의심되는 식도염으로 구분한다. 미세 변화 병변 소견으로 발적(erythema), 백색혼탁(whitish turbidity), 부종(edema), 세과립상 변화(fine granular change), 삼출(exudate), 점막의 조잡(mucosal coarseness), 백태(white coating), 접촉 출혈(contact bleeding), 점막 파쇄성(mucosal friability), 혈관 소실(invisibility of vessels), 위식도 경계부의 흐림(blurring) 등이 있다.

■ 비미란성역류질환(Nonerosive reflux disease, NERD)

비미란성역류질환(NERD)은 Genval 워크샵 보고에서 내시경음성 역류질환(endoscopy-negative reflux

disease)으로서 바레트식도(Barrett's esophagus)나 식도 점막의 미란이나 궤양 같은 확실한 점막 결손(mucosal break)이 없는 경우로 정의하고 있다. 아울러, 하부식도 점막의 미세 변화 병변은 점막 결손으로 포함하지 않으므로 미세변화형식도염은 NERD의 범주에 포함된다고 할 수 있다.

내시경음성역류질환이란 GERD 증상을 가진 환자들의 내시경검사에서 식도 부위에 비정상 소견이 관찰되지 않는 상태로서 원래 식도 점막의 손상(damage)이 없는 경우, 전에 미란이 있다가 자발적으로 치유된 경우, 최근의 약물치료로 미란이 없어진 상태로서 식도 점막의 손상이 없는 경우를 말한다.

다른 NERD의 정의를 보면, 아시아·태평양 지역의 합의는 내시경검사에서 식도 점막의 손상이 없이 불편한 역류 증상이 있는 경우를 NERD으로 정의하며, 유럽 합의에서는 최근에 위산분비억제제 투여를 하지 않은 상태에서 실시한 내시경검사에서 식도 점막의 미란이나 결손이 없이 역류와 관련된 불편한 증상이 있는 경우로 정의하고 있다.

이에 따라, 국내 지침에서도 NERD은 내시경검사에서 식도 점막의 손상이 없이 역류와 관련된 불편한 (troublesome) 역류증상이 있는 경우로 정의하고 있다.

NERD는 24시간 식도 pH 검사 및 임피던스(impedance) 검사에서 많은 환자들은 연장된 산 노출 시간을 나타내지만 일부에서는 산 노출 시간은 정상 범위 내이지만 산 역류와 증상이 일시적으로 상관관계를 나타낸다.

하지만, 흉부작열감을 호소하는 환자 중 정상 내시경 소견과 정상 산 노출 시간을 보이면서 증상과 산 노출 간에 연관이 없을 경우, 로마 기준 III에 따라 'GERD이 없는 복장뼈 뒤쪽의 불쾌감'으로 한정하는 가능성 흉부작열감증으로 정의하며, 이는 NERD으로 포함하지 않는다.

▣ 해부와 구조

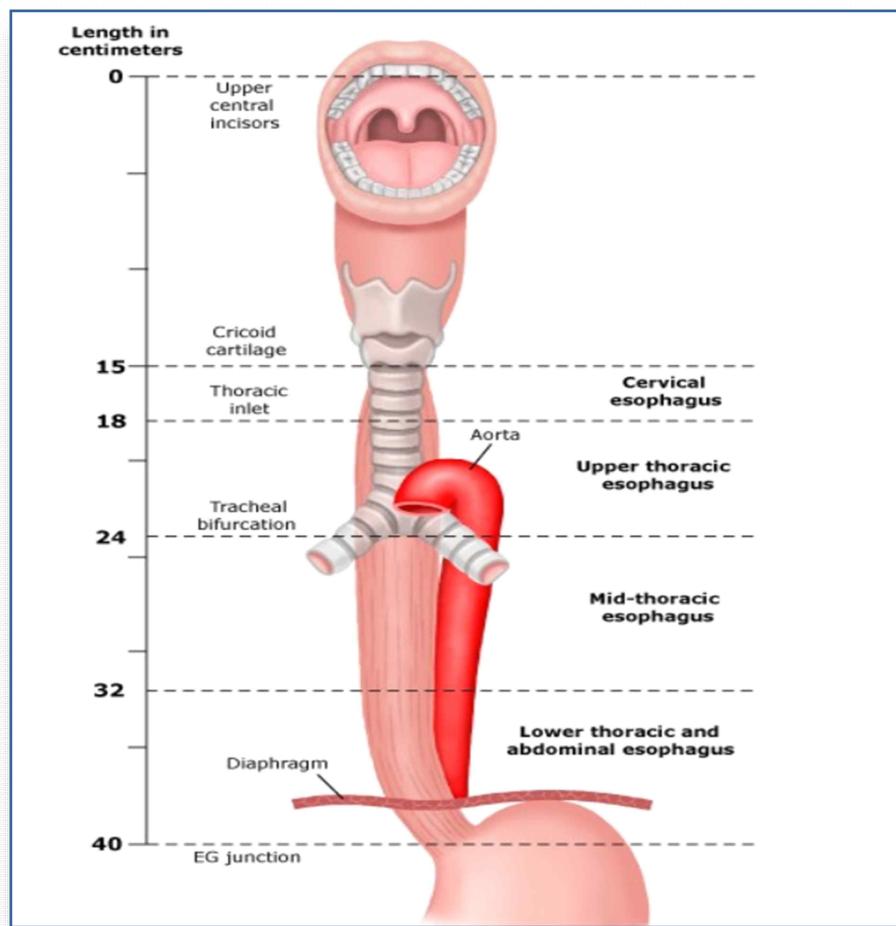
■ 식도(Esophagus)

식도는 위와 바로 연결되어 있는 장기이지만, 식도점막과 위점막을 구성하는 세포의 종류는 다르다. 식도 점막은 편평상피(squamous epithelium)로 이루어져 있고, 위점막은 원주상피(columnar epithelium)로 구성되어 있다.

식도는 음식물을 입에서 위까지 전달해 주는 역할을 하는 장기로 이와 같은 역할에 적합하도록 길이 18~26cm 정도의 약간 납작한 근육질의 관으로 구성되어 있고, 그 내부는 피부와 같이 중층 편평상피

(stratified squamous epithelium)로 덮여 있다.

식도는 입구로부터 거의 수직으로 전방의 기관과 후방의 척추 사이에서 정중선의 약간 좌측에 위치하면서 하행하고 대동맥과 기관지 등의 압박에 의해 굴곡된다. 즉, 윤상인두근(cricopharyngeal muscle)의 하단 제 6 경추(cervical vertebrae) 높이에서 시작되어 제 10~11 흉추(thoracic vertebrae) 높이에서 횡격막(diaphragm)을 지나 분문부(cardiac region)에 이르는 약 25cm의 관모양의 장기이다.



경부식도(cervical esophagus) -> 상부흉부식도(upper thoracic esophagus) -> 중간흉부식도(mid-thoracic esophagus) -> 하부흉부 및 복부식도(lower thoracic and abdominal esophagus)

Classification of Esophagus

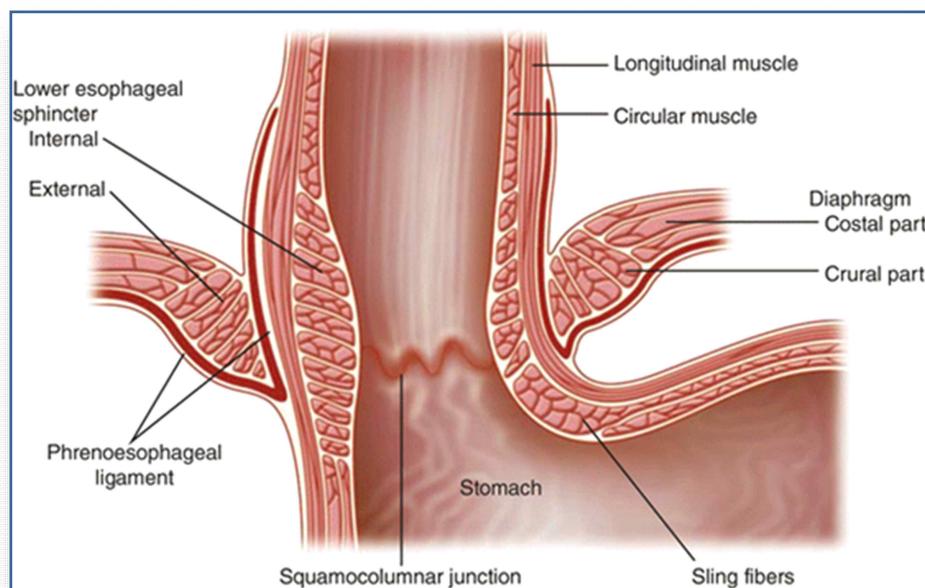
식도의 직경은 1.5~2.0cm이며, 식도 점막은 분홍빛을 띠는 흰색이나 회색처럼 보이는 다층 편평상피로 덮여 있다. 식도 관강은 유연하고 팽창하면서 편평해지는 세로 점막 주름을 갖고 있으며, 식도의 점막하 혈관은 내시경 검사에서 가늘고, 작고, 섬세한 모습으로 보인다.

한국인에서 내시경을 이용한 식도의 길이는 상절치로 부터 40.9 ± 2.8 cm까지로 보고하고 있다. 식도의 내강은 음식을 삼킴에 따라 전후경은 2cm까지, 측방으로는 3cm까지 확장된다. 성인에서 식도는 윤상연골(cricoid cartilage) 부근 즉, 5~6번 경추간강(cervical intervertebral space) 높이에서 인두식도 접합부를 이루며 시작되어 위식도 접합부, 즉 10번 흉추 높이까지 이어진다.

1. 식도 근육

식도 근육은 상부 5~33%는 횡문근(striated muscle)으로 하부 33%는 평활근(smooth muscle)으로 그 사이는 두 가지 근육의 이행부로 구성되어 있다. 식도 입구는 횡문근인 상부식도괄약근(upper esophageal sphincter, UES)은 하인두수축근(inferior pharyngeal constrictor)이 윤상인두근과 만나는 부위에서 시작하여 안정 시에 수축하고 있어서 고압대(high pressure zone)를 유지하므로 흡입한 공기가 식도로 들어가지 않도록 막아준다.

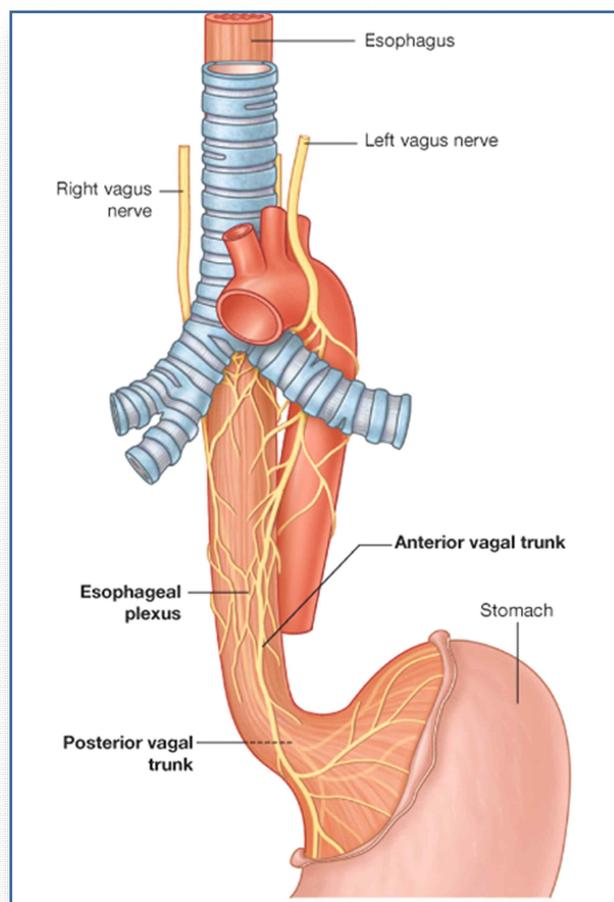
UES 하부로부터 식도 벽은 내윤상근(inner circular muscle)과 외종주근(outer longitudinal muscle)으로 분리된다. 식도는 횡격막 식도 열공 부위에서 평활근인 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter, LES)으로 끝나는데 2~4cm 길이의 비 대칭성으로 두꺼워진 내윤상 평활근으로 구성된다. LES 또한 안정 시에 수축하여 고압대를 형성하며, 이는 위산이 식도로 역류되는 것을 방지해 준다.



Lower Esophageal Sphincter(출처: www.abdominalkey.com)

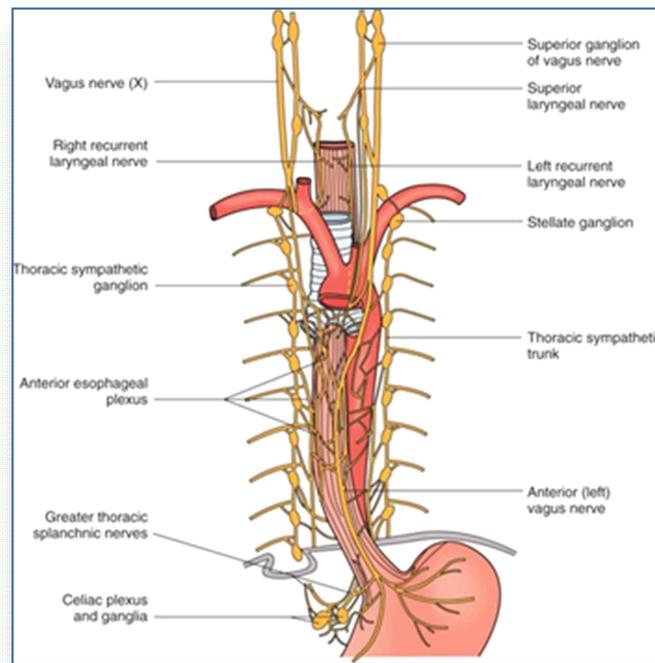
2. 식도의 신경분포

해부학적으로 상부식도는 미주신경에서 분지한 반회후두신경(recurrent laryngeal nerve)의 신경지배를 받는다. 흉부식도의 상부 또한 미주신경의 분지와 좌반회후두신경의 신경지배를 받는다. 그 하부는 좌우 미주신경이 교감신경과 서로 얹혀 식도신경총(esophageal plexus)을 이루며 지배하고 있고, 여기로 부터 앞, 뒤 미주신경줄기(anterior and posterior vagal trunk)를 횡격막 상부까지 형성하고 있다.



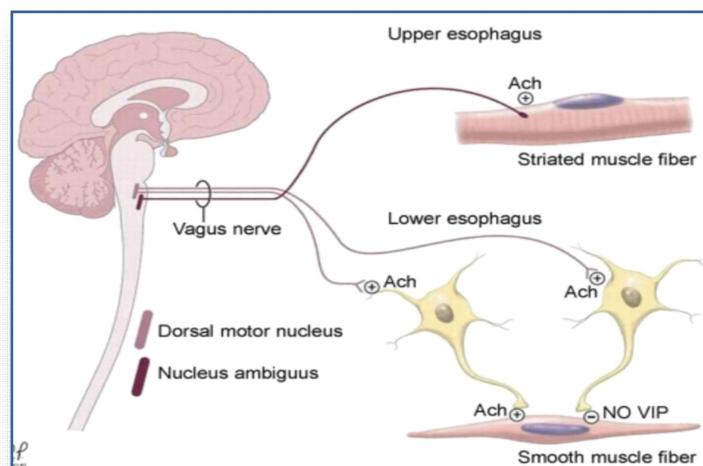
Esophageal Plexus

횡격막 하부는 왼쪽의 앞미주신경줄기가 앞위가지(anterior gastric branch)와 간가지(hepatic branch)로 분지되며, 오른쪽의 뒤미주신경줄기가 뒤위가지(posterior gastric branch)와 복강신경총(celiac plexus)으로 가는 가지로 분지된다. 교감신경은 상경부신경절(superior cervical region), 교감신경사슬(sympathetic chain), 주내장신경(major splanchnic nerve), 흉부 대동맥신경총(thoracic aortic plexus), 경부신경절로 공급하고 있다.



Esophageal Nerve

상부식도의 횡문근(striated muscle)은 흥분성 미주신경의 지배를 받고 있으며 구-인두 근육과 마찬가지로 연수(medulla)의 연하중추에 의해 운동단위의 연속성 활성화로부터 연동운동이 일어난다. 하부식도의 평활근(smooth muscle) 부위는 부교감신경과 교감신경의 지배를 받으며, 부교감신경은 미주신경을 통해 식도연동운동을 조절한다.



Esophageal motor innervation

따라서 미주신경의 자극은 어떤 근 신경총 신경 세포가 자극을 받느냐에 따라 식도 근육의 흥분 또는 억제를 일으킬 수 있다. 흥분성 신경세포들은 콜린성 수용체를 통해 종주근과 윤상근 모두를 수축하고, 억제성 신경 세포들은 산화질소(nitric oxide, NO) 신경을 통해 주로 윤상근에 작용하며 하부식도에서 점차적으로 긴 억제를 일으킨다. 흥분성 근신경 세포들의 콜린성 자극은 니코틴성인 반면, 억제성 신경 세포들의 경우 무수카린성 일 수 있다.

점막하층에서 감각신경그물(neuronal sensory network)을 이루고 있는 점막하신경총(Meissner's plexus)은 식도 벽 내에서 구심성 자극을 담당하는 역할을 한다. 이들 자극은 미주신경과 교감신경 모두를 통해 중추신경계로 전달된다. 구심성 미주신경을 경유하여 전달된 자극은 중추신경계의 고속핵(nucleus tractus solitarius)에 도달하고, 이곳에서 다시 의문핵과 등쪽핵으로 전달되어 이곳에서 운동신경을 통한 조절을 한다.

■ 식도 주위

1. 위식도접합부(Esophagogastric Junction)

위식도접합부는 복잡한 해부학적 구조로 인해 여러 방법으로 정의할 수 있으며, 평평상피-원주상피접합부(squamocolumnar junction, SCJ) 및 하부식도괄약근(LES)의 용어와 함께 사용되어 혼돈되는 부위로서 일반적인 정의는 식도 근육과 위 근육이 서로 접하고 있는 부위이다. 위장관 근육을 관찰할 수 없으므로 내시경으로 관찰가능한 위주름의 근위부 끝부분을 위식도접합부로 간주한다.

위식도접합부는 SCJ와 혼동되어 사용되곤 하는데, SCJ는 회백색의 식도편평상피가 끝나고 핑크색의 위원주상피가 시작하는 부위로서 대개 Zig-Zag 모양의 경계를 이루고 있어 Z-line이라고도 불리운다. LES은 하부식도에 위치하며 길이는 약 3 cm가량으로서 횡격막 식도열공을 기준으로 일부는 횡격막의 위에 있으며 일부는 횡격막의 아래에 있다. LES의 가장 아래에 SCJ가 존재한다.

내시경으로 확인할 수 있는 위식도접합부의 표식자로 서양에서는 위주름의 근위측 종말부(proximal end of longitudinal gastric fold)를, 일본에서는 식도하부 책상혈관의 하단(distal margin of esophageal palisade vessels)을 사용하곤 한다. 위주름의 근위측 종말부를 이용하는 경우 내시경 검사시에 주입하는 공기의 양이나 호흡 혹은 근위부 위의 위축성위염 정도에 따라 달라질 수 있고, 식도하부 책상혈관의 하단을 사용하는 경우 역류성식도염이나 바렛식도 환자에서 관찰이 용이하지 않을 수 있는 단점이 있다.

이론적으로 위주름의 근위부 끝부분과 SCJ (Z line) 그리고 횡격막 열공(diaphragmatic pinch)이 같은 위치에 존재하고 해당 부위를 위식도접합부라고 부르지만, 실제 많은 경우에 이 3가지는 서로 다른 높이에 위치하게 된다. 가령 식도열공 탈장(hiatal hernia) 및 바렛 식도가 있는 경우 SCJ이 위식도접합부보다 근위부에 위치하게 된다.

2. 하부식도괄약근(Lower esophageal sphincter, LES)

하부식도괄약근(조임근)은 위와 식도의 연결부위에 있는 고압력대로서 식도근육과 위근육 섬유로 이루어진 내인성 근육으로 주로 구성된다. 식도근육의 식도 체부에서 관찰되는 근육보다 두꺼우며 오른편에 식도 평활근의 결쇠모양의 반원형 배열로 구성되어 있고, 신경호르몬 조절에 의해 근육의 긴장도가 조절되나 콜린성 자극에 반응하지 않는다.

LES은 횡격막각(crural diaphragm)과 함께 위 내용물의 식도 내 역류를 방어하는 주요 항역류 장벽(anti-barrier)을 형성한다. LES은 대칭적인 환상근(circular muscle)으로 구성된 단순한 구조물이 아니라 서로 다른 근육들로 구성된 약 2.5~4.5cm 길이의 기능적 구조물이다. LES의 상부는 횡격막 열공(diaphragmatic hiatus) 내에, 하부는 복강 내에 위치한다.

LES 근처에서 장막(visceral peritoneum)과 횡격막식도인대(phrenoesophageal ligament)는 식도를 싸고 있다. 횡격막식도인대는 횡격막각으로부터 기원한 결체조직의 섬유층으로 복강내에 LES을 유지하는 지지역 할을 한다. 위분문부와 말단부 식도는 예각(angle of His)을 이루어 피판(flap)이나 핀치콕(pinchcock) 역할을 하여 위 내용물의 식도 내 역류를 막아준다.

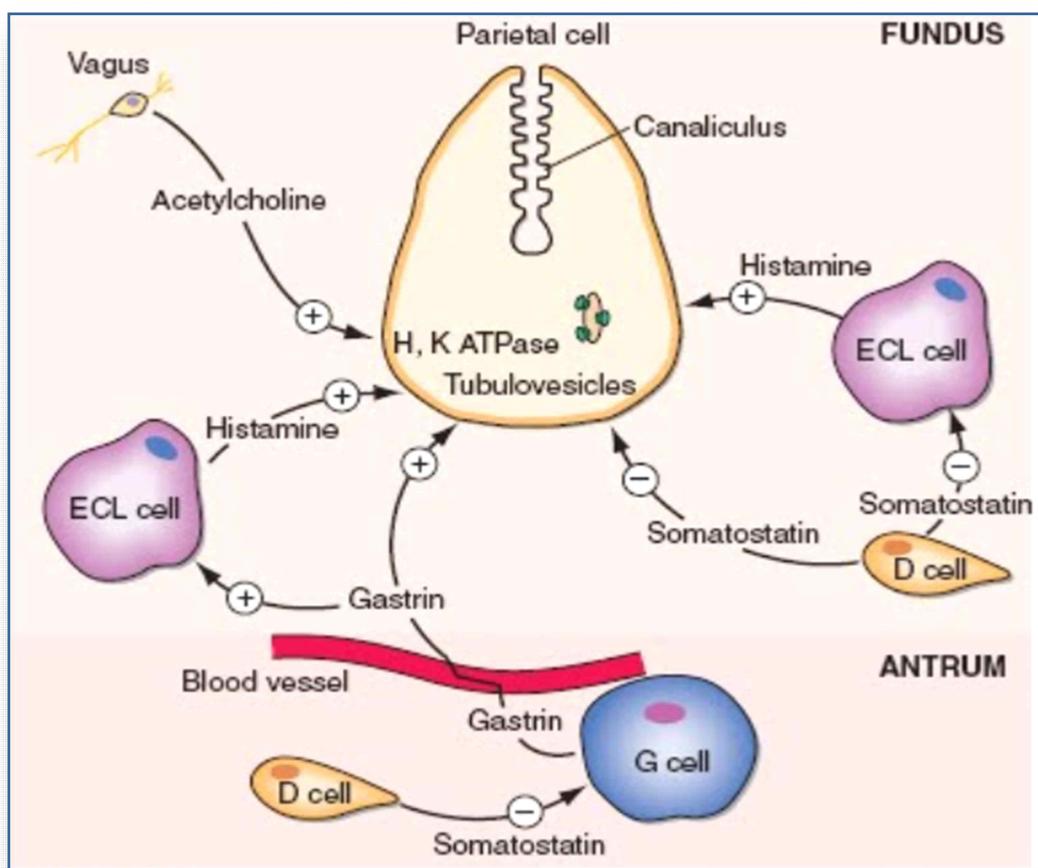
횡격막각을 구성하는 골격근은 외인성 근육으로 LES의 근위부 2~4cm를 압착하고 흡기시 압력을 올려준다. 가장 높은 압력을 보이는 위치는 내인성 근육과 외인성 근육 섬유가 함께 존재하는 부위로 흡기시 복강내 양압에서 흉강내 음압으로 압력이 전환되는 점인 호흡전환점(respiratory inversion point)에 보통 존재한다.

■ 위산분비

1. 장크롬친화성세포(Enterochromaffin like cell, ECL cell)

ECL 세포는 위산 분비에서 대뇌신경 조절과 위내의 조절 사이에 중요한 연결고리 역할을 한다. 이 세포는 위산 분비에 관여하는 산 분비 점막(oxyntic mucosa)으로 많은 히스타민(histamine)과 히스타민 생성에 필요한 histidine decarboxylase(HDC) 효소를 함유하고 있다.

이 세포는 주로 위 상피세포 아래에 위치하여 있으므로 직접적으로 위강과 접촉하지는 않기 때문에 위 내용물에 의해서 자극을 받지는 않으나 대신하여 ECL 세포를 자극하는 그리고 상대적으로 억제기능을 하는 수용체가 다수 위치하여 히스타민 분비조절 기능을 한다.



Enterochromaffin like cell(출처: www.accessmedicine.com)

2. 위벽세포(Gastric parietal cell)

위벽세포 내에 위치한 분비소관(secretory canalliculus)은 위산 분비에 관여한다. 위벽세포에는 매우 많은 미토콘드리아와 $H^{+}K^{+}$ -ATPase가 포함되어 있고 주로 위선의 경부내에 위치하나 조금 더 분화되어 위선하부로 위치한 위벽세포에는 Cl^{-} 를 분비하는 NKCC2(NaKCl2 cotransporter)를 함유하게 된다.

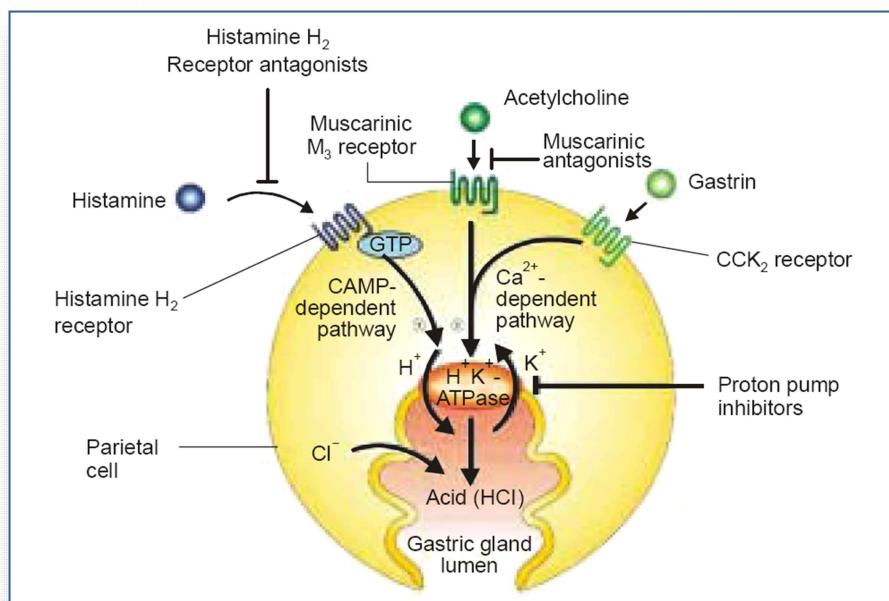
이러한 위벽세포가 자극되면 tubule의 수는 급격히 감소하고 대신하여 microvilli를 형성하여 secretory cannaliculus를 형성하게 되며, 이때 수많은 actin fiber가 작용을 하게 된다.

위벽세포를 자극하게 되는 여러 가지의 수용체는 위벽세포 저부나 측부에 위치하게 되는데 자극을 증가시키는 M3 및 H2 수용체와 억제에 관여하는 EGF, SST, EP3 등의 수용체가 있다.

위벽세포는 위산분비 기능 이외에 ion transport homeostasis에도 매우 중요한 기능을 하는데, 이에 관여하는 transporters로는 Na^+ , K^+ pump(NHE), Cl/HCO_3 exchanger(AE), 그리고 $\text{NaKCl2Cotransporter}$ (NKCC2)가 있다. H^+ , K^+ -ATPase는 세포정상 부위에 위치하는 반면에 NHE나 AE 같은 세포 바닥 측부에 위치하여 직·간접적으로 위산분비 기능을 도우며 또한 homeostatic response에도 관여하게 된다.

3. 히스타민-2 수용체(Histamine type 2 receptor)

히스타민-2 수용체는 7개의 transmembrane(TM) domain 수용체로서 N-terminal은 세포 밖에 C-terminal은 세포 내에 위치하여 trimerin G 단백질이 TM 그리고 C-terminal에 부착되고 활성화되어 GDP가 GTP로 전환되면서 β 및 γ dimer가 활성화되어 cAMP를 형성하고 결과적으로 콜린수용체에 의하여 활성화된 phospholipase C(PLC)에 의한 IP3가 증가되고 Ca^{2+} 증가, PLA 증가에 의하여 proton pump가 활성화되고 cannaliculi에 부착됨으로서 위산 분비가 개시된다(cAMP-dependent pathway).

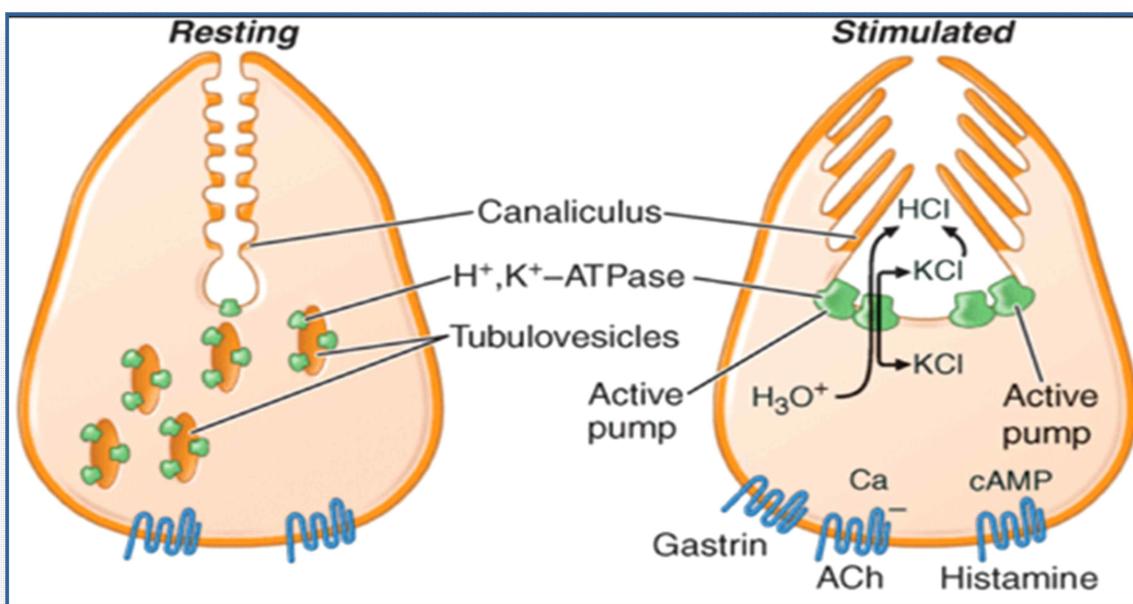


Activation of the Histamine Type 2 Receptor

4. K⁺-ATPase

위산분비에 대한 H⁺, K⁺-ATPase에 대한 개념은 1976년도에 처음 소개되었는데, 이는 미주신경말단에서 분비되는 아세틸콜린, 전정부 G 세포에서 분비된 가스트린, 장크롬친화세포에서 분비된 히스타민에 의해 조절되고, 위산분비의 기능적 주요 부위는 H₂ 수용체와 H⁺, K⁺-ATPase이다.

히스타민은 벽세포(parietal cell)의 H₂ 수용체에 결합하여 세포 내의 cAMP 농도를 높이고 protein kinase A 효소를 활성화시킨다. 활성화된 protein kinase A는 H⁺, K⁺-ATPase를 세포질에서 원형질막으로 이동시키는 데 관여하는 세포골격 단백질을 인산화시킨다. 즉, 관 소포(tubulovesicle)막에서 비활성화 상태로 있던 H⁺, K⁺-ATPase가 활성화된 후 소관(canalculus)으로 이동하게 된다. 소관으로 이동한 H⁺, K⁺-ATPase는 세포 밖의 KCl와 접촉하여 세포 내 양성자(proton)와 세포 외 K이온을 교환하면서 위산이 분비된다.



H⁺, K⁺-ATPase(출처: www.accessmedicine.com)

이러한 벽세포의 주 기능인 위산분비는 양성자펌프에서 일어나는데 양성자펌프 생산의 반감기는 50시간 정도이며 새로운 펌프의 생산에는 96시간이 걸린다.

▣ 원인(Cause)

GERD의 가장 기본적인 원인은 위내용물(gastric content)^o 식도로 역류(regurgitation)하는 것이다. 이러한 역류는 대부분 LES이 이완될 때, 또는 위가 과도하게 팽창되어 있는 경우 발생한다. 역류된 위내용물 중 식도에 손상을 일으키는 대표적인 내용물은 위산이지만 위산은 대부분의 GERD 환자에서 정상적으로 분비되며, 위산 과다가 그 원인은 아니다.

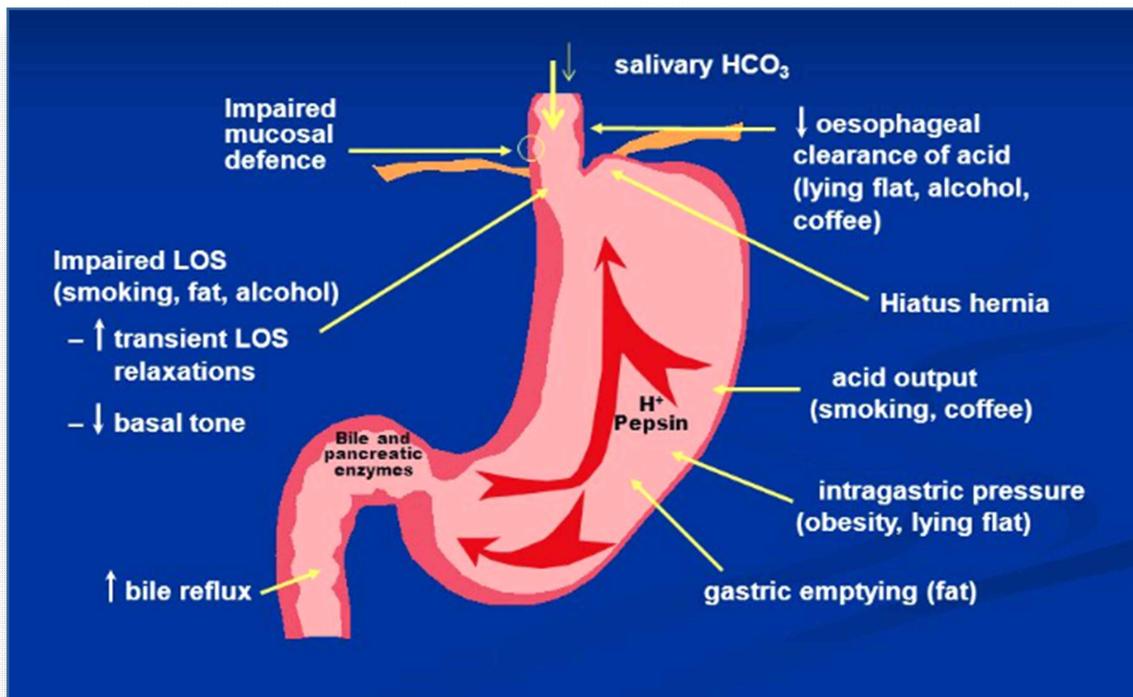
역류 현상이 발생하는 데에는 다른 많은 원인이 작용하고 있다. 가장 중요한 원인 중 하나는 LES의 기능 손상이다. 대부분의 역류는 LES이 이완되어 있는 잠깐동안 일어난다. LES은 정상적으로는 닫혀 있어 위에서 식도로의 역류가 발생하지 않고, LES이 이완되는 경우에는 식도에서 위로 수축운동이 일어나서 식도에 있는 내용물이 위로 이동한다. 하지만 위로 내용물을 이동시키는 운동이 없는 비정상적인 경우에 LES이 이완되면 역으로 위에서 식도로 위산이 포함된 위내용물이 이동하게 된다. 아울러 횡경막의 근육층도 하부식도에 중요한 역할을 하여 역류가 발생하지 못하도록 돋고 있다.

다른 원인 중 하나는 위의 과도한 팽창이다. 위가 과도하게 팽창하여 위의 압력이 올라가 있는 경우에는 위 내용물이 식도로 더 잘 역류하게 된다. 위의 압력은 대부분 식후에 올라가게 되며 과식 등은 위의 팽창과 연관되어 GERD를 더 잘 유발하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 역류 현상이 발생하여도 상당부분은 침에 의해 중화되거나 식도에서 다시 위로 배출하는 운동이 일어난다. 이러한 자연적인 방어기전이 떨어져 있는 것도 GERD의 중요한 원인이다.

▣ 병태생리(Pathophysiology)

GERD는 복잡한 다인성(multifactorial) 질환으로서 위식도역류 현상의 과도한 발생, 역류물에 대한 식도의 청소능 저하, 역류된 위액의 산성도 증가, 식도나 식도 상부점막의 역류물에 대한 증가된 민감도 등에 의해 좌우된다.

LES의 기능 장애는 주로 일과성하부식도괄약근이완(transient LES relaxation, TLESR)과 낮은 LES 압(LES pressure, LESP)에 의해 발생하고, 식도열공 탈장(hiatal hernia), 식도배출장애, 복압증가, 내장 과민성, 점막 방어 인자 손상, 중추 감작(central sensitization), 정신적 요소 등이 있다. 특히 최근 대두되는 기전 중 하나는 acid pocket(산주머니)이다.



Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease

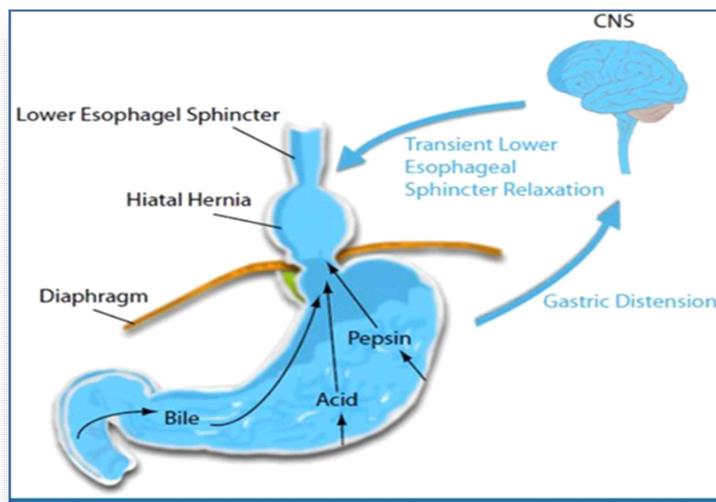
■ LES의 기능 장애

LES의 기능 장애에 의한 낮은 LES pressure(압력)과 일시적 LES 이완, 해부학적 기전 중 대표적인 식도 열공 탈장(hiatal hernia), 식도배출장애, 복압증가, 내장과민성, 점막 방어인자 손상, 중추 감작(central sensitization), 정신적 요소 등은 잘 알려진 위식도 역류 질환의 병태생리학적 기전이다.

1. 일과성하부식도괄약근 이완(Transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)

TLESR은 정상인과 대부분의 GERD 환자에서 위식도 역류를 유발하는 주요 기전으로 알려져 있다. TLESR은 연하(삼킴)와 관계없이 일어나는 LES의 지속적인 이완으로서 식사, 공기 주입 등에 의한 팽창으로 위의 근위부가 신전(extension)되면 기계적 수용체가 활성화되면서 구심성 미주신경을 통해 뇌간의 고립로핵(nucleus tractus solitarius)으로 자극이 전달되고, 중추의 패턴 생성기(pattern generator)와 원심성 미주신경을 통해서 LES의 근육총신경얼기의 억제성 신경세포가 활성화되어 이완이 일어난다. TLESR은 자연적으로 발생하는 LES과 횡격막각의 동시성 이완으로 그 기간은 10~60초 정도이다.

TLESR의 고전적인 식도내압검사상 정의는 LES의 발생 시작 4초 전에서 2초 후까지 연하가 관찰되지 않으며, 이완 속도가 초당 1mmHg 이상, 10초 이내에 완전 이완이 시작되고 잔여압력(nadir pressure)이 2mmHg 이하이어야 한다.



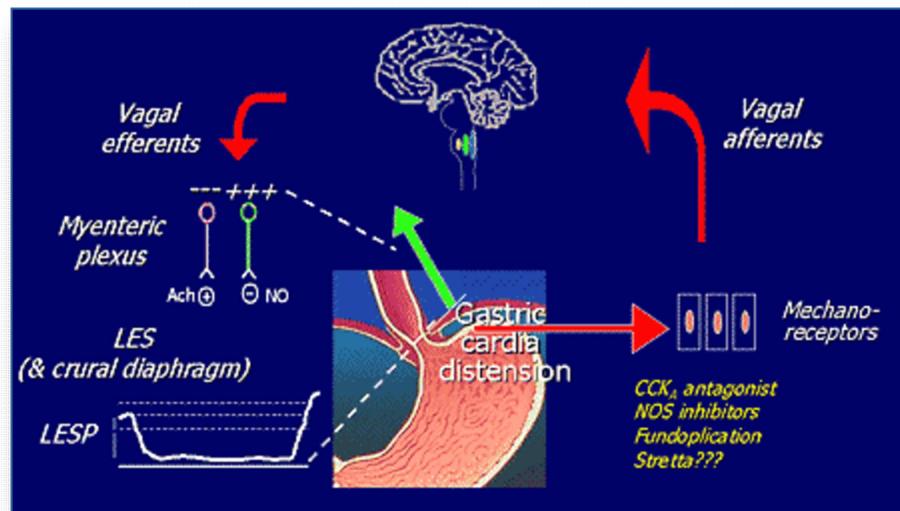
Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation(출처: www.medscape.com)

1) TLESR에 관여하는 요인

LES은 미주신경으로 구성되는 부교감신경과 주로 비장신경(splanchnic nerve)인 교감신경 모두에 자배를 받는다. LES으로부터의 구심성 미주신경(감각신경원)은 후뇌의 고립로핵(nucleus tractus solitarius)으로, 원심성 미주신경(운동신경원)은 미주신경의 등쪽운동핵(dorsal motor nucleus)의 전신경절 섬유에서 LES까지 분포하여 LES 이완을 조절한다.

정상적 LES 이완은 연하로 시작된 인두부 자극에 의한 억제, 식도내강의 팽창으로 초래된 연하없이 발생한 이차성 수축 및 연하나 이차성 수축과 관련 없이 위내강, 특히 위분문부 팽창에 의해 자극된 이완에 의해 발생한다.

감각 시발점이 LES에 대하여 원위부에 있기 때문에 횡격막각과 LES의 동시성 이완의 기간이 연하유발성 이완이나 식도 팽창성 이완에 비하여 길다. 그 외에 앓은 자세 등도 TLESR을 자극하는 것이 관찰되었다. TLESR은 미주신경 매개로 발생하여 미주신경절제술 후에는 발생이 감소한다.



Altering Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations(출처: www.medscape.org)

많은 신경전달물질들과 호르몬들은 LES의 긴장도를 조절한다. Nitric oxide(NO), nitrates, vasoactive intestinal peptide(VIP), nicotine, β -adrenergic agonists, dopamine(D2), cholecystokinin(CCK), secretin, calcitonin gene-related peptide(CGRP), adenosine, prostaglandin E, xanthenes, IL-1 β 등은 하부식도괄약근압(lower esophageal sphincter pressure, LESP)을 하강시키고, muscarinic M₂, M₃ receptor agonists, gastrin, substance P, α -adrenergic agonists, prostaglandin F₂ α , angiotensin II, motilin, galanin, bonbesin은 LESP을 상승시킨다.

Substances Altering The LES pressure

TABLE. Substances altering the LES pressure.

	Increase	Decrease
Hormones	Gastrin	Secretin
	Motilin	Cholecystokinin
	Substance P	G.I.P.
	Vasopressin	V.I.P.
Drugs	Glucagon	Progesterone
	Adrenergic agonist: Norepinephrine	Adrenergic antagonist: Isoproterenol
	Phenylephrine	
	Cholinergic: Bethanechol	Anticholinergic: Atropine
Miscellaneous	Methacholine	
	Betazole	
	Metaclopramide	Theophylline
	Prostaglandin F ₂	Prostaglandin E ₁ , E ₂ , A ₂
	Protein meal	Nicotine
	Gastric alkalinization	Ethanol Fat meal Chocolate Gastric acidification

2) TLESR과 연관된 식도운동의 특징

TLESR의 빈도는 대뇌피질에서 조절되며 깊은 수면 중에는 감소한다. 연하로 유도되는 LES 이완은 억제성 및 자극성 경로가 모두 관여하지만 TLESR에는 오직 억제성 경로만이 영향을 미친다. 식도 단축(Esophageal shortening)은 식도 종주근(longitudinal muscle) 수축에 의해 발생하며 TLESR의 시작 전에 이미 발생하여 지속기간 내내 관찰된다.

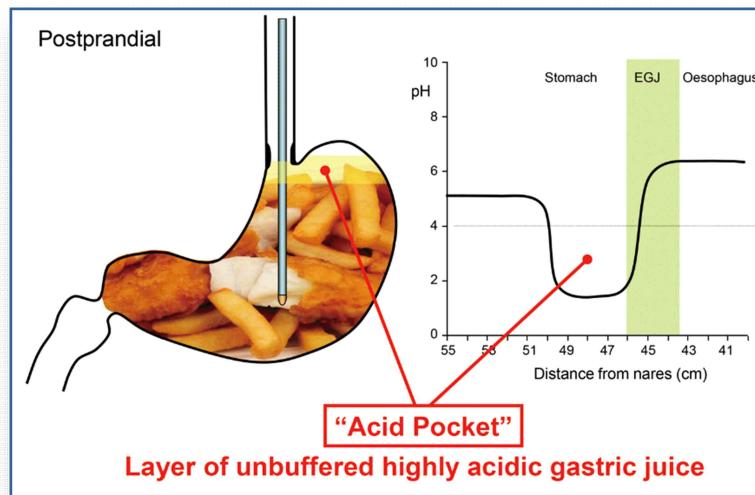
이러한 식도 단축은 연하에 의한 LES 이완에서는 미미한 반면, TLESR에서는 그 단축길이가 커서 강력한 종주근 수축을 추측할 수 있다. 한편, TLESR 동안에는 식도압력의 상승이 일반적으로 관찰되는데, 이는 종축으로의 식도 단축으로 인한 식도 공동강(common cavity) 용적의 감소와 식도 순응도(compliance)의 감소 때문이다.

결국, TLESR은 식도 체부의 수축운동으로 역류된 내용물의 청소와 함께 종결된다. TLESR 후 관찰되는 식도 체부의 수축운동으로 가장 흔한 것은 부분형 이차성 수축이며 일차성 연동운동, 완전형 이차성 수축의 순으로 관찰된다.

2. Acid pocket(산 주머니)의 형성

대부분 역류는 식후(postprandial) TLESR로 인해 발생한다. 식후 음식이 위산을 중화시킬 것이라는 일반적 예측과는 반대로 식사 초기에도 위산 역류는 발생한다. 이는 식후 분비된 위산은 음식물 위에 부유하며 이 위산이 LES가 이완될 때 식도로 역류하는 저장고 역할을 하기 때문이다.

즉, acid pocket은 식후에 분비되는 위산들이 음식물과 섞이지 않고 음식물에 의해 중화되지 않은 상태로 음식물의 상층에 위치하면서 위산층을 형성하게 되는 경우이다. Acid pocket은 식후의 위산 역류로 인해 나타나는 증상들의 중요한 원인이 될 수 있으며, 특히 식도열공 탈장(hiatal hernia)가 있는 경우에는 acid pocket에 의한 역류가 증가하게 된다.



Acid Pocket(출처: Gastroenterology 2001)

위내 pH는 식후 위의 전반적인 pH가 4.7까지 높아지지만, 위식도접합부 직하부에 약 2cm 정도는 pH가 1.6정도로 낮게 유지되는 부위(acid pocket)가 있다. 이는 식후 14분 부터 관찰되기 시작하여 약 90분 정도 지속된다. 식후 위식도접합부 직하부에 pH가 낮은 액체가 모여있기 때문에 TLESR은 산역류를 일으킬 수 있게 된다.

이러한 acid pocket은 정상인과 GERD 환자에서 그 크기와 위치에 약간 차이가 있다. 일반적으로 GERD 환자에서 acid pocket은 길고 보다 위쪽에 자리잡고 있다. 특히, 식도열공 탈장 환자에서 acid pocket은 횡경막보다 위쪽에 위치한다. 따라서 acid pocket이 횡경막보다 아래쪽에 위치한 경우 TLESR의 10%에서 산역류가 일어나지만, acid pocket이 횡경막보다 위쪽에 위치한 경우 TLESR의 80%에서 산역류가 일어난다.

특히, GERD 환자와 건강인을 비교하였을 때 GERD 환자들의 acid pocket 범위가 더 넓고 acid pocket의 근위부 경계가 위식도접합부에 더 가깝다고 보고되었다. 또한, acid pocket과 GERD 발생 증가에는 식도열공 탈장의 존재와 횡격막에 대한 산주머니의 상대적 위치가 중요하게 작용한다. 즉, acid pocket 열공 입구로 확장되어 있거나 횡격막 위로 위치하게 되면 acid pocket는 역류물의 주 원인이 되어 산역류를 5배 이상 증가 시키게 된다.

아울러 식도열공 탈장의 크기가 큰 경우에는 열공낭이 위산의 저장고 역할을 하게 되어 삼킴(연하) 또는 힘주기 하는 동안 식도로 재역류가 일어날 수 있게 한다. 이러한 이유로 식후 LES의 이완이나 식도열공 탈장

이 있는 환자들에서 LESP가 낮을 때 위산역류의 위험도가 증가한다.

3. 기타

GERD의 위험요인으로는 남성, 60세 이상의 고령, 흡연, 음주, 비만, LES 압력을 저하시키는 약제의 복용, 운동, 과식, 고지방식 및 카페인 함유 음료 섭취 등이 있다. 최근 서구화된 식습관으로 비만 인구가 늘어나면서 비만과 GERD에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 2005년에 체질량지수(body mass index, BMI)가 복부비만과 관계가 많다는 보고가 있으며 최근 국내 연구는 BMI보다 복부비만이 역류성 식도염에 더 중요한 위험인자라고 보고하였다.

참고자료

- 국내 식약처 허가사항
위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012
Korean J Gastroenterol, Vol. 70 No. 1, July 2017
The Korean Journal of Medicine: Vol. 88, No. 1, 2015
Korean J Gastroenterol, Vol. 66 No. 2, August 2015
Korean J Gastroenterol, Vol. 64 No. 3, September 2014
Korean J Gastroenterol Vol. 59 No. 3, 205-210
The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research
Vol. 9, No. 1, 11-17, July 2009
Korean J Fam Pract. 2013;3:388-394
대한소화관운동학회지 2006;12:1-7
The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research : 제 5 권 제 2 호
2005
기타 각종 인터넷 자료