

ORIGINAL ARTICLE

근감소증이 미란성 식도염에 미치는 영향

허찬미^{1,*}, 김태준^{1,*}, 이혁¹, 표정의², 민양원¹, 민병훈¹, 이준행¹, 손희정^{1,2}, 백선영³, 김경아³, 류승호⁴, 이풍렬¹, 김재준¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과¹, 건강의학과², 의생명정보센터³, 강북삼성병원 산업의학과⁴

Impact of Sarcopenia on the Risk of Erosive Esophagitis

Chan Mi Heo^{1,*}, Tae Jun Kim^{1,*}, Hyuk Lee¹, Jeung Hui Pyo², Yang Won Min¹, Byung-Hoon Min¹, Jun Haeng Lee¹, Hee Jung Son^{1,2}, Sun-Young Baek³, Kyunga Kim³, Seungho Ryu⁴, Poong-Lyul Rhee¹ and Jae J. Kim¹

Department of Medicine¹, Center for Health Promotion², Statistics and Data Center³, Samsung Medical Center; Department of Occupational and Environmental Medicine, Kangbuk Samsung Hospital⁴, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: An association between obesity and erosive esophagitis has been reported, but the effects of sarcopenia and obesity on erosive esophagitis are unknown. This study examined the relationship between obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and erosive esophagitis in a large population of asymptomatic men and women.

Methods: This study analyzed 32,762 subjects who underwent a comprehensive health check-up, which included upper gastrointestinal endoscopy, from August 2006 to December 2011 by a cross-sectional study. Sarcopenia was defined as a decrease in the appendicular skeletal muscle mass (ASM)/body weight value of two SD or more below the normal means for a younger reference group.

Results: The study was carried out on four groups according to obesity and sarcopenic status: normal, obesity, sarcopenic, and sarcopenic obese group. In a multivariable model, the risk of erosive esophagitis was higher in the obese (adjusted OR [aOR] 1.35, 95% CI 1.22-1.49), sarcopenic (aOR 2.12, 95% CI 1.40-3.19), and sarcopenic obese groups (aOR 1.54, 95% CI 1.27-1.87) than in the normal group. The risk of erosive esophagitis was higher in the sarcopenic and sarcopenic obese groups than the obese group; the ORs were 1.63 (95% CI 1.08-2.47) and 1.22 (95% CI 1.01-1.46), respectively. In dose-response analysis, increasing sarcopenia severity showed a positive and graded relationship with the overall, Los Angeles (LA)-B or higher grade, and LA-C erosive esophagitis.

Conclusions: This study suggests that sarcopenia is strongly and progressively associated with erosive esophagitis. (*Korean J Gastroenterol* 2020;75:132-140)

Key Words: Sarcopenia; Obesity; Esophagitis

서론

위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease)은 1차 진료 환경에서 흔히 접하는 매우 흔한 소화기 질환으로, 전

세계적으로 큰 사회경제적 부담 증가를 초래하고 있다.¹ 위식도 역류 질환의 유병률은 북미 18.1-27.8%, 유럽 8.8-25.9%, 동아시아 2.5-7.8%이며, 꾸준히 증가하고 있다.² 알려진 여러 가지 위험인자 중에서 비만은 미란성 식도염, Barrett식도 및 식

Received August 31, 2018. Revised January 12, 2020. Accepted January 13, 2020.

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이혁, 06351, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Correspondence to: Hyuk Lee, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: leehyuk@skku.edu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4271-7205>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

* The first two authors contributed equally to this work as co-first authors of this paper.

도선암에 이르기까지 역류와 관련된 여러 식도 질환의 주요 원인으로 간주된다.^{3,4} 비만이 위식도 역류 질환의 원인이 되는 정확한 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 여러 연구에서 단순히 비만 자체보다도 내장지방의 증가와 같은 체지방 분포의 변화가 미란성 식도염을 증가시킨다고 보고하였다.^{5,6} 내장지방의 증가는 복압 상승을 일으킬 뿐만 아니라, 지방세포가 여러 비만 연관 인자(cytokine)를 분비함으로써 인슐린 내성 및 염증 상태를 일으킨다.^{7,9} 따라서 비만에 의한 미란성 식도염의 발생은 복압의 상승으로 인한 기계적인 영향과 더불어 내장지방 증가에 의한 여러 대사작용이 상호 복합 작용하여 발생한다고 할 수 있다.

최근 연령 증가에 따른 신체 조성의 변화로 발생하는 근감소증(sarcopenia)이 대두되고 있다. 근감소증은 체중은 변하지 않더라도 체성분의 변화로 인하여 점진적으로 근육량이 감소하고 내장지방이 증가하는 병리학적 상태를 말한다.¹⁰ 최근 연구에서는 근감소증과 근감소성 비만이 심혈관 질환과 관련이 있고 사망률도 증가시킨다고 보고하였다.¹¹⁻¹⁷ 신체 조성 변화와 대사 이상과 연관된다는 점에서 역류성 식도염과 근감소증은 병태 생리학적으로 유사한 배경을 가지는 것으로 보인다. 하지만 근감소증이 역류성 식도염에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 대규모 연구로 수행된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 근감소증과 근감소성 비만이 미란성 식도염의 발생 위험을 증가시키는지에 대하여 연구하고자 하였다. 또한, 근감소증(근감소성 및 근감소성 비만)이 있는 경우 근감소증이 없는 일반 비만에 비하여 미란성 식도염 위험도가 더 증가하는지 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 후향적, 단면적 연구(cross-sectional study)로써 2006년 8월부터 2011년 12월까지 삼성서울병원 건강증진센터를 방문한 수진자 중 건강검진 목적으로 상부위장관 내시경 검사를 받은 남녀를 대상으로 하였다. 본 연구의 목적인 비만과 근감소증 상태와 미란성 식도염과의 관련성을 확인하기 위하여 허리둘레, 체중, 사지 근육량(appendicular skeletal muscle mass, ASM)과 같은 인체 계측을 측정할 수진자만을 포함시켰다(37,815명). 위암(124명), 식도암(25명), 다른 암 진단 병력(772명), 바렛식도(37명), 위장 수술(322명) 중 하나라도 포함된 수진자는 제외하였다. 또한 불완전한 내시경 기록(649명), 음주(1,164명), 흡연(1,487명), 운동(1,083명), 지질 수치(327명), 공복 혈당(1명), 수축기 혈압(7명)과 같이 중요한 자료가 누락된 수진자는 제외시켰다. 최종적으로 건강검진으로 상부위장관 내시경을 받은 수진자 중에서 인체 계측 자료

가 있는 32,762명이 연구 대상으로 선정되었다(Supplementary Fig. 1). 이 연구는 삼성서울병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며(IRB No. 2017-06-071) 헬싱키 선언 및 한국 현행 법규에 따라 수행되었다.

2. 자료 수집

건강증진센터 건강검진 항목에는 인체 계측 측정, 내시경 검사, 혈청 생화학 검사, 흡연, 음주, 신체활동, 개인 병력 및 가족력이 포함되었다.¹⁸ 흡연은 비흡연자, 과거흡연자, 현재흡연자로 분류하였고, 음주량은 ≤ 10 g/day, >10 g/day로 분류하였다. 규칙적인 운동은 중등도 이상의 강도로 주 3회 이상 운동한 경우로 정의하였다. 체중/키는 가벼운 옷과 맨발 상태로 측정하였고, 각각 0.1 kg과 0.1 cm에 가장 가까운 값으로 결정되었다. 체질량지수(BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱(kg/m^2)으로 나누어 계산하였고, 허리둘레는 갈비뼈 가장 아래 위치와 골반의 가장 높은 위치(장골능)의 중간 부위를 줄자로 측정하였다. 혈압은 5분 이상의 휴식을 취한 후 자동 혈압계(Dinamap PRO 100; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)를 사용하여 측정하였다.

3. 비만 및 근감소증의 정의

ASM 측정을 위하여 생체전기저항분석(bioelectrical impedance analysis, BIA) 방법을 사용하였다. BIA는 다양한 신체 부위 조직의 생물학적 특성에 따른 전기 전도성의 차이를 이용하여 신체 구성을 예측하는 방법으로 본 연구에서는 Inbody 720 (Biospace, Seoul, Korea)을 사용하였다.¹⁹ ASM은 양측 상하지의 근육량을 합하여 계산하였고, 근육 감소의 척도인 골격근 질량지수(skeletal muscle mass index [%])는 $\text{ASM} (\text{kg})/\text{체중}(\text{kg}) \times 100$ 으로 계산하였다.²⁰ 근감소증의 정의는 골격근 질량지수가 건강한 젊은 성인에서 측정된 성별 값보다 2표준편차 이상으로 낮은(-2 SD) 경우로 정의하였다(한국인 기준: 남성 <29.1 , 여성 <23.0).²¹

비만은 대한비만학회 기준에 따라 복부 비만(허리둘레: 남성 ≥ 90 cm, 여성 >85 cm)으로 정의하였다.²² 최종적으로 비만과 근감소증 상태에 따라 정상군, 근감소증군, 일반 비만군, 근감소성 비만군 이렇게 네 그룹으로 분류되었다.

4. 상부위장관 내시경 검사

34명의 숙련된 소화기내과 전문의들이 위 내시경(Olympus GIF-Q260; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan) 검사를 시행하였다. 상부위장관 내시경 검사에서 점막 결손이 있는 경우 미란성 식도염으로 정의하였고, Los Angeles (LA) 분류를 이용하여 미란성 식도염의 중증도를 평가하였다.²³

5. 통계분석

연속 변수는 평균±표준편차로 언급하였으며 범주형 변수는 백분율로 표시하였다. 그룹 간의 연속 변수 비교에는 일원 변량분석(one way-ANOVA)을 사용하였으며, 범주형 변수 비교에는 카이제곱 검정을 사용하였다. 로지스틱 회귀모델(logistic regression models)을 이용하여 정상군을 참조군으로 일반 비만군, 근감소증군, 근감소성 비만군의 미란성 식도염 발생 위험에 대한 교차비(OR)와 95% 신뢰 구간(CI)을 추정하였다. 또한 근감소증이 비만보다 미란성 식도염 발생의 위험이 더 큰지 알아보고자 일반 비만군을 참조군으로 근감소증군과 근감소성 비만군의 교차비(OR)를 추정하였다. 미란성 식도염에 영향을 미치는 교란 변수를 보정하기 위하여 세 가지 모델을 사용하였다. 모델1은 연령과 성별, 모델2는 흡연(과거/현재흡연자), 음주량(≤ 10 g/day, >10 g/day), 규칙적인 운동(예/아니오)에 대하여 보정하였다. 모델3은 모델2 보정인자에 추가로 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 천식, 항고혈압제, 혈

당강하제, 이상지질혈증 치료제, 아스피린 및 진정제 투약과 같은 동반 질환 및 약물 사용에 대하여 보정하였다. 여기에 추가로 모델4는 수축기 혈압, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 공복 혈당과 같은 대사 변수에 대하여 보정하였다. 마지막으로 모델5는 식도 열공 탈장 상태를 추가하여 보정하였다.

근감소증 정도가 미란성 식도염에 미치는 영향을 알아보기 위하여 추가적으로 두 가지 유형의 용량-반응분석(dose-response analysis)을 실시하였다. 첫 번째로, 근육 감소 정도에 따라 class I 근감소증/class II 근감소증으로 나누어 다변량 분석을 시행하여 보정된 교차비(adjusted OR)와 95% 신뢰 구간(CI)을 추정하였다. Class I 근감소증은 건강한 젊은 성인에서 측정된 체중 보정 골격근 질량지수(weight-adjusted skeletal muscle mass index)를 참조값으로 하였을 때, 이 값이 1표준편차 이하에서 2표준편차 이하(-1 SD to -2 SD) 사이인 경우로 분류하였다. 이 값이 2표준편차 이하(-2 SD)인

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants according to the Obesity and Sarcopenia Status

	Normal (n=22,810)	Obese (n=8,533)	Sarcopenic (n=311)	Sarcopenic obese (n=1,108)	p-value
Age (years)	49.6±8.3	51.1±6.8	54.9±7.8	53.0±7.7	<0.001
Male	49.7	70.5	73.0	81.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.5±2.2	26.5±2.2	25.4±2.0	29.6±3.1	<0.001
Waist circumference (cm)	78.9±6.5	92.9±4.6	84.2±4.2	98.9±7.4	<0.001
ASM (kg)	19.2±4.1	22.9±4.4	17.1±3.4	21.9±4.4	<0.001
ASM/weight	31±3	30±3	27±3	27±3	<0.001
ASM/BMI (m ²)	1.41±0.57	1.13±0.32	0.82±0.19	0.77±0.16	<0.001
Body fat percentage	24.4±6.1	28.3±5.8	33.6±5.2	35.7±5.2	<0.001
Current smoking	19.7	27.5	18.5	29.0	<0.001
Modest alcohol intake	12.7	21.6	14.6	24.1	<0.001
Regular exercise	29.9	25.6	26.9	22.7	<0.001
SBP (mmHg)	116 (106-127)	123 (113-134)	126 (113-137)	127 (117-139)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	89 (65-128)	117 (85-162)	115 (84-160)	134 (99-191)	<0.001
HDL-C (mg/dL)	55 (46-66)	50 (44-61)	47 (41-56)	46 (39-55)	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	90 (84-97)	94 (88-103)	94 (87-104)	97 (90-109)	<0.001
hsCRP (mg/dL)	0.04 (0.03-0.08)	0.07 (0.04-0.15)	0.08 (0.04-0.16)	0.12 (0.06-0.24)	<0.001
Antihypertensive medication	13.2	26.4	32.7	42.5	<0.001
Hypoglycemic medication	5.0	8.8	5.7	13.1	<0.001
Dyslipidemia medication	9.4	16.0	24.6	21.2	<0.001
Cardiovascular disease	1.4	2.2	2.8	3.9	<0.001
Cerebrovascular disease	0.7	1.0	0.5	1.8	<0.001
Asthma	3.1	3.6	6.9	4.0	0.024
Aspirin use	10.0	14.6	18.5	17.5	<0.001
Sedatives use	2.2	2.1	2.8	3.0	0.25

Values are presented as mean±standard deviation, percentages, or median (interquartile range).

BMI, body mass index; ASM, appendicular skeletal muscle mass; SBP, systolic blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein.

경우는 class II 근감소증으로 분류하였다. 미란성 식도염 발생 위험의 선형 추세(linear trend)를 평가하기 위하여 class I/II 근감소증을 연속 변수로 사용하여 회귀모델로 통계적 유의성을 검증하였다. 두 번째로, 로지스틱 회귀모델을 이용하여 ASM/weight이 1% 감소할 때의 체중 보정 골격근 질량지수를 연속 변수로 사용하여 교차비(OR)와 95% 신뢰 구간(CI)을 추정하였다.

비만과 근감소증 상태와 미란성 식도염의 위험인자 간의 상호작용을 확인하기 위하여 연령(60세 이상/이하), 성별(여성/남성), 흡연(비흡연자/현재흡연자), 음주량(≤ 10 g/day, >10 g/day), 규칙적인 운동 여부에 따라 하위 집단 분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 하위 집단 간의 상호작용은 우도비(likelihood ratio)테스트를 이용하여 상호증진작용항(multiplicative interaction terms)의 유무로 모델들을 비교하였다. 통계 프로그램은 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하였고, 통계적 유의 수준은 p-value <0.05 로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특성

연구 대상자는 총 32,762명(평균 연령 50.1 ± 8.6 세)으로 미란성 식도염의 유병률은 7.6% (2,493명)였다. LA 분류에 따르면 LA-A의 경우 6.3% (2,063명), LA-B의 경우 1.2% (408명), LA-C의 경우 0.07% (22명)이고, 무증상 수신자를 대상으로 한 이번 연구에서 LA-D에 해당하는 대상자는 없었다. 연구 대상자 특성을 비만과 근감소 상태(정상, 일반 비만, 근감소증, 근감소성 비만)에 따라 분류하였을 때 유의한 차이가 관찰되었다(Table 1). 근육 감소가 있는 대상자(근감소증, 근감소성 비만군)가 근육 감소가 없는 대상자(정상군, 일반 비만군)에 비하여 고령, 남성, 규칙적으로 운동을 하지 않는 경우가 많았고, 수축기 혈압, 중성지방, 공복 혈당, high-sensitivity CRP 값이 높은 반면, ASM/체중, ASM/BMI 및 HDL-C 값은 낮았다. 또한 현재흡연자와 음주자(>10 g/day)의 비율이 높았고 항고혈압제, 혈당강하제, 이상지질혈증 치료제 및 아스피린을 투약하거나 심혈관 질환과 천식 비율이 높았다. 비만

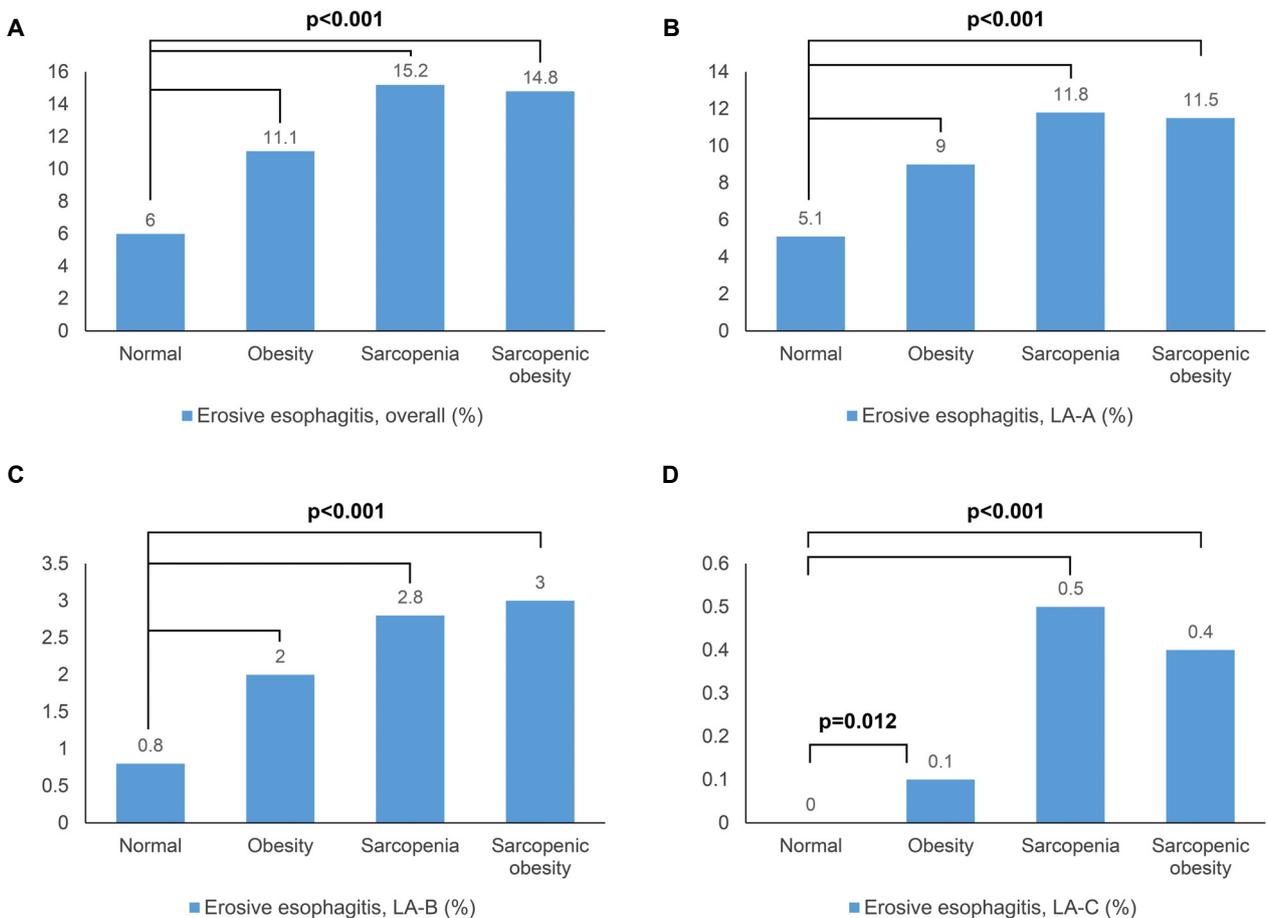


Fig. 1. (A-D) Prevalence of erosive esophagitis by the Los Angeles (LA) classification according to the sarcopenia and obesity status.

인 대상자(일반 비만군 및 근감소성 비만군)는 비만이 아닌 대상자(정상군 및 근감소증군)보다 현재흡연자, 음주자(≤10 g/day) 비율이 높았으며, BMI와 허리둘레 값이 높았다.

2. 비만 및 근감소증 상태에 따른 미란성 식도염의 발생 위험성

총 32,762명의 연구 대상자를 네 군으로 나누어 미란성 식도염의 유병률을 살펴보면, 정상군 6.0%, 일반 비만군 11.1%, 근감소증군 15.2%, 근감소성 비만군 14.8%로 나타났다(Fig. 1). 근감소증군과 근감소성 비만군은 미란성 식도염의 유병률뿐만 아니라 LA 분류로 나누었을 때 각 분류별 유병률도 높았다(p<0.001).

Table 2는 비만과 근감소 상태에 따른 미란성 식도염의 발생 위험을 정상군과 비교하여 보여준다. 다변량 모형(multivariable model)으로 분석하여 보정 교차비(adjusted OR)를 구한 결과, 일반 비만군 1.35 (95% CI 1.22-1.49), 근감소증군 2.12 (95% CI 1.40-3.19), 근감소성 비만군 1.54 (95% CI 1.27-1.87)가 정상군에 비하여 미란성 식도염 발생 위험이 높게 나타났다. 이러한 연관성은 미란성 식도염의 위험인자와 교란 변수를 보정한 후에도 그 정도는 약화되었으나 경향성은 유지되었다.

Table 3은 근감소증군과 근감소성 비만군의 미란성 식도

염 발생 위험성을 일반 비만군과 비교하여 보여준다. 근감소증군의 교차비(OR)는 1.63 (95% CI 1.08-2.47), 근감소성 비만군의 교차비(OR)는 1.22 (95% CI 1.01-1.46)로 일반 비만군에 비하여 미란성 식도염 발생 위험성이 높았다. 이는 위험인자와 교란 변수를 보정한 후에도 지속되었다. 추가로 시행한 다변량 분석에서 성별(OR 3.26, 95% CI 2.79-3.80), 현재흡연자(OR 1.75, 95% CI 1.54-1.99), 음주량(>10 g/day) (OR 1.20, 95% CI 1.08-1.33), 수축기 혈압(OR 1.003, 95% CI 1.000-1.006), 중성지방(OR 1.001, 95% CI 1.001-1.002) 및 식도 열공 탈장(OR 6.38, 95% CI 5.47-7.45)은 미란성 식도염 발생의 독립적인 위험인자였다.

3. 근감소증 상태에 따른 미란성 식도염의 발생 위험성

Table 4는 근감소증과 미란성 식도염 사이의 용량-반응관계를 보여준다. 성별, 허리둘레, 흡연 상태, 음주량, 운동, 동반 질환/관련 약물, 아스피린, 진정제 사용, 수축기 혈압, 중성지방, HDL-콜레스테롤, 공복 혈당 및 식도 열공 탈장 유무에 대하여 보정한 후에 정상군과 비교 시, class I 근감소증은 1.11 (95% CI 1.01-1.24), class II 근감소증은 1.35 (95% CI 1.12-1.63)로 미란성 식도염 발생 위험이 높게 나타났다. 용량-반응분석에서 감소된 근육량의 정도는 미란성 식도염의 발생

Table 2. Risk of Erosive Esophagitis according to Sarcopenia and Obesity Status

Subgroup	Normal OR	Obese OR (95% CI)	Sarcopenic OR (95% CI)	Sarcopenic obese OR (95% CI)	p-value
Crude model	1.00 (reference)	1.95 (1.79-2.12)	2.80 (1.92-4.09)	2.72 (2.29-3.24)	<0.001
Model 1 ^a	1.00 (reference)	1.53 (1.40-1.67)	2.23 (1.51-3.29)	1.93 (1.61-2.30)	<0.001
Model 2 ^b	1.00 (reference)	1.46 (1.33-1.59)	2.33 (1.57-3.46)	1.82 (1.51-2.18)	<0.001
Model 3 ^c	1.00 (reference)	1.44 (1.31-1.57)	2.28 (1.54-3.39)	1.75 (1.45-2.11)	<0.001
Model 4 ^d	1.00 (reference)	1.36 (1.23-1.49)	2.17 (1.45-3.24)	1.63 (1.35-1.97)	<0.001
Model 5 ^e	1.00 (reference)	1.35 (1.22-1.49)	2.12 (1.40-3.19)	1.54 (1.27-1.87)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein.

^aAdjusted for age and sex; ^bAdjusted for age, sex, smoking status, alcohol intake, and regular exercise; ^cAdjusted for co-morbidities and/or medication use, aspirin use, and sedatives use in addition to the factors included in model 2; ^dAdjusted for systolic blood pressure, triglycerides, HDL-cholesterol, and fasting glucose in addition to the factors included in model 3; ^eAdjusted for the status of hiatal hernia in addition to the factors included in model 4.

Table 3. The Risk of Erosive Esophagitis for Sarcopenic and Sarcopenic Obese Group Compared to the Obese Group

	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Obese	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Sarcopenic	1.46 (0.99-2.15)	0.05	1.63 (1.09-2.45)	0.02	1.63 (1.08-2.47)	0.02
Sarcopenic obese	1.26 (1.05-1.51)	0.01	1.25 (1.04-1.52)	0.02	1.22 (1.01-1.46)	0.04

OR, odds ratio; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein.

^aAdjusted for age and sex; ^bAdjusted for age, sex, smoking status, alcohol intake, regular exercise, co-morbidities and/or medication use, aspirin use, sedatives use, systolic blood pressure, triglycerides, HDL-cholesterol, and fasting glucose; ^cAdjusted for the status of hiatal hernia in addition to the factors included in model 2.

및 중증도와 관련되어 근감소 정도가 심할수록 LA-B 이상 또는 LA-C 미란성 식도염 소견을 보였다. 또한 ASM/weight이 1% 감소할 때의 체중 보정 골격근 질량지수를 연속 변수로 사용하여 보정된 교차비(adjusted OR)를 구하였을 때 전반적인 미란성 식도염 발생 위험도의 경우는 1.03 (95% CI 1.01-1.05) 이었고, LA-B, LA-C는 각각 1.06 (95% CI 1.00-1.11), 1.32 (95% CI 1.07-1.52)였다.

4. 비만 및 근감소증 상태에 따른 미란성 식도염 위험성의 하위 집단 분석

미란성 식도염의 발생에 비만과 근감소증이 미치는 영향에 대한 일관성 있는 평가를 위하여, 미란성 식도염의 위험인자들에 대하여 하위 집단 분석을 시행하였다(Table 5). 비만 및 근감소증 상태와 미란성 식도염의 위험인자 간의 상호작용을 확인하기 위하여 연령(60세 미만/이상), 성별(여성/남성), 흡연

Table 4. Risk of Erosive Esophagitis by LA Classification according to the Sarcopenia Status

	Multivariable-adjusted OR (95% CI)		
	≥LA-A	≥LA-B	≥LA-C
Cut-off values for sarcopenia			
Normal	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Class I sarcopenia ^a	1.12 (1.01-1.24)	1.28 (1.02-1.61)	2.41 (0.91-6.43)
Class II sarcopenia ^b	1.35 (1.12-1.63)	1.54 (1.05-2.28)	4.21 (1.06-16.76)
p for trend	0.004	0.034	0.048
Per 1% decrease in ASM/weight	1.03 (1.01-1.05)	1.06 (1.00-1.11)	1.32 (1.07-1.52)
Central obesity			
No	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	1.35 (1.23-1.48)	1.57 (1.28-1.93)	2.37 (0.94-5.96)
p-value	<0.001	<0.001	0.068

Values are presented as median (range). A multivariable model was adjusted for age, sex, waist circumference, smoking status, alcohol intake, regular exercise, co-morbidities and/or medication use, aspirin use, sedatives use, systolic blood pressure, triglycerides, HDL-cholesterol, fasting glucose, and the status of hiatal hernia.

LA, Los Angeles; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ASM, appendicular skeletal muscle mass; HDL, high-density lipoprotein.

^aParticipants with class I sarcopenia were those with weight-adjusted skeletal muscle mass index between one and two standard deviations below the sex-specific values measured in young, healthy adults; ^bParticipants with class II sarcopenia were those with weight-adjusted skeletal muscle mass index more than two standard deviations below the sex-specific values measured in young, healthy adults.

Table 5. Risk of Erosive Esophagitis by Sarcopenia and Obesity Status in Clinically-relevant Subgroups

Subgroup	Normal	Obese	Sarcopenic	Sarcopenic obese	p for interaction
Age (years)					
<60 (n=27,957)	Reference	1.52 (1.33-1.82)	2.77 (1.80-4.27)	1.91 (1.46-2.55)	0.25
≥60 (n=4,805)	Reference	1.33 (1.14-1.72)	2.03 (1.10-4.55)	1.48 (1.17-2.16)	
Sex					
Women (n=14,373)	Reference	1.45 (1.10-1.91)	1.73 (1.18-6.52)	2.45 (1.27-4.74)	0.69
Men (n=18,389)	Reference	1.46 (1.32-1.60)	2.32 (1.54-3.51)	1.74 (1.44-2.11)	
Current smoking					
No (n=25,584)	Reference	1.43 (1.27-1.61)	2.11 (1.32-3.38)	1.94 (1.54-2.44)	0.5
Yes (n=7,178)	Reference	1.51 (1.31-1.74)	2.65 (1.28-5.51)	1.56 (1.15-2.12)	
Alcohol intake					
Mild (n=27,736)	Reference	1.47 (1.31-1.63)	2.20 (1.41-3.44)	1.83 (1.47-2.28)	0.96
Modest (n=5,026)	Reference	1.46 (1.23-1.74)	2.61 (1.10-6.16)	1.70 (1.21-2.39)	
Regular exercise					
No (n=23,395)	Reference	1.47 (1.32-1.64)	2.84 (1.84-4.38)	1.96 (1.60-2.41)	0.06
Yes (n=9,367)	Reference	1.44 (1.21-1.71)	2.14 (1.21-4.72)	1.44 (1.13-1.92)	

Values are presented as median (range). Estimated from logistic regression models adjusted for age, sex, smoking status, alcohol intake, regular exercise, and metabolic variables.

(비흡연자/현재흡연자), 음주(≤ 10 g/day, >10 g/day), 규칙적인 운동 여부에 따라 나누어 각각 분석하였을 때도 이러한 위험인자와 상관 없이 비만과 근육 감소 상태는 미란성 식도염의 위험성을 높이는 것으로 일관되게 나타났다.

고 찰

상부위장관 내시경을 시행한 무증상 남녀를 대상으로 한 이번 대규모 단면적 연구를 통하여 근감소증이 미란성 식도염의 위험인자임을 확인할 수 있었다. 근감소증과 근감소성 비만의 경우 일반 비만(복부 비만)에 비하여 미란성 식도염의 위험도가 더 증가하였으며, 근감소증에서 그 위험도가 더 큰 것으로 나타났다. 또한 근감소증 정도는 역류성 식도염의 중증도와 연관되어 근육량 감소가 심할수록 역류성 식도염의 위험도도 증가하였다. 이러한 연구 결과는 잠재적 교란 변수와 위험 요인을 보정한 후에도 일관성 있게 나타났다. 따라서 본 연구 결과에 의하면 복부 비만의 유무와 상관없이 근감소증이 미란성 식도염의 발생을 증가시키며, 근감소증이 복부 비만보다 더 중요한 미란성 식도염의 위험인자라고 할 수 있겠다.

본 연구는 비만과 근감소증과 미란성 식도염과의 연관성을 본 첫 번째 대규모 연구로서, 미란성 식도염에 영향을 미치는 교란 변수들을 보정함으로써 bias는 줄일 수 있었다는 장점이 있다. 또한 표준화된 인체 측정 방법을 사용하였으며 생활습관 요소에 관한 역학 조사표 작성, 다양한 생화학 검사를 포함시켰다.

그동안 근감소증은 노화가 건강에 미치는 영향의 중요한 개념으로 이해되었다. 근감소증은 노화의 생리적 현상일 뿐만 아니라 여러 질병을 일으키는데, 이미 몇몇 연구에서 근감소증이 심장혈관 질환, 대사 증후군, 이환율이나 사망률을 증가시킨다고 보고하였다.¹¹⁻¹⁷ 결국 근감소증은 노인 인구에서 흔히 발생하여 여러 가지 기능 제한과 장애를 일으켜 삶의 질을 낮춘다.^{24,25}

역류성 식도염과 비만, 특히 복부 비만과의 연관성에 대하여 여러 연구를 통하여 증명되었다.²⁶⁻²⁹ 복부 비만과 역류성 식도염과의 연관성에 대한 정확한 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 여러 가지 메커니즘으로 설명된다. 허리둘레, 허리-엉덩이둘레비, 내장지방 축적 정도로 측정되는 복부 비만은 일반 비만에 비하여 역류성 식도염의 더 중요한 위험인자로 작용하는데,³⁰ 이는 복부에 축적된 내장지방에 의하여 복압이 증가하는 기계적 효과 때문일 수 있다.^{8,31} 결국 골격근의 쇠퇴, 체지방, 특히 복부 내장지방의 증가는 역류성 식도염과 연관되고, 이는 근감소증이 있는 사람에게서도 나타나는 특징이다.^{14,32-34} 본 연구에서도 근감소증이 있는 대상자는 근감소증이 없는 대상자보다 체지방률이 높았다. 증가된 체지방, 특

히 복부 비만은 근감소증에서도 기계적 효과를 통하여 역류성 식도염을 일으킬 수 있다. 또한, 골격근은 인슐린 매개 포도당 대사를 위한 주요 조직으로, 근감소증 환자에서 골격근 수의 감소는 인슐린 매개성 포도당 대사를 감소시켜 인슐린 저항성을 일으킬 수 있다.^{35,36} 국민 건강 및 영양 조사 Ⅲ의 데이터를 이용한 최근 연구에서도 근감소증이 비만 관련 인슐린 저항성 및 당뇨병을 악화시켰다.³⁷ 또한 근감소증에서 골격근 감소와 내장지방의 증가는 고혈압, 중성지방 증가, 고혈당증 및 기타 여러 가지 대사 증후군 인자와 관련이 있었다.^{14,35,36} 이미 여러 연구에서 대사 증후군과 역류성 식도염의 상관관계를 증명하였는데,^{38,39} 본 연구에서도 수축기 혈압, 공복 혈당, 중성지방과 같은 대사인자들이 미란성 식도염의 독립적인 위험인자로 확인되었다. 근감소증이 있는 경우 수축기 혈압, 공복 혈당, 중성지방 수치가 근감소증이 없는 사람들보다 높았다.

근감소증에 의한 만성 염증은 역류성 식도염의 또 다른 잠재적 기전이다. 최근에는 역류성 식도염의 발병 기전을 cytokine 매개를 통한 식도 염증과 관련된 것으로 보고 있다.⁴⁰ 근감소증의 원인인자로 노화에 인한 만성적 염증 상태가 대두되고 있는데,⁴¹ 여러 단면적 연구와 횡단 연구에서 이미 염증과 근감소증의 연관성을 증명하였다.⁴¹ 근육 내 축적된 지방이 염증성 사이토카인(interleukin-6, tumor necrosis factor- α 등)을 분비함으로써 근육량을 감소시키고 근감소증을 일으킨다. 그러나 근감소증에서의 인슐린 저항성, 염증 및 대사 증후군의 기전과 역류성 식도염과의 역할을 이해하기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단면적 연구이므로 인과관계를 결정하는 것이 어렵다는 점이다. 둘째, BIA가 골격근 질량지수를 평가할 때 편리하고 안전한 방법이지만 표준 방법은 아니라는 점이다. 표준 방법은 이중에너지 X선 흡광도 측정(dual-energy X-ray absorptiometry), 컴퓨터단층촬영 및 자기공명으로 측정하는 것이다. 하지만 이미 여러 연구에서 흡광도 측정법이나 자기공명과 비교하여 BIA가 골격근 질량지수의 추정치를 정확히 제공한다고 증명하였다.^{19,20,42,43} BIA의 또 다른 한계점으로는 근육을 기능적인 방식으로 평가할 수 없다는 제한이 있다. 셋째, 내시경으로 미란성 식도염 진단 후 관찰자 간 일치율(inter-observer variation)에 대한 평가는 이루어지지 않았다. 그러나 숙련된 소화기내과 전문의가 내시경 검사를 시행하여 미란성 식도염을 정확하게 정의하고 동일한 분류 체계를 사용하였다. 마지막으로, 본 연구는 건강 검진을 받은 건강한 수진자들을 대상으로 하였기 때문에 본 연구 결과를 전 인구 집단으로 일반화하는 것은 한계가 있을 수 있다.

결론적으로, 이번 연구 결과를 통하여 복부 비만 여부와 상관없이 근감소증이 미란성 식도염의 발생 위험을 증가시킨다

는 것을 확인하였다. 더 나아가 복부 비만이 없는 근감소증과 근감소성 비만인의 경우 근감소증을 동반하지 않는 일반 비만인보다 미란성 식도염의 발생이 더 증가한다는 것이다. 미란성 식도염의 발생 위험은 대사 위험인자에 의하여 매개된 것으로 보이며, 근감소증과 미란성 식도염 사이의 인과관계를 밝히기 위해서는 앞으로 추가적인 연구가 더 필요하겠다.

요 약

목적: 비만은 미란성 식도염(erosive esophagitis) 발생의 위험인자로 알려져 있으나 근감소증(sarcopenia) 및 비만과 미란성 식도염의 연관성은 아직 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 무증상 남녀에서 일반 비만, 근감소증(sarcopenia), 근감소성 비만(sarcopenic obesity)과 미란성 식도염과의 연관성에 대하여 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법: 본 연구는 단면적 연구(cross-sectional study)로써, 2006년 8월부터 2011년 12월까지 삼성서울병원에서 건강검진으로 상부위장관 내시경을 시행한 32,762명을 대상으로 하였다. 근감소증의 정의는 사지 근육량(ASM)을 체중으로 나누어 골격근 질량지수(skeletal muscle mass index: ASM [kg]/체중[kg]×100)를 구하고, 이 값을 젊은 성인 참조군(reference group)의 표준값의 2표준편차 이하인 경우로 정의하였다.

결과: 비만과 근육 감소 정도에 따라 정상군, 일반 비만군, 근감소증군, 근감소성 비만군 이렇게 네 군으로 나누어 분석하였다. 다변량 모형(multivariable model)으로 분석하여 보정 교차비(adjusted OR)를 구한 결과, 일반 비만군 1.35 (95% CI 1.22-1.49), 근감소증군 2.12 (95% CI 1.40-3.19), 근감소성 비만군 1.54 (95% CI 1.27-1.87)이 정상군에 비하여 미란성 식도염 발생 위험이 높게 나타났다. 근감소증군과 근감소성 비만군의 미란성 식도염 발생 위험을 일반 비만군과 비교하였을 때, 교차비(ORs)는 각각 1.63 (95% CI 1.08-2.47), 1.22 (95% CI 1.01-1.46)로 일반 비만군에 비하여 높았다. 용량-반응분석에서 근육량 감소 정도는 미란성 식도염의 중증 정도와 연관되어 근육량 감소가 심할수록 LA-B 이상 및 LA-C 미란성 식도염 소견을 보였다.

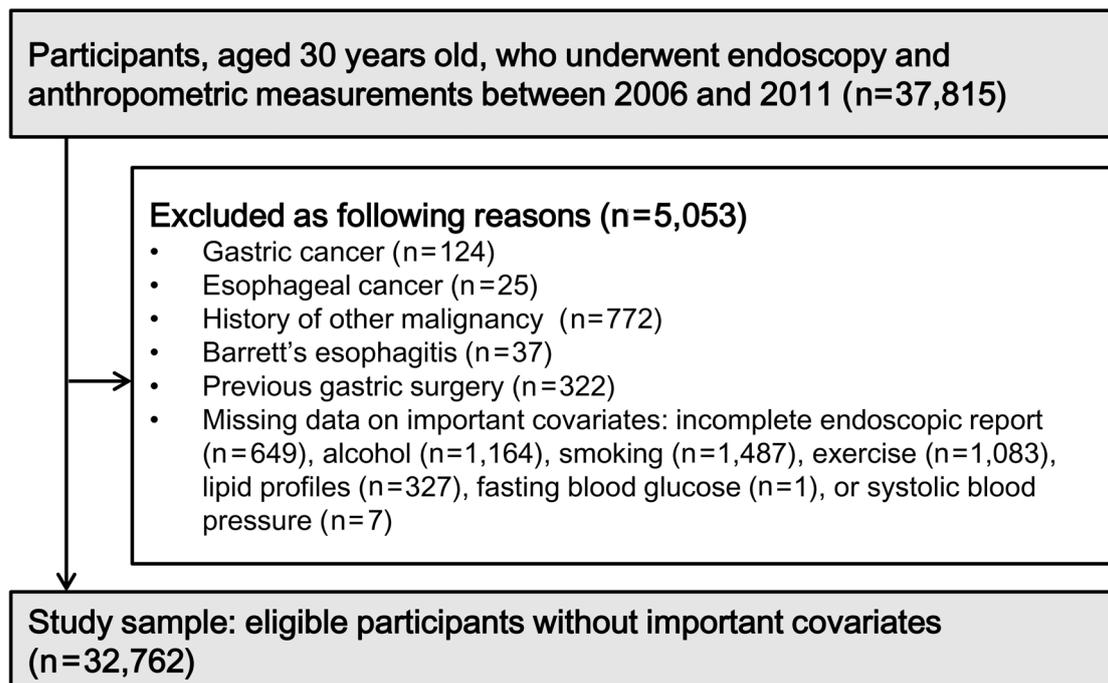
결론: 근감소증은 비만 여부와 상관없이 미란성 식도염의 발생 위험을 증가시키는 위험인자라는 것을 확인하였다.

색인단어: 근감소증, 비만, 식도염

REFERENCES

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-1187.e3.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880.
3. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:340-347.
4. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:609-617.
5. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:403-411.
6. Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut* 2009;58:1583-1589.
7. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Cooper D, Fox M. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:555-563.
8. Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intra-sphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. *Gastroenterology* 2013;145:730-739.
9. Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009;137:1776-1784.
10. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget* 2017;8:20428-20440.
11. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169548.
12. Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One* 2013;8:e60119.
13. Hu YB, Chen Z, Fu RQ. The association between sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2017;66:243-244.
14. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem* 2015;116:1171-1178.
15. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, et al. Sarcopenia is risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:934-936.
16. Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:510-518.
17. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, et al. Sarcopenia impacts on short- and long-term results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2015;261:1173-1183.
18. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, et al. A cohort study on Helicobacter pylori infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2017;52:1201-1210.
19. Rangel Peniche DB, Raya Giorguli G, Alemán-Mateo H. Accuracy of a predictive bioelectrical impedance analysis equation for esti-

- mating appendicular skeletal muscle mass in a non-Caucasian sample of older people. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61:39-43.
20. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:889-896.
 21. Kim YS, Lee Y, Chung YS, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:1107-1113.
 22. Lee SY, Park HS, Kim DJ, et al. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:72-80.
 23. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
 24. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:693-700.
 25. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:623-627.
 26. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2619-2628.
 27. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307-2312.
 28. Murray L, Johnston B, Lane A, et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: the Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol* 2003;32:645-650.
 29. Lee H, Lim Y, Chi S, et al. Relationship between obesity and development of erosive reflux disease: a mediation analysis of the role of cardiometabolic risk factors. *Sci Rep* 2017;7:6375.
 30. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399-1412.e7.
 31. Lee YY, McColl KE. Disruption of the gastroesophageal junction by central obesity and waist belt: role of raised intra-abdominal pressure. *Dis Esophagus* 2015;28:318-325.
 32. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-448.
 33. Myint PK, Welch AA. Healthier ageing. *BMJ* 2012;344:e1214.
 34. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:388-395.
 35. Lee SW, Youm Y, Lee WJ, et al. Appendicular skeletal muscle mass and insulin resistance in an elderly Korean population: the Korean social life, health and aging project-health examination cohort. *Diabetes Metab J* 2015;39:37-45.
 36. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010;33: 1652-1654.
 37. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One* 2010;5:e10805.
 38. Chung SJ, Kim D, Park MJ, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008;57:1360-1365.
 39. Wu P, Ma L, Dai GX, et al. The association of metabolic syndrome with reflux esophagitis: a case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:989-994.
 40. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA* 2016;315:2104-2112.
 41. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15:12-22.
 42. Bosaeus I, Wilcox G, Rothenberg E, Strauss BJ. Skeletal muscle mass in hospitalized elderly patients: comparison of measurements by single-frequency BIA and DXA. *Clin Nutr* 2014;33: 426-431.
 43. Marini E, Buffa R, Saragat B, et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging* 2012;7:585-591.



Supplementary Fig. 1. Study flow.