

특별성 식도이완불능증 치료에서 경구 내시경 근절개술과 복강경 헬러 근절개술의 임상 성적 비교: 전향적, 다기관, 무작위 연구

부선진

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Comparison of Peroral Endoscopic Myotomy and Laparoscopic Heller's Myotomy for Treatment of Idiopathic Achalasia: A Prospective, Multicenter, Randomized Study

Sun-Jin Boo

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Article: Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia (N Engl J Med 2019;381:2219-2229)

요약: 식도이완불능증은 하부식도 팔약근의 불완전한 이완과 식도의 연동 운동 이상을 특징으로 하는 식도의 운동 장애이다. 그동안 이 질환에 대한 치료는 내시경 보툴리눔 독소 주사, 내시경 풍선확장술, 복강경 헬러 근절개술(laparoscopic Heller's myotomy, LHM)이었다.¹ 최근 경구 내시경 근절개술(peroral endoscopic myotomy, POEM)이 식도이완불능증에 대한 치료로 소개된 이후로 여러 연구를 통하여 이 치료법의 높은 효과와 안전성이 밝혀졌지만 대부분이 후향적 연구였다는 한계가 있었다.²⁻⁶ 이에 유럽의 6개 나라에서 8개의 센터가 참여하여 특발성 식도이완불능증 환자들에서 POEM을 LHM 및 Dor 위저부 주름술과 비교한 전향적, 다기관, 무작위, 비열등성 임상시험을 시행하였다.

Eckardt 증상 점수 3점 이상이고, 치료 전 식도내압 검사에서 식도이완불능증에 합당한 소견이며, 수술적 근절개술이나 내시경 풍선확장술이 필요한 18세 이상의 증상 있는 식도이완불능증 환자를 대상으로 하였다. 식도이완불능증에 대한 수술을 포함하여 위나 식도에 수술을 받은 적이 있는 경우, 이차성 식도이완불능증이 진단되거나 연하 곤란의 다른 기질

적 원인이 밝혀진 경우는 제외하였다. 일차 평가 지표는 임상적 성공이었고, 이는 2년째 추적에서 추가적인 치료 없이 Eckardt 증상 점수 3점 미만으로 감소한 경우로 정의하였다. Eckardt 증상 점수는 연하 곤란, 역류, 흉통, 체중 감소의 4 가지 증상에 대하여 각각 0-3점을 할당하여 점수화한 것으로 12점이 최고점이었으며, 점수가 높을수록 심한 증상을 의미하였다. 일차 평가 지표에 대하여 POEM을 LHM 및 Dor 위저부 주름술과 비교하였을 때 비열등하다는 가정을 하고, -12.5퍼센트의 비열등성 마진을 적용하여 분석하였다. 이차 평가 지표로 위장관 삶의 질 지수 및 위식도 역류 증상을 이용하였으며, 이 외에 위산 역류로 인한 병변의 등급을 Los Angeles 분류에 따라 내시경적으로 나누고, 식도내압 검사를 통하여 하부식도 팔약근 압력의 호전된 정도를 측정하여 식도의 기능을 평가하였으며, 24시간 산 역류 검사를 시행하였다. 추가적인 이차 평가 지표로 단순 치료 합병증, 심각한 치료 합병증, 시술 시간, 근절개술의 길이, 시술 후 입원 기간, 치료 실패 여부 등을 이용하였다.

2012년 12월 7일부터 2015년 10월 9일까지 등록된 총 241명

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: 부선진, 63241, 제주시 아란13길 15, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Sun-Jin Boo, Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea. Tel: +82-64-754-8122, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: sunjinboo@ejunu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-6766>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의 환자들 중 20명이 배제되어 221명을 대상으로 연구를 진행하였다. POEM군에는 112명 중 4명이 탈락하여 최종 108명이, LHM군에는 109명 중 6명이 탈락하여 최종 103명이 배정되었다. 일차 평가 지표였던 2년 추적 때 임상적 성공은 POEM군에서 83.0%, LHM군에서 81.7%로, POEM군은 LHM군과 비교하였을 때 비열등하다고 할 수 있었다(차이, 1.4%; 95% 신뢰구간, -8.7 to 11.4; 비열등성에 대하여 $p=0.007$). 이차 평가 지표로 고해상도 식도내압 검사를 통하여 치료 전과 비교하여 2년 후 식도 기능 호전 여부를 보았을 때 두 군간에 유의한 차이는 없었으며(차이, -0.75 mmHg; 95% 신뢰구간, -2.26 to 0.76), 위장관 삶의 질 지수 개선 정도를 치료 전과 2년 후에 비교하였을 때에도 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(차이, 0.14점; 95% 신뢰구간, -4.01 to 4.28). 시술 시간은 LHM군에서보다 POEM군에서 13.81분 더 짧았으며, 입원 기간은 두 군 간에 차이가 없었다. 심각한 합병증은 POEM군의 3명(2.7%), LHM군의 8명(7.3%)에서 발생하였다. 내시경으로 확인한 역류성 식도염은 치료 3개월째(57% vs. 20%; 교차비, 5.74; 95% 신뢰구간, 2.99 to 11.00)와 치료 24개월째(44% vs. 29%; 교차비, 2.00; 95% 신뢰구간, 1.03 to 3.85) 모두 POEM군에서 더 높은 빈도로 발생하였다. 3개월째와 24개월째에 시행한 24시간 산 역류 검사에서는 두 군에서 비슷한 비율의 비정상적 위산 역류 소견을 보였다. 저용량 양성자펌프억제제 복용 환자를 비교하였을 때 LHM군에서보다 POEM군에서 더 많은 환자들이 양성자펌프억제제를 복용하고 있었다(3개월째, 108명 중 33명 [30.6%] vs. 105명 중 29명[27.6%]; 24개월째, 106명 중 56명 [52.8%] vs. 103명 중 28명[27.2%]).

해설: 저자들은 특발성 식도이완불능증 환자들에서 식도 균절개술의 두 가지 치료법인 POEM과 LHM을 전향적 무작위 연구를 통하여 비교한 결과, 치료 2년째 증상 평가에서 LHM에 비하여 POEM군의 치료 성적이 비열등함을 증명하였다. 하지만 LHM을 시행한 환자들보다 POEM을 시행한 환자들에서 위식도 역류 질환이 더 많이 발생하였다. 두 치료군 모두에서 치료 2년째 임상적 성공률이 이전 보고보다는 낮았는데, 이는 아마도 다른 연구에서는 배제되었던 과거 내시경 풍선확장술, 보툴리눔 독소 주사 치료를 받았던 환자들이 이 연구에서는 치료 대상군에 포함되었기 때문으로 생각된다.^{7,8}

이 연구에서 심각한 합병증은 POEM군의 3%, LHM군의 7%에서 발생하였으며, 사소한 합병증은 두 군에서 비슷한 빈도로 발생하였다.⁹ 이번 연구에서는 수술이 필요한 POEM 관련 합병증은 발생하지 않았지만 POEM 후 발생한 합병증을 치료하기 위하여 추가적인 수술이 필요한 경우도 있다.⁹⁻¹¹ POEM 치료 중 LHM으로 치료법을 전환할 수도 있기 때문에

흉부외과 의사가 없는 센터에서 POEM을 시행하는 것은 바람직하지 않을 것으로 보인다.

POEM에서는 LHM에서와는 달리 항역류 치료를 추가로 시행하지 않기 때문에 위식도 역류 질환이 더 많이 발생하는데 이는 POEM과 관련된 주요 문제 중 하나이다. 그동안의 후향적 연구를 바탕으로 한 메타분석에서도 LHM 후보다 POEM 후에 위식도 역류 질환의 발생률이 높다고 알려져 있었는데,^{6,12} 이번의 전향적 무작위 연구에서도 같은 결과를 확인할 수 있었다. 또한 2년의 추적 기간 동안 LHM군에서보다 POEM군에서 더 많은 환자들이 양성자펌프억제제를 복용하고 있었다. 식도이완불능증 치료 후 발생하는 위식도 역류 질환 문제에 대해서는 바렛식도 및 이와 관련된 합병증의 관점에서 보았을 때 가능한 장기간의 관찰 결과가 필요할 것으로 생각된다.^{13,14}

이 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 외과 의사의 LHM 및 Dor 위저부 주름술에 대한 경험에 비하여 내시경 의사의 POEM에 대한 경험이 더 부족하였다. 그리고 환자들과 연구 관계자들이 배정된 치료 방법을 알고 있었기 때문에 환자가 보고한 증상을 바탕으로 한 일차 평가 지표에 편견이 포함될 가능성도 있었다. 하지만 이런 문제는 식도내압 검사와 같은 객관적인 검사로 보완하였다.

결론적으로 이번 다기관, 무작위 임상 연구를 통하여 식도이완불능증의 증상을 호전시키는데 POEM이 LHM과 비교하여 비열등하지만 더 많은 위식도 역류를 유발함을 알 수 있었다. 이 연구 결과는 일차성 식도이완불능증 환자에서 적절한 치료 방법을 정할 때 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus* 2018;31:1-29.
- Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010;42: 265-271.
- Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy* 2016;48: 1059-1068.
- Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg* 2019;106:332-341.
- Kahrlas PJ, Katzka D, Richter JE. Clinical practice update: the use of per-oral endoscopic myotomy in achalasia: expert review and best practice advice from the AGA institute. *Gastroenterology* 2017;153:1205-1211.
- Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller myotomy versus peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2018;267:451-460.

62 부선진. 식도이완불능증 치료에서 경구 내시경 근절개술

7. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011;364:1807-1816.
8. Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of peroral endoscopic myotomy vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naïve patients with achalasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:134-144.
9. Werner YB, von Renteln D, Noder T, et al. Early adverse events of per-oral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2017;85: 708-718.e2.
10. Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, et al. Comprehensive analysis of adverse events associated with per oral endoscopic myotomy in 1826 patients: an international multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1267-1276.
11. Kumagai K, Tsai JA, Thorell A, Lundell L, Håkanson B. Per-oral endoscopic myotomy for achalasia. Are results comparable to laparoscopic Heller myotomy? *Scand J Gastroenterol* 2015;50: 505-512.
12. Repici A, Fuccio L, Maselli R, et al. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:934-943.e18.
13. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2144-2149.
14. Zendehdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2011;106:57-61.