

Nissen Fundoplication의 항역류작용과 신전에 의한 하부식도괄약근 이완

Antireflux Action of Nissen Fundoplication and Stretch-Sensitive Mechanism of Lower Esophageal Sphincter Relaxation. *Gastroenterology* 2011;140:442-449

요약: 하부식도괄약근은 식도와 위를 구별하는 관문으로 삼킨 음식을 통과시키거나 위의 내용물이 식도로 역류를 할 때 양쪽 방향 모두에서 밸브로서 역할을 한다. 하부식도괄약근이 과도하게 이완하거나 기저압이 낮으면 위식도역류질환이 발생하게 되며, 위저추벽성형술(fundoplication)은 위식도역류질환의 효과적인 치료이다.¹ 이러한 수술에 의한 항역류 효과의 기전 중 하나는 일과성 하부식도괄약근 이완을 감소시킨다는 것이다.^{2,3} 이 연구는 신전에 의한 하부식도괄약근 이완에 위저추벽성형술이 어떤 영향을 주는지 알아보기 위하여 시행되었다.⁴

250-400 g의 백서(Charles River, Wilmington, MA, USA)를 대상으로 경정맥 및 경동맥 혈관을 확보하고, 기관지 삽관 후 경부의 미주신경을 분리하여 전기 자극 경로를 만들었다. 복부 중앙 절개와 위절개를 하여 하부식도괄약근 압력을 측정하는 고형압력측정관(solid-state pressure transducer)을 위치시킨 후 압전 결정(piezoelectric crystal)을 이용하여 추를 이용한 식도 견인으로 하부식도괄약근이 두경부 쪽으로 이동하는 것을 기록하였다. 이러한 기록 장치가 완성되면 Nissen 위저추벽성형술 시행 전, 후로 식도의 종축 견인 및 미주신경 자극시의 하부식도괄약근 이완과 두경부 쪽으로의 하부식도괄약근 이동을 기록하였다.

식도의 종축 견인은 견인력에 비례하여 하부식도괄약근의 두경부 쪽 이동을 유발하였다. 24 g의 견인은 하부식도괄약근 이완을 80% 이상 일으켰고, 2.8 ± 0.4 mm의 하부식도괄약근 이동을 유발하였다. 식도 종축 견인은 이차성 식도 수축을 촉발하지 않았으며, 하부식도괄약근 이완에 대한 미주신경 자극과 식도 종축 견인의 효과는 테트로도톡신(tetrodotoxin)으로 완벽하게 차단되었다. 그러나 하부식도괄약근의 두경부 쪽 이동에는 테트로도톡신이 차단 효과를 발휘하지 못하였다. 이러

한 결과는 식도 종축 견인에 의한 하부식도괄약근 이완이 신경학적 매개에 의해 유발됨을 확인할 수 있게 하였다.

경부 미주신경의 말단부에 대한 전기자극은 주파수 증가에 따라 식도 수축의 진폭 증가, 하부식도괄약근의 두경부 쪽 이동, 하부식도괄약근의 이완을 유발하였다. 식도 수축의 기간, 하부식도괄약근의 이동, 하부식도괄약근 이완은 전기적 자극의 기간과 유사하였다. 20 Hz의 자극으로 하부식도괄약근 이완이 80% 이상 일어났고 하부식도괄약근의 두경부 쪽 이동은 1.4 ± 0.3 mm 관찰되었다. 하부식도괄약근의 이완과 이동은 직접적인 상관관계가 있었다($r=0.87$). 미주신경자극으로 유도된 식도 수축은 위저추벽성형술에 의해 변화되지 않았으나 하부식도괄약근의 두경부 쪽 이동과 하부식도괄약근 이완은 위저추벽성형술 후에 감소하였다. 그러나 위저추벽성형술 후 하부식도괄약근 이완에 대한 반응은 다양하여, 18 개체 중 4 개체에서 전혀 괄약근 이완이 보이지 않았으며 다른 4 개체는 하부식도괄약근 수축을, 나머지는 부분적인 하부식도괄약근 이완의 감소를 보였다. 위저추벽성형술 후 식도 종축 견인에 대한 반응 또한 40%의 동물에서 하부식도괄약근 수축이 나타났으며 나머지는 부분적 또는 완벽하게 하부식도괄약근 이완이 감소하였다. 평균적으로 보았을 때 미주신경 자극이나 식도 견인에 의한 하부식도괄약근의 이완은 위저추벽성형술 후에는 발생하지 않았다. Sodium nitroprusside 투여는 위저추벽성형술 전 후에 모두 하부식도괄약근의 거의 완벽한 이완을 유발하였으며 이러한 점은 위저추벽성형술이 물리적 또는 압박에 의한 효과로 하부식도괄약근에 영향을 주는 것은 아니라는 것을 보여주었다. 위저추벽성형술 제거 후 식도 종축 견인과 미주신경 자극에 의해 하부식도괄약근 이완은 다시 위저추벽성형술 이전처럼 회복되었다.

해설: 위식도역류질환은 다병인성으로, 하부식도괄약근과 crural diaphragm의 항역류 밸브의 기능장애, 위산과 펩신, 담즙, 체장 효소와 같은 물질 및 이러한 물질에 대한 식도의 청소작용의 이상 등으로 발생하게 된다. 특히 하부식도괄약근은 정상적으로 안정시 일정한 기저압을 유지하고 있고 횡격막의 pinch 작용에 의해 역류에 대한 장벽 역할을 담당하고 있다. 하부식도괄약근 기저압의 저하나 일과성 하부식도괄약근 이완은 위식도역류질환 발생의 주요 기전이 되는 것으로 설명되고 있다. 위식도역류질환의 수술적 치료법 중 가장 흔히 시행되는 방법은 Nissen 위저추벽성형술이다. 복강경을 이용한 Nissen 위저추벽성형술은 가장 좋은 수술적 치료로 인정되고 있으며, 최근 구강경로를 이용한 위저추벽성형술도 소개된 바 있다.^{5,6}

위저추벽성형술은 3가지 단계로 구성되어 있다. 첫째, 활주성 열공 탈장(sliding hiatal hernia) 교정, 복강내로 하부식도괄약근의 위치 복원, 둘째, 식도 열공의 크기 감소, 셋째, 식도 원위부 2 cm에 위저부를 감싸는 것이다. 수술로 얻게 되는 항역류작용으로는 열공 탈장의 감소, 복강 내 식도 구간의 복원, crural diaphragm의 괄약근 기능 호전, 하부식도괄약근 기저압과 일과성 하부식도괄약근 이완에 대한 효과 등이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되고 있다.⁷ 하부식도괄약근에 대한 위저추벽성형술의 효과에 대해서는 임피던스(impedance) 검사와 24시간 식도 pH monitoring 등을 이용하여 이루어졌는데,⁸ 위저추벽성형술 후 하부식도괄약근에 가해지는 물리적 압박이 하부식도괄약근 기저압 상승의 원인이 된다고 추정되었다.⁹ 그러나, 이번 백서를 이용한 실험에서는 위저추벽성형술 후 하부식도괄약근의 기저압 상승이 관찰되지 않았고 산화질소(nitric oxide)의 공급원인 sodium nitroprusside 정주로 유도된 하부식도괄약근 이완은 위저추벽성형술 수술 후에도 수술전과 변함없이 관찰되었다. 따라서 위저추벽성형술이 하부식도괄약근의 물리적 압박효과를 발생시켜 역류를 호전시키는 것은 아니라는 것을 알 수 있었다. 저자들의 다른 연구에서 하부식도괄약근을 종축으로 당기면 하부식도괄약근의 억제성 신경원(inhibitory neurons)의 직접적인 활성화에 의해 하부식도괄약근 이완이 유발되었던 것으로 볼 때,^{10,11} 위저추벽성형술의 역할도 신경학적 작용에 의해 조절되고 발현되는지를 확인하는 것이 이번 연구의 핵심이라 할 수 있다. 신경학적 반응을 관찰하기 위하여 식도 종축 견인, 미주신경 자극, 미주신경 자극의 차단제인 pancuronium 등을 사용하여 하부식도괄약근의 이동, 하부식도괄약근의 이완을 기록하였다. 위저추벽성형술은 미주신경자극과 종축 견인에 의한 하부식도괄약근의 두경부측 이동, 하부식도괄약근의 이완을 억제하였고 이러한 효과는 위저추벽성형술을 제거한 다음 바로 복원되었다.

미주신경에는 억제성 및 흥분성 원심성 신경섬유(excitatory efferent nerve fiber)가 모두 포함되어 있으며 하부식도괄약근의 장근신경총(myenteric plexus)의 억제성 및 흥분성 신경원과 각각 연결되며 억제성 신경 자극으로 분비된 산화 질소가 하부식도괄약근 이완을 가져온다는 것이 그간의 알려져 왔던 이론이었다.¹² 그러나, 이번 실험을 통하여 저자들은 미주신경이 식도와 하부식도괄약근에서는 흥분성 신경만 포함하고 있기 때문에, 흥분성 자극으로 유발된 식도 종주근육의 수축이 하부식도괄약근의 신전에 반응하는 억제성 운동신경원을 활성화하여 하부식도괄약근의 이완을 가져오는 것이 아닌가 하는 제안을 하게 되었다.

이 연구의 제한점으로는 사용한 동물인 백서에서는 식도 전체가 골격근으로 구성되어 있기 때문에 하부식도 대부분이 평활근으로 구성된 사람의 식도 모델로 적절하지 않을 수 있다는 점과 열공 탈장의 역할에 대해서는 고려하지 않았다는 점이다. 그렇지만 하부식도가 평활근인 주머니쥐(opossum)에서도 신전에 의해 하부식도괄약근 이완이 일어나기 때문에¹⁰ 백서 모델이 사람 식도 모델의 역할을 할 수 있을 것으로 여겨진다. 이 연구로써 위저추벽성형술의 작용기전을 이전보다 이해할 수 있게 되었다고 생각되며, 추후 항역류시술로서 적용할 수 있는 새로운 내시경적 또는 수술적 치료법의 개발에 도움이 될 수 있기를 기대하게 한다.

(해설: 순천향대학교 의과대학 내과학교실 홍수진)

REFERENCES

1. Lundell L, Attwood S, Elli C, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-1213.
2. Scheffer RC, Tatum RP, Shi G, Akkermans LM, Joehi RJ, Kahrilas PJ. Reduced tLESR elicitation in response to gastric distension in fundoplication patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G815-G820.
3. Ireland AC, Holloway RH, Tooili J, Dent J. Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut* 1993;34:303-308.
4. Jiang Y, Sandler B, Bhargava V, Mittal RK. Antireflux action of Nissen fundoplication and stretch-sensitive mechanism of lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2011;140:442-449.
5. Cadière GB, Buset M, Muls V, et al. Antireflux transoral incisionless fundoplication using EsophyX: 12-month results of a prospective multicenter study. *World J Surg* 2008;32:1676-1688.
6. Bergman S, Mikami DJ, Hazey JW, Roland JC, Dettorre R, Melvin WS. Endolumenal fundoplication with EsophyX: the initial North American experience. *Surg Innov* 2008;15:166-170.

7. Kahrilas PJ. Surgical therapy for reflux disease. *JAMA* 2001; 285:2376-2378.
8. del Genio G, Tolone S, del Genio F, et al. Total fundoplication controls acid and nonacid reflux: evaluation by pre- and post-operative 24-h pH-multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc* 2008;22:2518-2523.
9. Pandolfino JE, Curry J, Shi G, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Restoration of normal distensive characteristics of the esophagogastric junction after fundoplication. *Ann Surg* 2005;242: 43-48.
10. Dogan I, Bhargava V, Liu J, Mittal RK. Axial stretch: A novel mechanism of the lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G329-G334.
11. Jiang Y, Bhargava V, Mittal RK. Mechanism of stretch-activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297: G397-G405.
12. Yamato S, Saha JK, Goyal RK. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sci* 1992;50: 1263-1272.