위 부분 절제술 환자에서 미란성 식도염의 유병률 조사 : 환자-대조군 연구

연세대학교 대학원
의 학 과
석 기 태

위 부분 절제술 환자에서 미란성 식도염의 유병률 조사 : 환자-대조군 연구

지도 김 현 수 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2003년 1월 25일

연세대학교 대학원

의 학 과

석 기 태

석기태의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 선 우

심사위원 이 동 기

심사위원 강 대 성

연세대학교 대학원

2003년 1월 25일

감사의 글

본 논문의 시작부터 맺기까지 관심과 지도 편달로 도와주신 김현수 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 또한 본 논문을 준비하는 동한 많은 관심으로 지도하여 주신 이동기 교수님과 김대성 교수님께 감사드립니다. 의과대학을 들어와 지금의 내과 전공의가 되고 결혼할 때까지 항상 좋은 말씀으로 지도하여 주신 소아과 임백근 교수님께도 감사를 드립니다. 본 연구에 전념할 수 있도록 항상 격려를 주신 권상옥 교수님, 백순구 교수님, 최윤종 선생님 그리고 김정민 선생님께 감사를 드립니다. 또한 옆에서 30년 간 같이 지내온 진황이, 정민이 그리고 진무에게 감사합니다. 본 논문이 나오기까지 옆에서 묵묵히 도와준 아름다운 나의 부인 영림이에게 감사를 드립니다. 그리고 마지막으로 지금까지 저를 낳아주시고 길러주신 나의 아버지, 어머니께 진심으로 감사를 드립니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례 ····· iii
국문요약 ····· iv
Ⅰ. 서론 ····· 1
Ⅱ. 재료 및 방법 ····· 3
1. 연구대상 ····· 3
2. 연구방법 ····· 3
가. 임상기록의 검토 ····· 3
나. 상부 위장관 내시경 ····· 4
다. 미란성 식도염의 분류 ····· 4
라. 병리 조직학적 검사 및 *Helicobacter pylori* 감염의 확인 ····· 5
마. 체질량 지수(body mass index: BMI) ····· 6
바. 통계분석 ····· 6
Ⅲ. 결과 ····· 7
1. 위 부분 절제술을 시행한 환자군과 대조군의 특성 ····· 7
2. 환자군과 대조군에서 미란성 식도염의 유병률과 정도 ····· 8
3. 대조군에서 미란성 식도염의 위험인자 ····· 9
4. 환자군에서 미란성 식도염의 위험인자 ····· 10
Ⅳ. 고찰 ····· 12
Ⅴ. 결론 ····· 16
참고문헌 ····· 18
영문요약 ····· 23

그 림 차 례

Figure 1. Endoscopic findings of erosive esophagitis (LA classification)·····5

표 차 례

Table 1. Demographic characteristics of patients with subtotal gastrectomy and controls·····7
Table 2. Prevalences and grades of erosive esophagitis in both groups·····8
Table 3. Risk factors in the univariate analysis of erosive esophagitis in controls·····9
Table 4. Risk factors in the multivariate logistic regression of erosive esophagitis in controls·····10
Table 5. Risk factors in the univariate analysis of erosive esophagitis in patients with subtotal gastrectomy ·····11

국문요약

위 부분 절제술 환자에서 미란성 식도염의 유병률 조사 ; 환자-대조군 연구

가슴 쓰림, 역류 등의 임상 증상을 보이는 미란성 식도염은 산, 펩신, 담즙 등의 공격 인자 과다나 식도 점막의 방어기능이 저하되어 발생하는 질환이다. 공격 인자 중에서 담즙은 위 식도 역류 질환이나 이의 합병증인 바렛식도의 병인론적 역할에 있어 논란이 있으며 국내에서 이와 관련된 연구는 거의 없는 실정이다. 본 연구는 위 부분 절제술을 시행한 환자를 대상으로 수술 후 내시경 검사를 통해 미란성 식도염의 유병률을 조사하고 정상 대조군과의 비교를 통하여 담즙의 역류가 증가하는 위 부분 절제술이 미란성 식도염의 위험 인자인지를 알아보고자 하였다.

1997년 1월부터 2001년 12월까지 5년 간 원주의과대학 원주기독병원에서 위암이나 소화성 궤양으로 위 부분 절제술을 시행 받은 466명 중 수술 후 내시경적 추적 관찰이 가능한 222명을 환자군으로 하고, 같은 기간에 특별한 증상 없이 건강 검진 목적으로 상부 위장관 내시경 검사를 시행 받은 2109명 중 환자군과 성별과 나이를 일치시킨 1633명을 대조군으로 하였다. 환자군과 대조군 사이의 체질량 지수(비만정도), *Helicobacter pylori* 감염 여부, 흡연 및 음주력과 더불어 미란성 식도염의 유병률과 정도를 비교하였다. 각 군별로 나이, 성별, 체질량 지수, 흡연 및 음주력, 식도 열공 헤르니아, *Helicobacter pylori* 감염 여부에 따른 미란성 식도염과의 연관성을 조사하였으며 환자군에서는 이와 더불어 수술의 원발 질환, 위 절제 후 재건술의 종류(Billoth Ⅰ & Ⅱ), 항암 약물 치료 여부에 따른 미란성 식도염과의 연관성을 조사하였다.

환자군과 대조군의 평균 연령은 각각 56.3세와 55.0세이었으며 남녀비는 각각 1.52:1(M:F,134:88), 1.24:1(M:F,897:726)이었다. 환자군과 대조군에서 미란성 식도염의 유병률은 각각 5%(11명), 4.9%(81명)이었으며 정도별로는 두 군에서 각각 LA class A는 2.7%(6명)와 3.2%(53명), LA class B는 2.3%(5명)와 1.7%(27명) 그리고 LA class C는 0%와 0.06%(1명)로 미란성 식도염의 유병률과 정도 분포에 차이가 없었다.

이상의 결과를 토대로 위 부분 절제술을 시행 받은 환자에서 미란성 식도염의 유병률은 대조군과 차이가 없으므로 수술 후 담즙 역류를 흔히 동반하는 위 부분 절제술은 미란성 식도염의 발생에 큰 영향이 없는 것으로 생각하였다.

핵심되는 말: 미란성 식도염, 담즙, 위 부분 절제술

위 부분 절제술 환자에서 미란성 식도염의 유병률 조사
; 환자-대조군 연구

<지도 김현수 교수>

연세대학교 대학원 의학과

석 기 태

Ⅰ. 서 론

위식도 역류 질환의 범주에 속하는 미란성 식도염은 산, 펩신 그리고 담즙 등의 공격 인자의 증가나 식도 점막의 방어기능이 저하되어 발생하는 질환으로 10%에서 만성 합병증인 바렛식도를 유발한다.[1] 위식도 역류 질환의 유병률은 진단 기준에 따라 다양하게 보고 되며 최근 서구의 연구결과 일주일에 한 번 이상 흉부 작열감이나 산 역류를 경험하는 전형적인 증상의 유병률은 19.8%로 알려졌으며, 이들 중 절반 정도에서 다양한 정도의 미란성 식도염이 발생하게 된다.[2,3] 국내에서 미란성 식도염은 2.4~3.4%의 유병률을 보이며 최근 빠른 속도로 증가하는 것으로 보고 되고 있다.[3-5] 위식도 역류 질환의 발생에 있어 위산과 담즙은 주요 공격인자로 식도 점막의 손상을 유발할 수 있으나[6,7] 위산을 제외한 위-십이지장 내용물이 미란성 식도염이나 이의 합병증인 바렛식도의 발생에 미치는 영향이나 기전에 대하여는 명확히 밝혀져 있지 않다.[1] 특히 담즙이 위산의 만성적인 역류의 결과로 발생하는 것으로 밝혀진 바렛식

도의 발생을 증가시키는 지에 대하여는 상반된 주장이 있다. 동물 모델에서 십이지장 내용물의 식도 내 역류는 바렛식도나 식도 선암 발생을 증가시킴이 보고 된 바 있다.[8] 또한 인체에서도 바렛식도를 가진 환자는 합병증이 없는 위식도 역류 질환을 가진 환자에 비하여 담즙 관련 위염의 발생이 높아 담즙이 바렛식도의 주요 원인임을 주장하였다.[9] 반면에 소화성 궤양의 합병증으로 시행한 위 부분 절제술은 바렛식도의 위험인자가 아니라는 환자-대조군 연구 결과[10]를 토대로 담즙 역류 단독으로는 식도 점막 손상에 큰 영향을 끼치지 못하며 위산의 주된 작용을 일부 보조하는 역할을 통하여 식도 점막을 손상시킴이 주장되기도 한다.[11]

본 연구의 목적은 담즙의 식도 내 역류의 인체 역학적 모델인 위 부분 절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 미란성 식도염의 유병률을 알아보고자 하였다. 동시에 같은 기간 무증상의 건강 검진 목적으로 상부 위장관 내시경을 시행한 건강 대조군과 미란성 식도염의 유병률을 비교하여 담즙 역류가 흔하게 발생하는 위 부분 절제술이 미란성 식도염의 위험인자인지를 평가하고 환자군과 대조군에서 미란성 식도염의 발생의 위험 인자를 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구대상

1997년 1월부터 2001년 12월까지 5년 간 원주의과대학 원주기독병원에서 위암이나 소화성 궤양으로 위 부분 절제술을 시행 받은 466명 중 수술 후 추적 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 222명을 환자군으로 하였다. 또한 같은 기간 건강 검진을 목적으로 상부 위장관 내시경을 시행 받은 건강인 2109명 중 나이와 성별을 환자군과 일치시킨 1633명을 대조군으로 하였다.

2. 연구방법

가. 임상기록의 검토

환자군과 대조군에서 환자의 진료 기록과 상부 위장관 내시경 결과지를 검토하여 성별, 나이, 체질량 지수(비만정도), *helicobacter pylori* 감염 여부, 흡연력 그리고 음주력을 알아보고 미란성 식도염의 유병률과 Los Angeles (LA) 내시경 분류법에 따른 식도염의 정도를 조사하였으며 양 군에서 각 요인별 차이를 통계학적으로 분석하였다. 또한 환자군과 대조군 각각에서 위 요인에 따른 미란성 식도염의 위험인자를 조사하였다. 환자군에서는 수술의 원발 질환, 위 절제 후 재건술의 종류(Billoth Ⅰ & Ⅱ), 항암 약물 치료여부에 따른 미란성 식도염의 위험인자를 조사하였고 수술 후 추적 상부 위장관 내시경

검사가 2회 이상 시행된 환자를 대상으로 미란성 식도염여부에 따른 수술 후 경과시간의 차이를 알아보았다.

나. 상부 위장관 내시경

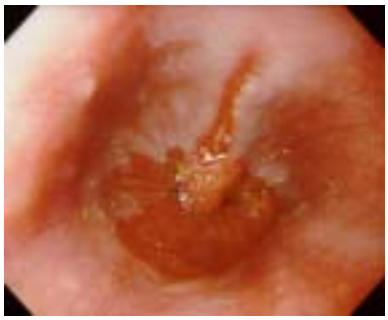
대조군에서는 십이지장 구부까지 관찰하였고 위의 십이지장의 구부, 유문부, 위체부, 식도-위 점막 접합 부위에 따라 사진 촬영을 하였다. 환자군에서는 수술 후 문합부를 관찰하고 하부 10 cm의 공장부위까지 확인하였다. *helicobacter pylori* 감염의 확인은 조직검사 후 염색이나 CLO test를 체부에서 시행하였다.

다. 미란성 식도염의 분류

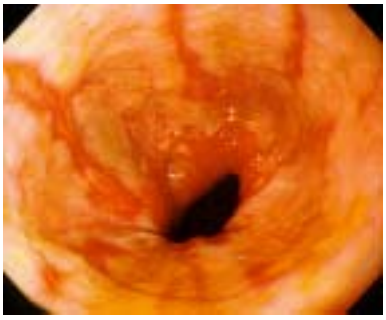
미란성 식도염의 정도는 LA 내시경 분류법에 따라 상부 위장관 내시경을 시행하여 식도-위 점막 접합 부위의 소견을 보고 아래와 같이 구분하였다(Fig. 1).

(1) LA class A : 5 ㎜ 이하의 식도 점막의 결손
(2) LA class B : 5 ㎜ 초과되는 식도 점막의 결손
(3) LA class C : 원주의 75% 이하의 식도 점막 미란의 융합
(4) LA class D : 원주의 75% 초과하는 식도 점막 미란의 융합

LA class A



LA class B



LA class C

LA class D

Fig. 1. Endoscopic findings of erosive esophagitis (LA classification).

라. 병리 조직학적 검사 및 *Helicobacter pylori* 감염의 확인

대조군에서는 소화성 궤양이 우연히 발견된 경우에 조직검사와 더불어 CLO Kit (종근당 에이치피, 서울, 대한민국)를 이용하여 CLO test를 시행하였으며 *helicobacter pylori* 감염을 확인하기 위하여 조직검사를 통한 H&E 또는 Giemsa 염색을 시행하였다. 환자군에서는 수술 문합부 2 cm 이내, 또는 분문

부에서 CLO test나 조직검사를 통하여 *helicobacter pylori* 감염을 확인하였다.

마. 체질량 지수(body mass index: BMI)

체질량 지수는 의무 기록을 검토하여 몸무게/키^2(Kg/m^2)로 계산하였다. 체질량 지수가 24이상인 경우를 비만군으로 하였고, 24미만을 비비만군으로 구분하였다.

바. 통계분석

환자군과 대조군에서 각각 성별, 음주, 흡연, 식도 열공 헤르니아, *helicobacter pylori* 감염 여부의 비교와 각 군내에서 위 요인과 미란성 식도염의 위험 여부는 *chi*-square 검정법으로 분석하였다. 나이 그리고 체질량 지수 등의 연속 변수 평균 비교는 independent-samples *t* test를 이용하였다. 환자군과 대조군에서 각 인자별 미란성 식도염 발생 위험도를 동시에 평가하였다. *p*값이 0.05미만 일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였으며, 이상의 모든 통계 처리는 SPSS for 11.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)으로 시행하였다.

Ⅲ. 결과

1. 위 부분 절제술을 시행한 환자군과 대조군의 특성

Table 1. Demographic characteristics of patients with subtotal gastrectomy and controls

	Patients with subtotal gastrectomy (n = 222)	Controls (n = 1633)	*p*-value
Age (years)	56.3 ± 11.1	55.0 ± 10.5	0.078
Sex (Men)	60.4%	54.9%	0.086
BMI (Kg/m^2)	22.7 ± 4.9	24.1 ± 4.4	0.001*
H. pylori (+)	49.2%	62.3%	0.053
Smoking (+)	38.3%	36.3%	0.596
Alcohol (+)	44.6%	45.6%	0.826

Age and BMI are mean ± standard deviation

* *p*-value < 0.05, n: number, BMI: Body Mass Index

환자군과 대조군의 평균 연령은 각각 56.3세와 55.0세였으며(p=0.078) 남녀비는 각각 1.52:1 (M:F, 134:88), 1.24:1 (M:F, 897:726)로 차이가 없었다(p=0.086). 환자군에서는 222명 중 65명에서 *Helicobacter pylori* 감염 여부를 시행하여 32명(49.2%)이 양성이었고, 대조군에서는 *Helicobacter pylori* 감염 여부 검사를 시행한 329명 중 205명(62.3%)이 양성으로 두 군 간의 차이는 없었다(p=0.053). 환자군과 대조군에서 흡연 및 음주력은 각각 38.3%와

44.6%, 36.3%와 45.6%로 유의한 차이는 없었다(p=0.596, p=0.826). 그러나 체질량 지수(Kg/m^2)는 환자군이 대조군에 비하여 유의하게 낮았다(p=0.001)(Table 1).

2. 환자군과 대조군에서 미란성 식도염의 유병률과 정도

Table 2. Prevalences and grades of erosive esophagitis in both groups

		Patients with subtotal gastrectomy (n = 222)	Control (n = 1633)	p-value
LA class	A (%)	6 (2.7)	53 (3.2)	0.839
	B (%)	5 (2.3)	27 (1.7)	0.578
	C (%)	0 (0.0)	1 (0.06)	1.000
Esophagitis (%)		11 (5.0)	81 (4.9)	0.579

* p-value < 0.05, n: number

환자군과 대조군에서 미란성 식도염의 유병률은 각각 5%(11명), 4.9%(81명)이었으며 정도별로는 두 군에서 각각 LA class A는 2.7%(6명)와 3.2%(53명), LA class B는 2.3%(5명)와 1.7%(27명), 그리고 LA class C는 0%와 0.06%(1명)로 미란성 식도염의 유병률과 정도 분포에 차이가 없었다(Table 2).

3. 대조군에서 미란성 식도염의 위험인자

대조군에서 미란성 식도염의 위험 인자는 단변량 분석에서는 남자인 경우(OR=2.72, p=0.000), 흡연력이 있는 경우(OR=2.23, p=0.001), 음주력이 있는 경우(OR=2.48, p=0.000) 그리고 식도 열공 헤르니아가 있던 경우(OR=4.19, p=0.012)이었다. 그러나 나이, 체질량 지수 그리고 *helicobacter pylori* 감염 여부는 미란성 식도염과 관련성이 없었다($p \geq 0.05$)(Table 3).

Table 3. Risk factors in the univariate analysis of erosive esophagitis in controls

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
Age (≥ 60 *vs.* < 60)	1.37	0.88-2.15	0.166
Sex (M *vs.* F)	2.72	1.61-4.59	0.000*
BMI (≥ 24 *vs.* < 24)	0.94	0.60-1.48	0.819
Smoking (+ *vs.* -)	2.23	1.40-3.54	0.001*
Alcohol (+ *vs.* -)	2.48	1.52-4.03	0.000*
Hiatus hernia (+ *vs.* -)	4.19	1.56-11.28	0.012*
H. pylori (+ *vs.* -)	0.74	0.29-1.94	0.619

* p-value < 0.05, age: years, M: male, F: female, BMI: Kg/m^2

다변량 회귀 분석에서는 나이가 60세 이상(OR=6.55, p=0.000), 남자(OR=4.65, p=0.000) 그리고 음주력(OR=2.08, p=0.001)이 있는 경우가 미란성 식도염의 위험인자

이었다. 그러나 흡연과 식도 열공 헤르니아는 미란성 식도염의 유병에 관련이 없었다($p \geq 0.05$)(Table 4).

Table 4. Risk factors in the multivariate logistic regression of erosive esophagitis in controls

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	*p*-value
Age (≥ 60 *vs.* < 60)	6.55	4.59-9.34	0.000*
Sex (M *vs.* F)	4.65	3.18-6.80	0.000*
Smoking (+ *vs.* -)	1.10	0.69-1.75	0.693
Alcohol (+ *vs.* -)	2.08	1.38-3.14	0.001*
Hiatus hernia (+ *vs.* -)	0.42	0.14-1.27	0.125

* *p*-value < 0.05, age: years, M: male, F: female

4. 환자군에서 미란성 식도염의 위험인자

환자군에서는 대조군과 다르게 60세 이상인 경우(OR=2.31, *p*=0.221), 남자인 경우(OR=1.16, *p*=1.000), 비만(OR=1.82, *p*=0.337), 흡연(OR=0.59, *p*=0.538) 그리고 음주(OR=1.04, *p*=1.000)에 따른 미란성 식도염의 유병에는 차이가 없었다. 환자군 222명의 특성으로 위암에 의한 수술이 209명(94.1%)으로 대부분을 차지하였으며 이 중 64명(28.8%)에서 항암 치료를 시행 받았다. 그리고 위 부분 절제 후 재건술은 Billroth II형이 201명(90.5%)에서 시행되어 대부분을 차지하였다. 환자군에서 원발 질환, 수술 후 추적 경과 기간, 위 부분 절제 후 재건술의 종류와 항암 약물 치료의 여부에 따른 미란성 식도염의 유병 역시 통계학적인 차이가 없었다($p \geq 0.05$)(Table 5).

Table 5. Risk factors in the univariate analysis of erosive esophagitis in patients with subtotal gastrectomy

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	*p*-value
Age (≥ 60 *vs.* < 60)	2.31	0.66-8.12	0.221
Sex (M *vs.* F)	1.16	0.33-4.08	1.000
BMI (≥ 24 *vs.* < 24)	1.82	0.54-6.17	0.337
Smoking (+ *vs.* -)	0.59	0.15-2.29	0.538
Alcohol (+ *vs.* -)	1.04	0.31-3.50	1.000
Primary disease (Cancer *vs.* ulcer)	0.64	0.08-5.41	0.512
Post operative duration of F/U (≥48 *vs.* < 48)	0.53	0.11-2.51	0.516
Operation type (Billroth Ⅰ *vs.* Ⅱ)	2.64	0.52-13.38	0.230
Chemotherapy (+ *vs.* -)	2.63	0.68-10.14	0.163

* *p*-value < 0.05, age: years, M: male, F: female, BMI: Kg/m^2, Duration: months, F/U: follow up.

Ⅳ. 고찰

위식도 역류 질환은 위산을 포함하는 위-십이지장의 소화액이 식도로 역류하여 발생하며, 서양에 비해 우리나라를 비롯한 동양권에서는 유병률이 적은 것으로 보고 되고 있다.[5,12] 임상적으로 위식도 역류 질환은 미란성 식도염, 비미란성 식도 질환으로 구분하며 일부에서는 합병증으로 바렛식도나 식도선암을 유발하여 병인의 규명과 더불어 적절한 감시검사와 치료의 중요성이 강조되고 있다. 위식도 역류 질환의 공격인자로 위산의 역할은 잘 규명되어 있으나 담즙 역류의 식도 점막에 대한 구체적인 영향이나 식도염 발생 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다.[8,10]

위식도 역류 질환은 식도선암이나 바렛식도의 원인으로 알려져 있고 국내의 유병률이 증가하는 추세[3]에 있어 상부 위장관 내시경을 통한 조기 진단과 치료가 요구된다.[13] 위식도 역류 질환의 합병증인 바렛식도는 식도선암의 전구병변으로 잘 알려져 있으며 바렛식도의 발생과 관련된 담즙 역류의 역할에 대한 이전 연구를 보면 논란이 있다. 동물[14]과 인체[15]를 대상으로 한 실험에서 산, 펩신, 담즙 그리고 췌장액의 역류는 바렛식도의 발생에 중요한 역할을 하며 이 중 위산에 의한 위-식도 점막의 조직학적인 변화는 잘 알려져 있다.[9,16] 그러나 위산을 제외한 담즙 역류와 바렛식도의 상관성에 대해서는 상반된 의견이 있다. 즉 바렛식도로 진단된 1016명을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 담즙 역류가 흔한 위 부분 절제술은 바렛식도의 위험인자가 아니다[10]는 연구 결과와 식도 내 알칼리 성분의 담즙과 트립신은 미란성 식도염의 발생에 중요하지 않다[17]는 보고는 위식도 역류 질환의 발생에 있어 담즙 자체보다는 담즙과 위산의 상호작용이 중요함을 시사한다.[11,18,19] 반면에 Dixon 등[9]은 바렛식도가 동반된 역류성 식도염 환자들이 역류성 식도염만 있는 환자들보다 담즙 역류성 위염이 많았고 담즙의 역류가 식도 점막의 변형에 중요 역할을 할

가능성을 제시하였다. 또한 담즙의 역류는 식도 점막의 cyclooxygenase-2 (COX-2) 발현 증가를 통하여 식도 점막의 손상을 촉진함을 관찰하여 바렛식도와 식도선암의 발생에 있어 담즙 단독 인자의 중요성을 강조하였다.[20] 따라서 본 연구의 목적은 위산의 분비는 상대적으로 감소하고 담즙역류가 증가하는 인체 역학 모델인 위 부분 절제술 환자에서 바렛식도의 전구 병변인 미란성 식도염의 유병률이 건강 대조군에 비하여 증가하는지를 조사하여 위 부분 절제술이 미란성 식도염의 위험인자인지를 평가하고 환자군과 대조군에서 미란성 식도염 발생의 위험인자를 알아보고자 하였다.

본 연구 결과에서 미란성 식도염의 유병률은 환자군과 대조군에서 각각 5%와 4.9%로 통계학적인 차이는 없었으며 미란성 식도염의 정도에 있어서도 두 군 사이의 분포차이는 없었다. 이는 실제로 위 부분 절제술 환자의 5~35%에서 담즙의 식도 내 역류가 있다는 점[10,21] 그리고 내시경 소견에서 정상 건강인에 비하여 담즙 역류성 위염이 대부분의 위 부분 절제술을 시행 받은 환자에서 관찰됨[22]을 고려할 때, 위 부분 절제술 후 담즙의 위 내 역류 증가는 미란성 식도염의 발생에 별 영향을 미치지 않음을 보여준다. 본 연구에서 24시간 보행성 식도 산도 검사나 보행성 식도 빌리루빈 검사(Bilitec® 2000)[7]는 시행되지 않아 위 부분 절제술 후 식도 내로의 위산이나 담즙 각각 또는 조합의 정량적 역류 측정이 되지 않았으나 본 연구 결과는 담즙의 위 내 역류 자체는 미란성 식도염의 발생에 별 영향을 주지 않으며 위식도 역류 질환의 다른 병인, 즉 방어인자 등의 역할이 상대적으로 중요할 가능성을 시사하였다.

위식도 역류 질환의 병인은 해부학적 결손 없이 수시로 일어나는 하부 식도 괄약근의 일시적인 이완 현상(Transient lower esophageal sphincter relaxations; TLESR), 식도 열공 헤르니아와 같은 해부학적 결손 그리고 하부 식도 괄약근의 낮은 압력과 관련된다.[24] 위식도 역류 질환을 악화시키는 요인으로 술, 흡연, 약물, 비만, 과식, 스트레스 그리고 과지방식이 등이 있다.[25,26]

본 연구 결과 정상 대조군에서 미란성 식도염 발생의 위험 인자로 단변량 분석에서는 남자인 경우, 흡연력이나 음주력 그리고 식도 열공 헤르니아가 있는 경우이었고 다변량 회귀분석에서는 나이가 60세 이상의 고령, 남자 그리고 음주력이 있는 경우가 미란성 식도염의 위험인자이었다. 국내의 다른 연구에서 내시경적 미란성 식도염의 유병률을 3.4%로 본 연구보다 낮게 보고하였는데 이는 시기적으로 본 연구가 나중에 진행되었으므로 최근 국내 유병률의 증가를 반영한다.[27]

본 연구에서 *H. pylori* 감염은 미란성 식도염의 발생과 관련이 없었다. *H. pylori* 감염과 위식도 역류 질환과의 관계에 대하여는 많은 연구 결과가 있으나 아직 명확한 결론은 없는 상태이다. *H. pylori* 감염이 식도염의 예방인자임을 주장하는 연구들이 있는데 이 기전으로는 *H. pylori*가 위체부 위염을 유발하여 위산 분비를 감소시키거나 만성 염증의 결과 나타나는 위축성 위염에 의한 위산 분비 감소[28-32]등으로 설명된다. 반면 *H. pylori* 감염과 식도염 간의 관련성에 대한 국내의 연구[10]는 *H. pylori* 감염은 분문부 위염이나 위식도 접합부의 장상피화생과는 상관관계가 있으나, 위식도 역류 질환과는 관련성이 없음을 주장하였다. 본 연구에서도 *H. pylori* 감염은 미란성 식도염과 관련성이 없었으며 환자군에서 미란성 식도염 환자가 적어 연구 결과의 해석에는 주의가 필요하다. 이러한 연구 결과를 종합할 때 서양과는 다른 국내 위식도 역류 질환의 고유한 병인 인자가 있을 가능성이 있으며 위식도 역류 질환에 관련되는 매우 다양한 병태생리 즉 인종, 공격 및 해부학적 방어인자, 약물 그리고 생활 습관 등을 모두 고려한 잘 고안된 전향적 연구가 진행되어야 이 문제에 대한 명확한 답을 얻을 것으로 생각한다.

본 연구 결과 환자군에서 대조군과는 달리 미란성 식도염의 위험인자가 없었다. 이러한 결과는 환자군 222명 중에서 미란성 식도염 환자가 11명으로 매우 적어 통계학적 분석과 해석에 어려움이 있었으며 보다 많은 환자를 대상으로

한 전향적 추적연구가 필요한 것으로 생각하였다. 흥미로운 점은 환자군에서 수술 후 상부 위장관 내시경 추적검사를 시행한 기간경과에 따른 미란성 식도염 유병률에는 차이가 없었다는 점이다. 즉 수술 후 기간이 오래 경과하여 위나 식도 내 담즙에 대한 노출 기간이 증가하더라도 미란성 식도염의 유병률은 증가하지 않았다. 또한 Billroth Ⅰ재건술보다 담즙의 위 내 역류량이 많은 Billroth Ⅱ 재건술식을 받은 환자에서 미란성 식도염의 유병률은 증가하지 않아 담즙의 위 내 역류 단독 인자는 바렛식도의 전구 병변이라 할 수 있는 미란성 식도염의 발생에 별다른 역할을 하지 못함을 시사한다. 따라서 본 연구결과 담즙의 역류는 증가하고 위산의 분비는 상대적으로 감소하여 담즙 역류의 중요한 인체 역학 모델인 위 부분 절제술은 건강 대조군에 비하여 미란성 식도염의 발생을 증가시키지 않아 담즙의 위 내 역류가 내시경적 미란성 식도염의 발생에 별 영향을 미치지 않음을 시사하였다.

Ⅴ. 결론

담즙 역류의 인체 역학 모델인 위 부분 절제술을 시행 받은 환자군에서 미란성 식도염의 유병률을 정상 대조군과 비교하여, 미란성 식도염의 발생에 대한 담즙 역류의 역할을 알아보고 또한 양 군에서 미란성 식도염의 발생과 관련된 위험인자를 알아보기 위하여 위 부분 절제술을 시행 받은 222명의 환자군과 건강 검진을 받은 1633명을 대조군으로 임상기록을 검토하고 상부 위장관 내시경 소견을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 위 부분 절제술을 받은 환자군에서 미란성 식도염의 유병률은 5%로 4.9%인 대조군과 비교하여 통계학적인 차이가 없었다.
2. LA 분류법에 의한 미란성 식도염의 정도는 환자군과 대조군에서 각각 LA class A는 2.7%(6명)와 3.2%(53명), LA class B는 2.3%(5명)와 1.7%(27명), 그리고 LA class C는 0%와 0.06%(1명)로 미란성 식도염의 정도 분포에 차이가 없었다.
3. 대조군에서 미란성 식도염 유병의 위험인자로는 단변량 분석에서 남자, 흡연력이나 음주력이 있는 경우 그리고 식도 열공 헤르니아가 있는 경우였고 다변량 회귀분석에서는 60세 이상, 남자 그리고 음주력이 있는 경우였다.
4. 환자군에서 원발 질환, 수술 후 기간, 위 부분 절제 술식, 항암약물 치료 여부를 포함하여 미란성 식도염의 위험인자는 없었다.

따라서 담즙 역류의 중요한 인체 역학 모델인 위 부분 절제술은 건강 대조군

에 비하여 미란성 식도염의 발생을 증가시키지 않아 담즙의 위 내 역류가 내시경적 미란성 식도염의 발생에 별 영향을 미치지 않음을 시사하였다.

참고문헌

1. Triadafilopoulos G. Acid and bile reflux in Barrett's esophagus: A tale of two evils. Gastroenterology 2001;121:1502-1505.

2. Locke GR, Talley N, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton III LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997;112:1448-1456.

3. 윤영호, 강영우, 안성훈, 박승국. 최근 역류성 식도염의 유병률 변화-건강 검진자군과 소화기 증상군을 대상으로-. 대한소화기내시경학회지 2001;23:144-148.

4. 전성국, 이풍렬, 신명희, 현재근, 이화영, 손정일 등. 건강 검진자에서 역류성 식도염의 유병률 및 위험 인자에 대한 환자-대조군 연구. 대한소화기학회지 1998;32:701-708.

5. 전성국, 이풍렬. 우리 나라에서 위식도역류질환의 빈도, 임상 양상 및 치료. 대한소화기학회지 2002;39:393-401.

6. Gotley DC, Ball DE, Owen RW, Williamson RC, Cooper MJ. Evaluation and surgical correction of esophagitis after partial gastrectomy. Surgery 1992;111:29-36.

7. Menges M, Muller M, Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis and effect of proton pump inhibitor therapy. Am J Gastroenterol 2001;96:331-337.

8. Zhang F, Altorki NK, Wu Y-C, Soslow RA, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Duodenal reflux induces cyclooxygenase-2 in the esophageal mucosa of rats: Evidence for involvement of bile acids. Gastroenterology

2001;121:1391-1399.

9. Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? Gut 2001;49:359-363.

10. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Gastric surgery is not a risk for Barrett's esophagus or esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2001;121:1281-1285.

11. Nehra D, Howell P, William CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. Gut 1999;44:598-602.

12. 이상우, 박철희, 송치욱, 간창돈, 박동규, 진윤태 등. Carditis와 역류성 식도염 및 *Helicobacter pylori* 감염과의 관계. 대한소화기학회지 2001;38:319-324.

13. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Eng J Med 1999;340:825-831.

14. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. Br J Surg 1988;75:540-543.

15. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's oesophagus. Gastroenterology 1994;107:747-754.

16. Slack JMW. Epithelial metaplasia and the second anatomy. Lancet 1986;ii:286-271.

17. Gotley DC, Appleton GV, Cooper MJ. Bile acid and trypsin are

unimportant in alkaline esophageal reflux. J Clin Gastroenterol 1992;14:2-7.
18. Nehra D, Howell P, Pye JK, Beynon J. Assement of combined bile acid and pH profiles using an automated sampling device in gastro-osophageal reflux disease. Br J Surg 1998;85:134-137.
19. Shirvani VN, Ouatu-lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase-2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. Gastroenterology 2000;118:487-496.
20. Yumiba T, Kawahara H, Nishikawa K, Inoue Y, Ito T, Matsuda H. Impact of reflux esophagitis in the absence of gastric acid after total gastrectomy. Am J Gastroenterol 2002;97:1647-1652.
21. Herrington JL, Sawyers JL, Whitehead WA. Surgical management of reflux gastritis. Am J Surg 1969;118:427-433.
22. Burden WR, Hodges RP, Hsu M, O'Leary JP. Alkaline reflux gastritis. Surg Clin North Am 1991;71:33-44.
23. Cameron AJ, Arora AS. Barrett's esophagus and reflux esophagitis: Is there a missing link? Am J Gastroenterol 2002;97:273-278.
24. Orlando RC. Overview of the mechanism of gastroesophageal reflux. Am J Med 2001;3:174-177.
25. Hogan WJ, Viegas de Andrade SR, Winship DH. Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. J Appl Phsiolo 1972;32:755-760.
26. Nebel OT, Castell DO. Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. Gastroenterology 1972;63:778-783.
27. Lee SJ, Song CW, Jeen YT, Chun HJ, Lee HS, Um SH et al. Prevalence

of endoscopic reflux esophagitis among Koreans. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:373-376.

28. Fujishiro H, Adachi K, Kawamura A, Katsube T, Ono M, Yuki M et al. Influence of Helicobacter pylori infection on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:1217-1221.

29. Onoda N, Maeda K, Sawada T, Wakasa K, Arakawa T, Chung KH. Prevalence of *helicobacter pylori* infection in gastric remnant after distal gastrectomy for primary gastric cancer. Gastric Cancer 2001;4:87-92.

30. Xia HH, Talley NJ. *helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplored triangle. Am J Gastroenterol 1998;93:394-400.

31. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, et al. *helicobacter pylori* infection prevents esosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. Gut 2001;49:330-334.

32. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Kato K, Shimosegawa T et al. *helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1999;94:3468-3472.

33. Caygill CP, Johnston DA, Lopez M, Johnston BJ, Watson A, Reed PI et al. Lifestyle factors and Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002;97:1328-1331.

34. Hsu CP, Chen CY, Hsieh YH, Hsia JY, Shai SE, Kao CH. Esophageal reflux after total or proximal gastrectomy in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia. Am J Gastroenterol

1997;92:1347-1350.

35. Awad RA, Camacho S. *Helicobacter pylori* infection and hiatal hernia do not affect acid reflux and esophageal motility in patients with gastro-esophageal reflux. J Gastroenterol 2002;37:247-254.

36. Nagahata Y, Kawakita N, Azumi Y, Numata N, Yano M, Saitoh Y. Etiological involvement of *helicobacter pylori* in "Reflux" gastritis after gastrectomy. Am J Gastroenterol 1996;91:2130-2134.

37. 대한 *Helicobacter pylori*연구회. 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. 대한소화기학회지 1998;32:275-289.

Abstract

Prevalence of erosive esophagitis in patients with subtotal gastrectomy; Case-control study

Ki Tae Suk

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Soo Kim)

Background: Enterogastric bile reflux has been implicated as a definite causative factor for the development of postoperative bile reflux gastritis. However, little is known about the role of bile reflux into the stomach in gastro-esophageal reflux disease in patients with subtotal gastrectomy. Interestingly, recent reports pointed a strong association between bile reflux and Barrett's esophagus. In this study, we tried to prove whether the bile reflux gastritis does increase the development of erosive esophagitis, a prerequisite for Barrett's esophagus, in patients who underwent subtotal gastrectomy. **Methods:** From Jan. 1997 to Dec. 2001, 222 patients with previous subtotal gastrectomy (Case; mean age = 56.3 years, mean f/u duration after gastrectomy = 41.2 months) underwent 419 consecutive endoscopic

procedures. The presence of erosive esophagitis and the grade of esophagitis based on the LA classification were determined by endoscopy, retrospectively. To compare the incidence of erosive esophagitis in normal population, we also reviewed the endoscopic findings in 1633 age and sex-matched healthy controls who had visited to our hospital for routine check-up without significant gastrointestinal symptoms (control; mean age = 55.0 years). **Results:** The primary diseases for gastric surgery were gastric cancer in 209 (94.1%) and peptic ulcer disease in 13 (5.9%) patients. Billroth type I and II gastrectomy were performed in 21 (9.5%) and 201 (90.5%) patients, respectively. The prevalence of erosive esophagitis were 5% (LA A; 2.7%, LA B; 2.3%) in gastrectomized patients and 4.9% (LA A; 3.2%, LA B; 1.7%, LA C; 0.0%) in healthy controls and there were no significant differences in the prevalence and the degree of esophagitis between groups. Moreover, the prevalence of erosive esophagitis was not different according to the duration after gastric surgery (<48 months *vs.* 48≥ months, $p>0.05$) or type of surgery. **Conclusion:** These results suggest that subtotal gastrectomy may not be a risk factor for developing the erosive reflux disease.

Key words: erosive esophagitis, bile reflux, subtotal gastrectomy