

# 건강 자원자에서 식도 운동 기능에 대한 sildenafil의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

서원태 · 박효진 · 김정환 · 지상원 · 이상인 · 박인서

=Abstract=

## Effect of Sildenafil on Esophageal Motor Function in Healthy Volunteers

Won Tae Seo, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Jung Hwan Kim, M.D.,  
Sang Won Ji, M.D., Sang In Lee, M.D., and In Suh Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background/Aim:** Nitric oxide (NO), the nonadrenergic, noncholinergic inhibitory neurotransmitter, plays a role in controlling esophageal motor function by causing guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cGMP) accumulation in circular smooth muscle of the esophagus and lower esophageal sphincter (LES). Increase in the intracellular concentration of cGMP as a second messenger produces relaxation of smooth muscle. It is metabolized by phosphodiesterase (PDE). Sildenafil, a drug used to improve the functional impotence, shows an inhibitory effect on the smooth muscle cells of the human corpus cavernosum by blocking type V PDE that destroys cGMP. The aim of this study was to investigate the effects of sildenafil on the esophageal motility. **Methods:** Eight male subjects without any evidence of esophageal motor dysfunction were enrolled in this study. On first day, 20 ml of distilled water (placebo) was infused into the stomach. On second day, 0.8 mg/kg of sildenafil powder dissolved in water was infused into the stomach. We measured the amplitude of esophageal body contractions and LES pressure at each day. In addition, plasma cGMP levels were assayed by ELISA method. **Results:** There were no significant differences in esophageal manometric findings in the placebo group, but significant decreases in LES pressure as well as amplitude of peristaltic contractions at smooth muscle portion of esophagus were noted in sildenafil group. Sildenafil showed its maximum effect in lowering LES pressure on 30 minutes after ingestion, and also in decreasing the amplitude of peristaltic contractions at smooth muscle portion of esophagus on 15 minutes after ingestion. There was no difference in the propagation velocity of peristalsis and plasma cGMP levels after sildenafil treatment. **Conclusion:** Sildenafil showed inhibitory effects on smooth muscle of esophageal body and LES in human. (*Korean Journal of Gastrointestinal Motility* 2002;8:14-20)

---

**Key Words:** Sildenafil, Nitric Oxide, cGMP

연락처 : 박효진, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 소화기내과 (135-270)

Tel : (02) 3497-3318, Fax : (02) 3463-3882, E-mail : hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

식도로 내려온 음식물은 식도의 운상근과 종주근의 수축과 이완에 의해 아래로 운반되는데 이러한 운동을 연동운동이라고 한다. 식도의 근육층의 구조를 살펴보면, 위 1/3은 골격근으로, 아래 1/3은 평활근으로 이루어져 있고 중간 1/3은 두가지가 함께 분포되어 있으며, 내운상층과 외종주층으로 구성되어 있다. 골격근의 연동운동은 미주신경에 의해 지배되지만, 평활근의 연동운동은 중추신경, 말초신경 및 평활근 등에 의해 지배된다. 말초신경의 활성화에 의해 분비되는 신경전달물질의 하나인 nitric oxide (NO)는 식도에서 하부식도괄약근을 이완시키고,<sup>1,5</sup> 식도 평활근의 연동운동을 조절하는 기능을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>3,6</sup> NO는 guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cGMP)를 매개하여 그 작용을 나타내며, phosphodiesterase (PDE)는 cGMP를 비롯한 cyclic nucleotide의 작용을 마감시킨다.<sup>7,8</sup> 따라서 PDE 억제제는 cyclic nucleotide의 세포내 농도를 증가시킴으로써 NO의 작용을 유지 또는 강화시킬 것이라고 유추할 수 있으며, 실제로 여러 동물실험에서 그 효과가 확인되었다.<sup>9,11</sup>

PDE는 효소의 결합부위, 친화도, 조절 성상 등에 따라 최소한 7개의 서로 다른 isoenzyme families로 분류되며,<sup>12</sup> 개체와 장기에 따라 PDE 아형이 다르게 분포한다. 소화관운동 연구 영역에서는 주로 3형(cAMP specific) 및 5형(cGMP specific)에 관한 연구가 활발한데, 발기부전 치료제인 sildenafil (Viagra<sup>®</sup>)은 PDE 5형 억제제로서, 조직내 cGMP의 대사를 억제시킴으로써 음경내 혈관벽의 평활근을 이완시켜 혈류를 늘려서 발기를 지속시키는 약물로 최근 각광을 받고 있다.<sup>13,14</sup> 그러나 sildenafil을 복용하는 환자가 늘어남에도 불구하고 본 약제가 사람의 위장관계에 미치는 영향이나 그 기전에 관한 연구는 미미한 실정이다. 이에 저자들은 사람의 식도운동에 미치는 sildenafil의 효과

를 알아보기 위해 정상 식도내압을 보이는 건강한 자원자를 대상으로 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

흉통, 연하곤란 등 일차성 식도운동질환이 의심되는 증상이 없고 심전도상 이상이 없는 건강한 남자 자원자 8명을 대상으로 하였으며, 평균나이는  $24.9 \pm 1.8$ 세였다. Proton pump 억제제, H<sub>2</sub> 수용체 길항제, 장운동 촉진제, 제산제, 질산염(nitrates), 칼슘통로차단제, 항콜린제, 진정제 등 식도운동에 영향을 줄 수 있는 약물을 최근 1달간 복용한 기왕력이 있는 사람은 연구대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 식도내압검사

식도내압 측정관은 8개의 측공중 원위부 4개의 측공은 동일선상에 90°각도로 배열되어 있고 나머지 4개의 측공은 원위부 측공으로부터 5, 10, 15, 20 cm 거리에 위치한 Andorfer Medical Specialties Inc.사 ESM3 8R관을 사용하였다. 각 측공에 8 channel의 low compliance pneumohydraulic capillary infusion system을 사용하여 정제된 증류수를 0.5 ml/분의 속도로 주입하면서 각 부위의 압력변화를 PC polygraph HR (Synectics Medical, Stockholm, Sweden)을 이용하여 분석하였다. 식도체부 연동운동은 측정관 하단을 하부식도괄약근 상방 3 cm에 위치시킨 후 30초 이상 간격으로 물 5 ml를 10회 연하시켜 수축과의 진폭을 측정하였다. 하부식도괄약근압은 최고 압력을 보이는 부위에 측정관 하단을 위치시킨 후 습식 연하를 5회 이상 시행하여 그 압력을 평균하여 얻었다. 검사 시행 1일째 대조군으로 증류수 20 cc를 위내로 주입하고, 0분, 7.5분, 15분, 30분 그리고 60분 경과 후 각각 5 cc의 물을 삼키게 한 후 식도체부 수축과압과 하부

식도괄약근의 기저 압력을 측정했다. 2일째 sildenafil 0.8 mg/kg을 식도내압검사용 도관을 통해 위내로 주입하고 대조군과 동일한 방법으로 식도내압검사를 시행하였다. 식도체부 수축파압의 전파속도는 하부식도괄약근 상연 3 cm에서 18 cm 사이의 연동수축파의 잠재기(latency)의 차이를 구하여 계산하였다.

2) 혈장 cGMP치 측정

검사 시행 1일째와 2일째에 동일한 시간에 좌측 상완 정맥에서 2 ml의 정맥혈을 채혈하고, 액체 질소를 이용하여 급속동결후 -70°C에서 보관하였다. 보관된 혈액을 4000 rpm, 10분, 4°C에서 원심분리기(IECcentra-8R centrifuge, international equipment co, USA)를 이용하여 원심분리 후 ELISA(Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 혈장 cGMP치를 측정하였다.

3. 통계 분석

검사자료에 대한 통계학적 분석은 개인용 컴퓨터

프로그램인 SPSS PC+ Window용을 이용하였고, 모든 측정치는 평균±표준오차로 표기하였다. 대조군과 sildenafil 투여군에서 시간에 따른 하부식도괄약근압, 식도체부의 수축파압 및 전파속도의 변화 그리고 혈장 cGMP 농도는 ANOVA 분석을 이용하여 통계적 유의성을 알아보았다. p 값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 의미있는 것으로 판정하였다.

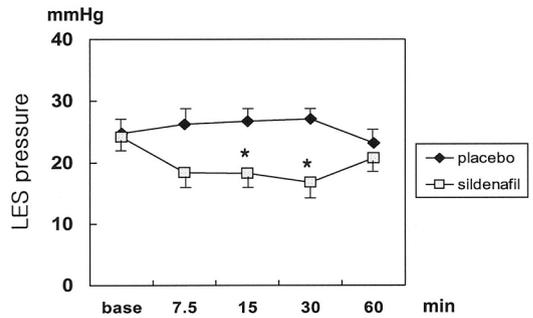


Fig. 1. Effect of sildenafil on the LES pressure in healthy controls (n=8). LES pressure after sildenafil infusion was significantly lower than the corresponding basal values 15 and 30 minutes. Values are mean±SE. \*p<0.05, compared with basal values.

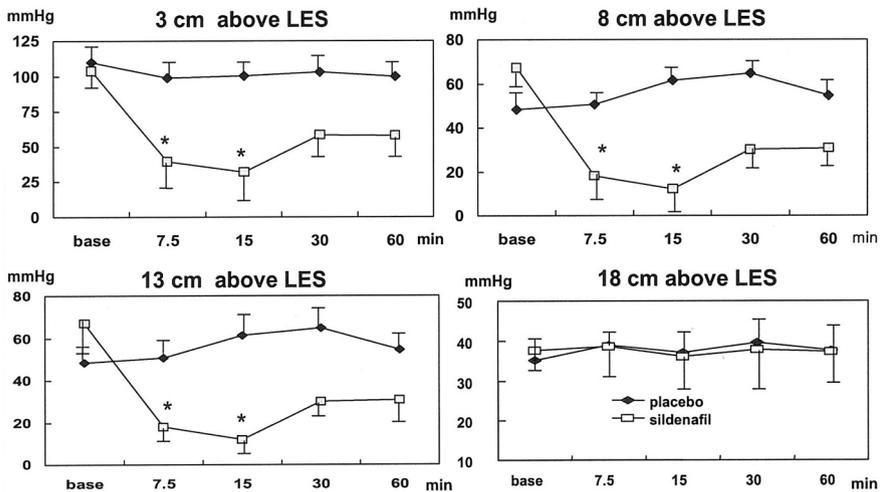


Fig. 2. Effect of sildenafil on the amplitude of peristaltic pressure in healthy controls (n=8). The amplitude of peristaltic pressure after sildenafil infusion was significantly lower than the corresponding basal values 7.5 and 15 minutes at smooth muscle portion of esophagus. Values are mean±SE. \*p<0.05, compared with basal values.

## 결 과

### 1. 하부식도괄약근의 식도내압 검사조건

하부식도괄약근압은 대조군에서 시간경과에 따른 유의한 변화가 없었으나, sildenafil 투여군은 투여 15분과 30분후에 기저시간에 비해 유의하게 감소되었으며( $p < 0.05$ ), 특히 30분후에 가장 많이 감소하였고, 60분후에는 다소 회복되었다(Fig. 1).

### 2. 식도체부의 식도내압 검사조건

식도체부 수축파의 진폭의 경우 대조군은 시간경과에 따른 유의한 변화가 없었으나, sildenafil 투여군은 하부식도괄약근 상연 3 cm, 8 cm, 13 cm 상방에서 투여 7.5분과 15분후에 기저시간에 비해 유의하게 감소되었으며( $p < 0.05$ ), 특히 15분후에 가장 많이 감소하였고, 30분과 60분후에는 다소 회복되었다(Fig. 2). 골격근 부위인 하부식도괄약근 상연 18 cm에서는 sildenafil 투여군에서도 시간경과에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다. 식도체부 수축파압의 전파속도는 대조군과 sildenafil 투여군에서 시간경과에 따라 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 3).

### 3. 혈장 cGMP 농도

혈장 cGMP 농도는 대조군과 sildenafil 투여군에서 시간경과에 따라 유의한 차이를 나타내지

않았다.(Fig. 4).

## 고 찰

본 연구의 결과 식도의 평활근이 위치하는 하부식도에서 sildenafil 투여군은 연동수축파의 진폭이 유의하게 감소되었으나, 식도의 골격근이 위치하는 하부식도괄약근 상연 18cm에서는 sildenafil 투여군에서도 연동수축파의 진폭이 시간경과에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다. 이는 Zhang 등<sup>11</sup>이 고양이를 대상으로 한 연구결과와 일치하는 것으로, sildenafil이 식도체부의 평활근에 작용해 cGMP를 식도체부벽에 축적시켜서 나타난 결과로 생각된다. Sildenafil 투여시 상승할 것으로 기대되었던 혈장 cGMP 농도는 대조군과 sildenafil 투여군에서 시간경과에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 식도벽 조직이 아닌 혈장에서의 cGMP 농도를 측정하였기 때문에 나타난 결과로 생각되며, 식도벽의 cGMP 농도를 측정한다면 유의한 결과가 나오리라 예상된다. 고양이와 주머니쥐를 대상으로 한 연구에서는 NO 억제제를 투여했을 때 식도의 연동수축파의 진폭이 감소하는 소견을 보여 본 연구결과와는 상반된 소견을 보이고 있으나,<sup>6,15</sup> 사람을 대상으로 한 연구에서는 NO 억제제를 투여했을 때 식도의 연동수축파의 진폭이 증가하는 소견을 보여 본 연구결과와 유사한 소견을 나타냈다.<sup>3,4,16</sup> 이러한 차이를 보이는 원인이 단

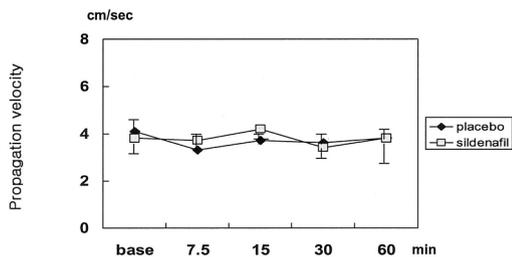


Fig. 3. Effect of sildenafil on the propagation velocity of peristalsis in healthy controls (n=8). Sildenafil had no effect on the propagation velocity of peristalsis. Values are mean  $\pm$  SE.

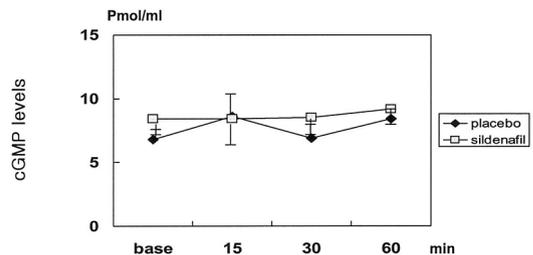


Fig. 4. Effect of sildenafil on plasma cGMP levels in healthy controls (n=8). Sildenafil had no effect on plasma cGMP levels. Values are mean  $\pm$  SE.

순히 실험대상의 차이에 의한 것인지는 차후 검증이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 대조군과 sildenafil 투여군에서 식도체부 연동수축파의 전파속도를 측정하였다. 그 결과 sildenafil 투여군에서 시간경과에 따라 유의한 차이를 나타내지 않아, sildenafil이 NO 의존성 cGMP 생성경로에 작용하여 하부식도로 갈수록 길어지는 잠재기의 변화를 보다 증가시킴으로써 연동수축파의 전파속도를 증가시킬 것이라는 연구진의 예상과 일치하지 않는 소견을 나타냈다. 14명의 식도 아칼라지아 환자를 대상으로 한 연구<sup>17</sup>에서도 sildenafil이 식도체부 연동수축파의 전파속도에 영향을 주지 못했으며, 정상식도에서 NO의 불활성화 또는 생성을 차단하면 식도체부에 동시 수축을 유발할 수 있으므로,<sup>3,6,18</sup> sildenafil을 투여하면 아칼라지아 환자에서 관찰되는 식도체부의 동시 수축파를 정상 수축파로 회복시킬 것으로 기대했으나 정상 수축파로의 변화는 관찰되지 않았다. 그들은 그 이유로 아칼라지아 환자에서는 비아드레날린성 비콜린성 신경이 비가역적으로 손상되어 sildenafil이 하부식도로 갈수록 길어지는 식도체부 연동수축파의 잠재기의 변화를 회복시키지 못하였기 때문인 것으로 추정하였다. 하지만 건강한 성인을 대상으로 한 본 연구에서도 sildenafil이 식도체부 연동수축파의 전파속도를 증가시키지 못하였기 때문에 식도체부의 연동수축파의 전파속도는 NO 이외에도 다른 요소가 관여할 것으로 생각된다. Zhang 등<sup>11</sup>의 고양이를 대상으로 한 연구에서는 고농도의 sildenafil은 식도체부 연동수축파의 전파속도를 증가시켰으나 저농도의 경우는 연동수축파의 전파속도에 영향을 미치지 못하였는데, 본 연구 및 Bortolotti 등<sup>17</sup>의 연구에서 sildenafil이 식도체부 연동수축파의 전파속도를 증가시키지 못한 원인이 연구대상에게 투여한 sildenafil의 양이 적었기 때문일 가능성도 있다고 생각된다.

한편 인위적인 NO의 증가나 감소는 하부식도

괄약근압을 변화시키지 못한다는 연구결과가 있으나,<sup>3,5</sup> 본 연구에서는 sildenafil 투여군의 경우 투여 15분과 30분후에 기저 시간에 비해 유의하게 감소되었으며, 특히 30분후에 가장 많이 감소하였고, 60분후에는 회복되었다. 다른 연구<sup>17</sup>에서도 연하와는 무관하게 sildenafil의 투여가 하부식도괄약근압의 저하를 일으킴을 관찰할 수 있었다.<sup>18,19</sup> 이는 sildenafil 투여후 연하시 생산된 cGMP가 소멸되지 않고 식도벽에 축적되어 연하 사이에도 그 효과가 지속되는 것이라 생각된다.

본 연구에서 혈장내 sildenafil의 정량화는 시행하지 않았지만, 최대효과는 약물 투여후 7.5분에서 30분 정도에서 나타났고 지속 시간은 1시간을 넘지 않았다. 아칼라지아 환자를 대상으로 한 Bortolotti 등<sup>17</sup>의 연구에서도 sildenafil은 투여후 15-20분 사이에 최대의 효과를 나타내며 1시간 이상 지속되지 않는 것으로 밝혀졌다. 따라서 sildenafil이 식도운동질환의 치료제로 쓰이기 위해서는 장시간 지속형의 개발이 필요할 것으로 생각된다. 하지만 PDE 5형이 분포하는 다른 장기에서의 부작용 문제도 있기 때문에 장시간 지속형의 개발에는 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통해서 기능성 발기 부전 치료제로 쓰이는 sildenafil이 건강한 성인에서 식도 평활근에 작용해 식도체부 수축파압 및 하부식도 괄약근압의 저하를 가져온다는 사실을 알 수 있었다. 따라서 본 연구의 결과는 향후 sildenafil이 미만성 식도 경련, 호두가기 식도, 고압성 하부식도괄약근 등의 경직성 식도운동질환의 치료에 적용될 수 있을 것이라는 근거를 제시하였다고 생각된다.

## 요 약

**목적 :** NO는 cGMP를 매개하여 그 작용을 나타내며 PDE는 cGMP의 작용을 마감시킨다. Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>)은 PDE 억제제(5형)로서, 조직내 cGMP의 대사를 억제시켜 음경내 혈관벽의 평

활근을 이완시켜 혈류량을 늘려 발기를 지속시킨다. 연구자 등은 sildenafil이 건강인의 식도운동 기능에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

**방법** : 2000년 7월 건강 자원자 8명을 대상으로 식도내압검사를 시행했다. 먼저 1일째 대조군으로 증류수 20 cc를 위내로 주입하고, 0분, 7.5분, 15분, 30분 및 60분 경과 후 5 cc의 물을 삼키게 한 후 식도체부 수축과압과 하부식도괄약근의 기저압력 및 이완을 측정했다. 동일한 시간에 ELISA를 이용하여 혈장 cGMP 농도를 측정하였다. 2일째 sildenafil 0.8 mg/kg을 식도내압 검사용 도관을 통해 위내로 주입하고 대조군과 동일한 방법에 따른 식도내압 및 혈장 cGMP치 측정을 위한 ELISA 검사를 시행하였다.

**결과** : 1) 식도체부 수축과의 경우 대조군은 시간경과에 따라 유의한 변화가 없으나, sildenafil 투여군은 하부식도괄약근 상연 3 cm, 8 cm, 13 cm 상방에서 투여 7.5분과 15분후 기저시간에 비해 평균압력이 유의하게 감소되었다( $p < 0.05$ ).

2) 하부식도괄약근압은 대조군에서 시간경과에 따른 유의한 변화가 없었으나, sildenafil 투여군은 투여 15분과 30분후에 기저시간에 비해 유의하게 감소되었으며( $p < 0.05$ ), 60분째 다소 회복되었다.

3) 식도체부의 전파속도는 대조군과 sildenafil 투여군에서 시간경과에 따른 변화는 관찰되지 않았다

4) 혈장 cGMP치는 대조군과 sildenafil 투여군에서 시간경과에 따른 차이는 보이지 않았다.

**결론** : 이상의 결과로 볼 때 sildenafil은 건강 자원자에서 식도체부 수축기압 및 하부식도괄약근압을 감소시키며, 따라서 sildenafil이 경직성 식도운동질환의 치료에 적용될 수 있을 것이라는 근거를 제시하였다고 생각된다.

### 참고문헌

1. Conklin JL, Du C, Murray JA, Bates JN. Chara-

cterization and mediation of inhibitory junction potentials from opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1993;104:1439-1444.

2. Tottrup MA, Knudsen MA, Madse G, Andersson KE, Forman A. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway for relaxation of the human lower esophageal sphincter (abstr). *Gastroenterology* 1992;102:527A.

3. Murray JA, Ledlow A, Launspach J, Evans D, Loveday M, Conklin JL. The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor function in humans. *Gastroenterology* 1995; 109:1241-1248.

4. Hirsh DP, Holloway RH, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis. *Gastroenterology* 1998;115:1374-1380.

5. Anand N, Paterson WG. Role of nitric oxide in esophageal peristalsis. *Am J Physiol* 1994;266: G123-G131.

6. Yamato S, Spechier JS, Goyal RK. Role of nitric oxide in esophageal peristalsis in the opossum. *Gastroenterology* 1992;103:197-204.

7. Moreland RB, Goldstein I, Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum muscle cells. *Life Sci* 1998;338:1397-1404.

8. Jeremy JY, Ballard SA, Naylor AM, Miller MA, Angelini GD. Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br J Urol* 1997;79:958-963.

9. Barnette MS, Barone FC, Fowler PJ, Grous M, Price WJ, Ormsbee HS. Human lower esophageal sphincter relaxations associated with raised cyclic nucleotide content. *Gut* 1991;32:4-9.

10. Park H, Clark E, Conklin JL. The effects of phosphodiesterase inhibitors on esophageal motor functions. *Gastroenterology* 1999;116:A1058.

11. Zhang X, Tack J, Janssens J, Sifrim DA. Effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on

- oesophageal peristalsis and lower oesophageal sphincter function in cats. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:325-331.
12. Manganiello VC, Murata T, Taira M, Belfrage P, Degerman E. Perspectives in biochemistry and biophysics. Diversity in cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme families. *Arch Biochem Biophysics* 1995;322:1-13.
  13. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-1404.
  14. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme. *J Urol* 1998;159:2164-2171.
  15. Xue S, Valdez D, Collman PI, Diamant NE. Effects of nitric oxide synthase blockade on esophageal peristalsis and the lower esophageal sphincter in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:1249-1257.
  16. Konturek JW, Thor P, Lukaszyk A, Gabryelewicz A, Konturda SJ, Domschke W. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:201-209.
  17. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2000;118:253-257.
  18. Mearin M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, Malagelada JR. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 1993;23:724-728.
-