

인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서의 식도 운동 이상

이지영, 이상원*, 신성훈, 엄재섭, 김지연, 박무인, 박선자, 구자영

고신대학교 의학부 내과학 교실, 신경과학 교실

Esophageal Motility Abnormalities in Non-Insulin Dependent Diabetic Patients

Jee Young Lee, Sang Won Yi*, Seong Hoon Shin, Jee Youn Kim,
Moo In Park, Seon Ja Park, Ja Young Koo

Department of Internal Medicine, *Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Background The structure and function of the gastrointestinal (GI) tract may be abnormal in patients with diabetes mellitus. These changes in diabetic patients may influence any part of the GI tract from the esophagus to the anus. The loss of gastric tone and motility, the prolonged transit time through the small intestine, and the nocturnal diarrhea in diabetes are widely recognized functional disturbances of the GI tract involving the autonomic nervous system. The esophagus is one other organ of the alimentary tract that is highly innervated by the vagus, but whose functional activity in diabetes has been neglected, relatively. It was the aim of this study to measure the contractile pressure and the pattern of motility of esophagus under physiologic conditions in consideration of the concurrent presence of evident neuropathies (autonomous and peripheral). The present study was designed to explore further whether esophageal motility dysfunction are present in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients who do not show apparent symptoms and signs of gastroenteropathy, and to evaluate its relationship with peripheral polyneuropathy. **Methods** Thirty patients with NIDDM and 40 age-matched normal controls were recruited for this study and esophageal manometry, esophagogram, endoscopy, and nerve conduction velocity test were performed in these patients. **Results** Compared with controls, NIDDM patients showed significantly lower mean esophageal contractile amplitude and shorter mean contractile duration ($P<0.01$) on the body portion. The mean contractile velocity was decreased on distal esophageal body ($P<0.05$). Mean lower esophageal sphincter (LES) pressure of NIDDM was significantly higher than that of controls ($p<0.05$), and mean duration of relaxation was significantly shorter than that of controls ($p<0.05$). The abnormal contraction patterns and waves were found in 9 patients with NIDDM, including 6 cases with diminished number of peristaltic contractions, and nonspecific esophageal motility disorder were diagnosed for these patients. In control group, all these abnormalities were absent. In the diabetic patients, esophageal motility test findings had no correlation with the presence of peripheral polyneuropathy and duration of NIDDM. There were some differences of esophageal motility findings between groups of HbA1c $>12\%$ and $<12\%$, and between groups of fasting blood sugar $>150\text{mg/dl}$ and $<150\text{mg/dl}$, but without statistical significance. **Conclusion** These results indicate that abnormalities of esophageal motility may be present in NIDDM patients who do not show apparent symptoms and signs of gastrointestinal disorder, as evidenced by low mean peristaltic amplitude of body, high mean LES pressure, and diminished number of peristaltic contractions, higher incidence of abnormal contraction patterns and waves in NIDDM group than control group (33% vs 0%), and the correlation between esophageal dysfunction and NIDDM duration or the presence of peripheral polyneuropathy is not found. The cause of these abnormalities of esophageal motility were thought to be vagal nerve damage, but Auerbach's plexus damage may also be important, as shown by high LES pressure, and short duration of LES relaxation.

Key Words: Esophageal motility disorder, Non-insulin dependent diabetes mellitus, Peripheral neuropathy

서론

당뇨병이 신경계에 미치는 영향의 범위는 중추신경계에서부터 말초 및 자율신경계까지 모든 신경계에 이른다. 자율신경 이상의 경우 심혈관계, 소화기계, 비뇨생식기계, 체온 조절 및 발한계 등에서 이상을 초래하여 다양한 증상들을 나타내며,¹⁾ 이중 심혈관계의 이상과 소화기의 합병증은 많은 연구들이 이루어졌다.²⁾

당뇨병에 의한 소화기계의 합병증은 운동장애, 설사, 급만성 췌장염, 담석증 등 여러가지가 있으며,²⁻⁴⁾ 심혈관계 합병증처럼 생명을 위협할 만한 질병들은 없지만,⁵⁾ 오심, 구토, 조기포만감, 복부팽만감, 복통, 변비 등의 증상을 통하여 만성적인 고통을 줄 수 있고, 위장관 내용물의 위배출 저하 및 소장으로의 이동장애에 의하여 빈번한 고혈당 또는 저혈당 증상을 일으킬 수 있기 때문에 당뇨병 치료에 큰 장애가 되기도 한다.^{6,7)}

이러한 당뇨병성 소화기 합병증 중 특히 문제가 되는 것은 소화기 운동장애로서, 이 운동장애가 발생할 수 있는 부위는 식도에서부터 항문까지 모든 위장관계가 해당되지만, 그 동안의 연구는 당뇨병성 소화기 합병증 중 당뇨병성 위마비증에 대해서 중점적으로 이루어져 왔다.

이에 저자는 인슐린 비의존성으로 진단 받은 30명의 환자를 대상으로 식도내압검사, 신경전도검사 및 자율신경성 피부반응검사를 시행하여 정상 대조군과 비교한 식도내압의 이상 여부 및 식도운동장애와 말초신경병증 및 다른 형태의 자율신경병증과의 연관성에 대하여 상관관계를 규명하고자 이 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구의 대상은 국제보건기구(WHO) 기준에 따라 당뇨병으로 진단된 인슐린 비의존성 당뇨병 환자 중 증상 또는 증후로 발현되는 소화기계 이상이 없는 환자 30명을 선택하였다. 환자군의 범주에서 위장내시경 검사 및 식도조영술상 이상 소견이 보이는 환자는 제외하였으며, 또한 당뇨병 및 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 말초신경병증 외의 다른 질환이 발견된 경우 환자

군에서 배제하였다.

대조군은 식도내압검사가 갖는 검사상의 고통 때문에 주관적 소화기계 이상 증상을 호소하지 않는 군을 설정하기가 어려워 상복부 동통, 상복부 불쾌감, 소화불량등의 식도증세를 제외한 비특이적 소화기 증세들을 호소하는 환자들 중 당뇨병의 현증 및 기왕력이 없고, 위장내시경, 식도조영술 등에서 식도 및 위장에서 구조적 및 기질적 이상이 보이지 않는 군을 설정하였다.

2. 방법

각 환자의 당뇨병의 이환 기간, 소화이상의 유무, 말초신경병의 이환 기간 등에 대한 문진, 이학적 검사 및 신경학적 검사, 공복 혈당, HbA_{1c}, 식도내압검사, 식도조영술, 위장내시경, 신경전도검사 및 자율신경성 피부반응검사를 기본으로 시행하였다. 환자들에서의 신경학적 검사는 검사의 객관성을 높이기 위하여 한 명의 신경과 의사가 시행하였고, 신경전도검사 및 교감신경성 피부반응검사는 신경학적 검사에서 중추신경계 질환, 전신성 질환 및 근육계 질환이 의심되지 않는 경우에 한해 의미를 두었다.

기타 자율신경계의 이상에 대해서는 문진을 통하여 성기능장애, 배뇨이상, 발한 장애 유무 등을 조사하였는데, 본 연구의 환자군에서는 특이한 이상을 발견하지 못하였다.

1) 식도운동검사(Esophageal motility tests)

식도 내압 측정은 PC Polygraf HR 기기(Synetics Medical사, 미국)를 사용하여 분석하였다. 도관은 총 길이 140cm, 외경 4.5mm, 내경 0.8mm로서 상방에 5cm 간격으로 4개의 측공이 있으며, 다시 2cm 밑에서 1cm 간격으로 4개의 측공이 있는 8-lumen EMC (Synetics Medical사)를 사용하였다.

식도 체부 중 하부식도 괄약근에서 각각 3cm, 8cm, 13cm, 18cm 떨어진 부위에서 수축의 진폭과 시간을 측정하고, 근위부 및 원위부에서의 속도를 측정하였으며, 하부식도 괄약근에서의 압력 및 이완 시간을 측정하였다 또한 비정상적 수축파의 유무를 조사하였다.

2) 신경전도검사

Counterpoint MK2 기기(Dantec사, Denmark)가 본

검사에 이용되었다. 양측 상하지에서 각각의 신경에 대하여 조사하기 때문에 정확한 진단의 기준을 정하기에는 어려움이 있으나, 경골신경의 신경 전도 속도를 기준으로 하여 40m/s 미만의 경우에 말초신경병증으로 진단하였다.

3) 교감신경성 피부반응검사

Counterpoint MK2 기기(Dantec사, Denmark)가 본 검사에 이용되었다. 양측 상하지에서 교감신경에 자극을 준 후 반응이 나타날 때까지의 시간을 측정하는 것이 검사의 기본 원리인데, 정상 범위의 범주가 넓어 지연되어 있다고 말할 수 있는 시간을 제시하기 어렵다. 본 조사에서는 교감신경성 피부반응검사에서 반응이 나타나지 않는 경우만 비정상적으로 판정하였다.

3. 분석

대조군과 당뇨병 환자 사이에서의 식도운동검사의 비교 및 당뇨병으로 진단된 환자에서 HbA1c치 및 혈당치의 고저에 따른 식도내압의 비교, 유병기간에 따른 비교, 말초신경병증의 유무에 따른 비교 등을 시행하였고, 교감신경성 피부반응검사에서 나타난 자율신경병증의 유무에 따른 식도내압의 비교는 비정상치를 보이는 군이 적어서 시행하지 못하였다. 이 중 HbA1c, 혈당 및 유병기간에 따른 비교는 기준이 될 수 있는 수치를 제시하기 어렵기 때문에 편의상 환자의 수가 고르게 분포할 수 있는 값에서 두 군으로 각각 나누어 비교하였다.

이상과 같이 시행한 각각의 통계는 T-test를 통하여 그 유의성을 검증하였다.

결과

1. 임상적 특징

환자군은 30명으로 남녀비는 1:2였고, 나이는 51.2 ± 9.9 세였으며, 대조군은 40명으로 남녀비는 1:2.6이었고, 나이는 48.5 ± 9.2 세로 두 군 사이의 유의한 차이는 없었다.

환자군에서 당뇨병의 유병기간은 평균 4.4년(1개월~15년)이었으며, HbA1c는 $12.74 \pm 3.75\%$, 공복시 혈

Table 1. Clinical characteristics of NIDDM patients and control subjects

	NIDDM* (n=30)	Control (n=40)	P-value
Sex (M:F)	10:20	11:29	-
Age (years)	51.2 ± 9.9	48.5 ± 9.2	NS†
DM‡ duration (years)	4.4 ± 1.2		-
HbA1c (%)	12.74 ± 3.75		-
FBS§ (mg/dl)	148.2 ± 45.71		-
PPN (+/-)	17:13		-

Plus-minus values are mean $\pm$ SD.

*NIDDM : non-insulin dependent diabetes mellitus

†NS : not significant

‡DM : Diabetes mellitus

§FBS : Fasting blood sugar

||PPN : Peripheral polyneuropathy

당은 148.2 ± 45.7 mg/dl였고, 말초신경병증이 보인 환자는 17명이었다(Table 1).

2. 환자군과 대조군의 식도 운동 비교

식도상부 괄약근의 압력은 환자군 및 대조군 모두에서 정상의 소견을 보였다.

식도 체부연동운동에서의 수축기 진폭은 전부위에 걸쳐서 환자군에서 대조군보다 의미 있게 ($p < 0.01$) 낮았고, 수축기의 기간은 하부식도 괄약근으로부터 18cm 부분을 제외한 다른 부분에서 환자군이 대조군보다 뚜렷이 짧았다($p < 0.01$). 수축속도는 환자군에서 대조군에서보다 근위부에서는 빠른 경향을 보였으나 통계학적으로는 의미가 없었고, 원위부에서는 현저히 느렸으며($P < 0.05$), 전체적인 속도는 당뇨병군에서 대조군보다 유의하게($p < 0.05$) 빨랐다.

식도하부 괄약근의 압력은 station pull-through 방법으로 시행했을 때 대조군보다 현저히 높게 나타났으며($p < 0.05$), rapid pull-through 방법으로 시행했을 때는 다소 압력이 낮았으나 통계학적 의미는 없었다. 이완기 시간은 환자군에서 유의하게 ($p < 0.05$) 짧았고, 괄약근의 길이는 환자군에서 대조군에서 보다 유의하게 길었다(Table 2).

인슐린 비의존성 당뇨병환자군에서 대조군과 비교하여 가장 차이를 보인 통계는 식도체부 연동운동시에 체부에서의 수축기의 진폭과 수축기 기간, 및 하부식도 괄약근의 이상 소견임을 알 수 있었고, 이중 수축기

Table 2. The results of esophageal motility tests in NIDDM patients and control subjects

		NIDDM [†]	Control	p-value	
Esophageal Body	Amplitude (mmHg)	3cm	42.70 ± 12.96	70.86 ± 34.48	p<0.01
		8cm	35.23 ± 9.80	56.33 ± 26.83	p<0.01
		13cm	24.60 ± 7.10	38.68 ± 15.68	p<0.01
		18cm	50.37 ± 21.90	75.75 ± 24.97	p<0.01
	Duration (sec)	3cm	2.98 ± 0.41	3.46 ± 0.75	p<0.01
		8cm	2.74 ± 0.42	3.38 ± 0.62	p<0.01
		13cm	3.20 ± 0.68	3.62 ± 0.63	p<0.01
		18cm	2.59 ± 0.88	2.78 ± 1.02	NS [‡]
	Velocity (cm/sec)	proximal	3.28 ± 0.50	3.05 ± 0.48	NS [‡]
		distal	3.59 ± 0.39	3.86 ± 0.59	p<0.05
		total	3.37 ± 0.30	3.20 ± 0.36	p<0.05
Lower Esophageal Sphincter	Pressure (mmHg)	SPT [§]	26.43 ± 4.96	23.40 ± 5.66	p<0.05
		RPT [§]	26.57 ± 6.40	29.10 ± 7.24	NS [‡]
	Length (cm)		3.22 ± 0.57	2.89 ± 0.61	p<0.05
	Relaxation time (sec)		3.91 ± 0.79	4.68 ± 1.07	p<0.05

[†]Number denotes the distance from lower esophageal sphincter. Plus-minus values are mean±SD.

[‡]NIDDM : non-insulin dependent diabetes mellitus

[§]NS : not significant

[§]SPT : station pull-through method

[§]RPT : rapid pull-through method

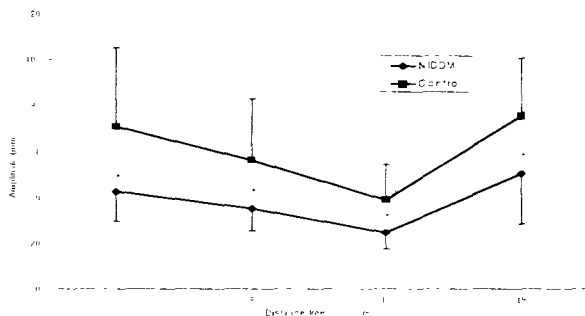


Fig. 1. The amplitude of esophageal contraction in NIDDM patients and control subjects(*: p<0.01)

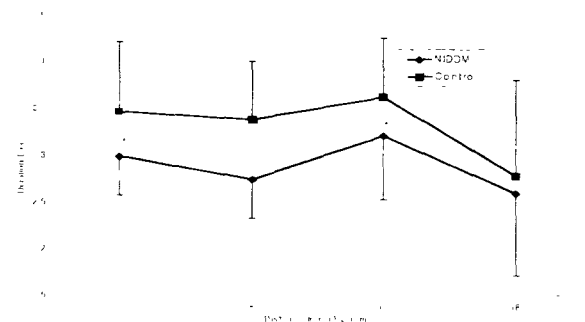


Fig. 2. The duration of esophageal contraction in NIDDM patients and control subjects(*: p<0.01)

의 진폭과 기간에 대한 것은 Fig. 1과 Fig. 2에 제시하였다.

인슐린 비의존성 당뇨병 환자군에서는 30명의 환자 중 9예(33%)에서 비정상적인 식도운동검사 결과를 보였고, 이들 모두 비특이적 식도운동질환(nonspecific esophageal motility disorder)의 진단 기준^{8),9)}에 부합되었는데, 전달되지 않는 파동(nontransmitted waves)만을 보인 경우가 5예(20% 3예, 50% 1예, 60% 1예), 전달되지 않는 파동 30%와 동시성 파동(simultaneous waves) 20%를 함께 보인 경우가 1예, 동시성 파동 20%를 보인 경우가 1예, 하부식도 괄약근 상부 13cm 및 18cm에서 동시성 파동 100%를 보인 경우가 1예, 이극성 파동(double peaked waves) 10%와 동시성 파동 10%를 함께 보인 경우가 1예 있었다. 그러나 대조군에서는 40예 모두 정상적인 식도운동검사 결과를 보였다.

3. 환자군에서 식도운동검사와 임상적 변수와의 관계

임상 변수로서 HbA1c, 공복시 혈당, 당뇨병의 이환

Table 3 The relationship between esophageal motility tests and HbA1c in NIDDM patients

		HbA1c>12 (n=15)	HbA1c<12 (n=15)	p-value
HbA1c (%)		15.89±2.23	9.58±1.69	<0.01
Duration (years)		4.47±3.07	4.67±3.71	NS [†]
Age (years)		52.67±8.27	52.13±6.61	NS [†]
Esophageal body	Amplitude (mmHg)			
	3cm	40.53±10.99	44.87±14.74	NS [†]
	8cm	33.93±11.18	36.53±8.41	NS [†]
	13cm	22.47±6.21	26.73±7.50	NS [†]
	18cm	46.13±25.17	54.60±17.95	NS [†]
	Duration (sec)			
	3cm	2.91±0.52	3.05±0.26	NS [†]
	8cm	2.72±0.54	2.77±0.26	NS [†]
	13cm	3.12±0.51	3.32±0.43	NS [†]
	18cm	2.68±0.84	2.51±0.95	NS [†]
	Velocity (cm/sec)			
	proximal	3.28±0.51	3.28±0.52	NS [†]
	distal	3.43±0.40	3.75±0.32	NS [†]
	total	3.41±0.33	3.34±0.26	NS [†]
Lower	Pressure (mmHg)			
Esophageal	SPT [‡]	27.53±5.46	25.33±4.29	NS [†]
Sphincter	RPT [§]	28.33±6.79	24.80±5.67	NS [†]
	Length (cm)	3.15±0.40	3.29±0.70	NS [†]
	Relaxation time (sec)	3.96±0.80	3.87±0.82	NS [†]

[‡]Number denotes the distance from lower esophageal sphincter. Plus-minus values are mean±SD

[‡]NS : not significant

[‡]SPT : station pull-through method

[§]RPT : rapid pull-through method

Table 4. The relationship between esophageal motility tests and serum glucose level in NIDDM patients

	FBS [†] >150 (n=15)	FBS [†] <150 (n=15)	p-value
FBS (mg/dl)	188.71±41.91	131.21±32.67	<0.01
Duration (years)	4.69±3.44	4.45±3.06	NS [‡]
Age (years)	53.17±8.12	52.43±7.33	NS [‡]
Esophageal body Amplitude (mmHg)			
3cm	42.34±10.99	47.12±12.19	NS [‡]
8cm	34.23±11.18	37.23±8.32	NS [‡]
13cm	25.11±6.21	27.48±6.43	NS [‡]
18cm	49.42±19.17	52.42±13.17	NS [‡]
Duration (sec)			
3cm	2.95±0.52	3.10±0.32	NS [‡]
8cm	2.75±0.54	2.88±0.31	NS [‡]
13cm	3.32±0.51	3.44±0.40	NS [‡]
18cm	2.45±0.84	2.55±0.65	NS [‡]
Velocity (cm/sec)			
proximal	3.29±0.43	3.27±0.42	NS [‡]
distal	3.33±0.32	3.47±0.42	NS [‡]
total	3.40±0.30	3.40±0.36	NS [‡]
Lower Esophageal Sphincter Pressure (mmHg)			
SPT [§]	26.53±5.77	25.23±5.29	NS [‡]
RPT	26.33±6.04	25.80±5.69	NS [‡]
Length (cm)	3.20±0.35	3.26±0.73	NS [‡]
Relaxation time (sec)	3.92±0.81	3.89±0.78	NS [‡]

*Number denotes the distance from lower esophageal sphincter
Plus-minus values are mean±SD.

[†]FBS : fasting blood sugar

[‡]NS : not significant

[§]SPT : station pull-through method

^{||}RPT : rapid pull-through method

Table 5. The relationship between esophageal motility tests and duration of diabetes mellitus

	Duration>5 (n=15)	Duration<5 (n=15)	p-value
Duration (years)	7.17±2.77	2.01±1.18	NS [‡]
HbA1c (%)	13.27±3.82	12.21±3.74	NS [‡]
Age (years)	54.40±5.85	50.40±8.33	NS [‡]
Esophageal body Amplitude (mmHg)			
3cm	46.20±12.39	39.20±13.00	NS [‡]
8cm	35.53±9.11	34.93±10.77	NS [‡]
13cm	23.73±7.28	25.47±7.06	NS [‡]
18cm	50.47±23.46	50.27±21.06	NS [‡]
Duration (sec)			
3cm	2.93±0.52	3.03±0.27	NS [‡]
8cm	2.79±0.48	2.69±0.35	NS [‡]
13cm	3.33±0.51	3.11±0.43	NS [‡]
18cm	2.70±1.08	2.49±0.67	NS [‡]
Velocity (cm/sec)			
proximal	3.33±0.65	3.23±0.32	NS [‡]
distal	3.65±0.38	3.53±0.41	NS [‡]
total	3.41±0.32	3.35±0.27	NS [‡]
Lower Esophageal Sphincter Pressure (mmHg)			
SPT [§]	26.67±5.07	26.20±5.00	NS [‡]
RPT	27.73±7.20	25.40±5.50	NS [‡]
Length (cm)	3.23±0.70	3.21±0.41	NS [‡]
Relaxation time (sec)	3.72±0.51	4.11±0.98	NS [‡]

*Number denotes the distance from lower esophageal sphincter.
Plus-minus values are mean±SD.

[‡]NS : not significant

[§]SPT : station pull-through method

^{||}RPT : rapid pull-through method

Table 6. The relationship between esophageal motility tests and presence of peripheral polyneuropathy in NIDDM patients

	PPN [†] (+) (n=17)	PPN [†] (-) (n=13)	p-value
Age (years)	53.47±7.52	51.00±7.20	NS [‡]
Duration (years)	5.94±3.70	2.78±1.63	<0.01
HbA1c (%)	13.62±3.69	11.58±3.65	NS [‡]
Esophageal body Amplitude (mmHg)			
3cm	41.59±12.77	44.15±13.59	NS [‡]
8cm	33.41±11.25	39.62±7.26	NS [‡]
13cm	23.53±7.48	26.00±6.61	NS [‡]
18cm	51.24±25.75	49.23±16.52	NS [‡]
Duration (sec)			
3cm	2.96±0.53	3.02±0.19	NS [‡]
8cm	2.78±0.50	2.69±0.28	NS [‡]
13cm	3.18±0.49	3.28±0.48	NS [‡]
18cm	2.62±0.87	2.56±0.94	NS [‡]
Velocity (cm/sec)			
proximal	3.22±0.58	3.35±0.41	NS [‡]
distal	3.57±0.44	3.62±0.33	NS [‡]
total	3.31±0.33	3.46±0.22	NS [‡]
Lower Esophageal Sphincter Pressure (mmHg)			
SPT [§]	26.35±6.09	26.54±3.13	NS [‡]
RPT	27.47±6.88	25.38±5.77	NS [‡]
Length (cm)	3.14±0.68	3.34±0.37	NS [‡]
Relaxation time (sec)	3.82±0.81	4.04±0.78	NS [‡]

*Number denotes the distance from lower esophageal sphincter.
Plus-minus values are mean±SD.

[†]PPN : peripheral polyneuropathy

[‡]NS : not significant

[§]SPT : station pull-through method

^{||}RPT : rapid pull-through method

기간, 말초신경병증의 유무 등과 식도운동검사와의 상관 관계를 조사하였는데, 이들 모두에서 통계학적 유의성은 없었다(Table 3-6). 이와 비교해서 당뇨병의 이환 기간과 말초신경병증 사이에는 유의한 연관성을 보였다(Table 6). 자율신경성 피부반응검사상 비정상 소견을 보인 경우는 30명의 환자군 중 단지 1예에 불과하여 식도 운동 이상과의 상관관계에 대한 규명을 시행할 수 없었다.

고찰

당뇨병과 연관된 소화관 운동장애의 병태생리는 내장신경장애, 미세혈관장애, 당과 전해질의 비정상적 혈중 농도, 이차 감염에 대한 감수성 증가, 인슐린이나 글루카곤 같은 호르몬의 비정상적 생산 등 다섯 가지의 요인이 있으며, 이 중 자율신경장애가 주요인이라

는 주장이 지배적이다.^{2,10-12)}

당뇨병성 소화관 운동장애에 대하여 다른 합병증이 없는 당뇨병의 경우 정상적인 위장관 운동을 보이며, 말초신경병증이 동반된 경우 흔히 위장관운동 장애가 함께 존재한다는 보고^{10,13)}와 말초신경병증이나 자율신경병증의 유무와 사이에는 상관이 없다는 보고¹⁴⁾가 있다. 이중 당뇨병성 식도운동장애의 정확한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 당뇨병에 기인한 미주신경병증에 의한다는 설이 유력하며,^{10,11)} 조직학적으로 미주신경의 수초막의 변성과 함께 축삭의 분절화와 과립성 변성이 관찰된다고 한다.^{10,15)} 따라서 식도운동 이상의 기전은 미주신경의 절전 섬유의 손상과 식도신경의 축삭의 퇴화^{10,15)}에 의하여 발생하는 것으로 생각되며, 체위성 저혈압, 휴식기 빈맥, 무통성 심근경색 등 심혈관계 합병증이나, 신경인성방광 및 발기부전 등 비뇨생식기계 합병증, 체온 조절 및 발한계 이상 등 다른 신경 손상에 의한 당뇨병의 합병증과 동반될 가능성이 높을 것으로 추측되고 있다. 이러한 자율신경병증의 기전은 축적된 소르비톨 및 과당(fructose)이 직접 세포 손상을 야기하거나,¹⁶⁾ 근육당(myoinositol)의 결핍,¹⁷⁾ 신경을 포함한 단백질의 비효소성 포도당화,¹⁸⁾ 축삭형질의 전달 장애에 의하는 것¹⁹⁾으로 생각되고 있으며, 이러한 기전은 말초신경병증 때에도 유사하다.

당뇨병성 식도 운동장애에서 흔히 볼 수 있는 소견으로는 미약한 연동운동, 빈번한 비연동성 수축, 하부식도 괄약근의 압력 감소 등과 다상성(multiphasic), 다극성(multipeaked)의 연동압력 파동 등이 알려져 있는데,^{10,11,20-22)} 특히 Silber²¹⁾에 의하면 당뇨병성 식도운동 이상의 경우 가장 두드러진 이상은 식도 체부에서의 연동운동이 현저하게 감소하는 것이라고 하였으며, Hollis 등²²⁾은 특히 수축속도의 감소가 가장 특징적이라고 하였다. 그러나 당뇨병 환자에서의 식도운동 결과에 대한 조사에서 알려진 가장 흔한 이상은 식도 수축기압의 감소이며, 이외에도 자발성 수축파동(spontaneous contraction waves), 반복적 수축파동(repetitive contraction waves), 하부식도 괄약근의 압력 감소 등이 나타날 수 있다.^{9,11,23-24)} 또한 다른 연구에 의하면 하부식도의 압력이 비정상적으로 증가될 수도 있다는 가능성²⁵⁾도 제기되었다.

본 연구에서 당뇨병 환자군은 대조군에 비해 식도체부 연동운동의 수축기 진폭이 유의한 감소를 보였는

데, 특히 식도체부 연동운동을 가장 정확하게 반영할 수 있는²⁶⁾ 하부 식도에서의 차이가 저명하였고, 이러한 소견은 당뇨병환자들에서의 식도운동장애의 가장 전형적인 소견으로서 종래의 보고들^{10,20,21,27)}에서도 관찰되고 있다. 한편 저자의 성적에서 체부연동운동의 수축기간은 대조군에 비해 유의하게 짧았으며, 이러한 성적은 Hollis 등²²⁾의 보고에서도 관찰되었는데, 이에 대한 명확한 설명은 어려웠다.

본 연구에서 식도연동운동의 수축속도는 식도 체부 원위부에서는 감소를 보인 반면, 전체적인 속도는 오히려 빨라짐을 보임으로써 Hollis 등²²⁾의 보고와는 약간 달랐는데, 본 연구에서 보인 것처럼 식도 수축 속도가 전체적인 속도는 증가되어 있었음에도 불구하고 하부 식도에서는 감소한 소견은 Sundkvist 등²⁴⁾의 연구 결과처럼 미주신경 장애에 의한 식도 운동 장애가 하부 식도의 평활근 부분에서 잘 나타남을 반영하는 것으로 생각할 수 있었으며, 이는 하부의 평활근에서 미주신경 장애에 의한 기능 장애가 상부의 횡문근 부분보다 심하게 나타나거나 또는 해부학적으로 상대적으로 하부식도의 미주신경 분포가 풍부하기 때문에 나타나는 소견일 수 있다고 생각되었다.

본 연구에서 당뇨병환자에서 하부식도 괄약근의 압력은 오히려 대조군에서 보다 더 높았는데(station pull-through method, $p<0.05$), 이는 종래의 보고들^{10,11,23,24)}과는 다른 매우 흥미있는 소견으로서, 이러한 소견은 미주신경의 손상뿐 아니라 아우엘바하장근신경총(plexus of Auerbach)의 손상도 함께 관찰되는 식도이완 불능증환자에서 하부식도 괄약근의 압력이 높은 것을 감안할 때에 당뇨병환자에서도 미주신경의 손상뿐 아니라 아우엘바하장근신경총의 손상으로 인해 신경의 작용이 없이 하부식도괄약근의 근육자체의 수축력에 의한 압력증가를 나타낼 가능성을 배제할 수 없었으며, Stewart 등¹⁰⁾의 연구에서 관찰된 바, bethanechol 투여에 의해 당뇨병환자의 하부식도괄약근의 압력이 대조군보다 현저하게 상승되었던 소견이 더욱 이러한 가능성을 뒷받침해 주었다.

이러한 면에서 볼 때에 본 연구에서 하부식도 괄약근의 이완기간이 대조군보다 유의하게 짧았던 것($p<0.05$)은 아주 새로운 소견으로서 종래의 연구들^{10,11,23-25)}에서는 관찰되지 않았던 것인데, 이러한 소견은 식도이완 불능증의 초기에 하부괄약근의 이완은 정상일 때에도 괄약근의 이완기간은 오히려 짧아져 있었

던 결과²⁸⁾에서도 관찰되었으며, 이러한 사실 및 상기한 괄약근압의 증가소견은 당뇨병환자에서도 미주신경장애 뿐 아니라 아우엘바하장근신경총의 손상도 같이 옴으로써 그 증세는 없지만 이미 하부식도 괄약근의 압력증가 및 이완이상 등의 괄약근 기능이상이 나타나고 있을 가능성을 시사하였으며, 앞으로 이에 대해 더 자세한 연구가 이루어져서 보다 명확한 기전이 나 결과에 대한 규명이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 비특이성 식도운동질환의 소견을 보인 예들이 9예나 됨으로써 대조군보다 현저하게 높았는데, 이러한 소견은 비특이성 운동질환이 식도운동운동의 총체적인 약화를 나타내는 것^{2,29)}임을 생각할 때에 당뇨병환자에서는 소화기의 증세가 없더라도 이미 소화관운동장애의 한 형태로서 식도운동이상이 높은 빈도로 나타남을 보여 주었고, 특히 이중 6예에서는 연동성 수축운동의 감소를 보임으로써, 당뇨병에 의한 식도운동이상으로서 연동운동의 감소가 주요한 소견^{10,11,21,23,24)}임을 확인하였다. 한편 본 연구에서는 다극파를 보인 예는 한예로서 이는 Hüppe 등¹⁴⁾의 보고에서도 관찰되었으나, 다른 연구^{10,13,20-22)}의 결과와는 상이하였다.

HbA1c는 최근 2-3개월 사이의 대사 이상을 잘 반영해 주는 검사라고 할 수 있는데, 현재까지는 HbA1c와 당뇨병성 식도운동장애와의 연관성에 대한 연구가 많이 시행되지 않았다. 본 연구에서는 HbA1c가 12% 이상인 군에서 유의성은 없지만 식도 체간부에서의 수축기 진폭의 감소(Fig. 3)와 수축기 기간의 감소(Fig. 4)를 보였다.

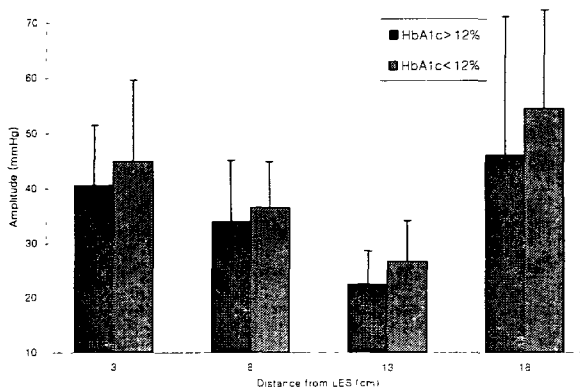


Fig. 3. The amplitude of esophageal contraction in NIDDM patients with HbA1c > 12%

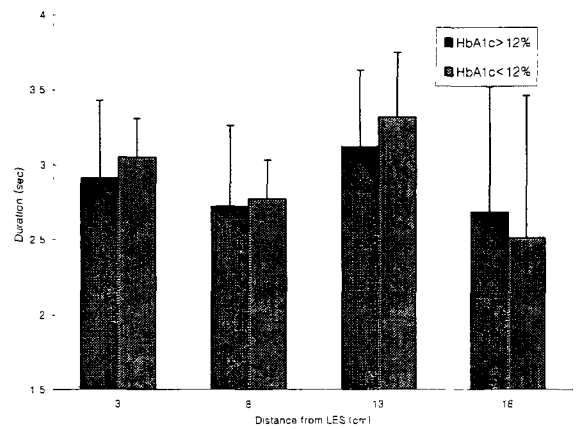


Fig. 4. The duration of esophageal contraction in NIDDM patients with HbA1c > 12% and < 12%

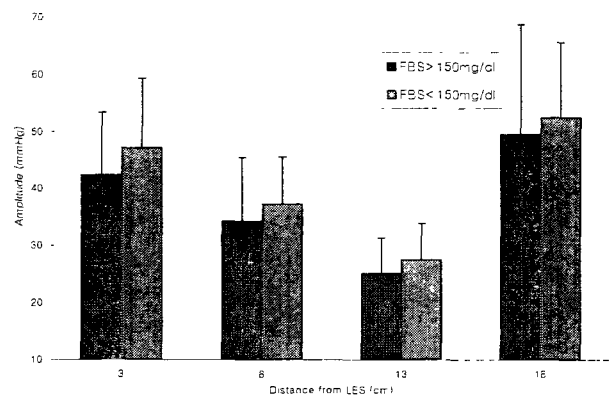


Fig. 5. The amplitude of esophageal contraction in NIDDM patients with FBS > 150mg/dl and < 150mg/dl

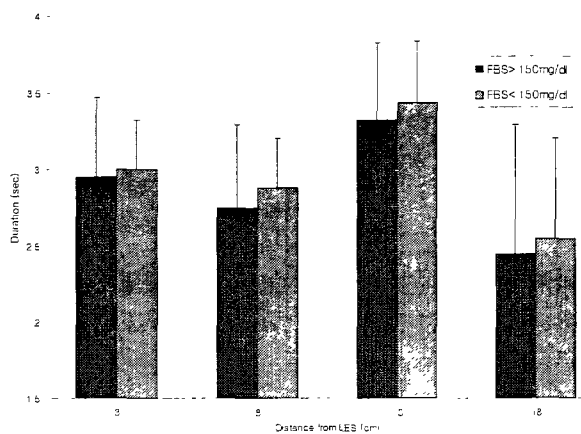


Fig. 6. The duration of esophageal contraction in NIDDM patients with FBS > 150mg/dl and < 150mg/dl

또한 공복시 혈당이 150mg/dl 이상인 군과 이하인 군의 비교에서도 통계학적 유의성이 없으나 150mg/dl 이상인 군에서 식도 체간부의 수축기 진폭(Fig. 5)과 수축기 기간(Fig. 6)의 감소를 보여 혈당 농도와 식도 운동장애와의 연관성이 있을 가능성을 보였는데, 이에 대해서 Hüppe 등¹⁴⁾은 HbA1c 10% 이상인 군 13명과 이하인 군 20명을 비교하여 HbA1c>10%인 군에서 휴식기 식도의 수축능은 감소하고, 수축 속도는 느려짐을 밝혔으나 본 연구에서처럼 통계학적 의의는 없었고, De Boer 등³⁰⁾은 고혈당이 있을 때 식도하부의 수축속도가 감소한다고 하였으며, Schivarcz 등³¹⁾은 당뇨병이 없는 군에서도 정상적인 고혈당증이 위배출을 지연시킨다고 보고함으로써, 고혈당이 식도운동이상에 어느 정도 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다. 지금까지의 연구는 당뇨병성 위장관계 운동장애는 말초신경병증과의 연관 관계가 어느 정도 존재하고,^{10,13,22)} 다른 형태의 자율신경병증과의 연관 관계도 있다¹¹⁾는 보고가 많았지만, 본 연구에서는 Hüppe 등¹⁴⁾의 연구처럼, 당뇨병성 식도운동이상과 당뇨병성 말초신경병증과의 사이에 유의한 상관성은 발견되지 않았고, 본 연구의 9명의 비특이적 식도운동이상 환자들 중 주관적으로 호소하는 자율신경병증의 증상을 가진 환자는 없었다.

본 연구 및 Hüppe 등¹⁴⁾의 연구에서와 같이 말초신경병의 유무와 식도운동장애와의 연관성이 없고, 미주신경 손상의 가능성이 상대적으로 적은 정상인에서도 식후의 생리적 고혈당증이 위배출을 감소시키며,³¹⁾ 고혈당이 식도하부의 수축속도를 감소시키는 점³⁰⁾등을 감안할 때에, 식도운동장애의 기전은 신경의 기질적인 손상외에도, 신경의 기능적인 장애도 함께 그 요인으로 고려되어야 할 것으로 생각되었으며, 앞으로 고혈당이 위장관 운동장애를 일으키는 기전에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각되었다.

당뇨병성 식도운동장애와 당뇨병의 유병기간과의 상관관계에 대한 조사는 현재까지 잘 알려진 것이 없으나, 심혈관계 자율신경병증은 당뇨병의 이환 기간과 상관관계가 있지만 위저류와 유병기간과의 유의할만한 상관관계는 없었다는 보고가 있었다.³²⁾ 본 연구에서도 당뇨병의 유병기간과 식도운동장애와는 통계학적으로 유의성을 가질만한 차이가 발견되지 않았다. 반면 당뇨병의 유병기간과 말초신경병증의 존재 유무 사이에는 유의한($p<0.01$) 차이가 발견되었다.

앞으로 당뇨병성 위장관계 이상에 대하여 좀 더 이

해하기 위해서는 본 검사에서 시행하였던 식도운동검사 외에 방사성 동위원소를 이용한 위배출능 검사를 통하여 위배출 지연 여부와 식도운동장애와의 상호관계에 대해서도 조사해야 할 것으로 생각되었고, 심혈관계를 포함한 다른 자율신경병증 여부에 대한 조사를 시행하여 미주신경 장애에 의한 위장관 운동 장애와 기타 자율신경병증의 정확한 상관관계를 밝히는 것이 필요하겠다.

결론

식도운동검사를 통하여 임상적으로 발현된 소화기계 장애가 없는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 식도운동의 이상을 확인할 수 있었고, 이로써 가장 민감하게 식도운동 이상을 반영하는 부분은 식도체부, 특히 하부 및 하부식도괄약근임을 알 수 있었다. 또한 당뇨병성 말초신경병증과 식도운동장애 사이에는 당뇨병성 위장운동장애 등 다른 위장관운동장애에서 밝혀진 것과 같은 밀접한 연관 관계가 없었으며, 혈당 조절 정도의 지표로 활용할 수 있는 HbA1c 및 혈당농도와 어느 정도 상관이 있을 것으로 생각되었다. 그리고 이러한 식도운동이상의 발생기전으로서는 미주신경의 영향을 많이 받는 하부 식도에서 식도운동 이상 소견이 가장 잘 나타나는 것으로 미루어 미주신경장애가 연관되어 있는 것은 확실한 것으로 생각되었으나, 괄약근의 이상을 초래하는 것으로 보아서 아우엘바하장근신경총의 장애도 중요한 요인이 될 수 있을 것으로 생각할 수 있었으며, 앞으로 이의 기전에 대한 정확한 원인 규명을 위해 더 깊은 연구가 이뤄져야 할 것으로 생각되었다.

참고문헌

- 1 Niakan E, Harati Y, Comstock JP : Diabetic autonomic neuropathy. *Metabolism* 35:224-234, 1986
- 2 Atkinson M, Hosking DJ : Gastrointestinal complication of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol* 12:633-639, 1983
- 3 Rothstein RD : Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 85:782-785, 1990
- 4 Bradley P, McMahon MJ, Wales JK : Glucose tolerance after acute pancreatitis short- and long-terms studies *Gut* 22:A417, 1981

5. Maeda CY, Fernandes TG, Timm HB, Irigoyen MC : Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension* 26:1100-1104, 1995
6. Campbell A, Conway H : Gastric retention and hypoglycemia in diabetes. *Scott Med J* 5:167-168, 1960
7. 신현승, 정운석, 정재희, 이영식, 박석원, 임승길, 이현철, 허갑범 : 당뇨병성 위배출 지연 및 Cisapride의 치료 효과. *당뇨병* 17:207-216, 1993
8. Castell DO, Castell JA : Esophageal motility testing 2nd ed Connecticut, Appleton & Lange 1994, 144-146
9. Clouse RE, Staiano A : Contraction abnormalities of the esophageal body in patients referred for manometry. *Dig Dis Sci* 28:784-791, 1983
10. Stewart IM, Hosking DJ, Preston BJ, Atkinson M : Oesophageal motor changes in diabetes mellitus. *Thorax* 31:278-283, 1976
11. Vela AR, Balart LA : Esophageal motor manifestations in diabetes mellitus. *Am J Surg* 119:21-26, 1970
12. Feldmann M, Schille LR : Disorder of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 98:378-383, 1983
13. Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, Arndorfer RC, Helm JF, Hogan WJ : Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterol* 88:485-91, 1985
14. Hüppe D, Tegenthoff M, Faig J, Brunke F, Depka S, Stuhldreier M, Micklefield G, Gillissen A, May B : Esophageal dysfunction in diabetes mellitus : is there a relation to clinical manifestation of neuropathy? *The Clinical Investigator* 70:740-747, 1992
15. Hensley GT, Soergel KH : Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. *Arch Path* 85:587, 1968
16. Gabbay KH : The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 288:831-836, 1973
17. Finegold D, Lattimer SA, Nolle S : Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism. A suggested relationship in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 32:988-992, 1983
18. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM : The glucosylation of hemoglobin : Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200:21-27, 1978
19. Brimijoin S, Dyck PJ : Axonal transport of dopamine-B-hydroxylase and acetylcholinesterase in human peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 66:467-478, 1979
20. Mandelstam P, Lieber A : Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *JAMA* 201:88-92, 1967
21. Silber W : Diabetes and oesophageal dysfunction. *Br Med J* 3:688-690, 1969
22. Hollis JB, Castell DO, Braccomm RL : Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterol* 73:1098-1102, 1977
23. Mandelstam P, Siegel CI, Lieber A, Siegel M : The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *Gastroenterol* 56:1-10, 1969
24. Sundkvist G, Hillarp B, Lilia B, Ekberg O : Esophageal motor function evaluated by scintigraphy, video-radiography and manometry in diabetic patients. *Acta Radiol* 30:17-19, 1989
25. Horgan JL, Doyle JS : A comparative study of esophageal motility in diabetics with neuropathy. *Chest* 60:170-174, 1971
26. Castell DO, Castell JA : Esophageal motility testing 2nd ed Connecticut, Appleton & Lange 1994, 61-80
27. Vix VA : Esophageal motility in diabetes mellitus. *Radiology* 92:363-364, 1969
28. Katz PO, Richter JE, Cowman R, Castell DO : Apparent complete lower esophageal sphincter relaxation in achalasia. *Gastroenterol* 90:978-983, 1986
29. Massey BT, Dodds WJ, Hogan WJ, Brasseur JG, Helm JF : Abnormal esophageal motility : An analysis of concurrent radiographic and manometric findings. *Gastroenterol* 101:344-354, 1991
30. De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lamers CB : Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterol* 103:775-780, 1992
31. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C : Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterol* 113:60-66, 1997
32. Ishihara H, Singh H, Giesecke AH : Relationship between diabetic autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg* 78:943-947, 1994