

비심장성 흉통환자에서 Edrophonium 유발검사후 식도 수축파변화의 의의

제명대학교 의과대학 내과학교실

황재식 · 강영우

서 론

최근 비심장성 흉통의 원인으로 식도운동질환과 식도역류질환이 잘 알려져 있다¹⁻³⁾. 이러한 비심장성 흉통 환자의 원인을 규명하기 위해서는 식도내압검사와 함께 식도 유발검사가 많이 이용되고 있다⁴⁾. 이중 Edrophonium을 이용한 유발검사는 다른 약제에 비해 안전하고 임상적으로 가장 많이 사용되고 유용성이 있는 검사이다^{5,6)}.

그러나 유발검사의 양성판정이 흉통의 발현에 중점을 두는 주관적 기준이어서 검사자의 암시에 의해 영향을 받으며⁷⁾ 특이성은 높지만⁵⁾ 보고마다 양성을 다양하다. 그리고 유발검사후 식도 수축파의 변화는 보고자마다 서로 다른 통계방법을 사용함으로써 그 결과와 의의에 대해서는 논란의 여지가 많다^{5,7-9)}. 이에 저자들은 비심장성 흉통 환자에서 Edrophonium 유발검사후 식도 수축파의 변화와 그 의의를 규명하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1988년 9월부터 1993년 5월까지 계명대학교 동산의료원을 방문한 비심장성 흉통을 호소하는 환자 42명과 정상대조군 13명을 대상으로 시행하였다. 비심장성 흉통환자 42명중 심혈관질환 동반 유무를 배제하기 위해 16명에서는 관상동맥조영술을 시행했고, 20명은 운동부하검사를 시행하여 특별한 소견이 관찰되지 않았으며, 나머지 6명은 연령이 낮고, 심전도상

에서 특이소견이 관찰되지 않아서 상기검사를 시행하지 않았다. 검사자들은 크게 3군으로 분류하였으며, 제 I 군은 정상성인 13명(남 5명, 여 8명)으로서 식도내압검사상 정상소견을 보이고 위장관 질환이 없는 군으로 하였으며, 제 II 군은 흉통을 호소하나 식도내압검사상 정상을 보인 25명(남 9명, 여 16명)으로, 제 III 군은 흉통을 호소하고 식도내압검사상 호도까기 식도증을 보인 17명(남 7명, 여 10명)으로 하였다. 호도까기 식도증은 식도내압소견상 정상적인 연동이 유지되고 있으면서 하부식도 수축파의 진폭이 160mm Hg 이상¹⁰⁾인 사람이었다.

2. 방법

1) 식도내압검사

압력기계는 Sandhill사의 DMS/A 모델을 사용하였고 Konigsberg P₃₂-D₃ direct pressure와 pH senser probe를 이용하였으며 검사방법은 강 등의 보고¹⁰⁾에 따랐다. 식도수축파검사는 3개의 pressure sensor를 하부식도괄약근 상방 3, 8, 13cm에 위치시켜 놓고 최소한 30초의 간격을 두고 실온(20°C)의 물 5ml로 15회 정도 wet swallow(WS)시키고 마지막 10회의 수축파를 측정하였다. 하부식도 수축파의 진폭과 기간은 하부식도괄약근의 상방 3cm, 8cm 수축파의 평균치로 하였다. 식도수축파 진폭은 평균 식도내압으로부터 수축파의 정점까지로 하였고, 기간은 수축파의 주상행 시작에서 수축파의 끝까지로 하였다. 이상의 검사시 사용한 paper speed는 2.5mm/sec이었다. 식도수축파의 검사시에는 200mmHg의 범위로 기록하였으나, 이 이상의 압력이 기록될 경우는 400mmHg로 상향조정하여 기록했다.

2) Edrophonium유발검사

생리식염수 0.2cc를 정맥주사한 후 5회 정도의 연하(WS)를 시켜 대조군으로 한다. 이후, 체중 kg당

80 μ g의 Edrophonium chloride를 정맥주사한 후 10회정도의 연하(WS)를 시키고 5분이내 평소 환자가 호소하던 흉통과 유사한 흉통의 발생시 알리도록 하여 기록하였으며, 부작용에 대한 문진과 관찰도 실시하였다.

3) 통계처리

통계패키지 SPSS를 이용하였고, 표본의 동질성을 고려하기위해 성별, 나이의 그룹간 비교는 각각 X^2 test와 일원변량분석을 하였다. 첫째, Edrophonium 주사 전후의 식도 수축파의 기간과 진폭을 계산하여 각 그룹간의 차이를 비교했다. 둘째, 유발전후의 수축파의 차이를 알기 위해 단순차이(difference)와 변화율(%)을 구하여 일원변량분석을 시행하였다. 단순차이(difference)는 유발검사 전후 차이의 절대값을 의미하며, 변화율은 기저치에 대한 검사후 수치의 백분율을 산출하여 계산했다. 셋째, 유발검사의 기저치가 높고, 낮음에 따라서 유발검사에 영향을 미칠것으로 예상되어서 사전의 개인차를 고려하여 사전 수치를 공변인으로 하여 공변량 분석을 시행하였다.

결 과

1. 성별 및 연령별 분포(Table 1)

표본의 동질성을 고려하기 위해 성별과 그룹간은 X^2 test를 실시하였으며, 연령과 그룹간의 비교는 일원변량분석(ANOVA)을 실시한 결과, 각각 동질성이 관찰되었다(성별 p=0.94, 연령 p=0.25).

2. Edrophonium 사용전후 식도 수축파의 진폭과 기간의 변화(Table 2, 3)

식도수축파의 진폭(amplitude)은 각 그룹간에 Edrophonium 주사전후 수치를 비교해서 제 I, II군간에는 차이가 없었으나 호도까기 식도증 군에서는 다른 군과 비교하여 유의한 차이를 볼 수 있었다($p=0.05$). 그리고 진폭의 단순 차이(difference)는 제 I, II군간에는 차이가 없었으나 호도까기 식도증 군에서는 다른 군과 유의한 차이를 볼 수 있었다($p=0.0016$). 그러나 진폭의 변화율에서는 각각 세 그룹에서 유의한 차이를 볼 수 없었다(Table 2).

식도수축파의 기간(duration)도 유발검사 전후 수치를 비교한 결과 제 I, II군간에는 차이가 없었으나 호도까기 식도증군에서는 다른 군에 비해 전후 각각 유의한 차이를 보였다($p=0.05$). 기간의 단순 차이와 변화율도 호도까기 식도증 환자군에서 다른 군에 비해 유의한 차이를 보였다($p=0.001$, $p=0.008$) (Table 3).

요약하면, Edrophonium 유발검사후 변화율을 이용한 통계처리에서 진폭은 세 군사이에 차이를 관찰할 수 없었으나, 기간은 호도까기 식도증 환자에서만 유의한 증가를 보였다(Fig. 1).

Table 1. Age & Sex Distribution between Groups

Group	Male	Female	Age(yr);mean \pm SE
I (n=13)	5	8	39.4 \pm 3.2
II (n=25)	9	16	45.9 \pm 2.4
III (n=17)	7	10	45.1 \pm 2.7

Table 2. Effect of Edrophonium on Amplitude(mmHg : x \pm SE)

Group	Baseline	After edrophonium	Difference(mmHg)	Percent (%)
I	116.9 \pm 29.9	133.4 \pm 32.4	16.5 \pm 3.3	14.7 \pm 2.9
II	108.3 \pm 30.7	129.4 \pm 36.6	21.1 \pm 3.6	21.1 \pm 4.1
III	195.6 \pm 30.8*	243.3 \pm 58.3*	47.6 \pm 9.3**	23.9 \pm 4.4

* p<0.001, ** p<0.01 vs group I, II

Table 3. Effect of Edrophonium on Duration(sec : x \pm SE)

Group	Baseline	After edrophonium	Difference(mmHg)	Percent (%)
I	4.38 \pm 0.66	4.93 \pm 0.62	0.54 \pm 0.24	14.5 \pm 6.0
II	4.31 \pm 0.81	5.42 \pm 1.14	1.11 \pm 0.14	26.0 \pm 3.2
III	5.02 \pm 0.93*	7.09 \pm 2.04**	2.06 \pm 0.40**	41.7 \pm 7.8***

* p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.01 vs group I, II

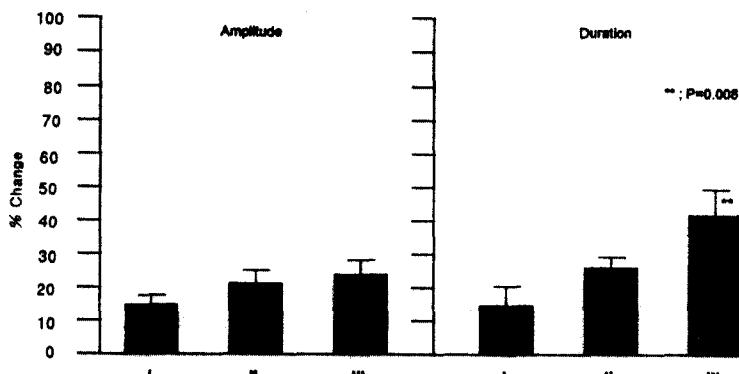


Fig. 1. Percent changes in amplitude and duration of contraction following administration of Edrophonium chloride ($60\mu\text{g}$) in the groups. ($M \pm SE$)

I : normal, II : CP(+), manometry(-), III : NE,
NE: Nutcracker esophagus, CP: Chest pain

Table 4. ANCOVA of Duration after Edrophonium

Source of variation	Sum of squares	DF	Mean square	P
Covariates(Pr)	63.358	1	63.358	0.000
Main effects	15.736	2	7.868	0.004
Residual	66.065	51	1.295	
Total	145.159	54	2.688	

DF : degree of freedom Pr : Previous value

유발검사후 식도 수축파의 기간과 진폭이 Edrophonium 주기전 기저치에 영향을 받을 것으로 예측되어 사전 영향을 제거하기 위해 공변량 분석을 시행하였다(Table 4). 즉 진폭과 기간에서 기저수치를 공변인으로 하여 시행한 검사결과 세 군 모두 기저치에 대하여 유의한 영향을 받았고(각각 $p=0.000$), 호도까기 식도증 군에서만 유발 검사후 식도수축파의 기간이 유의하게 증가하였다($p=0.004$). 검사후 수축파 기간 수치는 검사전 수축파 기간 수치의 약 1.246배의 관계가 있었으며, 본 자료를 이용하여 호도까기 식도증 환자에서 식도 유발검사후 진단적 기준을 구하기 위해 다음과 같은 공식을 산출할 수 있었다.

$$Po = Pr \times 1.26 + 0.78 \quad (Po : \text{사후 수치}, Pr : \text{사전 수치}, 1.246 : \text{회귀계수}, 0.78 : \text{효과})$$

따라서, 비심장성 흉통을 호소하는 환자에서 식도유발 검사전의 기간을 측정한 값을 상기 공식에 대비하여 나타난 수치보다 유발후 나타난 수치가 더 증가된 경우, 호도까기 식도증으로 진단할 수 있다고 생각되었다.

고찰

반복되는 흉통 환자의 10~30%에서 정상관상동맥 소견을 보이고 있으며 운동에 의해 유발되지 않는 비전형적 증상을 나타낸다^[3,11]. 비심장성 흉통을 일으키는 질환으로는 소화성 궤양, 담석증, 폐염, 폐전색증, 근육골격질환 등이 언급되어 왔으나 최근 수년간 식도 이상이 흉통의 중요한 원인이 될 것으로 생각되어져 왔으며, 실제 소화기 내과 전문의에게 흉통으로 진찰 받는 환자의 20~60%가 식도질환 때문으로 생각되고 있다^[12]. 흉통을 일으키는 식도질환으로는 식도운동질환과 위식도역류질환이 대부분을 차지한다. 그중 식도운동질환은 비심장성 흉통 환자의 30~50% 정도로 추정되고 있으며^[13] 호도까기 식도증과 비특이성 식도운동질환이 혼하다^[1-3].

식도내압검사는 비심장성 흉통 환자의 진단에 이용되어 왔으나 특수성의 결여로 진단에 제한점을 가져왔으며^[14-17] 감수성은 알려진 바 없으나, 매우 낮을 것으로

로 추정된다⁸⁾. 따라서 비심장성 흉통의 감별 진단과 특수성을 높이기 위해 여러 종류의 유발검사가 시도되고 있으며, 유발검사로 이용되는 것으로 냉각수 연하¹⁸⁾, 식도내 산 주입¹³⁾과 정맥주사로 사용하는 약물로는 Bethanebol¹⁹⁾, Edrophonium⁴⁾, Ergonovine²⁰⁾, 그리고 Pentagastrin²¹⁾등이 있으며, 그중 Edrophonium이 가장 안전하고 유용성이 있는 검사로 알려져 있다.

Edrophonium chloride는 속효성 cholinesterase inhibitor로서 식도유발검사후 수축파의 진폭과 기간을 증가시키며, 이러한 소견은 용량의존성으로 알려져 있다. 그러나 Edrophonium에 의한 흉통유발의 기전은 밝혀져 있지 않으며^{5,6)}, 관상동맥 수축 환자에서 안정성은 알려져 있지 않다. 이 검사의 양성반응으로 간주하는 흉통은 주관적인 반응으로서, 검사자의 암시, 기대, 질문 내용 등이 결과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 실제 Edrophonium test의 양성율은 다양하며, Richter 등⁵⁾은 50명의 환자에서 30% 양성율을, Lee 등⁸⁾은 120명의 환자에서 34%의 양성율을, Rose 등⁷⁾은 14.5%로서 다양한 소견을 보이고 있다.

Edrophonium 유발검사후 식도 수축파의 변화는 연구자마다 서로 다른 통계 처리방법으로 다양한 결과를 보고하고 있다. 유발검사전과 유발검사후 식도수축파의 단순 비교에서, Rose 등⁷⁾은 Edrophonium 유발검사양성과 음성을 보인 두 군에서 진폭과 기간에서 유의한 차이를 발견하지 못했으나 나 등²²⁾은 호도까기식도증 환자에서 유발검사 양성을 보인 군에서 음성을 보인 군에 비하여 수축파의 기간이 유의하게 증가되었음을 보고했으며, 본 연구에서는 호도까기식도증 환자군에서 다른 군에 비해 수축파의 진폭과 기간이 모두 유의하게 차이가 났다($p<0.01$).

그리고 유발전후의 수축파의 차이를 알기 위해 시행한 검사에서 Lee 등⁸⁾은 단순차이를 비교하여 유발검사에서 양성반응을 보인 환자에서 진폭과 기간 등에서 ($p=0.001$) 유의하게 차이가 나는 것을 관찰했으며, 본 연구에서도 호도까기식도증 환자에서 진폭($p=0.0016$)과 기간($p<0.001$)이 단순차이에서 유의한 소견이 나타났다. 그러나 검사전 식도내압 기저치가 낮은 정상군에서는 유발 검사후 수축파의 변화가 적고, 기저치가 높은 군에서는 변화가 크게 관찰되므로 단순차이는 통계학적인 유의성은 있어도 실제적인 의미는 없는 것으로 생각된다.

따라서 Castell 등^{5,9)}은 변화율을 구하여 비교한 결과, 유발검사에서 양성반응을 보인 환자에서 식도수축파의 기간이 유의하게 차이($p<0.02$)가 나는 것을 관찰했으며 본 연구에서도 변화율을 이용하여 호도까기식도증환자에서 식도수축파의 기간이 유의한 소견($p=0.008$)을 보였다.

그러나 유발검사후 수축파의 변화가 기저치에 영향을 많이 받을 것으로 예측했을 때, 이상 열거한 통계처리방법의 문제점은 유발검사후 수치가 기저치에 영향을 받는다는 점을 무시했다고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 기저치를 공변인으로 하여 공변량 분석을 시행한 결과, 유발검사 후 수축파의 진폭과 기간이 모두 기저치에 대하여 유의한 영향관계에 있었다. 그리고 호도까기식도증 환자에서만 다른 군에 비해 수축파의 기간이 유의하게 증가하였다. 그러므로 비심장성 흉통이 의심되어 식도유발검사를 시행하여 주관적인 양성반응을 보이지 않는 환자와 애매모호한 소견을 보이는 환자에서 공변량분석을 이용하여 산출한 검사후 수축파 기간 수치는 호도까기식도증의 유발검사후 또 다른 진단적 기준으로 사용해 볼 수 있겠으나, 더 많은 예에서의 임상적 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

목 적 : 비심장성 흉통 환자에서 식도유발검사중 Edrophonium 유발검사는 일반적으로 유용한 검사이나, 식도 수축파의 변화는 그 결과에 대해서 논란의 여지가 많다. 이에 저자들은 식도유발검사후 Edrophonium 수축파의 변화와 그 의의를 규명하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1988년 9월부터 1993년 5월까지 계명대학교 동산의료원에서 비심장성 흉통을 호소하는 환자 42명과 정상대조군 13명을 대상으로 하였으며, 제1군은 정상적인 13명, 제2군은 식도내압검사상 정상이나 흉통을 호소하는 환자 25명, 제3군은 호도까기식도증 17명으로 나누어서 Edrophonium 유발검사후 수축파의 진폭과 기간을 측정하고 상호 비교하였다.

결 과 : 성별과 연령분포는 세군간에 큰 차이가 없었다. Edrophonium 유발검사후 호도까기식도증에서 단순차이에서는 진폭($p=0.0016$)과 기간($p=0.001$)에서 유의한 증가소견을 보였으며, 변화율에서는 식도

수축파의 기간($p=0.008$)이 유의하게 증가된 소견을 보였다. 기저수치를 고려하여 시행한 공변량 분석결과 호도까기식도증 환자에서 식도수축파의 기간이 유의하게 증가하였으며 산출한 회귀계수를 이용한 공식으로 호도까기식도증 환자의 진단에 사용할 수 있었다.

결 론 : 비심장성 흉통을 호소하는 환자중 호도까기식도증 환자의 또다른 진단적 기준으로 사용해 볼 수 있겠으나, 더 많은 예에서의 임상적 연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 글

본 논문의 통계처리에 많은 도움을 주신 경북대학교 전자계산소 및 통계학과의 김상용 선생님께 감사를 드립니다.

= Abstract =

The Significance of Changes of Esophageal Contractions after Edrophonium Provocative Test in Patients with Noncardiac Chest Pain

Jae Seok Hwang, M.D. and Young Woo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University, College of Medicine, Taegu, Korea

Objectives: Although Edrophonium chloride is a widely used provocative test to assess noncardiac chest pain, the change in esophageal contractions and its clinical implication leave much to be criticized. This study was performed to examine the changes in esophageal contractions and its significance after Edrophonium provocative test.

Methods: Forty two patients complaining of noncardiac chest pain and thirteen control subjects were selected from Keimyung University Dongsan Hospital between September 1988 and May 1993, and were categorized into three groups. The first group comprises of 13 normal adults as control. The second group consists of 25 patients with normal esophageal manometry but complained of chest pain. The third group comprises of 17 patients with nutcracker esophagus. After Edrophonium provocative test, the amplitude and duration

of esophageal contractions were measured and compared among groups.

Results: Age and sex distribution were not significantly different among three groups. In patients with nutcracker esophagus, not only the difference of amplitude($p=0.0016$) and duration of esophageal contractions($p=0.001$) but also the percent change of duration($p=0.008$), between basal state and after Edrophonium showed significant increase. Furthermore, ANCOVA analysis in which the basal value was taken into consideration, also showed significant increase in duration of esophageal contractions in patients with nutcracker esophagus. The calculated regression coefficient from this analysis can be used as another tool for diagnosing nutcracker esophagus.

Conclusion: Among the patients complaining of noncardiac chest pain the duration of esophageal contractions in patients with nutcracker esophagus, increased significantly after Edrophonium provocative test. Although this can be used as another tool for diagnosing nutcracker esophagus, further clinical studies are needed.

Key Words: Edrophonium provocative test, Esophageal contraction, Noncardiac chest pain

REFERENCES

- 1) 이상곤, 강영우, 김기식, 김윤년, 김권배, 김영국, 박승국 : 관상동맥 조영술상 정상인 비심장성 흉통 환자에서의 식도운동질환. 대한내과학회지 46:445, 1994
- 2) Blackwell JN, Castell DO: *Oesophageal chest pain: A point of view.* Gut 25:1, 1984
- 3) 김해련, 이근찬, 양석균, 송재관, 민영일 : 비심장성 흉통 환자에서 흉통의 원인으로서의 식도 질환. 대한소화기병 학회지 26:1, 1994
- 4) London RL, Oayang A, Snape WJ Jr, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cohen S: *Provocation of esophageal pain by ergonovine or edrophonium.* Gastroenterology 81:10, 1981
- 5) Richter JE, Hackshaw BT, Wu WC, Castell DO: *Erophonium: A useful provocative test for esophageal chest pain.* Ann Intern Med 103:14, 1985
- 6) Nasrallah SM, Hendrix EA: *Comparison of hypertonic glucose to other provocative tests in patients with noncardiac chest pain.* Am J Gastroenterol

- terol 82:406, 1987
- 7) Sujane Rose, Edgar A, Gary WF, Bertram F: *Interaction between patient and test administrator may influence the results of edrophonium provocative testing in patients with noncardiac chest pain.* Am J Gastroenterol 88:20, 1993
- 8) Lee CA, Reynolds JC, Ouyang A, et al.: *Esophageal chest pain: Value of high-dose provocative testing with edrophonium chloride in patients with normal esophageal manometries.* Dig Dis Sci 32: 682, 1987
- 9) Dalton CB, PA-C, Hewson EG, BS, FRACP, Castel DO, Richter JE: *Edrophonium provocative test in noncardiac chest pain, evaluation of testing techniques.* Dig Dis Sci 35:1445, 1990
- 10) 강영우, 박승국 : 식도내압검사로 진단된 식도운동질환. 대한의학회지 33:907, 1990
- 11) Ockene IS, Shag MJ, Alpert JS, Weiner BH, Dalen JE: *Unexplained chest pain in patients with normal coronary angiogram.* N engl J Med 303: 1249, 1980
- 12) Vantrappen G, Janssens J, Ghillebert G: *The irritable oesophagus—a frequent cause of angina-like pain.* Lancet 1232, 1987
- 13) Kline M, Chesne R, Studerant RL, McCallum RW: *Esophageal disease in patients with angina like chest pain.* Am J Gastroenterol 75:116, 1981
- 14) Benjamin SB, Richter JE, Cordova CE, Knuff TE, Castell DO: *Prospective manometric evaluation with pharmacologic provocation of patients with suspected motility dysfunction.* Gastroenterology 84:893, 1983
- 15) Brand DL, Martin D, Pope CE: *Esophageal manometrics in patients with angina-like chest pain.* Am J Dig Dis 22:300, 1977
- 16) Meshkinpour H, Glick ME, Sanchez P, Tarvin J: *Esophageal manometry. A benefit and cost analysis.* Dig Dis Sci 27:772, 1982
- 17) Clouse RE, Staiano A: *Contraction abnormalities of the esophageal body in patients referred for manometry.* Dig Dis Sci 28:784, 1983
- 18) Meyer GW, Castell DO: *Human esophageal response during chest pain induced by swallowing cold liquids.* JAMA 246:2057, 1981
- 19) Mellow M: *Symptomatic diffuse esophageal spasm: Manometric follow-up and response to cholinergic stimulation and cholinesterase inhibition.* Gastroenterology 73:237, 1977
- 20) Davies HA, Kaye, Rhodes J, Dart AM, Henderson: *Diagnosis of esophageal spasm by ergometrine provocation.* Gut 23:89, 1982
- 21) Orlando RC, Bozymski EM: *The effects of pentagastrin in achalasia and diffuse esophageal spasm.* Gastroenterology 77:472, 1979
- 22) 김영준, 나용호 : 호도까기 식도증 환자에서 edrophonium 유발시험. 대한소화기병학회 19:36, 1987