



<https://www.helicojournal.org>

Received May 28, 2024

Revised July 19, 2024

Accepted July 21, 2024

#### Corresponding author

Ju Yup Lee, MD

Department of Internal Medicine,  
Keimyung University Dongsan Hospital,  
Keimyung University School of Medicine,  
1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu,  
Daegu 42601, Korea  
E-mail: leejygi@naver.com

#### Availability of Data and Material

Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the study.

#### Conflicts of Interest

Ju Yup Lee, a contributing editor of the *Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article.

#### Funding Statement

None

#### Acknowledgements

None

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

# Sex/Gender Differences in Esophageal Motility Disorders

Ju Yup Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

## 식도운동성질환에서 성별차이

이주엽

계명대학교 의과대학 내과학교실

Esophageal motility disorders are relatively rare and are attributed to an imbalance between the excitatory and inhibitory nerves that innervate the esophagus. These disorders include achalasia, distal esophageal spasms, and jackhammer esophagus. The prevalence of achalasia is equal in men and women; however, lower esophageal hypermotility disorders are slightly more common in women. Women with achalasia experience chest pain more frequently, whereas men tend to have high lower esophageal sphincter pressure. Additionally, women with achalasia respond better to pneumatic balloon dilatation than men. However, research on sex and gender differences in the outcomes of peroral endoscopic myotomy remains insufficient. Future studies should investigate the differences in outcomes, complications, and long-term effects to ensure optimal treatment in men and women with esophageal motility disorders. This research will be useful to develop sex-tailored treatments for esophageal motility disorders.

**Keywords** Sex; Gender; Esophagus; Spasm; Achalasia.

식도운동질환은 식도의 흥분 및 억제 신경의 균형이 깨짐으로 인해 다양한 증상이 발생하는 비교적 드문 질환이다. 본 글에서는 대표적인 식도운동질환인 식도이완불능(achalasia)과 하부식도 경련성 운동 장애의 증상과 치료반응에 대한 성별차이를 알아보고자 한다.

여러 대규모 역학 연구에서 식도이완불능의 남녀 비율은 유사한 것으로 보고된다.<sup>1,2</sup> 식도이완불능은 모든 연령에서 발생할 수 있지만 40-60세에서 가장 많이 발생한다.<sup>1,2</sup> 원위식도 연축(distal esophageal spasm, DES)은 매우 드문 질환이어서 역학에 대한 연구 또한 드물다. 현재까지의 보고에 의하면

증상이 있는 환자에서 유병률은 3%-9% 정도이며 평균 유병 나이는 60세 그리고 여성의 유병률이 55%로 조금 더 높다.<sup>3</sup> 잭해머식도(jackhammer esophagus, JE)는 시카고 분류 3.0 (Chicago classification 3.0)<sup>4</sup>에서 분류된 식도 운동 장애로 최근 발표된 시카고 분류 4.0<sup>5</sup>에서는 과수축 식도(hypercontractile esophagus)로 분류되고 있다. 이와 관련된 연구는 제한적인데, 최근에 이루어진 38개의 연구를 포함한 메타분석에 따르면 JE의 유병률은 고해상 식도내압검사를 시행한 환자 중 1.97% (95% confidence interval [CI]: 1.39%-2.78%)였으며, 진단 당시 평균 연령은 60.8세(95% CI: 57.1-64.4세)

였고 환자의 65% (95% CI: 58%–72%)는 여성이었다.<sup>6</sup>

복강경 Heller 근절개술(laparoscopic Heller myotomy, LHM)을 받은 474명의 식도이완불능 환자(남성 248명, 여성 226명)를 전향적으로 분석한 한 일본 연구에 따르면, 여성 식도이완불능 환자에서 체질량지수(body mass index)가 더 낮았고( $p < 0.0001$ ), 식도의 확장 정도가 덜하였다( $p = 0.0061$ ). LHM 전 가슴통증의 빈도와 강도는 여성에서 유의하게 높았으며( $p = 0.0117$  vs.  $p = 0.0103$ ), 가슴통증의 호전되는 정도도 여성에서 더 높았다( $p = 0.0005$  vs.  $p = 0.003$ ).<sup>7</sup> 다른 전향적 연구에서도 비슷한 결과가 도출되었다. 이란에서 수행된 213명의 식도이완불능 환자(남성 110명, 여성 103명)를 전향적으로 분석한 연구에서도 여성 식도이완불능 환자가 남성 환자에 비해 가슴통증을 더 많이 호소하였다(70.9% vs. 54.4%,  $p = 0.03$ ).<sup>8</sup> 또한, 풍선확장술(pneumatic balloon dilatation, PD) 혹은 보툴리눔 독소 주입 치료 후에 가슴통증은 남녀 모두에서 감소하였는데, 특히 여성에서 더 많이 감소하였다(32% vs. 20.9%,  $p = 0.04$ ).<sup>8</sup> 하지만, 가슴통증이 나이와 성별과 무관하게 동일하게 나타난다고 보고한 연구도 있다.<sup>9</sup> 식도이완불능 환자에서 가슴통증이 발생하는 기전은 아직 명확하지 않고 여성 식도이완불능 환자에서 가슴통증이 더 빈번한 이유도 아직 확실하지 않다. 하지만, 위식도역류질환에서와 마찬가지로 식도 민감성이 여성에서 더 크기 때문에 가슴통증의 빈도와 강도가 더 심할 것으로 추정할 수 있겠다.

경구내시경근절개술(per oral endoscopic myotomy, POEM) 전 식도이완불능의 증상 그리고 고해상 식도내압검사 결과에 있어 남녀 차이를 분석한 최근 한 연구에 따르면 연하곤란은 여성 식도이완불능 환자에서 더 심한 반면 역류는 남성 환자에서 더 심하였고 속쓰림은 남성 환자에서 더 자주 발생하였다.<sup>10</sup> 고해상 식도내압검사 결과에 따르면, 여성 식도이완불능 환자는 남성 환자보다 하부식도조임근 압력(low esophageal sphincter pressure, LES)이 더 높고 식도 길이가 더 짧았다. 이에 저자들은 이러한 남녀차이가 여성 호르몬인 에스트로겐과 관련이 있을 것으로 생각하고 여성 폐경 전과 폐경 후로 나누어서 분석을 하였고 폐경 전 여성에서 폐경 여성 혹은 남성보다 LES가 더 높게 측정되었다.<sup>10</sup> 에스트로겐이 LES에 미치는 영향에 대해서는 향후 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

PD 후 가장 좋은 결과를 보이는 식도이완불능 환자는 40세 이상, 여성, 2형 식도이완불능 환자이다.<sup>11–14</sup> 하지만, 3형 식도이완불능, DES 및 JE를 포함한 경련성 식도 운동 장애는 PD에 잘 반응하지 않는다. 식도이완불능의 다양한 증상 중 흉통은 환자의 약 50%에서만 PD 치료에 반응한다.<sup>15,16</sup> Farhoomand 등<sup>11</sup>은 30 mm 풍선을 사용한 PD 후 3개월 이내에

재발하는 환자의 88%가 45세 미만이었으며 거의 대부분이 남성이었다고 보고하고 있다. Ghoshal 등<sup>15</sup>은 126명의 환자를 대상으로 한 연구에서 나이보다는 남성 성별이 PD 후 나쁜 결과와 독립적으로 연관되어 있음을 보고하였다. PD의 장기 효과를 본 한 연구(환자 106명, 여성 51명)에서는 나이의 중요성을 확인했지만 성별도 똑같이 중요한 변수인 것을 확인하였다.<sup>17</sup> 50세 이하의 남성은 단일 30 mm PD의 치료 반응이 좋지 않았다. 여성의 경우 35세 미만은 PD에 반응이 좋지 않았으나 대부분의 나이든 여성은 단일 PD로 최소 5년 이상 잘 지냈다.<sup>17</sup> PD에 대한 치료 반응에 남녀 차이가 있는 것은 하부식도조임근 근육 특성과 인장 강도(tensile strength)의 차이 때문으로 생각할 수 있는데, 이러한 나이 및 성별 차이의 이유는 아직 알려져 있지 않다.<sup>18</sup> 젊은 환자, 특히 남성과 LES가 높은 환자는 일차 LHM의 치료효과가 좋았다.<sup>17,19</sup> 하지만, 다른 연구에서는 LHM의 결과나 수술의 만족도에서의 남녀 차이는 관찰되지 않았다.<sup>7</sup> 이러한 연구결과를 바탕으로 식도이완불능의 초치료로 젊은 남성은 LHM을, 나이든 여성은 PD를 먼저 시행하는 치료 알고리즘이 제시되기도 하였다.<sup>18</sup> 또한, Ghoshal 등<sup>20</sup>은 남성은 PD에 반응이 좋지 않으므로 초치료시 풍선크기를 35 mm부터 시작하고 반면 여성은 PD에 반응이 좋으므로 30 mm 풍선으로 치료를 시작할 것을 제안하기도 하였다. POEM을 시행한 후 6개월 이상 추적관찰한 최근의 한 보고에서는 POEM의 효과, 시술 후 역류 증상과 고해상 식도내압검사 소견, 그리고 POEM의 합병증에서 남녀 차이는 관찰되지 않았다.<sup>10</sup>

요약하면, 식도이완불능의 유병률은 남녀차이가 없으나 하부식도 경련성 운동 장애는 여성의 유병률이 조금 더 높은 편이다. 여성 식도이완불능 환자에서 가슴 통증이 더 빈번하고 이는 식도 민감성과 연관이 있을 것으로 생각되며, 여성 식도이완불능 환자에서 LES가 더 높은 것은 여성 호르몬과 연관이 있을 것으로 생각되지만 이에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하겠다. 식도운동성질환의 치료에 대한 반응에도 남녀의 차이가 있는데, 여성 식도이완불능 환자가 PD에 잘 반응한다는 것은 여러 연구에서 증명되어 있다. 하지만, 최근에는 POEM이 그 효과는 물론 장기적인 추적 성적도 좋으며, 특히 하부식도 경련성 운동 장애의 치료에서도 좋은 효과가 입증되어 식도운동성질환의 초치료로 자리잡아가고 있는 상태이다. 이에 발 맞추어 POEM의 시술 성적, 합병증, 장기 효과에 대한 남녀 차이에 대한 연구가 필요하겠으며, 이러한 연구를 바탕으로 식도운동성질환의 치료에 있어서도 남녀 맞춤형 치료를 기대해 볼 수 있겠다.

#### ORCID iD

Ju Yup Lee

<https://orcid.org/0000-0003-0021-5354>

## REFERENCES

1. van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ, Bredenoord AJ. Incidence and costs of achalasia in the Netherlands. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30:e13195.
2. Kim E, Lee H, Jung HK, Lee KJ. Achalasia in Korea: an epidemiologic study using a national healthcare database. *J Korean Med Sci* 2014;29:576-580.
3. Almansa C, Heckman MG, DeVault KR, Bouras E, Achem SR. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients. *Dis Esophagus* 2012;25:214-221.
4. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:160-174.
5. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0<sup>®</sup>. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14058.
6. Wahba G, Bouin M. Jackhammer esophagus: a meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32:e13870.
7. Tsuboi K, Omura N, Yano F, et al. Gender differences in both the pathology and surgical outcome of patients with esophageal achalasia. *Surg Endosc* 2016;30:5465-5471.
8. Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F, Mahdavinia M, Malekzadeh R. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2006;6:12.
9. Wuller C, Bessell JR, Watson DI. Chest pain before and after laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *ANZ J Surg* 2011;81:590-594.
10. Xu Y, Ye BX, Wang Y, et al. Sex differences in symptoms, high-resolution manometry values and efficacy of peroral endoscopic myotomy in Chinese patients with achalasia. *J Dig Dis* 2020;21:490-497.
11. Farhoomand K, Connor JT, Richter JE, Achkar E, Vaezi MF. Predictors of outcome of pneumatic dilation in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:389-394.
12. Rohof WO, Salvador R, Annese V, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144:718-725; quiz e13-e14.
13. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008;135:1526-1533.
14. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011;364:1807-1816.
15. Ghoshal UC, Kumar S, Saraswat VA, Aggarwal R, Misra A, Choudhuri G. Long-term follow-up after pneumatic dilation for achalasia cardia: factors associated with treatment failure and recurrence. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2304-2310.
16. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut* 2004;53:629-633.
17. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:580-587.
18. Richter JE. Update on the management of achalasia: balloons, surgery and drugs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:435-445.
19. Gockel I, Junginger T, Bernhard G, Eckardt VF. Heller myotomy for failed pneumatic dilation in achalasia: how effective is it? *Ann Surg* 2004;239:371-377.
20. Ghoshal UC, Rangan M, Misra A. Pneumatic dilation for achalasia cardia: reduction in lower esophageal sphincter pressure in assessing response and factors associated with recurrence during long-term follow up. *Dig Endosc* 2012;24:7-15.