

식도 외 역류의 도그마

한림대학교 의과대학 동탄성심병원 이비인후과학교실

박 일 석

= Abstract =

Dogma of Extraesophageal Reflux

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hallym University, Hwaseong, Korea

Il-Seok Park

Laryngopharyngeal reflux (LPR) disease is an extraesophageal variant of gastro-esophageal reflux disease that can affect the larynx and pharynx. LPR is associated with symptoms of laryngeal irritation such as throat clearing, coughing, and hoarseness. The main diagnostic methods currently used are laryngoscopy and pH monitoring. The most common laryngoscopic signs are redness and swelling of the throat. However, these findings are not specific of LPR and may be related to other causes or can even be found in healthy individuals. Furthermore, the role of pH monitoring in the diagnosis of LPR is controversial. A therapeutic trial with proton pump inhibitors (PPIs) has been suggested to be cost-effective and useful for the diagnosis of LPR. However, the recommendations of PPI therapy for patients with a suspicion of LPR are based on the results of uncontrolled studies, and high placebo response rates suggest a much more complex and multifactorial pathophysiology of LPR than simple acid reflux. Laryngoscopy and pH monitoring have failed as reliable tests for the diagnosis of LPR. Empirical therapy with PPIs is widely accepted as a diagnostic test and for the treatment of LPR. However, further research is needed to develop a definitive diagnostic test for LPR.

KEY WORDS : Extraesophageal reflux disease · Laryngopharyngeal reflux · Reflux laryngitis.

서 론

위식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)의 전형적인 증상인 가슴앓이(heartburn), 위 내용물의 역류(regurgitation), 오심, 구토 등이 없으면서도 이비인후과적인 인후두 증상(인두 이물감, 애성, 인두통 등)이나 호흡기 증상(만성 기침 등)을 나타내는 많은 질환들(인두 신경증(globus pharyngeus), 역류성 후두염(reflux laryngitis), 후두 경피증(pachydermia laryngis), 접촉성 육아종 혹은 접촉성 궤양(contact granuloma or ulcer), 후두백반증(laryngeal leukoplakia), Reinke씨 부종(Reinke's edema), 후방 성문 협착증

(posterior glottic stenosis), 성문하 후두협착증(subglottic stenosis), 후두 연화증(laryngomalacia), 성대결절과 낭종(vocal nodule or cyst), 발작성 후두경련(paroxysmal laryngospasm), 그리고 후두 악성 종양 등)이 위산의 역류와 직접 혹은 간접적으로 연관이 있는 것으로 확인되고 있다. 하지만 인두나 후두로의 소량의 위산 역류로 인해서도 다양한 증상이 나타나는 등 전형적인 위식도 역류질환과 많은 차이를 보이는 식도의 역류(extraesophageal reflux) 증상을 최근 인후두 역류(laryngopharyngeal reflux, LPR)라고 표기하고 이로 인한 질환군을 위식도 역류질환과 구별하여 인후두 역류질환(LPRD)이라고 부른다.¹⁻³⁾

인후두 역류질환의 유병률은 이비인후과 외래 환자의 10~20%로 보고되어 상당히 높은 것으로 알려져 있으며³⁻⁵⁾ 최근 들어 더욱 증가하는 추세이다.

인후두 역류질환의 기전은 위식도 역류질환과 비교하여 몇 가지 다른 점을 나타내고 있다. 첫째, 위식도 역류질환 환자들은 주로 누운 상태에서의 역류증(supine or nocturnal refluxes)을 보이는 반면, 인후두 역류질환 환자들은 서있는

논문투고일 : 2016년 5월 13일
논문심사일 : 2016년 5월 13일
게재확정일 : 2016년 5월 19일
책임저자 : 박일석, 18450 경기도 화성시 큰재봉길 7
한림대학교 의과대학 동탄성심병원 이비인후과학교실
전화 : (031) 8086-2892 · 전송 : (031) 8086-2681
E-mail : ispark@hallym.or.kr

상태에서의 역류증(upright or daytime refluxes)이 주를 이루며 둘째, 위식도 역류질환에서는 산 노출(acid exposure) 기간이 비교적 길지만, 인후두 역류질환에서는 그렇지 않고 셋째, 인후두 역류질환 환자들에게서는 잘 관찰되지 않는 식도 운동장애(dysmotility)와 식도 내 산 제거(acid clearance) 지연이 위식도 역류질환 환자들에게는 나타난다는 점 등이다. 이와 같은 근거로 위식도 역류질환은 하부식도 괄약근에, 인후두 역류질환은 상부식도 괄약근에 결함이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 인후두 역류 만으로도 심한 후두 손상이 일어날 수 있고,⁶⁾ 후두에는 식도에 존재하는 extrinsic and intrinsic epithelial defenses가 없기 때문에 역류에 의해 손상 받을 가능성이 더 크다고 하여⁷⁾ 인후두 역류질환은 위식도 역류질환보다 좀 더 적극적이며, 장기적인 치료가 필요하다.⁸⁾

본 론

1. 진 단

인후두 역류질환의 진단은 환자의 인후두 역류에 의한 증상과 후두내시경적 인후두 역류질환의 소견, 경험적 약물치료에 대한 반응, 이중 탐침 24시간 산도측정검사(ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring), 식도내압검사(esophageal manometry), 식도경(esophagography)을 이용하여 위식도 부위의 역류를 직접 확인하는 방법, 식도 조영술(esophagography), 식도 민감도 측정(laryngeal sensory test), 보행 다채널 내강 임피던스(ambulatory multichannel intraluminal impedance monitoring) 등의 결과를 종합하여 내려진다.^{4,9,10)}

2. 인후두 역류질환의 증상

인후두 역류질환을 진단하기 위해서는 일차적으로 인후두 역류질환의 증상을 확인하는 것이 중요하다.¹¹⁾ 최근 인후두 역류질환에서 흔하게 보이는 9가지 증상을 점수화하여

진단과 치료 경과 평가에 도움을 주기 위하여 역류증상지표 Reflux Symptom Index가 개발되었다. 아홉 가지 증상의 심한 정도를 최소 0점에서 최고 5점까지 평가하고 점수가 13점 이상이면 인후두 역류질환을 진단할 수 있다고 보고하였다(Table 1). 하지만, 임상에서는 그 진단적 가치에 대하여 회의적인 의견이 많으며, 치료에 대한 호전 가능성도 예측할 수 없어서 실제 사용은 제한적이다.¹²⁻¹⁴⁾

1) 후두 내시경 검사

인두와 후두를 정확하게 확인하고 후두암을 포함한 다른 질환을 감별하기 위하여 강직형 또는 굴곡형 후두 내시경 검사가 많이 시행이 된다. 인후두 역류질환에서 흔하게 관찰되는 내시경 소견은 후두의 가벼운 발적과 부종에서부터 후교련부 비후, 가성성대구증, 육아종 형성 등 다양하게 나타난다. 하지만, 이러한 후두 내시경 소견은 정상인에서도 흔하게 관찰되는 등 비특이적인 경우가 많고 검사자간 주관적으로 평가될 수 있다는 문제점이 존재한다. 이러한 후두 내시경 검사의 제한점을 보완하기 위하여 검사 소견과 심한 정도를 표준화된 척도를 사용하여 점수화하는 체계인 역류 소견 점수 Reflux finding score가 개발되었다(Table 2).¹²⁾ 역류 소견 점수는 성문하 부종 subglottic edema, 후두실 부종 ventricular edema, 후두 홍반 erythema, 성대 부종vocal cord edema, 범발성 후두부종 diffuse laryngeal edema, 후연합부 점막비후 hypertrophy of the posterior commissure, 육아종 혹은 육아조직 granuloma or granulation tissue, 그리고 후두 내 진한 점액 thick endolaryngeal mucus 등 8개의 후두 내시경 소견을 바탕으로 각각의 항목에 따라 점수를 부과한다. 총점은 0점(양호)에서 26점(나쁨)까지 분포되며 점수가 7점 이상이면 인후두 역류질환의 진단적 가치가 있다고 보고하였다. 하지만, 이러한 역류 소견 점수 역시 환자의 평가와 경과관찰에 일부 도움을 줄 수 있지만, 진단에서는 객관적이지 못하며 그 신뢰도와 임상적 효용성에는 부족한 점이 많다.

Table 1. Questionnaire for the assessment of reflux symptom index (RSI)

| 최근 한 달간 환자분께 다음의 증상들이 얼마나 문제가 되었습니까? 그 정도에 동그라미 해 주세요. | 0=전혀 문제되지 않았다. 5=아주 심하여서 심각한 지장을 준다. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. 쉰 목소리가 난다(거칠거나, 고르지 않은 목소리가 난다, 목소리에 문제가 있다). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. 목청을 가다듬는다(하루에 네 번 이상 목청을 가다듬는다, 헛기침을 한다). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. 후비루가 있다(코에서 목구멍으로 점액이나 분비물이 넘어간다). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. 음식물을 삼키기 어렵다. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. 식사 후나 누우면 기침이 나온다. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. 숨쉬기 힘들거나 가끔 사래가 든다. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. 성가시거나 문제가 되는 기침이 난다. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. 목구멍에 이물감을 느낀다(목구멍에 덩어리가 걸려있는 느낌이 든다). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. 가슴이 쓰러거나, 가슴이 아프거나, 소화가 안 되거나, 위산이 넘어오는 것을 느낀다. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Table 2. Reflux finding score (RFS)

| Reflux finding score (RFS) | Score |
|--|---------------------------------------|
| 성문하 부종(Subglottic edema) | 0 : 무 2 : 유 |
| 후두실 폐색(Ventricular obliteration) | 2 : 부분 4 : 전체 |
| 후두발적(Erythema/hyperemia) | 2 : 피열연골부 만 4 : 미만성 발적 |
| 성대부종(Vocal cord edema) | 1 : 경함 2 : 중등도 4 : 심함 |
| 미만성 후두 부종(Diffuse laryngeal edema) | 1 : 경함 2 : 중등도 3 : 심함 4 : 폐색 |
| 후교련 비후(Posterior commissure hypertrophy) | 1 : 경함 2 : 중등도 3 : 심함 4 : 폐색 |
| 성대 육아종(Granuloma/granulation tissue) | 0 : 무 2 : 유 |
| 기관지내 객담(Thick endolaryngeal mucus) | 0 : 무 2 : 유 |

2) 이중 탐침 24시간 산도측정검사(ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring)

이중 탐침 24시간 산도측정검사가 민감도와 특이도 면에서 가장 우수한 검사로 알려져 있다.^{9,15)} 환자 개개인의 식도와 인후두의 민감도 차이 때문에 pH 측정 결과는 정상 범위에 들더라도 인후두 역류질환의 증상을 보이거나 반대로 산도 측정 결과상으로는 역류를 확인 할 수 있으나 다른 종류의 검사나 이학적 검사로는 이상 소견을 발견 할 수 없는 경우도 있다고 하여 이중 탐침 24시간 위산역류검사가 절대적인 것은 아니라고 보고 하였으며 피검자에서 침습적이며, 24시간의 검사로 인하여 일상생활에 장애를 초래할 수 있기 때문에 조기진단을 위한 검사라기 보다는 위산분비 억제제 치료에 반응하지 않는 인후두 역류질환 환자에서 시행할 것이 권장된다.¹⁶⁾

식도 조영술

식도 조영술은 식도 점막의 손상과 조영제의 역류를 확인함으로써 역류의 유무와 정도를 측정할 수 있고 비교적 시행하기가 수월한 장점이 있으나 민감도가 낮은 단점이 있다. 그러나 복부 압박(abdominal compression), water-siphon test, valsalva maneuver와 같은 역류를 유발시킬 수 있는 조작을 함께 시행하면 민감도를 높일 수 있다.^{17,18)}

1. 보행 다채널 내강 임피던스(Ambulatory multichannel intraluminal impedance monitoring)

보행 다채널 임피던스 검사는 위산 역류뿐만 아니라 알칼리 역류를 측정함으로써 인후두 역류질환의 진단률을 향상시킨다. 임피던스와 산도검사의 복합검사는 역류 물질의 성상이 액체인지 또는 가스인지를 확인할 수 있을 뿐만 아니라 산성인지 비산성인지 구분할 수 있다. 산도검사에 임피던스 검사를 추가로 시행함으로써 역류시점과 후두증상의 발현과의 시간적인 관계를 명확히 할 수 있으며 역류되는 양을 측정할 수 있다.¹⁹⁻²¹⁾ 임피던스 검사는 인후두 역류질환의 진단에 있어 민감도를 증가시키지만 아직까지 많이 시행되고 있지는 않는다.

치 료

역류질환의 치료는 일반적으로 항역류 장벽(anti-reflux barrier) 향상, 위산도 감소, 식도내 산 제거능력(esophageal clearance) 향상, 위 내용물 배출(gastric emptying) 능력 향상 등의 작용으로 위식도 역류를 억제하려는 데 중점을 두고 있다. 이를 위하여는 크게 3가지 방법이 있는데 첫째는, 역류를 조장하는 잘못된 식사나 생활습관을 교정하는 것이고 둘째는, 적절한 약물치료를 하는 것이며 셋째는, 내과적 치료에 반응하지 않는 경우에는 위저부추벽 성형술(fundoplication)과 같은 외과적 치료도 필요할 수 있다.¹⁾ 일반적으로, 심한 식도염, 식도 협착, 궤양 등이 있거나 출혈 및 호흡기 합병증이 동반되는 경우를 제외하고는 약물치료와 생활습관의 교정을 병용하는 방법을 선택하고 있다.

1. 식사습관 교정(Dietary modification)

규칙적인 식사를 하고 과식은 피하는 것이 바람직하다. 단백질은 하부식도 괄약근 압력을 증가시키는 반면, 지방질은 하부식도 괄약근 압력을 감소시키고 위 배출을 지연시키므로 고단백 저지방식이 추천된다.²²⁾ 또한 초콜릿, 커피, 콜라, 그리고 박하 등의 음식도 하부식도 괄약근의 긴장도를 저하시켜 역류를 조장하므로 피하는 것이 좋다.

2. 생활습관 교정(Lifestyle & behavioral modification)

비만한 경우 체중 조절을 하여야 하며, 속옷이나 허리띠를 단단하게 착용하였을 경우 역류가 일어나기 쉽고, 외상이나 수술 등에 의한 과도한 스트레스도 위산과 펩신의 분비를 증가시켜 역류질환을 유발하게 된다. 식사 후에 바로 눕는 것을 피하여야 하며, 취침시 머리를 15~20 cm 정도 올리도록 높은 베개를 이용하는 것은 역류를 감소시키거나 최소한 역

류된 위산을 내려보내는데 효과적이다. 취침 중에 발생하는 역류는 식도염과 폐 흡인을 일으킬 수 있으므로, 야간에 역류를 줄이는 것이 중요하다. 흡연과 음주는 하부식도 괄약근의 내압을 감소시키고, 식도 점막의 저항을 떨어뜨리며 위산 분비를 증가시키고, 위산 분비물이 소장으로 보내지는 것을 지연시켜 역류를 조장시키므로 피하는 것이 좋다.²³⁾

3. 제산제(Antacid)

제산제는 쉽게 구할 수 있고, 저렴하며 급성 증상을 조기에 진정시키는 효과가 있다. 식 후 1시간 후에 섭취해야 하는데 이는 음식물이 약 1시간 동안 위를 중화시키기 때문이며, 제산제를 투여하면 거의 3시간 동안 위의 산도가 저하되는 효과가 있다. 제산제는 역류액의 산도를 중화시킴으로써 조직의 손상을 예방할 수 있고, 하부식도 괄약근(lower esophageal sphincter)의 압력을 증가시켜 역류를 줄이는 효과도 가지고 있다.²⁴⁾ 제산제는 증상이 경미한 인후두 역류질환 환자에게 1차 치료로 사용할 수 있으며, 부가적인 치료제로 사용할 수 있다.

4. H₂ 차단제(H₂-blocker)

Cimetidine, ranitidine, famotidine 등의 H₂-수용체 차단제(H₂-receptor antagonist)는 위벽세포에 있는 H₂-수용체에 histamine이 결합하여 위산의 분비를 촉진시키는 경로를 차단하여 위산 분비를 억제한다.³⁾ 초기에는 인후두 역류질환의 치료에 있어서 1차 선택 약제로 사용되었으나 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 도입 이후 위산분비 억제약물 중 양성자 펌프 억제제가 가장 좋은 효과를 나타내는 것으로 알려져 인후두 역류질환에서의 그 역할이 많이 줄어들었다. 하지만 양성자 펌프 억제제로 치료받는 환자에서 nocturnal acid break로 인한 아침 증상을 줄이는데 효과가 있는 것으로 알려져 양성자 펌프 억제제와 함께 H₂ 차단제를 수면시에 복용하는 방법이 추천되었다. 하지만 2005년에 시행된 대규모 전향적 코호트 연구에서 양성자 펌프 억제제와 양성자 펌프 억제제+H₂ 차단제 간에 유의한 차이가 없음이 밝혀졌다.

5. 위식도 운동 촉진제(Prokinetics)

위식도 운동 촉진제에 속하는 약물로는 bethanechol, metoclopramide, cisapride가 있는데 이 계열약물의 작용은 하부식도 괄약근 압력의 증가, 위 내용물 배출의 향상, 식도 연동운동의 향상이다. Bethanechol의 사용은 위산분비를 증가시키는 콜린성의 작용(cholinergic effect), 기관지 수축, 방광 수축의 부작용이 있어 사용에 다소 제한이 있고 신장 질환, 천식 등이 있는 경우는 금기로 되어 있다. Metoclopramide는 피로

감, 불안감, 진전(tremor), 파킨슨증(parkinsonism), 만발성 이상운동증(tardive dyskinesia)의 부작용이 20~50%의 빈도로 발생할 수 있고, 효능도 낮아 역류 질환의 치료약물로서는 사용하지 않는 것이 좋다. Cisapride는 근신경총에서 acetylcholine의 방출을 일으켜 연동운동을 촉진하고, 하부식도 괄약근 압력의 증가, 위 내용물 배출의 향상을 일으킨다. 8주간의 약제 투여 후 cisapride의 유효율(82.1%)이 H₂ 차단제인 ranitidine의 유효율(35.7%)에 비해 두 배 이상 높았으며, 치료 효과에 관한 분석 결과 cisapride가 10배의 치료효과를 보고하였다.²⁵⁾

6. 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)

위벽세포 내의 산 분비 과정에서 수소 이온 생산의 마지막 단계는 potassium과 수소가 교환되는 수소 이온 펌프로써 이 단계는 H+K+ATPase에 의해 이루어지는데 양성자 펌프 억제제는 이 마지막 단계에서 전체 산의 분비를 감소시키며, 위액의 점도를 낮추는 효과가 있다. Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol 등이 있으며, 산에 불안정하므로 장용제제로 투여하여야 한다. 위식도 역류 질환에서 양성자 펌프 억제제 4주 투여시 치료율이 60%, 8주 투여시 85% 정도 된다는 보고가 있으며, 비교적 부작용은 적은 편으로 두통, 오심, 설사, 복통, 변비, 어지럼증 등이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다. 인후두 역류질환은 적극적으로 장기간의 양성자 펌프 억제제 치료를 필요로 한다. 증상의 호전은 2~3개월 내에 나타나지만 후두 소견이 호전되기까지는 6개월이나 그 이상이 소요되므로, 2002년 미국 이비인후-두경부외과학회의 발성, 음성, 연하장애 위원회에서는 양성자 펌프 억제제를 하루 2회 초기치료에 최저 6개월간 투여하는 것을 권유하고 있다.²⁶⁾ 우리나라도 최근 국민건강보험에서 양성자 펌프 억제제의 사용이 인정되면서 초기 치료부터 적극적으로 사용하는 경향을 보이고 있다. 현재 보험 인정 기준은 후두내시경 검사 등을 통해 후두부종, 후두발적, 점막비후, 궤양/육아종, 후두염이 확인된 경우 양성자 펌프 억제제를 최대 8주간 투여할 수 있고 증상이 계속될 경우 처음 투여량의 절반 용량으로 최대 6개월까지 투여 가능하다.

실제 권장되는 치료방법을 살펴보면 초기치료로 양성자 펌프 억제제를 하루 두번(아침, 저녁 식사 전) 3개월간 투여하거나 동일한 용량의 양성자 펌프 억제제를 하루 한번(아침 또는 저녁식사전) 3개월간 투여한다. 증상이 좋아지지 않거나 악화되면 검사를 시행하고 증상이 없어지면, 양성자 펌프 억제제의 용량을 줄여나간다. 증상이 완치는 안되었지만 증상이 호전되면, 3개월간 양성자 펌프 억제제의 용량을 증가하여 하루 두 번씩 투여를 한다. 이후 증상이 없어지면, 양성

자 펌프 억제제의 용량을 줄여나간다. 하지만 증상이 없어도 지 않으면, 검사를 시행한다.²⁷⁻²⁹⁾

7. 위식도세포 보호제(Cytoprotective agent)

손상된 위장관 점막에 선택적으로 결합하여 보호막을 형성한다. 이러한 보호막은 위산 뿐만 아니라 펩신에도 작용하며, sucralfate가 대표적 약물이다.

8. 항역류 수술(Antireflux surgery)

항역류 수술로는 Nissen fundoplication, Hill posterior gastropexy repair, Toupet partial fundoplication 등이 있는데, 위식도 접합부(gastroesophageal junction)의 기능을 제대로 할 수 있도록 역류방지 기능과 열공탈장을 복원시키는 수술이다. 성인에서는 약물 치료에도 불구하고 증상호전 없이 심하고 지속적인 역류증상이 있거나, 식도궤양, 협착 또는 출혈 등의 주요한 합병증이 있는 경우에 항역류 수술을 고려할 수 있고 소아는 약물 치료에도 불구하고 성장장애가 있는 지속적 구토, 재발되는 흡인성 폐렴, 위장관 출혈, 식도협착이 있는 경우에 고려할 수 있다. 항역류 수술 후에 연하장애, 역류의 지속, 위궤양 등 여러 가지 합병증이 있을 수 있으므로 항역류 수술을 시행시 주의를 요한다.

결 론

인후두 역류질환은 서구화된 식습관과 생활환경의 변화로 최근 급격히 증가하고 있지만, 아직까지 객관적이고 효율적인 진단 방법이 없으며 정확한 치료 기준이 마련되어 있지 않다. 또한, 약물 투여 용량과 용법, 치료기간, 치료에 반응을 보이지 않는 경우에 대하여 많은 이견이 존재하고 있다.

환자가 인후두 역류질환과 연관이 되는 증상을 호소하는 경우 다른 질환을 감별하고 정확한 진단을 위하여 자세한 문진과 이학적 검사를 시행하며 이를 통하여 질환이 의심되는 경우에는 우선 식습관, 생활습관의 변경과 함께 경험적인 양자펌프 억제제 치료를 시작한다. 대부분의 환자가 2~3개월 안에 증상의 호전을 보이지만, 위식도 역류질환과는 다르게 인후두 역류질환의 치료는 더 공격적이고 장기간의 치료가 필요한 경우도 많다. 증상이 호전된 환자에서는 반동성 위산 역류를 막기 위해 약물을 감량하여 중단하고, 증상의 호전을 보이지 않는 경우에는 양자펌프 억제제를 증량하여 치료하기도 한다. 3개월 간의 적극적인 약물 치료에도 불구하고 증상의 호전을 보이지 않는 경우에는 다른 질환을 감별하고 정확한 진단을 위하여 추가적인 검사가 필요하다. 향후 인후두 역류질환에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 식도 외 역류질환 · 인후두 역류 · 역류성 후두염.

REFERENCES

- 1) Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorders. In: Rubin, et al. Diagnosis and treatment of voice disorders. 1st ed. New York, Tokyo: Igaku-Shoin;1995. p.161-75.
- 2) Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope 1991;101(Suppl53):1-73.
- 3) Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991;101:1-78.
- 4) Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005;294:1534-40.
- 5) Choi H. Laryngopharyngeal reflux disease. The 2nd digestive disease research lecture. Korea University Digestive Research Institute;1999. p.25-32.
- 6) Little FB, Koufman JA, Kohut RI. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:516-9.
- 7) Axford SE, Sharp N, Ross PE. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;1099-108.
- 8) Bough ID Jr, Sataloff RT, Castell DO. Gastroesophageal reflux laryngitis resistant to omeprazole therapy. J Voice 1995;9:205-11.
- 9) Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. Ear Nose Throat J 2002;81:14-8.
- 10) Park KH, Choi SM, Kwon SU, Yoon SW, Kim SU. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:81-5.
- 11) Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J 2002;81(Suppl 2):10-3.
- 12) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope 2001;111:1313-7.
- 13) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice 2002;16:274-7.
- 14) Yoo CS, Kim DS, Lee SK, Lee BD, Chang HS, Kang JW. A study for causative disease of globus pharyngeus patient who have no pathologic conditions in laryngopharynx. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 1998;41:1573-8.
- 15) Johnson PE, Koufman JA, Nowak LJ. Ambulatory 24-hour double-robe pH monitoring: The importance of manometry. Laryngoscope 2001;111:1970-5.
- 16) The American gastroenterological association patient care committee. American gastroenterological association medical position statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. Gastroenterology 1996;110:1981-96.
- 17) Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1996;91:1181-5.
- 18) Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: Value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. Am J Roentgenol 1994;162:621-6.
- 19) Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005;294:1534-40.
- 20) Celik M, Ercan I. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;14:150-5.
- 21) Wu JC. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring for Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux: Is It Ready to Use? J Neurogastroenterol Motil 2010;16:108-9.

- 22) Richter JE, Castell DO. *Drugs, foods, and other substances in the cause and treatment of reflux esophagitis. Med Clin North Am* 1981; 65:1223.
- 23) Sandmark S, Carlsson R, Fausa O. *Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a double-blind, randomized, scandinavian multicenter study. Scand J Gastroenterol* 1988; 23:625-32.
- 24) Johnson LF. *24-hour pH monitoring in the study of gastroesophageal reflux. J Clin Gastroenterol* 1980;2:387.
- 25) HS Choi. *Efficacy profile of cisapride in laryngopharyngeal reflux (LPR)-related symptoms. J Korean Soc Logo Phon* 1998;9:115-27.
- 26) Koufman JA, Aviv JE, Casino RR, Shaw GY. *Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2002;127:32-5.
- 27) Ford CN. *Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA* 2005;294:1534-40.
- 28) Humayun F, Hoff PT, Robinson EA, Gunaratnam NT. *Dosing of proton pump inhibitors is suboptimal among otolaryngologists treating reflux-induced upper-respiratory disease. Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:936-41.
- 29) Vaezi MF. *Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence. Am J Med* 2003;115 (Suppl 3A):97-104.
- 30) Simons JP, Rosen CA, Casselbrant ML, Chi DH, Schaitkin BM, Rubinstein EN, et al. *Comparison of Pediatric Voice Outcome Survey, Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score, and esophageal biopsy results. Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 2008;134:837-41.
- 31) McGuiert WF. *Gastroesophageal reflux and the upper airway. Pediatric clinics of North America* 2003;50:487-502.
- 32) Bach K, McGuiert WF, Postma GN. *Pediatric laryngopharyngeal reflux. Ear, Nose, & Throat Journal* 2002;81:27-31.
- 33) Zaleska-Krecicka M, Krecicki T, Iwanczak B, Blitek A, Horobowska M. *Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease in children. Acta Oto-laryngologica* 2002;122:306-10.
- 34) Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. *Outcomes of anti-reflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:550-5.
- 35) Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. *Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:41-6.
- 36) Rival R, Wong R, Mendelsohn M. *Role of gastroesophageal reflux disease in patients with cervical symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:364-9.
- 37) Lacombe PS, Vicente JA, Pages JC, Morselli PL. *Causes and problems of nonresponse or poor response to drugs. Drugs* 1996;51:552-70.
- 38) Melnikow J, Klefe C. *Patient compliance and medical research. J Gen Intern Med* 1994;9:96-105.
- 39) Leuflens HE, Urguhart J. *Variability in patterns of drug usage. J Pharm Pharmacol* 1994;46(Suppl 1):433-7.
- 40) Farup PG. *Compliance with anti-ulcer medication during short-term healing phase clinical trials. Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:179-86.