

인후두위산역류증(Laryngopharyngeal Reflux : LPR) 관련 증상에 대한 시사프리드(Cisapride)의 효과

주관연구책임자 : 최홍식(연세의대 이비인후과, 음성언어의학연구소)

공동연구자 I(이비인후과, 가나다 순) : 고중화(아주의대), 김광문(연세의대),
김광현(서울의대), 김민식(가톨릭의대), 김영모(인하의대), 김찬우(가천의대),
김춘동(이화의대), 김형태(가톨릭의대), 남순열(울산의대), 노영수(한림의대),
박재울(대구가톨릭대), 서장수(영남의대), 손영익(성균관의대), 양훈식(중앙의대),
왕수진(부산의대), 이동엽(경희의대), 장혁순(순천향의대), 정성민(이화의대),
정필섭(단국의대), 조재식(전남의대), 최중욱(고려의대), 홍기환(전북의대)

공동연구자 II(의학통계학과) : 김동기(연세의대)

= Abstract =

Efficacy Profile of Cisapride in Laryngopharyngeal Reflux(LPR)-Related Symptoms(Open Multicenter Case Study & Open Multicenter Case Study between Cisapride & Ranitidine)

Choi HS(chief investigator),¹ Ko JW,² Kim KM,³ Kim KH,⁴ Kim MS,⁵ Kim YM,⁶
Kim CW,⁷ Kim CD,⁸ Kim HT,⁹ Nam SY,¹⁰ Rho YS,¹¹ Park JY,¹² Suh JS,¹³
Son YI,¹⁴ Yang HS,¹⁵ Wang SG,¹⁶ Lee DY,¹⁷ Jang HS,¹⁸ Jung SM,¹⁹ Jung PS,²⁰
Cho JS,²¹ Choi JW,²² Hong KW,²³ Kim DK²⁴

Department of Otorhinolaryngology, 1 : Yonsei Univ., 2 : Ajou Univ., 3 : Yonsei Univ.,
4 : Seoul National Univ., 5 : Catholic Univ., 6 : Inha Univ., 7 : Gachon Med. College,
8 : Ewha Womans Univ., 9 : Catholic Univ., 10 : Ulsan Univ., 11 : Hallym Univ.,
12 : Catholic Univ. of Taegu-Hyosung, 13 : Yeungnam Univ., 14 : Sung Kyun Kwan Univ.,
15 : Chung-Ang Univ., 16 : Pusan National Univ., 17 : Kyung Hee Univ., 18 : Soonchunhyang Univ.,
19 : Ewha Womans Univ., 20 : Dankook Univ., 21 : Chonnam Univ., 22 : Korea Univ.,
23 : ChonBuk National Univ., 24 : Department of Medical Biostatistics, Yonsei Univ., Korea

Laryngopharyngeal reflux(LPR) is one form of the gastroesophageal reflux diseases(GERD). It is known to cause various kinds of otolaryngologic symptoms such as hoarseness, foreign body sensation in throat, chronic throat clearing, chronic cough, etc. Disease entities diagnosed by otolaryngologists as posterior laryngitis, globus pharyngeus should be suspected as LPR-related diseases.

In this multi-center trial, we tried to evaluate the effect of cisapride(10mg tid) on LPR-related

*본 논문은 1998년 2월에 체결한 대한음성언어의학회와 (주)한국안센과의 "인후두위산역류증(Laryngopharyngeal reflux : LPR) 관련 증상에 대한 시사프리드(Cisapride)의 효과(Part I : CIS-KOR-051, Part II : CIS-KOR-052)"의 임상연구 계약에 의하여 진행, 작성되었음을 밝힙니다.

symptoms as the part I study(CIS-KOR-051) in 19 centers, and as the part II study(CIS-KOR-052) comparative evaluation of effect between cisapride(10mg tid) and ranitidine(150mg bid) on LPR-related symptoms in 4 centers.

In part I study, efficacy of cisapride on LPR-related symptoms after 4 weeks was 53.5% and that of after 8weeks was 77.9% in per protocol(PPA) analysis group.

In part II study, efficacy of the cisapride was much better than that of ranitidine not only from 8 weeks trial($p < 0.001$) but also from 4 weeks trial($p < 0.021$) in PPA group. In the multiple logistic regression analysis among the parameters which affect the efficacy of the treatment, cisapride prescribed group showed 10 times greater than that of ranitidine prescribed group($p < 0.0001$, Odds ratio : 10) in PPA group. LPR was proved by 24Hr double probe pHmetry in 13 patients out of 19 patients tested(68.4%).

Thus these results indicated that inducing the improvement of motility functions could affect the amelioration of the LPR-related symptoms much better than reducing acid secretion from the stomach. And maybe it suggests that LPR-related symptoms mainly developed by the reduced motility functions of the esophagus and/or delayed gastric emptying.

KEY WORDS : Laryngopharyngeal reflux(LPR) · Globus pharyngeus · Posterior laryngitis · Cisapride · Ranitidine.

서 론

Cherry 등¹²⁾이 성대돌기 궤양이나 성대돌기 육아종의 형성에 위산의 후두내로의 역류가 관련이 있을 것이라는 가설을 처음 보고한 이래로, 위산의 인두 및 후두로의 역류가 많은 후두 관련 증상들과 질병들을 유발한다는 보고들이 발표되었다³⁻⁶⁾. 실제로 개를 이용한 동물 실험에서 위산을 개의 후두에 발랐더니 성대돌기 궤양이 발생되었다는 실험적 보고도 있었으며⁷⁾, 후두 뒷부분의 각화증 또는 후두경피증(pachydermia laryngis) 등을 포함한 후부 후두염(posterior laryngitis), 원인모를 쉰 목소리 등의 원인으로 위산의 인후두 역류가 중요한 인자라고 보고되었다^{8,9)}.

그러나 위산의 인후두로의 역류현상이 여러 가지 후두질환 및 증상들을 유발한다는 이러한 가설들은 심층은 가나 확증이 안되었던 상태였기에 크게 주목받지는 못하였다. 1986년 Wiener 등¹⁰⁾에 의하여 24시간 이동형 pH 검사(단탐침형 : single probe)로 원인 모를 쉰 목소리의 원인이 위산의 역류에 의한 것이라는 것이 간접적으로 증명되었으며, 1991년 이후 Koufman^{11,12)}에 의하여 이중 탐침 24시간 이동형 pH 검사(double probe 24 Hr pHmetry)가 보편화되면서 위산의 인후두 역류가 객관적으로 증명되었으며, 이와 관련된 많은 문헌들이

보고되기 시작하였다.

인후두위산역류와 관련있는 증상들로는 원인모를 쉰 목소리, 인두이물감, 만성기침, chronic throat clearing, 후비루 등이 알려져 있으며, 이와 관련된 병명으로는 역류성 후두염(reflux laryngitis), 인두신경증(globus pharyngeus), 접촉성 육아종(contact granuloma), 후두경련(laryngospasm), 원인모를 성문하후두협착(idiopathic subglottic stenosis) 등이 있다.

이러한 인후두위산역류는 후두 혹은 음성관련의 증상으로 이비인후과를 찾는 환자의 약 3분의 2의 환자에서 관련이 있는 것으로 알려져 있으므로 이비인후과를 찾는 전체 환자의 약 20~30%에 달하는 상당히 많은 환자의 증상과 관련이 있을 것으로 추정되며, 이러한 증세들이 좀 더 진행되면 기관지염, 천식등의 다양한 폐증상^{13,14)}들로 발전할 수 있으므로 조기 진단과 조기 치료가 매우 중요하다고 할 수 있다.

전형적인 흉통을 주 증상으로 하는 역류성식도염의 경우와 마찬가지로 인후두위산역류증도 위의 내용물이 식도 내로 역류되어 증상을 일으킨다는 점에는 일치되므로 위산이 하부 식도괄약근이 열려있을때 윗쪽으로 역류된다는 점의 공통점을 가지고 있다. 그러나, 역류성 식도염이나 인후두위산역류증의 발병 원인에 대하여는 아직까지 확실히 밝혀지지 않은 점이 있다. 정상인보다 과다하게 생성된 위산이 정상인에서도 발생할 수 있는

하부 식도괄약근(LES)의 일시적인 이완 현상(transient LES relaxation)에 의하여 식도 하부로 역류되어 식도나 인후두의 점막에 병변을 일으키거나 이런 점막의 염증이 식도의 운동성 장애를 초래하여 증상을 더욱 악화시키는 것인지, 아니면 어떤 원인에 의하여 하부 식도괄약근의 기능 저하 혹은 하부 식도괄약근 뿐만이 아니라 식도 전체의 연동운동 등 운동성 장애(motility disorder)가 먼저 선행되어서 위 내의 위산의 분비는 정상 범위이나 위산이 식도나 인후두로 쉽게 역류될 뿐만 아니라 위산의 청소가 덜 되어서 결과적으로 식도나 인후두의 역류 관련 증상들을 유발시키는 것인지가 아직 확실하게 밝혀지지 않고 있다.

본 연구에서는 인후두위산역류증의 증상을 가지고 이비인후과로 내원한 환자들을 대상으로 대표적인 연동운동 촉진제인 시사프리드(Cisapride)를 단독 투여하여 증상의 호전 여부를 관찰한 단순 개방 다기관 임상 연구를 19개 센터에서 시행하였으며(CIS-KOR-051), random code를 사용하여 시사프리드 혹은 라니티딘(Ranitidine, H2 blocker)을 단독 투여하여 각 군 간의 증상 호전 정도를 비교한 무작위 비교 임상실험을 4개 센터에서 시행함으로써, 1) 제산제 등의 다른 약제의 사용없이 prokinetic 약제인 시사프리드의 단독 투여가 인후두위산역류증의 증상들을 호전시킬 수 있는지 알아보고자 하였으며, 2) 대표적인 H2 receptor blocker 인 라니티딘과 시사프리드와의 비교 임상실험을 통하여 라니티딘 단독 투여를 통하여 위산을 줄여서 얻을 수 있는 증상 호전 정도와 시사프리드 단독 투여를 통하여 식도 운동과 LES 압력의 개선만에 의한 증상 호전 정도를 비교하여 보고자 하였다.

연구방법

1. 대상환자의 선정

인후두역류증과 관련이 있는 다음의 8개의 증상을 가지고 있는 환자들 중 각 증상의 심한 정도를 0점(없음) : 증상이 없음, 1점(경미함) : 의사가 문진에 의하여 상기시켜 줄 경우 환자가 증상이 있다는 것을 느끼는 정도이며 치료가 요구되지 않는 경우, 2점(중등도) : 환자가 증상을 느끼지만, 정상적인 일상 활동에 거의 지장이 없는 경우, 3점(심함) : 환자가 증상을 느끼면서, 정상적인 일상 활동에 방해를 받는 경우의 4 단계로 평가하였다.

■ 증상의 종류 :

- 1) 흉통(heartburn) : 가슴 중간 부위 타는듯한 통증
- 2) 역류(regurgitation) : 위에서 시거나 쓴맛이 나 는 액체가 입으로 넘어온다.
- 3) 만성 기침(chronic cough) : 감기가 아니면서 지속적으로 기침을 한다.
- 4) 쉼 목소리(hoarseness) : 성대에 혹이나 마비가 없이 쉼 목소리가 난다.
- 5) 인두이물감(globus sensation) : 목 안에서 걸리는 느낌, 덩어리가 있는 느낌이 있다.
- 6) 만성적 목 청소(chronic throat clearing) : 목에 지나치게 많은 양의 점액이 생겨서 습관적으로 달라붙어 있는 가래를 떼어내는 소리를 낸다.
- 7) 인두통(sore throat) : 감기 등의 상기도 염증이 아닌 인두의 통증
- 8) 연하곤란(dysphagia) : 신경 마비 등의 특별한 증상없이 삼키기가 힘들다.

위의 증상별 점수가 2점 이상인 증상이 2가지 이상이면서 증상 점수의 총점이 6점 이상인 환자를 대상으로 하였으며, 증상의 시작이 최소 2개월 이상 된 환자를 대상으로 하였다.

2. 기본 검사(1차 방문)

증상 점수에 의하여 대상이 되는 환자들에 대하여 환자 병력 중 인후두위산역류증의 이환 기간, 최근 6개월 이내에 LPR 관련 증상에 대한 치료를 받은 적이 있는지 여부, 중요한 동반 질환 또는 수술을 받은 적이 있는지, 키와 몸무게, 흡연, 음주 정도, 특별한 기호식품 유무, 이환 기간 등을 물어보았으며, 이학적 검사로 심박동수, 혈압, 체온 측정과 이비인후과적인 이학적검사와 전신적인 간단한 이상 소견이 있는 지를 검사하였다.

필수적 기본 검사로 아래의 두가지(혹은 세가지)를 필히 시행하도록 하였다.

1) (비디오) 후두경검사

검사 결과를 정상, mild edema, moderate edema, severe edema, posterior erythema, diffuse erythema, ulceration, granulation, leukoplakia, stenosis, others로 분류하여 표시하도록 하였다.

2) 위내시경검사 혹은 위식도조영술

최근 1년 내에 위내시경검사 혹은 위식도조영술을 시

행받은 사람을 제외하고는 위내시경검사 혹은 위식도 조영술 중 하나를 택일하여 필히 시행하도록 하였다. 최근 1년내에 위의 검사를 이미 시행받은 경우에는 그 결과지를 복사하여 가져오도록 하였다.

위내시경검사 결과는 정상, mild esophagitis(erythema), esophagitis erosion, Barrett's esophagitis, stricture, chronic gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer, 기타 등으로 표시하였으며, 위식도조영술의 결과는 정상, hiatal hernia, stricture, radioloic reflux, esophagitis, esophagitis erosion, dysmotility, achalasia, ring, chronic gastritis, gastric ulcer, dusdenal ulcer 등으로 표시하였다.

3) 24시간 이중탐침 산도검사

주관연구책임자가 소속된 병원인 연세대의 안이비인 후각병원(제2군 4번째 병원)에서만 시행하였으며, 전 대상환자에게 Medtronic사에서 이비인후과 의사들의 사용을 위하여 특수하게 제작된 이중 탐침 산도측정 센서(모델명 : Synetics Multi-Use pH Catheter S91-5221, S91-5218)를 사용하였으며, 남자 환자에 대해서는 위, 아래 센서의 거리가 21cm 인 것을 사용하였으며, 여자 환자들에게는 그 길이가 18cm 인 것을 사용하였다. 사용 직전에 각 센서를 pH 1 용액과 pH 7 용액을 이용하여 calibration하였으며, 환자의 비강과 인두를 국소마취제로 가볍게 마취하고 환자의 코를 통하여 센서를 인두와 식도내로 삽입하였으며, 구강을 통하여 작은 70도 내시경으로 들여다 보아 윗쪽 센서보다 1cm 상방에 있는 검은색 표시가 피열연골을 싸고 있는 점막 뒤에서 그 밑으로 보이지 않도록 밀어 넣은 후 다시 살살 잡아빼어서 검은색 표시가 내시경을 통하여 보이도록 한 다음 다시 밀어넣어서 검은색 표시가 바로 안보이게 되는 시점에서 코 밖 얼굴 부위에 센서의 줄을 고정하였다. 이 때 윗쪽 센서 즉 인두센서는 상부 식도괄약근(Upper esophageal sphincter, UES) 보다 2cm 상방에 위치되는 것이며, 아랫쪽 센서 즉 식도센서는 LES의 5cm 가량 상방에 위치되는 것이다.

24시간 후에 센서와 연결되어 허리에 차고 있던 이동형 측정장치를 주 컴퓨터 프로그램에 연결하여 결과를 계산하였다. 인두센서에서는 24시간 동안 pH 4 이하로 산도가 1초 이상 지속적으로 1회 이상 떨어지는 것을 양성으로 하였으며 양성일 때는 인후두위산역류 양성

(LPR positive)으로 판정하였으며, 식도센서에서는 DeMeester score가 15.7 이상인 것을 양성으로 하여서 15.7 이상이면 위식도역류 양성(GER positive)으로 판정하였다.

3. 2차 방문(투약 시작)

1차 방문을 통하여 대상 환자의 범위에 들면서 기본 검사를 모두 시행한 환자들을 대상으로 검사 결과상 투약 시행상의 특별한 문제가 제기될 만한 문제점이나 제외 기준(입부 혹은 수유부, 가임 연령의 환자로서 실험 기간에 적절한 피임을 실시할 수 없는 여성, 만성부비동염 혹은 알레르기비염에 의한 후비루가 있는 환자, 본 임상 시험 평가에 중대한 영향을 줄 수 있는 질환을 앓고 있는 자 등)에 해당되지 않는지 확인하였으며, 다시 한 번 증상에 대한 점수 평가를 실시하였다.

투약 시험의 대상이 되는 환자에게 대하여 기관별로 2군으로 나누어서 투약을 시작하였다.

제 1 군 : "인후두위산역류증(Laryngopharyngeal reflux : LPR) 관련 증상에 대한 시사프리드(Cisapride)의 효과" (CIS-KOR-051)

연구자 및 병원 : 고중화(아주의대), 김광문(연세의대), 김광현(서울의대), 김민식(가톨릭의대), 김영모(인하의대), 김형태(가톨릭의대), 김찬우(가천의대), 김춘동(이화의대), 노영수(한림의대), 서장수(영남의대), 손영익(성균관의대), 양훈식(중앙의대), 왕수건(부산의대), 이동엽(경희의대), 장혁순(순천향의대), 정성민(이화의대), 정필섭(단국의대), 최종욱(고려의대), 홍기환(전북의대)의 19개 병원

- 각 병원 당 10명씩 즉 총 190명의 환자를 대상으로 하였음

- 투여량 및 투여기간 : Cisapride 10mg tid, 총 8주(4주+4주)

제 2 군 : "역류성위산역류증(Laryngopharyngeal reflux : LPR) 관련 증상에 대한 라니티딘과 시사프리드의 비교 임상 연구" (CIS-KOR-052)

연구자 및 병원 : 남순열(울산의대), 박재율(대구가톨릭), 조재식(전남의대), 최홍식(연세의대)의 4개 병원

- 각 병원 당 부여받은 무작위 코드번호에 의하여 라니티딘 투여군 10명, 시사프리드 투여군 10명 즉 20명씩 4개 병원 즉 총 80명의 환자를 대상으로 하였음.

- 투여량 및 투여기간 :

A군 : Ranitidine 150mg bid/총 8주(4주+4주)

B군 : Cisapride 10mg tid/총 8주(4주+4주)

■ 병용투여 금지 약물 및 가능 약물

- 금지 약물 : 시사프리드 혹은 라니티딘의 효과를 증감할 수 있는 가능성이 있는 모든 약제

- 사용 가능 약물 : mucolytics, 기타 혈압약 등 실험 약제와 별 관계가 없으면서 중단할 수 없는 약제들(단, 모든 병용투여하는 약제는 약물명, 사용량, 사용기간을 명기해야 한다.)

4. 3차 방문(1차 평가), 4차 방문(2차 평가)

- 투약 4주 후에 3차 방문하도록 하여 중간평가(1차 평가) 하였으며, 투약 8주 후에 4차 방문하도록 하여 마지막 평가(2차 평가)를 실시하였다.

- 증상에 대한 평가는 투약 전에 실시한 것과 동일한 방법으로 8개의 증상에 대하여 0, 1, 2, 3점의 4 scale로 평가하였다.

- 약물에 대한 부작용과 중도 탈락의 사유가 될만한 병용 금지 약물의 복용 등이 있었는지 함께 조사하였다.

5. 투약의 결과 판정

1) 4주와 8주 투여 후의 증상 호전 정도를 다음의 4 scale로 평가하였다.

- 저효(Excellent) : 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 75% 이상 감소한 경우

- 유효(Good) : 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 50% 이상 75% 미만 감소한 경우

- 약간 유효(Moderate) : 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 25% 이상 50% 미만 감소한 경우

- 효과 없음(Poor) : 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 증가하거나 25% 미만 감소한 경우

2) 유효율 계산

- 종합적인 유효율은 4주와 8주 째의 저효(Excellent)와 유효(Good)로 평가받은 환자 수의 합으로 정하였다.

6. 결과 분석

연세의대 의학통계학교실(김동기교수)에서 결과를 분석하였음. 유효율 분석의 대상은 ITT(Intent-to-treatment)와 PPA(Per Protocol Analysis)의 두 가지를 모

두 대상으로 하였는데, ITT는 randomization code를 부여받은 모든 환자 즉 중도 탈락되었다더라도 일정 기간 투약을 받은 모든 환자 중 분석이 가능한 환자 모두를 대상으로 하는 분석이며, PPA는 프로토콜에 따라 연구를 종료한 모든 환자만을 대상으로 하였다.

통계학적분석 방법으로는 두 군간의 비교로는 t-test 와 Chi-square test를 사용하였다. 제반환자의 특성을 통제하여 약물의 효과를 분석하기 위하여 다중로지스틱 회귀모형(multiple logistic regression model)을 사용하였다.

연구결과

1. 종괄적인 결과(n=322명)

1) 환자의 배경

CIS-KOR-051은 19개 병원에서 총 213명이 투약을 시작하였으며 프로토콜대로 연구를 종료한 사람은 174명이었고 탈락된 사람은 39명으로 탈락율은 18.3%였다. CIS-KOR-052의 비교분석 검사에서는 4개 병원에서 라니티딘 투여 57명, 시사프리드 투여 52명 총

Table 1. 환자배경(n=322, CIS-KOR-051/052)

	Mean	빈도	%
연령	평균 나이	47.3	
	20대	27	8.4
	30대	74	23
	40대	90	28
	50대	99	30.7
	60이상	32	9.9
성별	남	129	40.1
	여	193	59.9
비만도(BMI)		23.5±3.0	
흡연	예	92	28.6
	아니오	230	71.4
음주	예	208	64.6
	아니오	114	35.4
기호식품	예	112	35.1
	아니오	207	64.9
병력(개월)		32.1	
LRP치료경험유무	예	76	23.6
	아니오	248	76.4
동반질환유무	예	74	23
	아니오	248	77

109명이 투약을 시작하였으며, 프로토콜대로 종료한 사람이 라니티딘 투여군 46명, 시사프리드 투여군 43명으로 탈락자는 20명으로 18.3% 였다. 따라서 총 약물 투여를 시작한 피검자의 수(ITT)는 322명이었으며(Table 1), 투약을 프로토콜대로 종료한 피검자는 263명(PPA)이었고, 총 탈락율은 18.3%, 탈락자는 59명이었다.

피검자의 평균 연령은 47.3세였으며 50대가 30.7%, 40대가 28%, 30대가 23% 이었다. 남자와 여자의 비는 40.1% 대 59.6%로 여자가 다소 많았다. 키와 몸무게로 계산한 비만도(BMI)는 평균 23.5로서 정상 범위(20~25) 내에 들어있어서 피검군이 유별나게 정상인에 비하여 비만하지는 않다는 것을 알 수 있었다.

흡연하는 피검자(92명)보다 안하는 피검자(230명)가 훨씬 많았는데 이는 아마도 대상자 중 여자가 많은 것과 관련이 있을 것으로 생각되었다. 음주를 가꿈하는 사람이, 특별한 기호식품이 없는 사람이 있는 사람보다 많았다. 증상이 시작된 것은 평균 32개월이었다. 이 연구에 참여하기 전에 위산의 역류가 의심되어 치료를 받은 적이 있었던 환자가 23.6% 였으며, 고혈압, 당뇨병 등의 특별한 동반질환의 가지고 있는 환자는 23% 였다.

2) 시작 시의 증상 빈도

피검자들이 가지고 있는 증상을 모두 열거하여 빈도를 구해본 결과, 인두이물감이 92.2%로 가장 높았으며, 만성적 목 청소(chronic throat clearing)가 88.2%, 원인 모를 쉰 목소리(hoarseness)가 60.4%의 순이었다(Table 2).

3) 시작 시의 후두내시경검사 결과

가장 흔한 후두내시경 소견은 뒷부분 점막 발적(posterior erythema)로 58.6% 였으며, 점막의 부종(edema), 후열 점막의 두꺼워짐(pachydermia laryngis)의 순

Table 2. Base line에서의 증상 빈도

증상	빈도	%
1. Globus sensation	297	92.2
2. Chronic throat clearing	284	88.2
3. Hoarseness	194	60.4
4. Sore throat	194	60.2
5. Regurgitation	194	60.2
6. Chronic cough	189	58.7
7. Heartburn	156	48.4
8. Dysphagia	63	19.6

이었다. 아무 이상이 없어 보인 경우도 10%에 달하였다(Table 3).

4) 시작 시의 위내시경검사 혹은 식도조영술 결과

아무 이상이 없는 것으로 보고된 것이 51.2% 였으며, 만성위염이 37%였다. 위산의 식도로의 역류와 관련이 있을 것으로 추정할 수 병변을 보인 경도 식도염 3.4%, 식도점막 erosion 5.3%, Barrett's esophagitis 1.2%, hiatal hernia 0.3% 등 약 10%에서 식도와 관련된 이상이 발견되었다(Table 4).

2. 인후두위산역류증(Laryngopharyngeal reflux : LPR) 관련 증상에 대한 시사프리드(Cisapride)의 효과(CIS-KOR-051)의 결과

1) 유효율

투약을 시작한 모든 환자가 대상인 ITT 피검자(n=213명)에 대하여 시사프리드(10mg, tid)를 4주간 투여하였을 때 유효율은 50.%, 8주 투여 후에는 유효율이 77.1%에 달하였다(Fig. 1).

탈락자를 제외하고 투약을 모두 마친 환자가 대상인 PPA 피검자에 대하여 시사프리드(10mg, tid)를 4주

Table 3. 후두경술(비디오) 소견

Laryngoscopic finding	빈도	%
1. Posterior ery.	169	52.5
2. Edema	113	35.1
3. Pachdermia	58	18
4. Diffuse ery.	29	8.9
5. Leukoplakia	21	6.5
6. 기타	14	4.3
7. 정상	42	13

Table 4. Base line의 Gastroscopy/Barium swallow결과

	빈도	%
정상	165	51.2
Mild esophagitis	11	3.4
Esophagitis erosion	17	5.3
Barrett's esophagitis	4	1.2
Stricture	0	0
Hiatal hernia	11	0.3
Ulcer	9	2.8
Radrological reflux	29	9
Gastritis	19	37
Dysmotility	4	1.2
기타	11	3.4

간 투여하였을 때 유효율은 53.5%, 8주간 투여하였을 때 유효율은 77.9%에 달하였다(Fig. 2).

2) 치료 효과에 관한 다중 로지스틱 회귀분석(Table 5, 6)

피검자의 연령, 성별, 비만도, 흡연, 음주, LPR 유발

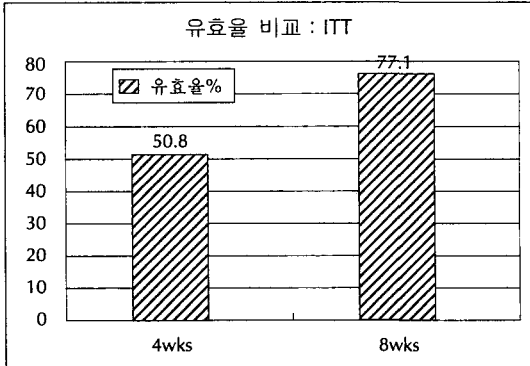


Fig. 1. 시사프리드 단독 투여군에서의 유효율(ITT : 4주와 8주 투약 후).

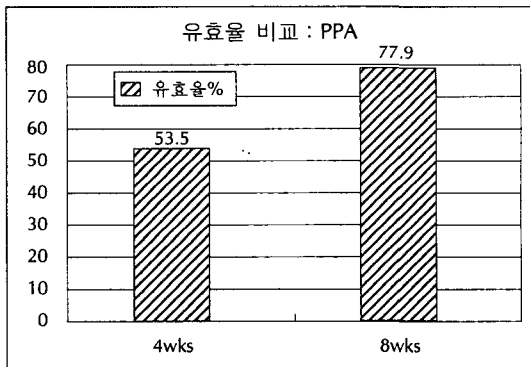


Fig. 2. 시사프리드 단독 투여군에서의 유효율(PPA : 4주와 8주 투약 후).

기호식품, 병력, LPR 치료 전력, 동반질환 유무 등에 대한 시사프리드의 치료 효과를 다중 로지스틱 회귀분석으로 분석한 결과, 투약 4주에는 특이한 차이를 보이지 않았으나, 투약 8주 후에는 흡연 유무와 기호식품 유무가 치료효과에 유의있는 변수로 나타났다. 흡연하지 않는 군에 비해 흡연을 하는 군이 치료효과가 0.25배 밖에는 되지않았다(ITT군의 Odds ratio : 0.252, p-value : 0.037, PPA군의 Odds ratio : 0.21, p-value : 0.0448). 한편, LPR을 유발한다고 알려져 있는 기호식품인 커피, 기름진 음식(피자 등)이 있다고 보고한 사람들에게 있어서 그렇지 않은 사람들에 비하여 치료효과가 떨어지는 것이 유의 있었다(ITT군의 Odds ratio : 0.284, p-value : 0.0021, PPA군의 OR : 0.243, p-value : 0.0013).

3. 역류성위산역류증(Laryngopharyngeal reflux : LPR) 관련 증상에 대한 라니티딘과 시사프리드의 비교 임상 연구(CIS-KOR-052)에 대한 결과

1) 라니티딘군(n=57명)과 시사프리드군(n=52명) 간의 유의차 검사

1) 환자의 배경 즉 평균 연령, 성별, 비만도, 흡연, 음주, LPR 유발 기호식품, 병력, LPR 치료경험 유무, 동반질환 유무 등에서 양군 간의 유의한 차이는 없었다.

2) 투약 개시 전 후두경검사 결과에서도 양군 간의 유의한 차이는 없었으며, 가장 흔한 소견은 posterior erythema 였다.

3) 투약 개시 전 위내시경검사 혹은 식도조영술 결과 상에도 양군 간의 특별한 차이는 없었으며, 정상으로 보고된 것이 양군 합쳐서 54례, 위염이 있는 것으로 보

Table 5. 시사프라이드 단독투여군의 치료효과에 관한 다중로지스틱 회귀분석결과(ITT : 8주)(051 ITT Logistic Regression)

변 수	회귀계수	Standard error	p-value	Odds ratio	
INTERCPT	2.0294	1.6393	0.2157		
연 령	실 수	0.00557	0.0184	0.7623	1.006
성 별	여 (0) 남 (1)	0.5138	0.6106	0.4001	1.672
비만도	실 수	-0.0137	0.0719	0.8495	0.986
흡 연	안 펴 (0) 펴 (1)	-1.3768	0.661	0.0373	0.252
음 주	안마심 (0) 마 심 (1)	0.3851	0.4885	0.4305	1.47
기호식품	없 음 (0) 있 음 (1)	-1.2579	0.4082	0.0021	0.284
병 력	실 수	-0.0003	0.00449	0.941	1
LPR	없 음 (0) 있 음 (1)	-0.0515	0.4966	0.9174	0.95
동반질환	없 음 (0) 있 음 (1)	-0.2142	0.4503	0.6343	0.807

Table 6. 시사프라이드 단독투여군의 치료효과에 관한 다중로지스틱 회귀분석결과 (PPA : 8주)(051 PPA Logistic Regression)

변수	회귀계수	Standard error	p-value	Odds ratio
INTERCPT	3.2012	1.7859	0.0731	
연령	실수	-0.0014	0.0195	0.999
성별	여 (0) 남 (1)	0.8066	0.7187	2.24
비만도	실수	-0.0533	0.077	0.948
흡연	안핼 (0) 핼 (1)	-1.5585	0.7765	0.21
음주	안마심 (0) 마심 (1)	0.5952	0.5348	1.813
기호식품	없음 (0) 있음 (1)	-1.4142	0.4408	0.243
병력	실수	-0.0012	0.00463	0.998
LPR	없음 (0) 있음 (1)	0.1377	0.5631	1.148
동반질환	없음 (0) 있음 (1)	0.0815	0.5104	1.085

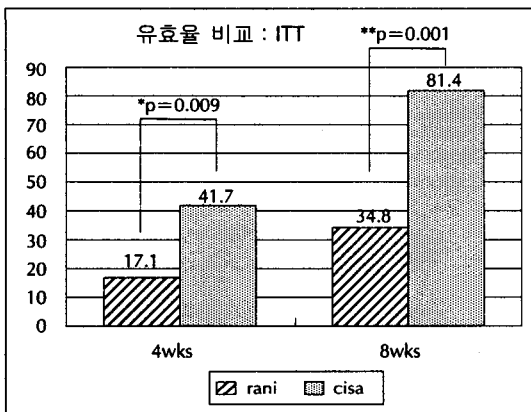


Fig. 3. 시사프라이드와 라니티딘 비교임상에서의 유효율 (ITT : 4주와 8주 투약 후).

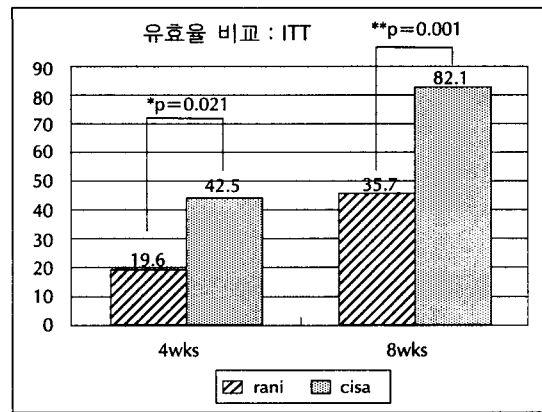


Fig. 4. 시사프라이드와 라니티딘 비교임상에서의 유효율 (PPA : 4주와 8주 투약 후).

고된 것이 양군 합쳐서 53례였다.

4) 투약 개시 전 LPR 관련 증상의 종류 및 빈도도 양군 간의 큰 차이는 없었으며, 인두이물감과 만성적 목 청소(chronic throat clearing)가 양군에서 모두 가장 흔한 2대 증상이었다.

2) ITT 분석과 투약을 종료한 PPA 분석에 의한 양군 간의 유효율

1) ITT 분석에서는 4주 후의 라니티딘 투여군의 유효율이 17.7%였음에 비해 시사프라이드 투여군은 41.7%로 통계적으로 유의하게($p=0.009$) 시사프라이드 투여군의 유효율이 높았다(Fig. 3).

2) ITT 분석에서 8주 후에는 라니티딘 투여군의 유효율이 34.8%로 4주에 비하여 향상되었으나, 시사프라이드 투여군은 유효율이 81.4%로 4주에 비하여 거의 두 배 가까이 향상되어서, 8주 투여 후의 라니티딘과 시사

프라이드 투여군 간의 유효율 차이도 통계적으로 유의하게($p=0.001$) 시사프라이드 투여군이 더 좋았다(Fig. 3).

3) PPA 분석에서는 4주 후의 라니티딘 투여군의 유효율이 19.6%였음에 비해 시사프라이드 투여군은 42.5%로 통계적으로 유의하게($p=0.021$) 시사프라이드 투여군의 유효율이 높았다(Fig. 4).

4) PPA 분석에서 8주 후에는 라니티딘 투여군의 유효율이 35.6%로 4주에 비하여 향상되었으나, 시사프라이드 투여군은 유효율이 82.1%로 4주에 비하여 거의 두 배 가까이 향상되어서, 8주 투여 후의 라니티딘과 시사프라이드 투여군 간의 유효율 차이도 통계적으로 유의하게($p=0.001$) 시사프라이드 투여군이 더 좋았다(Fig. 4).

3) 치료 효과에 관한 다중로지스틱 회귀분석

1) 피검자의 연령, 성별, 비만도, 흡연, 음주, LPR 유발 기호식품, 병력, LPR 치료 전력, 동반질환 유무,

Table 7. 시사프라이드와 라니티딘 비교임상의 치료효과에 관한 다중로지스틱 회귀분석결과(ITT : 8주)(O52 ITT Logistic Regression)

변 수	회귀계수	Standard error	p-value	Odds ratio
INTERCPT	0.8983	2.3786	0.7057	
연 령	실 수	0.0211	0.0271	0.4362
성 별	여 (0) 남 (1)	0.99	0.8949	0.2686
비만동	실 수	-0.0914	0.1049	0.3837
흡 연	안핍 (0) 핍 (1)	-1.8265	0.9817	0.0628
음 주	안마십 (0) 마십 (1)	-0.5573	0.7252	0.4422
기호식품	없음 (0) 있음 (1)	0.7493	0.6837	0.2731
병 령	실 수	-0.0038	0.00422	0.3729
LPR	없음 (0) 있음 (1)	0.3066	0.6597	0.6421
동반질환	없음 (0) 있음 (1)	-0.92	0.6578	0.1619
약	라니 (0) 시사 (1)	2.3426	0.5902	0.0001

Table 8. 시사프라이드와 라니티딘 비교임상의 치료효과에 관한 다중로지스틱 회귀분석결과(PPA : 8주)(O52 PPA Logistic Regression)

변 수	회귀계수	Standard error	p-value	Odds ratio
INTERCPT	0.7195	2.3829	0.7627	
연 령	실 수	0.016	0.0273	0.5585
성 별	여 (0) 남 (1)	0.9692	0.8903	0.2763
비만동	실 수	-0.0724	0.1059	0.4942
흡 연	안핍 (0) 핍 (1)	-1.6418	0.9919	0.0979
음 주	안마십 (0) 마십 (1)	-0.5064	0.7308	0.4884
기호식품	없음 (0) 있음 (1)	0.6638	0.6922	0.3376
병 령	실 수	-0.0036	0.0042	0.3946
LPR	없음 (0) 있음 (1)	0.1065	0.6677	0.8733
동반질환	없음 (0) 있음 (1)	-0.8853	0.6662	0.1839
약	라니 (0) 시사 (1)	2.3026	0.6011	0.0001

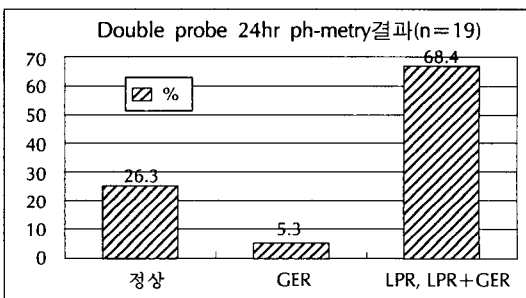


Fig. 5. 24시간 이중탐침 산도검사(CIS-KOR 052 중 19명의 환자에서 실시함).

치료약제로서 라니티딘과 시사프라이드의 차이 등에 대한 치료 효과를 다중 로지스틱 회귀분석으로 분석한 결과, 치료약제로서 라니티딘과 시사프라이드의 차이 이외의 다른 변수에 대해서는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 치료약제로 라니티딘을 사용한 군과 시사프라이드를 사용한 군 간에만 유의한 차이(p-value<0.05)가

있었다(Table 7, 8).

2) 8주 후 치료제로서 시사프라이드를 사용한 군의 치료효과가 라니티딘을 사용한 군에 비하여 제반변수를 통제하였을 때 약 10배(ITT군 Odds ratio : 10.409, p-value : 0.0001, PPA군 Odds ratio : 10, p-value : 0.0001)의 치료 효과가 더 있는 것으로 판명되었다(Table 8).

4) 24시간 이중탐침 산도검사 결과

1) 24시간 이중탐침 산도검사를 시행하고 투약을 종료한 환자가 19명이었으며, 이중 정상 소견을 보인 환자가 5명(26.3%), GER만을 보인 환자가 1명(5.3%), LPR을 보인 환자가 13명(68.4%)였다. 이 13명중 순수한 LPR 만 보인 환자는 6명(31.6%), LPR+GER을 보인 환자가 7명(36.8%) 였다(Fig. 5).

고 찰

위식도역류질환(GERD)에 대한 우리나라의 통계는 아직 미비하므로 미국의 통계를 참고로 보면, 전 인구의 7~10%에서 전형적인 흉부압통(heart burn, retrosternal burning sensation)과 신물이 넘어옴(acid regurgitation)을 느끼는 위식도역류질환을 가지고 있으며, 이 환자들 중 일부와 또 정확한 비율을 알 수는 없으나 그 외의 꽤 많은 사람들이 이비인후과 및 호흡기 증상이 있는 식도외 증상(extraesophageal manifestations of GERD)을 가지고 있을 것으로 추정하고 있다¹⁵⁾.

그의 근거로 1300만 혹은 1500만 명에 달하는 미국의 천식 환자 중 약 50%에서 위식도역류질환을 가지고 있으며¹⁶⁾, 원인모를 천 목소리, 만성적 목 청소, 인두이물감 등 인후두의 증상이나 음성장애를 주소로 병원을 찾는 환자의 약 3분의 2가 위산 역류가 원인으로 혹은 상당히 중요한 유인으로 작용된다는 것이 밝혀지고 있다¹⁷⁾.

최근에 밝혀지고 있는 이러한 위산 역류와 관련된 내과적 증상 이외의 증상들, 즉 이비인후과적 증상들과 호흡기 내과에 관련된 증상들이 과거에는 별로 중요하게 생각되지 못하여 방치되었기 때문에 병의 진행을 중간에 차단시켜주지 못했을 가능성을 충분히 생각할 수 있겠다. 따라서, 이비인후과적 증상들이 더 진행되면 호흡기내과적 증상으로 발전할 수 있다는 전제 하에 이비인후과 의사들의 이 질환에 대한 각별한 관심과 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

이러한 이비인후과적 증상이나 호흡기내과적 증상이 발현되는 병인(pathogenesis)은 아직까지 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 두가지의 가설이 제시되고 있다. 첫째는, 실제로 위산이 식도를 거쳐서 상부식도괄약근을 통하여 인두 혹은 후두내로 역류된다는 설이며, 두 번째 가설은 위산이 인두강으로 실제로 역류되는 것은 아니고 식도내로 역류된 위산이 점막의 위산에 예민한 수용기(acid-sensitive receptor)를 자극하여 식도와 기관지 사이의 미주신경 관여 반사작용(vagus nerve-mediated reflex)에 의하여 증상이 유발된다는 설이다. 어느 가설이 확실히 맞는다고 아직까지는 이야기할 수는 없겠으나, 둘 중 어느 한가지가 관여되거나 두

가지가 복합적으로 작용될 가능성이 있다.

위의 첫 번째 가설은 최근에 시행되고 있는 이중 탐침 24시간 이동형 pH 검사(double probe 24 Hr pHmetry)에 의하여 이비인후과 증상을 가지고 있는 환자 중 많은 수에서 위산이 실제로 인두로 역류되는 것이 확인 되었으므로¹⁸⁾ 정설로 받아들여도 괜찮을 것이다. 이번 우리의 임상실험에서도 이중 탐침 24시간 이동형 pH 검사를 시범적으로 시행한 19명의 환자 중 6명에서 GER는 정상범위였으나 인후두역류증(LPR)이 양성이었으며, 7명의 환자에서는 GER+LPR이 있는 것이 확인되어 19명 중 13명(68.4%)에서 위산이 실제로 인두까지 넘어오는 것을 확인할 수 있었다.

첫 번째 가설과 두 번째 가설의 공통점은 두 가지 모두 위산이 하부식도괄약근(LES)을 통하여 식도 내로 역류된다는 점이다. 물론 정상인에서도 약간의 생리적인 역류가 있을 수 있으나 증상을 야기할 만한 많은 양의 위산이 역류하거나, 식도 내의 생리적인 방어기전들인 식도의 연동운동 혹은 알칼리성인 침의 세정 작용이 저하되어 있는 경우에도 증상이 유발될 수 있다는 것이다. 여기서 가장 초점이 되는 문제는 하부식도괄약근의 기능저하이다. 왜 하부식도괄약근의 기능저하가 초래되는 지가 아직은 명확하지 않은 것이다.

이에 대한 가설도 두 가지로 요약될 수 있다. 첫 째로, 너무 과도하게 위산이 분비될 경우 생리적인 위산의 식도 역류가 위산 점막을 자극하거나 염증을 일으키고 이런 자극이나 염증에 의하여 식도의 운동장애가 발생되어 하부식도괄약근의 기능저하가 초래되고 증상이 더욱 악화될 수 있다는 설이다. 이를 뒷받침 할 수 있는 예로는 Zollinger-Ellison 증후군(non-insulin secreting adenoma of the islets of Langerhans which is associated with peptic ulcer) 환자에서 위산이 과도하게 많이 분비되기 때문에 GER이 많이 발생되며 합병증도 많이 보고된다는 점이다¹⁹⁾. 많은 양의 산의 역류가 정상적인 식도의 정화 능력을 넘어서기 때문에 증상이 발생하는 좋은 예이다. 두 번째 확설로는 하부식도괄약근을 포함한 식도의 전반적인 기능저하가 먼저 생겨서, 이로 인하여 역류된 위산이 적은 양이라도 식도에 머무는 시간이 길어지기 때문에 증상을 일으킨다는 확설이다. 이에 대한 뒷받침이 되었던 연구로는 Stanciu(1975)²⁰⁾의 연구로서 역류성식도염 환자에서 식도염 증상의 심한 정도와 위산의 분비양과는 상관 관

제가 없었으며 위산이 식도에 머무는 시간과 비례한다고 발표하였다. Kahrilas 등²¹⁾은 149명의 다양한 정도의 역류성식도염 환자와 51명의 정상인에서의 LES 압력과 식도 연동운동의 강도를 측정된 결과, 역류성식도염의 증상이 심할수록 LES의 압력이 낮고 연동운동의 강도도 낮은 상관관계가 있음을 보고하였다. 또한, 증상의 심한 정도와 식도 점막의 병변과는 특별한 상관관계가 없음도 보고하였다. 즉 식도의 운동장애가 위에서의 과다한 위산분비 보다는 더욱 중요한 인자라는 것이 최근의 추세인 듯 하다.

그러나, 이러한 여러 연구에도 불구하고 LES의 기능장애가 먼저인지 위산의 식도로의 역류가 먼저인지는 답과 달걀 중 어느 것이 먼저인지 이야기하기 힘들 듯이 아직까지 명확하게 규명되지 못한 부분이다. 즉, LES의 기능저하가 이 질환의 병인에 있어서 주 원인인지 아니면 만성적 위산 역류에 의하여 발생된 결과인지는 아직 정확하게 규명되어 있지 않다. 더욱이, 역류와 관련된 이비인후과 증상들은 하부식도괄약근 뿐만 아니라 상부식도괄약근(UES)도 함께 생각해야 하므로 더욱 복잡하다. LES의 기능 저하와 함께 UES의 기능 저하가 생겨서 위산이 인두까지 올라오는 것인지, 위산이 많아서 식도 뿐만 아니라 인두에 까지 가끔 올라온 위산에 의하여 UES의 기능항진 또는 기능저하가 발생하는 것인지, 위산의 식도로의 역류에 의하여 단순히 UES의 기능항진에 의하여 인두이물감등의 증상은 발현되는 것인지 등 의문점이 매우 많으며, 이런 것에 대한 해답을 위하여 이중 탐침 24시간 이동형 pH 검사, 식도내압검사 등에 의한 많은 연구가 진행 중이다.

이번 임상연구에서는 이러한 의문에 대한 임상적인 연구로서 약제 투약을 통한 증상의 호전 정도를 측정하여 이비인후과적인 위산역류 증상 즉 인후두위산역류증(LPR) 관련 증상이 대표적인 H2 blocker인 라니티딘 투여로 위산 분비의 줄임에 의하여 좋아지는 정도와 대표적인 운동항진제인 시사프리드 투여에 의한 식도와 위의 운동성 항진에 의한 증상의 호전 정도를 비교하여 간접적으로 유추해 보고자 하였다. 052 연구에 있어서 8주 약제 투여 후 라니티딘의 유효율(35.7%)에 비하여 시사프리드의 유효율(82.1%)이 두 배 이상 높았으며, 치료 효과에 관한 다중 로지스틱 회귀분석 상 라니티딘에 비하여 시사프리드가 10배의 치료효과를 더 보인다는 점은 위산 분비를 줄여주는 것보다 식도와

위의 운동성을 향상시키는 것이 훨씬 효과적이라는 의미이며, 간접적으로는 인후두위산역류증(LPR)도 식도의 운동성 저하가 위산 과다 분비보다는 더 직접적인 병인이 될 것이라는 추정이 가능하다. 시사프리드 단독 투여에 의한 증상 호전을 관찰한 051 연구에서도 시사프리드의 8주간 단독 투여만으로 77.9%의 높은 증상 호전 유효율을 보여줌으로써, 위의 052 결과를 뒷받침해 주었다.

그러나, 인후두위산역류의 병인이 아직까지는 명확하지 않으므로 이 질환에 대한 치료는 Koufman²²⁾이 제시한대로 증상이나 병의 심한 정도에 따라 식습관과 생활습관의 개선과 함께 적절한 약제를 선택하여 단독 혹은 복합적으로 투여하는 것은 합당한 제안이라고 생각된다. Koufman은 경한 증상일 때는 제산제(현탁액)의 사용만을, 중등도의 증상에서는 H2 blocker와 운동항진제인 시사프리드의 혼용을 권하였으며, 아주 심한 증상에서는 proton pump inhibitor(PPI) 인 Omeprazole과 시사프리드의 혼용을 하거나 수술이 필요한 경우에는 fundoplication이 필요하다고 제안하였다. 이 제안은 비교적 합리적인 제안으로 생각되며, 우리의 이번 임상 연구 결과를 감안한다면, 이러한 제안 이외에, 경한 증상의 인후두위산역류증에서는 시사프리드 단독 투여도 하나의 대안이 될 수 있겠으며, 중등도 혹은 심한 인후두위산역류증의 치료에서도 복합 투여로 증상의 개선이 된 다음에 유지약(maintenance medication)으로는 시사프리드의 사용도 바람직한 제안이 될 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 Blum과 Huijghebaert²³⁾는 재발되는 위식도역류 환자에서 장기간 시사프리드의 투여로 많은 좋은 결과를 보였으며, 유지 용량으로는 치료용량(40mg/day)의 반인 20mg/d로 remission 기간을 늘릴 수 있다고 보고하였다. 실제 임상에서 이런 결과를 참고하여 약제를 사용할 수 있겠다.

한편, 051 연구에서 여러 가지 변수들 중에서 흡연과 기호식품 유무에 따라 유효율이 유의한 차이를 보였는데, 흡연을 안 할수록, 커피등 역류를 초래할 가능성이 있는 특별한 기호식품이 없을수록 보다 높은 유효율을 보였다. 즉, 환자들에게 식생활 및 생활습관 개선을 이야기 해 줄 때, 담배를 끊으라고 말해주고, 카페인 음료를 마시지 말도록 이야기해 주는 것이 꼭 필요하다고 생각된다.

051의 경우 시사프리드 투약을 받은 환자 213명

(ITT) 중 약제의 부작용이 있었다고 말한 피검자는 10명(4.7%)였으며, 그 중 설사를 호소한 사람이 4명(2.9%)로 가장 많았고, 나머지의 증상들은 본 약제의 부작용인지 아니면 몸의 다른 이상에 의한 것인지 명확하지 않은 증상을 이야기한 것으로 추정된다.

결 론

인후두위산역류증의 증상을 가진 환자들을 대상으로 시사프리드(30mg/d)의 단독 투여(051)한 결과 투여 4주 후에 50.8%, 8주 후에 77.1%의 유효율을 보였으며, 라니티딘(300mg/d)과 시사프리드(30mg/d) 투여의 비교 임상(052)에서는 라니티딘 투여군에 비하여 시사프리드 투여군이 투약 8주 후에 두 배 이상 높은 유효율을 보였으며, 이를 치료 효과에 따른 로지스틱 회귀분석을 한 결과, 라니티딘에 비하여 시사프리드가 10배의 치료 효과가 더 있는 것으로 분석되었다. 따라서, 인후두위산역류증 환자에 대하여 위산을 줄여주는 치료보다는 식도와 위의 운동성을 항진시켜주는 것이 훨씬 좋은 치료 효과를 가져온다는 것을 알 수 있었다. 치료 결과에 영향을 줄 수 있는 여러 변수 중에서 담배와 기호식품이 관여되며, 담배를 끊게 하고 카페인 음료 등의 위산역류를 조장할 수 있는 기호식품을 중단하게 하는 것이 치료 효율을 높일 수 있게 할 수 있다.

References

- 1) Cherry J, Margulies SI : *Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope. 1968 ; 78 : 1937-1940*
- 2) Cherry J, Siegel CI, Margulies SI, Donner M : *Pharyngeal localization of symptoms of gastroesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1970 ; 79 : 912-915*
- 3) Hallewell JD, Cole TB : *Isolated head and neck symptoms due to hiatal hernia. Arch Otolaryngol. 1970 ; 92 : 499-501*
- 4) Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD : *Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope. 1983 ; 93 : 175-179*
- 5) Ward PH, Berci G : *Observations on the pathogenesis of chronic nonspecific pharyngitis and laryngitis. Laryngoscope. 1982 ; 92 : 1377-1382*
- 6) Ward PH, Zwitman D, Hanson DG, Berci G : *Contact ulcers and granulomas of the larynx : New insights into their etiology and a basis for more rational treatment. Otolaryngol Head Neck Surg. 1980 ; 88 : 262-269*
- 7) Delahunty JE, Cherry J : *Experimentally produced vocal cord granulomas. Laryngoscope. 1968 ; 78 : 1941-1947*
- 8) Delahunty JE : *Acid laryngitis. J Laryngol Otol. 1972 ; 86 : 335-342*
- 9) Kambic V, Radsel Z : *Acid posterior laryngitis : Etiology, histology, diagnosis and treatment. J Laryngol Otol. 1984 ; 98 : 1237-1240*
- 10) Wiener GJ, Copper JB, Wu WC, Koufman JA, Richter JE, Castell DO : *Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux(GER)? An ambulatory 24 hour pH study[Abstract]. Gastroenterology. 1986 ; 90 : 1691*
- 11) Koufman JA : *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope. 1991 ; 101 : (Suppl 53)1-73*
- 12) Koufman JA : *pH monitoring in otolaryngology patients with gastroesophageal reflux disease : Why the pharyngeal probe is essential(Unpublished data, 1994).*
- 13) Barish CF, Wu WC, Castell DO : *Respiratory complications of gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 1985 ; 145 : 1882-1888*
- 14) Goodall Rjr, et al : *Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. Thorax. 1981 ; 36 : 116-121*
- 15) Richter JE : *Atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease : Pulmonary and ear, nose, and throat. Gastrointestinal Dis Today. 1996 ; 5(6) : 1-7*
- 16) Field SK, Underwood M, Brant R, et al : *Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. Chest. 1996 ; 109 : 316-322*
- 17) Koufman JA : *Voice disorders. Visible Voice. 1992 ; 1 : 2-3, 16-19*
- 18) 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 : 1-65*
- 19) Richter JE, Pandol SJ, Castell DO, McCarthy DM : *Gastroesophageal reflux disease in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Intern Med. 1981 ; 95 : 37-43*

- 20) Stanciu C : *Gastric secretion, gastroesophageal reflux and esophagitis. Am J Gastroenterol. 1975 ; 64 : 104-107*
- 21) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A : *Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology. 1986 ; 91 : 897-904*
- 22) 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 : 161-175*
- 23) Blum AL, Huijghebaert S : *Long-term treatment of gastro-esophageal reflux disease : Experience with cisapride. Today's Therapeutic Trends. 1994 ; 11(4) : 219-247*