

REVIEW ARTICLE

위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012

정혜경, 홍수진¹, 조윤주², 전성우³, 조유경⁴, 이광재⁵, 이준성¹, 박효진⁶, 신인순^{7,8}, 이선희⁹, 한상욱¹⁰, 대한소화기기능성질환·운동학회

이화여자대학교 의학전문대학원, 순천향대학교 의과대학¹, 을지대학교 의과대학², 경북대학교 의과대학³, 가톨릭대학교 의과대학⁴ 내과학교실, 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실⁵, 연세대학교 의과대학 내과학교실⁶, 아주대학교 의과대학 예방의학교실⁷, 대한의학회 임상진료지침실행위원회⁸, 이화여자대학교 의학전문대학원 예방의학교실⁹, 아주대학교 의과대학 외과학교실¹⁰

Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease

Hye-Kyung Jung, Su Jin Hong¹, Yunju Jo², Seong Woo Jeon³, Yu Kyung Cho⁴, Kwang Jae Lee⁵, Joon Seong Lee¹, Hyo Jin Park⁶, Ein Soon Shin^{7,8}, Sun Hee Lee⁹, Sang-Uk Han¹⁰, The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine¹, Seoul, Eulji University School of Medicine², Seoul, Kyungpook National University School of Medicine³, Daegu, The Catholic University of Korea College of Medicine⁴, Seoul, Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine⁵, Suwon, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine⁶, Seoul, Department of Preventive Medicine and Public Health, Ajou University School of Medicine⁷, Suwon, Steering Committee for Clinical Practice Guideline, Korean Academy of Medical Science⁸, Department of Preventive Medicine, Ewha Womans University School of Medicine⁹, Seoul, Department of Surgery, Ajou University School of Medicine¹⁰, Suwon, Korea

In 2010, a Korean guideline for the management of gastroesophageal reflux disease (GERD) was made by the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility, in which the definition and diagnosis of GERD were not included. The aim of this guideline was to update the clinical approach to the diagnosis and management of GERD in adult patients. This guideline was developed by the adaptation process of the ADAPTE framework. Twelve guidelines were retrieved from initial queries through the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II process. Twenty-seven statements were made as a draft and revised by modified Delphi method. Finally, 24 consensus statements for the definition (n=4), diagnosis (n=7) and management (n=13) of GERD were developed. Multidisciplinary experts participated in the development of the guideline, and the external review of the guideline was conducted at the finalization phase. (**Korean J Gastroenterol 2012;60:195-218**)

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Guidelines; Adaptation

서 론

1. 개정 취지 및 목적

2005년 대한소화기기능성질환·운동학회에서는 위식도역류질환, 기능성 소화불량증, 과민성 장 증후군 및 변비 치료에 관한 임상진료지침을 처음 공표하였다.¹ 당시 개발한 진료지침은 학회를 중심으로 하는 전문가들의 의견 도출 형식이었

다. 근거연구가 많지 않은 국내 여건상 국내의 객관적 근거에 기반한 진료지침의 새로운 개발이 용이하지 않고, 각 국가마다 의료문화와 제도에 차이가 있어 외국의 근거나 이론을 그대로 도입하는 것은 국내 현실에 적용하기 어려운 경우가 종종 있다. 이후 2010년 국내외 문헌의 체계적 고찰 과정을 통하여 위식도역류질환의 치료에 대한 근거기반 진료지침으로 개정하여 2011년 대한소화기학회지에 정식으로 발표하였다.²

Received July 3, 2012. Revised July 22, 2012. Accepted July 22, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이광재, 443-749, 수원시 영통구 월드컵로 206, 아주대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Kwang Jae Lee, Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, 206 WorldCup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea. Tel: +82-31-219-6939, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: kjl@ajou.ac.kr

Financial support: This study was partially supported by a grant of the Korea Academy of Medical Society and Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Conflict of interest: None.

그러나 이 진료지침은 위식도역류질환의 치료에 대한 진료지침으로, 정의와 진단 부분이 지침에 포함되어 있지 않았고 다학제 참여가 부족하였다.

2012년 위식도역류질환 임상진료지침의 특징은 첫째, 국내의 연구 근거가 제한적인 상황에 주목하여 새로운 진료지침 개발방식(*de novo method*)보다는 수용개발(*adaptation*) 방법을 통하여 지침을 개정하고자 하였고, 둘째, 다학제 개발그룹을 구성하였고, 셋째, 체계적 문헌검색 및 근거평가를 시행하였으며, 넷째, 기존 지침에 빠져있었던 위식도역류질환의 정의와 진단에 관한 항목을 추가하였다.³

2. 진료지침을 적용할 대상집단

위식도역류질환으로 진단된 성인 남녀환자가 본 진료지침의 주된 대상 집단이며, 위식도 역류로 인해 역류성 식도염이나 식도협착, 궤양 및 바레트 식도 등이 발생한 환자, 이러한 병변이 없으면서 위식도역류질환 증상이 있는 환자, 혹은 식도의 증상증후군으로 인하여 일상생활에 불편을 겪고있는 환자들을 포함한다.

3. 진료지침의 이용자

본 진료지침은 1차 및 2차 의료기관의 개원의 및 3차 의료기관의 봉직의 뿐 아니라 소화기내과 및 외과 의사 등 다양한 의료분야에서 적정진료를 위한 전문가들의 논의를 활성화시키고 합의된 진료원칙을 제시함으로써 임상진료의 길잡이 역할을 하고자 한다. 또한 전공의 및 병원근무 인력에 대해서도 진료 원칙의 길잡이 역할을 하고 교육 자료로도 활용될 수 있다. 환자들에게는 제공받는 의료 서비스의 예측성을 높이고 정보에 입각한 선택을 하도록 도움을 줄 수 있다.

4. 진료지침의 범위

본 진료지침은 위식도역류질환의 정의, 진단 및 치료에 대한 포괄적이고 실제적인 표준 권고안이다. 위식도역류질환을 가진 성인들이 대상이며 소아는 제외하였다. 과학적 근거가 부족하거나 논란이 큰 분야에 관한 부분은 본 지침에서 제외하였는데, 일부 근거가 부족한 경우라도 임상적 의의가 있고 전문가들의 의견이 일치되는 분야에 대해서는 수정 델파이기법(modified Delphi method)으로 합의과정을 통하여 권고안에 포함시켰다.

5. 진료지침 갱신의 원칙과 방법

본 진료지침의 보급 및 확산을 위하여 대한소화기학회지에 게재하며, 대한소화기기능성질환·운동학회 홈페이지 및 트위터, 페이스북 등의 소셜 네트워크를 통하여 보급 및 확산하고자 한다. 또한 대한의학회에서 구축한 임상진료지침 정보센

터 웹사이트에 등록하여 적극적으로 홍보하고자 한다. 또한 대한소화기기능성질환·운동학회에서는 개정된 진료지침을 원본과 함께 요약 소책자, 팸플릿 등의 다양한 책자로 제작하여 배포하고 향후 세미나 및 워크숍을 통해 적극적인 홍보를 지속할 예정이다.

진료지침은 현재 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로, 향후 새로운 검사방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 새로운 연구결과가 축적되어 우리나라 국민건강증진에 필요하다고 판단되면 지속적으로 4-5년마다 수용개발 방법을 이용하여 개정을 시행할 예정이다. 이에 대한 자세한 일정은 추후 대한소화기기능성질환·운동학회 웹사이트를 통해 공지할 것이다.

위식도역류질환 진료지침 개정 과정

1. 임상진료지침 위원회 구성

임상진료지침의 제작진은 세 군으로 구성되었다. 진료지침 개발 운영위원회는 대한소화기기능성질환·운동학회 회장 및 임원진을 중심으로 구성하였고, 진료지침 개발 전략을 수립하고 관련 위원장을 선임하였으며 사업과 관련된 예산을 검토하고 승인하였다. 또한 수정된 권고사항을 검토하고 최종 지침의 승인 및 출판을 시행하고 지침의 개정에 관한 이해당사자의 참여 및 편집의 독립성이 적절히 유지되고 있는가에 대한 검토 및 감독을 담당했다.

진료지침 개발 및 집필위원회는 대한소화기기능성질환·운동학회 학술위원회 산하 진료지침 위원회라는 상설기구로서, 위원장(이광재)과 간사(정혜경) 및 4명의 위원(홍수진, 조윤주, 전성우, 조유경), 방법론 전문가(신인순) 1명, 코디네이터 1명으로 구성되었다. 진료지침의 세부 목표를 결정하고 수용개발을 위한 세부 절차를 수행하였으며 근거검색, 권고안 도출, 진료지침 초고 기술과 수정을 담당하였다.

감수위원회는 6명의 위원으로 구성되었는데, 이광재, 정혜경 위원이 진료지침 초고를 편집 및 일차 교정하고 방법론 전문가인 신인순 위원이 Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II process (AGREE II)의 기준에 근거하여 초안 평가를 실시하여 미비한 부분을 수정한 후 재평가 하였다. 검증 차원에서 동료평가(peer review)를 4명의 전문가(박영태, 김나영, 한상욱, 이선희)가 실시하여, 근거수준이나 권고등급에 대한 검토, 권고안 및 초안을 검토하여 진료지침의 균형성과 완결성을 높이고자 하였다.

진료지침 개발 방법론 확립을 위하여 총 5회의 워크숍을 실시하였다. '진료지침 개발에 있어 수용개발 방법론의 활용(2011년 6월 23일)', 'AGREE II에 준하는 문헌 질평가 방법론(2011년 7월 25일)', 'AGREE II를 이용한 문헌 평가의 실

재 및 실기교육(2011년 10월 18일)', 'Data extraction/Evidence Inventory Table 작성의 실제(2011년 11월 17일)', '최종선정 진료지침의 권고문 작성의 실제(2011년 12월 28일)'라는 제목으로 워크숍을 실시하여 진료지침 개발 방법론에 대한 교육을 병행하였다.

또한 진료지침 개발과정 동안 총 10회의 위식도역류질환 진료지침 개발위원회의 회의가 열렸고, 3회의 진료지침 검토 위원회가 열렸다. 진료지침 작성에 사용된 용어는 대한의사협회 제5판 의학용어집을 바탕으로 사용하였다.

2. 위식도역류질환 수용개발 과정

본 진료지침의 개정 작업은 국내 실정에 적합한 한국형 개발 방법론의 필요성에 따라 수용개발 방법에 입각하여 만들어졌고, 과학적이고 표준적인 방법에 따른 개발을 위하여 대한 의학회 진료지침 위원회의 방법론 전문가들(신인순, 이선희)이 지침 개정 작업에 적극적으로 참여하였다.

1) 임상질문의 도출

진료지침에 포함되어야 하는 필수 임상 질문의 도출을 위하여 population, intervention, comparison, outcome (PICO)의 원칙 하에 임상질문에 필요한 필수요소를 포함시키고자 하였다. P (population)는 위식도역류질환 환자 대상군 혹은 질병의 특징에 관한 사항으로 정의되고, I (intervention)는 진단법 혹은 치료법을 포함한 중재, C (comparison)는 특정 중재법과 비교가 되는 비교군, O (outcome)는 진단의 유용성 혹은 치료 결과로 정의되며 가급적 이 네 가지 요소를 최대한 포함시키고자 하였다.

2) 진료지침의 검색

2011년 7월 21일부터 28일까지 양질의 진료지침 검색을 위하여 국내외의 전자데이터베이스 및 진료지침 검색 자료원 등을 포함한 다양한 검색 자료원을 이용하였다. MEDLINE, MEDLINE Systematic Review, MEDLINE Clinical Study, Ovid MEDLINE, EMBASE, Web of Science 및 Cochrane Library의 전자데이터 베이스를 이용하였고, 국내 검색엔진으

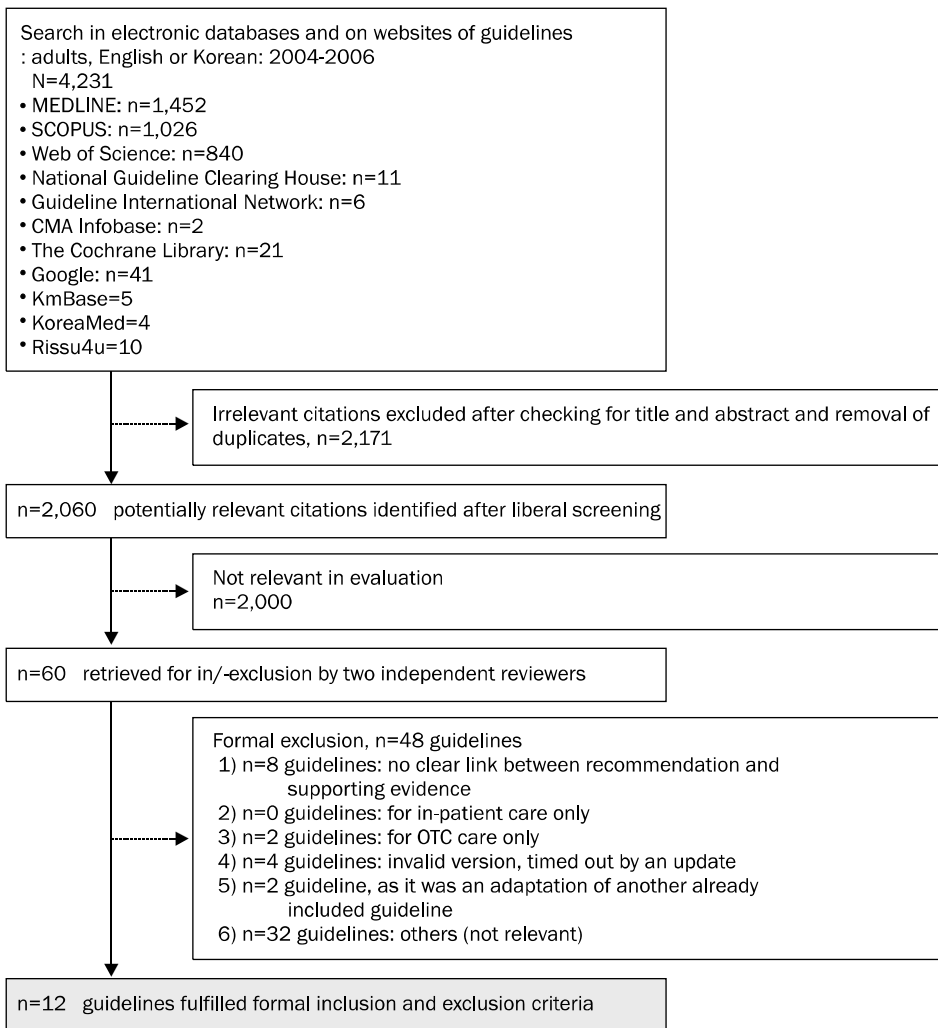


Fig. 1. Flowchart of study selection. CMA, Canadian Medical Association; OTC, over-the-count only care.

로는 KoreaMed, KmBase, RISS를 이용하였으며, 이외 Google Scholar, SCOPUS 및 진료지침 검색 자료원인 미국의 National Guideline Clearinghouse, 국제 진료지침 협의체인 Guidelines International Network (GIN)의 International Guideline Library, 캐나다의 Canadian Medical Association (CMA) Infobase를 검색하였다. 검색 색인 단어는 위식도역류질환 관련 색인단어("gastroesophageal reflux" OR "gastroesophageal reflux disease" OR "reflux")와 진료지침관련 색인단어("guideline" OR "guideline as topic" OR "guideline adherence" OR "practice guideline" OR "practice guidelines as topic" OR "clinical guideline" OR "consensus" OR "Montreal classification" OR "recommendation" OR "workshop")의 조합으로 검색하였다. 진료지침 선정기준은 다음과 같다. (1) 근거 중심의 진료지침일 것, (2) 국어 혹은 영어로 쓰여진 국제 진료지침일 것, (3) 1998년부터 2011년 사이에 발표된 진료지침일 것, (4) 19세 이상의 성인을 대상으로 한 진료지침일 것, (5) 개정판이 있는 경우 최신판만을 선정할 것, (6) 외부검토가 이루어진 전문가 consensus 진료지침을 포함할 것(예: Genval workshop, Montreal definition) 등이다. 제외기준은 다음과 같다. (1) 권고 및 권고를 지지하는 근거가 확실치 않거나 표기되지 않은 진료지침, (2) 입원 환자만을 대상으로 한 진료지침, (3) 개정판의 발행으로 구판이 된 진료지침, (4) 이미 수용개발의 방법으로 만들어진 진료지침, (5) 의사 처방전 없이 구입이 가능한 의약품(over-the-counter drugs)에 대한 진료지침, (6) 소화기 전문 학회가 개발 주체가 아닌 진료지침에 내용이 포함된 경우(예: 천식진료지침에 포함된 위식도역류질환 부분) 등이다(Fig. 1).

일차 문헌 선정은 체계적 문헌고찰의 경험이 있고 문헌정보학 전공자인 의학도서관 사서(정은애)가 위에 언급한 방법에 의해 검색을 실시하여 Endnote (Endnote X3[®]; Thomson Reuters, New York, NY, USA)와 Excel (Excel 2010[®]; Microsoft, Redmond, WA, USA)에 각각 정리하여 검색원간에 중복 문헌을 제외시켰다. 문헌의 제목과 초록을 보고 선택기준과 제외기준을 모두 만족하는 문헌을 선별한 후, 지침 선택을 위하여 두 명의 심사자가 독립적으로 문헌의 전문을 확인하였다. 본 수용개발에 적합한지 여부를 판단하여 일치하는 경우 선택하였고, 불일치하는 경우 두 심사자 간에 의견을 조율하였으며, 의견 조율이 안 되는 경우 교신저자와 상의하여 결정하였다. 진료지침 평가를 위하여 12개의 진료지침이 선정되었다(Fig. 1).

3) 진료지침의 평가 및 선정

수용개발의 대상이 되는 진료지침의 질평가를 위하여 국제적으로 가장 많이 사용하는 도구인 AGREE II에 근거하여 진료지침을 평가하였다. AGREE II는 6개의 영역으로 구분되고

세부적으로는 23개의 구조화된 핵심항목과 2개의 전반적인 평가를 위한 항목으로 구성되어 있으며 각 항목은 7-리커트(Likert) 척도로 점수를 부여하게 되어있다. 한 개의 진료지침에 대하여 2인의 평가자 간에 평가하였고, 평가자 간의 점수 편이를 최소화하기 위하여 AGREE II의 이해에 대하여 진료지침 개발 전문가(신인순)가 강의와 실습을 위한 워크숍을 실시하였다. 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에서 개발한 K-AGREE 평가 개발척도에 근거하여 평가를 실시하였는데, 이 평가 개발척도는 공식적 합의과정을 통해 타당성을 점검하고 실제 진료지침 평가를 통해 실용성이 검증된 도구이다.³ 워크숍을 통한 실습에서 1개의 진료지침을 선정하여 모든 평가자가 AGREE II로 지침을 평가한 후 대한의학회 임상진료지침 전문위원회의 숙달된 위원의 평가 결과와 비교하여 평가자의 눈높이를 맞추고, 한 개의 지침에 대하여 각각 2인의 평가자가 평가를 실시하여 3점 이상 차이가 난 항목이 5개 이상인 경우 재평가를 실시하였다. 영역별 표준화 점수를 산출하고 분포도를 작성하여 각 영역의 점수를 비교하여 8개의 지침을 선정하였다(Fig. 2).

4) 권고안 도출 방법과 초안작성

진료지침을 최종 선택한 후 임상질문(PICO)에 따른 소제목별로 권고를 발췌하기 위하여 자료 추출용 권고안 매트릭스를 작성하였다(Table 1). 핵심질문에 적합한 권고안을 최종선택 지침에서 발췌하여 공통된 내용과 해당 참고문헌을 취합하여 하나의 단일 권고안으로 작성하였다. 가장 최근의 진료지침이 2011년에 작성된 것으로 문헌의 최신성을 보장하기 위하여 2010-2011년까지 게재된 연구를 PubMed와 Cochrane Library Review를 통하여 문헌 검색을 추가로 실시하였다.

5) 문헌평가와 권고등급의 결정

개개의 진료지침마다 권고안을 작성한 문헌평가와 권고등급이 달라 참고사항으로 이용하였고, 근거에 사용될 자료로 선택된 문헌에 대한 타당성 평가를 위하여 체계적이고 일관된 평가 방법을 적용하였다.⁴

근거수준의 등급체계는 세 가지로 이루어졌으며, 연구의 설계방법, 연구의 질, 일관성 등을 포함한 총체적인 근거의 질평가를 실시하였다(Table 2). 높은 등급(A)은 무작위연구나 메타분석에 의해 근거가 입증되어 후속연구에서 효과의 추정치에 대한 신뢰성이 거의 변하지 않을 경우, 중등도 등급(B)은 잘 고안된 통제연구나 비무작위 연구(well-designed controlled or uncontrolled nonrandomized studies)로 후속연구가 효과의 추정치에 대한 신뢰성에 중요한 영향을 줄 수 있고, 내용이 변경될 수도 있는 경우, 낮은 등급(C)은 효과의 추정치가 불확실한 경우로 비무작위 연구, 증례보고, 전문가 의견, 진료지침(guidelines), 전문가 합의(consensus), 임상경험에 근거한 진료지침 개발자의 권고안 등이 포함된다.^{5,6}

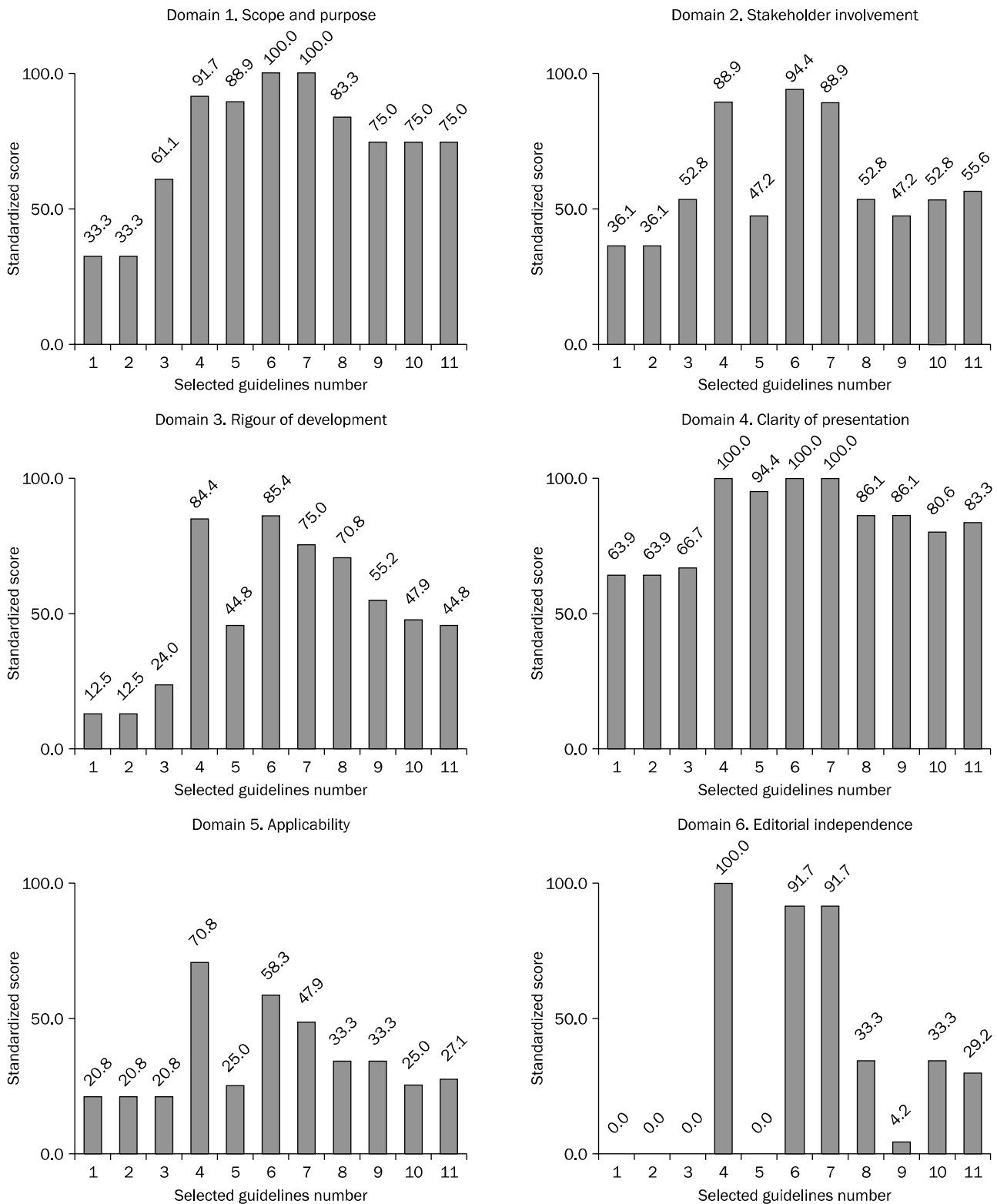


Fig. 2. Appraisal results of candidate guidelines by AGREE II. Selected guidelines number; 1, Genvat workshop; 2, Digestive Health Foundation of Gastroenterological Society of Australia; 3, International Multidisciplinary Workshop; 4, Canadian consensus; 5, ACG, American Gastroenterology Association; 6, Advancing Excellence in Healthcare Research and Quality (AHRQ) comparative review ; 7, Montreal consensus; 8, American Gastroenterology Association (AGA) medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease (GERD); 9, Asia-Pacific (AP) consensus on GERD; 10, Brazil GERD guideline; 11, Vevey non-erosive reflux disease (NERD) consensus.

Table 1. Data Extraction Form/ Evidence Inventory Form for Role of *Helicobacter pylori* in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease

Item	Guideline/Country/Synopsis of recommendations	Supporting evidence						
		SR/MA	NR	RCT	NRCS	CS	G	Other
<i>H. pylori</i>	G1 (Genval) (p. S11): Eradication of <i>H. pylori</i> infection does not heal or prevent relapse of reflux disease. (accepted A, evidence B)	0	1	1	2	0		0
	G5 (Canada) (p. 25) Testing for <i>H. pylori</i> infection is not necessary before starting treatment for typical symptoms of GERD. The presence of erosive esophagitis at endoscopy does not preclude testing for <i>H. pylori</i> . (level I, B)	0	5	7	4	0	1	0
	It is not necessary to test routinely for <i>H. pylori</i> in a patient taking long-term PPI therapy for GERD symptoms. Eradication of <i>H. pylori</i> has no clinically relevant, adverse effect on the long-term outcome of GERD. (level II-2, A)	0	1	2	1	0	1	0
	G7 (AHRQ)	0	0	0	0	0	0	0
	G8 (Montreal)	0	0	0	0	0	0	0
	G9 (AGA)	0	0	0	0	0	0	0
	G10 (AP consensus consensus) (p. 13-14) <i>H. pylori</i> testing should be considered in new patients presenting with GERD symptoms in regions with a high prevalence of gastric cancer or peptic ulcer disease. (agreement a: 21.4%, b: 21.4%, c: 50%, d:7.1%, evidence III)	0	1	1	0	0	1	0
	G12 (Vevey) (p. 81-82) <i>H. pylori</i> infection is not involved in the pathogenesis of NERD. (86% agree, evidence moderate)	0	0	0	1	0	1	0

AGA, American Gastroenterology Association; AHRQ, Advancing Excellence in Healthcare Research and Quality; AP, Asia-Pacific consensus; CS, case series study; G, guideline; GERD, gastroesophageal reflux disease; NERD, non-erosive reflux disease; NR, nonsystematic, narrative review; NRCS, non-randomized comparative study; PPI, proton pump inhibitor; RCT, randomized controlled trial; SR/MA, systemic review/meta-analysis.

Table 2. Level of Evidence and Grade of Recommendation

Items	Definitions
Level of evidence	
A. High-quality evidence	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.
B. Moderate-quality evidence	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies.
C. Low-quality evidence	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws, or indirect evidence, or expert's consensus.
Strength of recommendation	
1. Strong recommendation	Recommendation can apply to most patients in most circumstances.
2. Weak recommendation	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values. Other alternatives may be equally reasonable.

RCT, randomized controlled trial.

권고 수준의 등급체계는 근거의 질(level/quality of evidence), 권고 수준의 강도(strength of recommendations), 연구의 질(study quality), 일관성(consistency), 적용가능성(applicability), 이익과 손실의 균형(balance between benefit and harm), 효과성/유용성(effectiveness/usefulness) 등을 감안하여 실시하였다. 권고수준은 크게 두 가지로 나누었

는데, 강한 권고(1, strong recommendation)와 약한 권고(2, weak recommendation)로 나누었다. 강한 권고는 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크고, 권고대로 했을 때 대부분 효과가 있으며, 앞으로의 연구결과에 따라 크게 달라질 것 같지 않은 경우로 정의하였고, 약한 권고는 좋은 결과가 나쁜 효과보다 조금 더 클 가능성이 있고, 권고대로 했을 때 일부

상황에서만 효과가 있으며 앞으로의 연구결과에 따라서 달라질 수 있는 경우로 정의하였다.^{5,6}

6) 권고안 채택을 위한 합의방법론

최종 핵심 권고안을 채택하기 위하여 주사용자 집단을 두루 포함하는 대표성과 전문성을 갖춘 패널을 구성하여 수정 델파이기법을 적용하였다. 진료지침 운영위원회 위원과 그 외 대한소화기기능성질환·운동학회 전 현직 임원, 학술 및 편집위원, 외과의사(항역류수술 연구회), 방법론 전문가를 포함하여 패널을 선정하였다. 권고문안과 이와 관련된 근거가 포함된 초안을 투표가 시작되기 1주일 전에 전자우편으로 보내 패널들이 내용을 숙지하도록 하였다. 총 32명, 소화기전문의 28명, 항역류수술 외과전문의 2인, 대한의학회 전문진료지침 평가위원 2인이 참여하였다. 초안은 정의 4지침, 진단 12지침

및 치료 15지침으로 총 27개 지침으로 구성되었다. 개발위원회 의원이 각 지침의 배경이 되는 문헌 근거를 설명한 후 각 지침의 권고등급을 발표하였으며, 델파이 질문지에 대하여 키 패드를 이용하여 익명성을 유지한 상태로 투표 결과를 투표장에서 알 수 있도록 하였다. 초안 지침에 대한 합의 정도를 5-리커트 척도를 이용하여 질문하였고 다음과 같았다: 1, 전적으로 동의함; 2, 대체로 동의함; 3, 일부 동의함; 4, 대체로 동의하지 않음; 5, 전적으로 동의하지 않음. 1번과 2번에 찬성한 패널의 숫자가 75%가 넘는 경우 초안에 대한 합의로 간주하였다. 각 질문은 질문 후 30초의 응답시간이 주어졌고, 75%가 넘지 않은 경우 토의 후 문구를 수정하여 2차 투표를 실시하였다. 2차 투표에서도 같은 적용기준에 따라 합의가 이루어지지 않는 경우는 초안을 기각하였다.

Table 3. Retrieval of Statements in Adaptation Process

Guidelines	Number of key recommendations	Year of publication	Strong recommendation	Weak recommendation	Not applicable
Genval workshop	9	1998	4	4	1
Canadian consensus	14	2005	6	6	2
AGA medical position statement	13	2008	7	6	0
Montreal consensus	6	2006	3	2	1
APDW consensus on GERD	19	2007	12	4	3
Vevey NERD consensus	19	2009	15	4	0
Korean guidelines for the treatment of GERD	11	2011	7	4	0
AHRQ comparative review	2	2011	2	0	0

AGA, American Gastroenterology Association; AHRQ, Advancing Excellence in Healthcare Research and Quality; APDW, Asia Pacific Digestive Week; GERD, gastroesophageal reflux disease; NERD, non-erosive reflux disease.

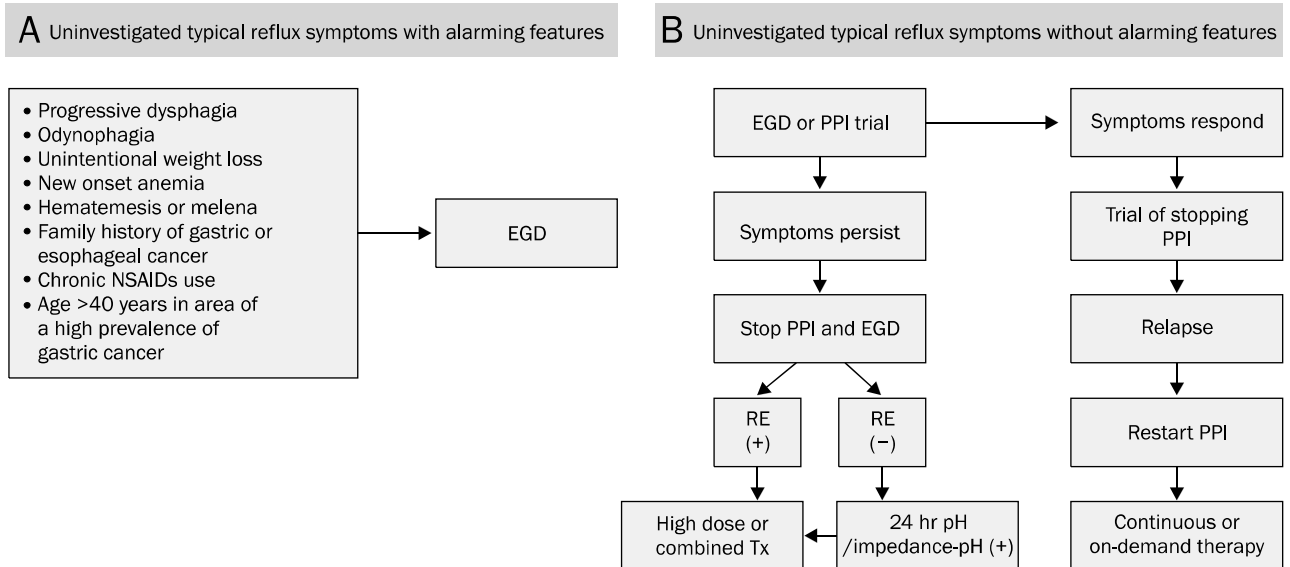


Fig. 3. Management of uninvestigated typical reflux symptoms with alarming features. (A) Uninvestigated typical reflux symptoms with alarming features. (B) Uninvestigated typical reflux symptoms without alarming features. EGD, esophagogastroduodenoscopy; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitors; RE, reflux esophagitis; Tx, treatment.

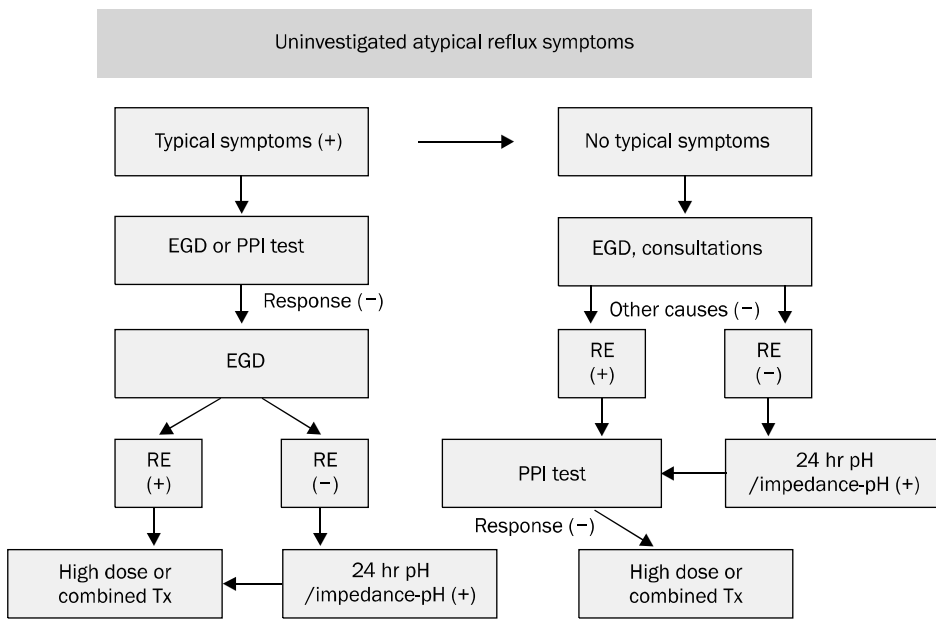


Fig. 4. Management of uninvestigated atypical reflux symptoms. EGD, esophagogastroduodenoscopy; PPI, proton pump inhibitor; RE, reflux esophagitis; Tx, treatment.

초안 27개의 권고문안에서 4개가 기각되었고, 한 개의 권고문안이 추가되어 최종적으로 24개의 권고문안이 채택되었다. 1차 및 2차 의료기관에서 진료를 하고 있는 개원의들에게 전자우편 설문을 실시하여 새로 개정된 권고안에 대한 동의 정도를 질문하여 147명이 응답하였다. 개원의 의견은 권고문안 배경 설명에 반영하였다.

채택된 권고안의 지침별 권고안 도출현황은 Table 3과 같고, 위식도역류질환 환자의 처치에 관한 알고리즘은 그림으로 요약하였다(Figs. 3, 4).

본 연구지침 개발은 외부 재정 지원 없이 이루어졌으며, 진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해상충 문제가 없다. 외부 검토를 위하여 2012년 4월 15일 일반 개원의, 소화기내과 전문의, 외과가가 참여하는 춘계 대한소화기연관학회에서 위식도역류질환 진료지침 개정안을 발표한 후 공개적으로 의견을 들었다.

위식도역류질환의 임상진료지침 권고안

1. 위식도역류질환의 정의는 무엇인가?

지침 1. 위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환이다.

- 근거 및 권고등급: 적용불가
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(87%), 대체로 동의함(13%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

Genval 워크샵 보고⁷에서 위식도역류질환은 위식도 역류로 인한 합병증의 위험에 노출되어 있거나 증상이 역류로 인한 것임을 확인하고 안심을 시켜준 후에도 역류와 연관된 증상들로 인해 임상적으로 유의한 삶의 질 저하를 경험하는 경우로 정의하였다. 위식도 역류로 인한 합병증에는 식도염으로 인한 합병증 혹은 역류에서 기인된 천식, 흡인성 폐렴과 후두염을 포함한다. 역류 증상이 경미하더라도 압과 같은 생명을 위협하는 질환에서 증상이 발생하였을 것이라는 염려로 인해 삶의 질이 감소될 수 있으며, 이런 경우는 역류 증상으로 인한 직접적인 영향과 구분이 되어야 한다.⁸⁻¹¹ 이런 경우에는 내시경검사 등을 통해서 압 등의 원인이 없음을 확인하고 안심을 시켜주는 것만으로 삶의 질이 호전될 수 있다. 전형적인 증상인 가슴쓰림의 빈도가 일주일에 2일 이상 발생하는 경우에 삶의 질이 유의하게 감소하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 가슴쓰림의 빈도로 위식도역류질환 여부를 추정해 볼 수 있다.^{7,9,12} 캐나다 합의에서 위식도역류질환은 위의 내용물이 식도로 역류해서 삶의 질을 떨어뜨릴 정도의 증상이나 식도 손상을 유발하는 경우로 정의하고 있다.¹³ 이때 증상의 정도는 일상 활동이나 삶의 질에 대한 증상의 영향을 기준으로 판정하며, 식도 손상은 미란, 궤양, 출혈, 협착, 바레트 식도가 있는지로 판정한다. 몬트리올 합의에서는 위 내용물의 역류로 인해 불편한 증상이나 합병증을 유발하는 경우로 위식도역류질환을 정의하였다.¹⁴ 이때 불편한 증상이란 위식도 역류와 관련된 증상들이 삶의 질에 나쁜 영향을 줄 때로 간주된다. 즉, 역류 증상들이 있지만 환자의 관점에서 별로 불편하게 느끼지 않는 경우에는 위식도역류질환으로 진단되지 않는다. 임상연구에서는 정도의 증상들이 일주일에 2일 이상 발생하거나 중

등도 이상의 증상들이 일주일에 하루 이상 발생하는 경우에 불편한 증상으로 간주한다.^{15,16} 미국소화기학회의 지침과 유럽 합의에서는 몬트리올 정의를 따르고 있다.^{17,18} 아시아-태평양 지역의 합의에서도 몬트리올 정의에 근거한 위식도역류질환의 정의를 채택하여, 위의 내용물이 반복적으로 식도로 역류해서 불편한 증상이나 합병증을 유발하는 경우를 위식도역류질환으로 정의하고 있으며, 삶의 질에 나쁜 영향을 줄 때를 불편한 증상으로 간주하였다.¹⁹

결국 전세계적으로 몬트리올 합의에서 만들어진 위식도역류질환의 정의를 주로 사용하고 있으며, 따라서 우리나라의 지침에서도 몬트리올 정의를 채택하여 위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환으로 정의한다.

2. 비미란성역류질환의 정의는 무엇인가?

지침 2. 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)은 내시경검사에서 식도점막의 손상은 없으면서 불편한 역류증상이 있는 경우로 정의한다.

- 근거 및 권고등급: 적용불가
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(48%), 대체로 동의함(40%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(8%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

Genval 위크샵 보고에서는 비미란성역류질환 대신에 내시경음성 역류질환(endoscopy-negative reflux disease)이라는 용어를 사용하고 있으며, 위식도역류질환의 정의를 만족하지만 바레트 식도나 식도 점막의 미란이나 궤양 같은 확실한 점막 결손(mucosal break)이 없는 경우로 정의하였다.⁷ 하부 식도 점막의 미세 변화 병변(minimal change lesion)은 점막 결손으로 간주되지 않으며, 역류성 식도염의 분류는 로스엔젤레스 기준을 따르고 있다.²⁰ 캐나다 합의에서도 비미란성역류질환 대신에 내시경음성 역류질환이라는 용어를 사용하고 있으며, 위산분비억제제를 투여하지 않는 상태에서 내시경 소견이 정상인 위식도역류질환으로 정의하고 있다.¹³ 위식도역류질환 증상을 가진 환자들의 내시경검사에서 식도 부위에 비정상 소견이 관찰되지 않는 경우는 원래 식도 점막의 손상이 없는 경우, 전에 미란이 있다가 자발적으로 치유된 경우, 최근의 약물치료로 미란이 없어진 경우가 포함될 수 있다. 이 중 식도 점막의 손상이 원래 없는 경우를 내시경음성 역류질환으로 간주한다. 아시아·태평양 지역의 합의에서는 내시경검사에서 식도 점막의 손상이 없이 불편한 역류 증상이 있는 경우를 비미란성역류질환으로 정의하였다.¹⁹ 유럽의 합의에서는 최근에 산분비억제제 투여를 하지 않은 상태에서 실시한 내시경검사에서 식도 점막의 미란이나 결손이 없이 역류와 관련된

불편한 증상이 있는 경우로 정의하고 있다.¹⁸ 특히 식도산도검사에서 증상과 역류와의 연관성이 입증되었거나 시험적 산분비억제제 투여에 증상의 호전이 있는 경우를 비미란성역류질환으로 정의하며, 기능성 가슴쓰림증(functional heartburn)은 포함되지 않는다.^{18,21}

따라서 우리나라의 지침에서도 서구에서 나온 지침들과 비슷하게 비미란성역류질환은 내시경에서 식도 점막의 손상이 없이 불편한 역류증상이 있는 경우로 정의한다.

3. 위식도역류질환의 전형적인 증상은 무엇인가?

지침 3. 위식도역류질환의 전형적인 증상은 가슴쓰림이나 산역류이다.

- 근거 및 권고등급: 1C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(88%), 대체로 동의함(8%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

가슴쓰림이나 신물이 넘어오는 증상은 위식도역류질환의 특이적인 증상이다. 위식도역류질환은 구토, 위장관출혈, 빈혈, 체중감소, 삼킴곤란 혹은 흉통 등의 경고 증상이 없으면서 전형적인 증상이 있는 경우 진단할 수 있다.¹³

위식도역류질환의 진단을 위한 확실한 진단기준(gold standard)이 없기 때문에 위장관 증상이 위식도역류질환을 얼마나 예측할 수 있는지에 대한 연구보고가 많지 않다. 식도산도검사로 병적 역류를 가지고 있다고 진단된 위식도역류질환 환자에서 실시한 연구에서 가슴쓰림이나 산역류 증상은 특이도가 각각 89%, 95%로 높으나 민감도는 38%, 6%로 낮았다.²² 가슴쓰림은 위식도역류질환 환자의 약 75%에서 발견되는 가장 흔한 증상으로^{22,23} 다양한 원인에 의해 발생할 수 있고, 대부분의 증상은 식사 후 일어난다. 그러나 가슴쓰림이라는 증상이 위식도역류질환을 진단하는 데 반드시 필요한 증상이거나 충분한 조건이라는 데는 이견이 있으며, 가슴쓰림이라는 증상 자체가 역류성 식도염과 같은 위식도 역류의 객관적인 지표를 예측하지 못한다.²⁴

위산 역류가 가슴쓰림 증상을 유발한다는 근거는 대부분 산분비억제제로 증상이 호전되는 점에 근거한다. 코크란 메타분석에서 위약에 비해 양성자펌프억제제 표준용량을 4주 투여 후 가슴쓰림이 지속될 상대적 위험도는 0.63 (95% 신뢰구간 0.55-0.77)으로 유의하게 효과적이었다.²⁵ 약물 불응성 환자 혹은 3차병원으로 전원되는 환자, 수술 후 증상이 지속되는 환자의 일부는 비산 역류(non-acidic reflux), 혹은 약산 역류(weak acid regurgitation)에 의해 가슴쓰림 증상이 발생하기도 한다.²⁶ 아시아에서는 가슴쓰림과 완전히 일치하는 적합한 용어가 없었으나 점차 가슴쓰림 증상에 대한 이해가

증가하면서 위식도역류질환이 증가하는 양상을 보이고 있다.²⁷⁻²⁹ 비미란성역류질환의 전형적인 증상은 미란성역류질환과 뚜렷한 차이가 없다.¹⁸ 위식도 역류 증상에 관한 간단한 자가보고형 설문지는 진단 및 치료효과 판정에 도움이 될 수 있다. 소화불량증 등 상부위장관 증상은 위식도 역류와 동반될 수 있다. 위식도역류질환 증상의 심한 정도는 증상의 빈도, 강도 및 지속기간을 모두 포함하여 삶의 질에 어느 정도의 영향을 줄 것인가를 평가하여 정할 수 있다.

그러므로 가슴쓰림이나 산 역류 증상은 위식도역류질환의 특이적인 증상으로 이런 증상이 있는 경우 위식도역류질환으로 추정 진단할 수 있다.

4. 위식도역류질환에서 비전형적인 식도와 증상이 나타나는가?

지침 4. 위식도역류질환 환자는 흉통, 만성기침, 쉼 목소리, 천식, 목이물감 등 비전형적 증상을 나타내기도 한다.

- 근거 및 권고등급: 천식 1B; 흉통, 만성기침 및 쉼 목소리; 2C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(30%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

위식도역류질환의 식도의 증상증후군에 관해서는 그 인과관계가 명확하지 않다. 몬트리올 합의에서 역학연구 및 관찰연구에 근거하여 연관성이 높다고 알려진 증상은 만성 기침, 후두염, 천식 및 치아우식증 등이다.¹⁴ 위식도역류질환은 이러한 질환의 다양한 원인들 중 하나이거나 악화인자로서의 역할이 있다고 추정된다. 그러나 전형적인 위식도 역류증상이 없이 식도의 증상증후군의 증상만 있는 경우 위식도역류질환으로 인해 증상이 나타난다고 보기 어렵다.

위식도 역류로 인한 흉통은 심혈관계 이상으로 인한 흉통과 증상으로 구분이 안 되고 가슴쓰림이나 산 역류 증상이 없이 흉통만으로 발현되기도 한다. 비심인성 흉통에 관한 인구기반 연구 결과를 보면 흉통은 인구의 15-39%에서 보고되며,^{30,31} 사회경제적인 지위가 낮을수록, 남성에서 심혈관계 질환으로 인한 흉통이 더 흔하다.³⁰ 호주의 인구기반 연구에 의하면 비심인성 흉통은 남성 32%, 여성 33%에서 관찰되고, 허혈성 심질환병력은 7%에서만 있었으며, 가슴쓰림이나 산 역류 증상과 유의한 연관성이 있었다.³¹

기침, 만성 후두염 및 천식은 위식도 역류에 의해 증상이 유발되거나 악화되기도 한다. 대규모 인구기반 역학조사에 의하면 다양한 이비인후과 증상이나 호흡기 증상이 역류성 식도염 환자나 위식도 역류 증상이 있는 환자에서 흔히 동반되어 있었다.^{27,32-35} 그러나 만성기침, 후두염 및 천식에서 위식도역

류질환 치료효과에 대한 연구는 일관된 결과를 도출하지 못했다. 19개 연구에 기반한 메타분석에서 위약에 비하여 양성자펌프억제제 치료는 만성기침이 지속될 상대적 위험도 1.61 (95% 신뢰구간 0.57-4.55)으로 유의한 차이가 없는데 반하여 부작용은 5.56 (95% 신뢰구간 1.18-26.25)으로 높았다.³⁶ 후두 증상에 대한 전향적 무작위 연구는 부족한 상태이나 관찰 연구에서 약물 혹은 수술 치료가 후두 증상이나 후두경으로 관찰한 소견의 호전을 가져왔다는 보고가 있다.^{37,38} 과도한 음성 사용, 습관적으로 헛기침을 하는 인두청소행위(habitual throat clearing)를 하거나 알레르기 비염으로 인한 후비루, 감염성 후두염, 담배와 같은 환경적 악화인자 등이 위식도 역류와 함께 후두 증상을 악화시키는 요인이다. 따라서 위식도 역류질환 환자는 흉통, 만성 기침, 쉼 목소리, 천식, 목이물감 등 비전형적 증상을 나타내기도 하며, 특히 전형적인 증상이 동반된 경우에 위식도역류질환으로 인한 증상일 가능성이 있다.

5. 양성자펌프억제제 검사는 위식도역류질환을 진단하는 데 유용한가?

지침 5. 양성자펌프억제제 검사는 위식도역류질환의 진단에 사용될 수 있다.

- 근거 및 권고등급: 1B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(48%), 대체로 동의함(42%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(6%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

양성자펌프억제제 검사는 간단하고 비침습적이며 치료효과 예측이 가능하고 비용 효과적이며 진단 민감도가 높지만 낮은 특이도가 문제가 된다.³⁹ 15개 연구의 메타분석 결과, 전형적인 증상을 가진 환자에서 24시간 식도 산도검사를 표준 진단검사로 하였을 때 양성자펌프억제제 검사의 양성가능성비(positive likelihood ratio)는 1.64-1.86, 진단 민감도와 특이도는 각각 0.78 (95% 신뢰구간 0.66-0.86), 0.54 (95% 신뢰구간 0.44-0.65)였다. 내시경을 표준 진단검사로 하였을 때 양성자펌프억제제 검사의 양성가능성비는 1.01-1.66, 진단의 민감도와 특이도는 각각 0.68 (95% 신뢰구간 0.56-0.79), 0.46 (95% 신뢰구간 0.34-0.59)이었다. 24시간 식도산도검사의 증상연관확률(symptom association probability)과 비교한 양성자펌프억제제 검사의 민감도는 0.91 (95% 신뢰구간 0.78-0.96), 특이도 0.26 (95% 신뢰구간 0.10-0.49), 양성가능성비 1.2 (95% 신뢰구간 0.9-1.6)였다.⁴⁰ 양성자펌프억제제 검사에 대한 여러 연구들을 종합하면 양성자펌프억제제 검사의 민감도는 27-89%, 특이도는 35-73%이다.⁴¹

양성자펌프억제제 검사가 정확도를 가지려면 역류증상의

정의가 명확해야 하고, 위식도역류질환의 유병률이 높은 반면, 비슷한 다른 질환의 유병률은 낮아야 한다.¹⁹ 아시아 지역의 높은 헬리코박터 파일로리 감염률과 소화성 궤양의 유병률은 양성자펌프억제제 검사의 정확도에 영향을 미칠 수 있다. 우리나라 환자는 비전형적인 증상의 동반율이 높고 비미란성 역류질환의 빈도가 높아 양성자펌프억제제에 대한 치료반응이 낮을 수 있다는 점과 위암의 유병률이 높다는 점도 고려할 필요가 있다. 아시아-태평양 지역에서 이 전략의 타당도가 검증되어야 하지만 양성자펌프억제제의 진단정확도에 대한 아시아와 국내의 무작위 위약대조연구가 많지 않다. 아시아-태평양 합의에서는 양성자펌프억제제 검사를 일차 진단 검사로 추천하고 있으나, 지역적 특징, 위암과 소화성 궤양의 유병률에 따라 탄력적으로 적용할 것을 권고하였다.¹⁹

그러므로 우리나라에서 전형적 증상을 가진 환자에서 양성자펌프억제제 검사를 위식도역류질환의 진단에 사용할 수 있으나 기질적 질환에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다.

6. 위식도역류질환을 진단하는 과정에서 위암과 소화성 궤양 등 다른 기질적인 질환을 고려해야 하는가?

지침 6. 위식도역류질환을 진단하는 과정에서 위암과 소화성 궤양 등 다른 기질적 질환을 고려해야 한다.

- 근거 및 권고등급: 1B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(84%), 대체로 동의함(13%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

진단 전략을 세울 때 질환의 유병률 뿐 아니라 진단 및 치료에서 비용 효과적인 방법을 고려해야 한다. 아시아-태평양 지역에서 위식도역류질환이 증가하고 있지만, 아직도 위암이나 소화성 궤양의 유병률이 높다. 위식도역류질환, 소화성 궤양, 기능성 소화불량증은 증상이나 신체진찰만으로 구별이 어려울 뿐 아니라 양성자펌프억제제 치료 반응으로도 감별이 어렵다.^{42,43} 또한 전형적인 역류증상을 묘사할 적절한 단어가 없으며, 소화성 궤양, 기능성 소화불량증, 과민성 장 증후군 등 다른 질환이 위식도역류질환과 자주 동반되기도 한다.⁴⁴

헬리코박터 파일로리 감염률이 높은 지역에서는 전형적 역류증상이 있는 환자에서 소화성 궤양이 진단되기도 한다. 이런 지역에서는 일차 진단검사로 헬리코박터 파일로리 검사 후 치료(test and treat) 전략, 양성자펌프억제제 검사, 내시경 등을 모두 고려할 수 있을 것이다. 홍콩에서의 연구들은 경고 증상이 없는 전형적인 증상을 가진 환자에서 양성자펌프억제제 검사는 부적절하며,⁴² 내시경을 우선 시행하는 것이 더 적절한 치료전략임을 보고하였다.⁴³

그러므로 우리 나라에서는 위식도역류질환을 진단하는 과

정에서 높은 헬리코박터 파일로리 감염률, 소화성 궤양과 위암 유병률이 모두 고려되어야 한다.¹⁹

7. 위식도역류질환에서 내시경의 역할은?

지침 7. 내시경검사는 다른 기질적인 질환을 배제하기 위하여 혹은 식도 점막의 손상 및 합병증 진단을 위하여 권장된다.

- 근거 및 권고등급: 1B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(71%), 대체로 동의함(23%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(3%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

내시경 검사는 위식도 역류에 의한 식도 점막의 손상을 직접 진단할 수 있는 검사이지만, 낮은 민감도를 보여 위식도역류질환의 진단에 반드시 선행되어야 하는 필수적인 검사는 아니다. 그러나, 여러 권고안에서는 내시경 검사의 임상적 중요성과 역할을 강조하고 있다.

캐나다 합의에서는 위식도 역류증상을 가진 환자에서 비전형적인 증상이나 경고 증상을 호소하는 경우와 바레트 식도 등을 발견하는 것을 내시경의 역할로 보고하고 있으며,¹³ 미국 소화기학회에서는 위식도 역류증상과 함께 지속된 삼킴곤란을 호소하는 환자에서 내시경 검사와 식도 점막 생검을 권고하고 있다.¹⁷ 아시아-태평양 지역의 합의에서는 경고 증상이 있는 경우에는 내시경 검사가 필요함을 강조하였다.¹⁹

상부 위장관과 관련된 경고 증상들은 구토나 위장관 출혈이 의심되는 소견, 체중감소, 삼킴곤란, 빈혈, 흉통 혹은 상복부 종괴감 등이다.^{13,45} 그러나 이러한 경고 증상들은 위식도역류질환의 진단에 도움이 되기보다는 소화성 궤양이나 악성 종양 등의 감별 진단에 도움을 준다. 특히, 소화성 궤양이나 위암 등이 많은 우리 나라를 비롯한 아시아-태평양 지역에서는 감별진단의 목적으로 내시경 검사가 중요하고,⁴⁶ 오진을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 상부 위장관 악성 질환 진단에 있어서 경고 증상의 유용성에 대한 메타분석에서,¹⁴ 총 46,161명 중 8,669명에서 한 개 이상의 경고 증상이 있었고 이 중 150명에서 위암이나 식도암이 진단되어, 경고 증상이 상부 위장관 악성 질환을 예측하는 민감도 67%, 특이도 66% 로 진단적 가치는 낮았다. 경고 증상 단독이 갖는 진단적 가치는 낮으나 경고 증상이 있는 경우 기질적 질환이 있을 가능성이 높아 감별진단을 위하여 내시경 등 적극적인 검사를 시행하여야 한다.

역류성 식도염은 내시경에서 하부식도에 역류와 관련된 미란이나 궤양이 관찰되는 경우로, 이러한 식도 점막 손상의 평가는 여러 진료지침에서 이미 널리 사용하고 있고, 검증이 잘된 로스앤젤레스 분류를 권장하고 있다.^{7,13,20,47,48} 식도 생검은 바레트 식도나 이형성증(dysplasia)이 의심되는 경우에 필요하다.⁴⁹ 특히 깊은 궤양이나 넓은 식도 점막 손상, 염증 변화에

의한 불규칙적인 점막 병변은 생검 혹은 추적 내시경을 권고한다.^{17,50,51}

대개 위식도역류질환에 동반되는 삼킴곤란 증상은 치료 후 70% 이상 호전되지만, 적절한 치료에도 호전이 되지 않는 경우에는 식도협착이나 식도암, 다른 상부위장관 질환, 최근 증가하고 있는 호산구 식도염 등을 감별하기 위해 내시경 검사와 적절한 생검이 필요하다.¹⁴

그러므로 내시경검사는 다른 기질적인 질환을 배제하기 위하여 혹은 식도 점막의 손상 및 합병증 진단을 위하여 권장된다.

8. 바레트 식도의 정의는 무엇인가?

지침 8. 바레트 식도는 내시경에서 관찰되는 원주상피식도에서 실시한 점막생검에서 장상피화생이 있는 경우로 정의한다.

- 근거 및 권고등급: 1C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(67%), 대체로 동의함(33%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

바레트 식도는 식도 선암의 전암성 병변으로 1950년에 최초로 기술되었다.⁵² 바레트 식도의 정의는 이후 조직소견을 포함하여 개정되어왔고, 근래에 만들어지거나 개정된 대부분의 진료지침과 합의에서 바레트 식도는 내시경에서 원주상피식도로 보이는 부분의 조직검사에서 장상피화생이 확인되어야 한다.⁵³⁻⁵⁶

식도 선암으로 발전할 위험이 있는 병변을 바레트 식도라 할 수 있기 때문에, 내시경으로 관찰되는 원주상피만으로는 바레트 식도를 진단할 수 없다. 몬트리올 합의에서는 내시경에서 바레트 식도가 의심되는 식도 병변을 “내시경에서 의심되는 식도상피화생(endoscopically suspected esophageal metaplasia, ESEM)”으로 정의하였다. 실제 임상에서 바레트 식도의 내시경 소견과 생검 결과가 일치하지 않는 경우가 흔하기 때문이다. 최근 한 연구에서 내시경에서 바레트 식도가 의심된 환자군을 2년 뒤 추적 내시경 및 생검을 시행하였을 때, 42% 환자에서는 내시경이나 조직검사에서 모두 바레트 식도가 없었고, 46% 환자군에서는 내시경에서는 바레트 식도가 의심되나 조직검사에서 장상피화생이 동반되지 않은 경우였다.¹⁴ 즉, 이러한 ESEM 환자의 10-15%만이 최종적으로 바레트 식도로 진단되므로, “내시경에서 의심되는 식도상피화생”이라는 용어를 정의하여 조직 진단 전에 불필요하게 바레트 식도로 잘못 호명되는 것을 막고자 하였다.

원주상피식도는 조직학적으로 분분부형 점막(cardiac-type mucosa), 저부형 점막(fundic-type mucosa), 장상피화생으로 분류하는데,⁵⁷ 대부분의 식도 선암에서 장상피화생이 있는

원주상피와 이형성증이 관찰된다.⁵⁸⁻⁶⁰ 분분부형 점막도 악성화의 위험이 존재한다는 의견이 있지만, 그 위험이 얼마나 되는지는 분명하지 않다. 몬트리올 합의에서는 원주상피식도의 조직검사 결과 화생(metaplasia)이 있으면 그것이 위점막 화생이든, 장상피화생이든 구분하지 않고 바레트 식도로 정의하였다.¹⁴ 그러나, 그 외 아시아-태평양 합의를 포함한 최근의 진료지침들은 바레트 식도를 장상피화생이 동반된 원주상피식도로 정의하고 있다.^{13,19,55,56,61} 그러므로 바레트 식도의 정의는 내시경에서 관찰되는 원주상피식도에서 실시한 점막 생검에서 장상피화생이 있는 경우로 정의한다.

9. 위식도역류질환에서 식도산도검사의 역할은?

지침 9. 식도산도검사는 위식도역류질환의 진단에 유용하다.

- 근거 및 권고등급: 2B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(53%), 대체로 동의함(37%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(3%), 전적으로 동의하지 않음(3%)

내시경에서 미란성 식도염이 없는 경우 양성자펌프억제제를 투여하여 치료 반응을 보는 것이 위식도역류질환의 진단에서 일반적으로 시행되는 방법이다. 식도산도검사는 위산분비억제제에 치료반응이 없는 환자 또는 비심인성 흉통과 같은 비전형적인 증상을 가진 환자를 평가하거나 항역류수술 시행 전에 비정상적인 산 노출을 알아보기 위해 유용하게 사용된다.⁶² 식도산도검사를 통하여 단순히 산 역류의 양만을 보는 것이 아니라 역류와 증상과의 상관관계를 봄으로써 양성자펌프억제제 투여시 치료효과 여부를 예측할 수 있는 장점이 있다.

식도산도검사는 미란성 식도염 환자의 진단에서는 높은 민감도(77-100%)와 특이도(85-100%)를 나타내지만 비미란성역류질환의 진단에서는 민감도가 0-71%로 높지 않다.⁶² 식도산도검사를 시행할 때 양성자펌프억제제를 끊고 시행하는 것이 일반적이지만 양성자펌프억제제를 쓰면서 시행할 경우 약제의 효과에 대해서 평가가 가능한 이점이 있다.

유선 식도산도검사의 경우 pH 전극으로 인해 비강이나 인두부의 불편감으로 피검자가 식사나 운동과 같은 일상적인 생활에 제한이 있어 검사의 정확도가 떨어지고, 유선검사를 할 때 24시간 동안 검사를 시행하는데, 증상이 나타나는 데 불충분할 수 있다. 근래 48시간의 장기간 기록이 가능한 무선 식도산도검사(Bravo[®]; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)가 이러한 단점들을 개선하고자 이용되고 있다. 무선 식도산도검사는 장기간 기록이 가능하여 민감도가 높으나, 가격이 고가이다.^{13,18,19,63} 무선 식도산도검사의 성공률은 1일 성공률 96%, 2일 성공률 89%였고,⁶⁴ 검사 실패의 이유로는 캡슐 부

착 실패, 데이터 회수의 실패 등이 있었으며, 검사 후 2주 내 캡슐의 자연 배출이 실패하는 경우가 있었다.^{64,65}

결론으로 식도산도검사는 위산분비억제제에 치료반응이 없는 환자 또는 비전형적인 증상을 가진 환자를 평가하는데, 또는 항역류수술 시행 전에 유용하게 이용될 수 있다.

10. 위식도역류질환에서 식도내압검사의 역할은?

지침 10. 식도내압검사는 위식도역류질환에서 식도기능을 평가하고 다른 식도운동질환을 감별하는 데 유용하다.

- 근거 및 권고등급: 2B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(52%), 대체로 동의함(41%), 일부 동의함(7%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

아갈라지아 및 원위식도연축(distal esophageal spasm)의 경우 위식도역류질환과 유사한 증상을 일으킬 수 있다. 식도내압검사는 아갈라지아나 원위식도연축 같은 원발성 식도운동질환의 유무를 감별하는 데 유용하다.⁶⁶ 최근 고해상도식도내압검사가 비전형적인 아갈라지아 및 원위식도연축을 진단하는 데 있어 기존의 식도내압검사보다 민감도가 높은 것으로 보고되고 있다.^{67,68}

양성자펌프억제제 치료에서 실패한 경우에는, 치료반응이 없는 것인지 아니면 역류로 인한 증상이 아닌지를 감별할 필요가 있다. 항역류 수술은 역류성 식도염이 명확하거나 식도의 산 노출이 비정상적으로 많은 경우에 도움이 된다. 식도내압검사는 항역류 수술 후 삼킴곤란 발생의 원인이 될 수 있는 식도체부운동저하를 파악하기 위해 시행한다.

일반적으로 위식도역류질환 환자에서 식도내압검사를 시행하는 경우는 식도산도검사 전 하부식도조임근의 위치를 확인하고, 식도기능을 평가하며 다른 식도운동질환을 감별하는 데 유용하다.

11. 위식도역류질환에서 24시간 임피던스 산도검사의 역할은 무엇인가?

지침 11. 임피던스 산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는 데 유용하다.

- 근거 및 권고등급: 1C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(27%), 대체로 동의함(54%), 일부 동의함(12%), 대체로 동의하지 않음(8%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

정상적인 내시경 소견과 식도산도검사 결과를 보이는 군에서 위식도 역류증상이 지속된다면 다른 원인을 고려해 보아야

한다. 산분비억제제 치료에 반응이 없을 때, 산 역류가 있지만 산분비억제제가 불충분한 경우와 비산 역류로 인한 경우로 나누어 볼 수 있다. 또한 환자의 증상이 역류와는 상관이 없는 기능성 가슴쓰림증도 생각해 보아야 한다.⁶⁹

최근 들어 약산 역류와 비전형적인 위식도역류질환 증상과의 연관성이 밝혀졌으며,⁷⁰ 약산과 더불어 담즙에 대한 식도노출도 식도 점막의 항상성을 방해하면서⁷¹ 증상을 일으킬 수 있는 것으로 알려졌다.⁷² 임피던스 산도검사는 약산 또는 비산 역류를 진단할 수 있으므로 산도검사보다 진단율이 높다.⁷³⁻⁷⁵ 임피던스 산도검사는 기능성 가슴쓰림증으로 진단되는 경우를 줄임으로써 비미란성역류질환의 진단율을 높인다.⁷³ 또한 내시경, 식도산도검사, 양성자펌프억제제검사에서 위식도역류질환의 증거가 없으면서 임피던스 산도검사서 역류와 증상과의 연관성(symptom association probability)이 없으면 위식도역류질환을 배제할 수 있다.

결론으로 임피던스 산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는 데 유용하다.

12. 위식도역류질환에서 생활습관 개선이 증상 호전이나 재발 방지에 도움을 줄 수 있는가?

지침 12. 생활습관 개선은 일부 환자에서 증상의 개선이나 증상 재발의 방지에 도움이 된다.

- 근거 및 권고등급: 2C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(64%), 대체로 동의함(36%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

환자뿐 아니라 일반인을 대상으로 위식도 역류를 예방할 수 있는 생활습관 개선의 효과는 크게 세 가지 영역으로 나누어 볼 수 있다. 첫째, 악화시키는 음식 회피(커피, 술, 초콜릿, 지방식 등), 둘째, 가슴쓰림 증상을 유발하는 음식 회피(매운 음식, 감귤류 과일, 탄산음료 등), 셋째, 하부 식도에 위산노출을 감소시키는 생활 습관 관리(체중감량, 금연, 금주, 머리쪽 침상 올리기, 식후 2-3시간 후 취침하기)로 나누어 볼 수 있다.⁶³

생활습관의 개선에 관한 진료권고안은 근거가 뚜렷하지 않고, 약한 권고가 대부분이다. 취침시 머리쪽 침상 올리기의 치료효과는 로스엔젤레스 등급 C 이상의 심한 식도염 환자에서 보고된 바 있다.⁷⁶ 산분비억제제의 단독치료에 비하여 양성자펌프억제제를 투여하며 침상올리기를 실시한 환자군에서 더 유의하게 증상이 호전되었다. 특히 누운 자세에서 역류가 주로 일어나거나 야간 혹은 식후 가슴쓰림 증상을 호소하는 환자에서 유용하다.

환자 및 일반인을 대상으로 비만과 위식도역류질환이 연관된다는 다양한 역학보고가 있고⁷⁷ 식도산도검사에서 정상군에 비해 비만군에서 병적 위산 역류가 더 흔하며, 체중 감량으로 위식도 역류 증상이 호전되었다는 보고가 있었으나⁷⁸ 전향적 무작위 연구에서 체중감량은 주관적 혹은 객관적 위식도역류질환의 호전을 보이지 못했다.⁷⁹ 금연 단독으로는 역류성 식도염의 치료효과가 낮으나 일부 비미란성역류질환에서 효과적이다.⁸⁰ 음주나 특정 음식, 야식은 역류증상을 유발하거나 악화시킬 수 있어⁷ 환자 개개인에 맞는 맞춤형 접근이 필요하다.

생활습관이 위식도역류질환 치료에 미치는 영향은 다양한 인자가 상호복합적으로 작용하여 모든 환자에게 일반화시키기 어렵다. 그러나 생활습관 개선이 위식도역류질환 환자의 일부에서는 증상의 호전 혹은 장기적인 증상 재발 방지에 도움을 줄 수 있다.

13. 양성자펌프억제제는 위식도역류질환의 치료에 효과적인가?

지침 13. 양성자펌프억제제는 미란성 및 비미란성 위식도역류질환 치료에 가장 효과적인 약물이다.

- 근거 및 권고등급: 1A
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(80%), 대체로 동의함(17%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

양성자펌프억제제는 히스타민수용체길항제보다 우수한 효과가 입증되었고, 위약에 비하여 월등히 효과적이다. 메타분석 결과 위약 대비 양성자펌프억제제 치료 후 가슴쓰림이 지속될 상대적 위험도(relative risk, RR)는 0.37 (95% 신뢰구간 0.32-0.44)로 히스타민수용체길항제(RR 0.77, 95% 신뢰구간 0.60-0.99) 또는 위장운동촉진제(RR 0.86, 95% 신뢰구간 0.73-1.01)에 비해 효과적이다.⁸¹ 세 가지 약제를 직접 비교한 메타분석에서 양성자펌프억제제는 히스타민수용체길항제에 비해 증상이 지속될 상대적 위험도가 0.67 (95% 신뢰구간 0.57-0.80)로 효과적이었고, 위장운동촉진제와 비교하여서도 효과적이었다(RR 0.53, 95% 신뢰구간 0.32-0.87).⁸¹

비미란성역류질환에서 양성자펌프억제제는 미란성역류질환보다 증상 호전 효과가 낮다.⁸¹ 비미란성역류질환에서 위약 대비 가슴쓰림에 대한 양성자펌프억제제의 효과는 치료 후 증상이 지속될 상대적 위험도가 0.66 (95% 신뢰구간 0.55-0.80)으로, 히스타민수용체길항제(RR 0.84, 95% 신뢰구간 0.74-0.95)와 위장운동촉진제에 비해 각각 효과적이다(양성자펌프억제제 vs. 히스타민수용체길항제, RR 0.69, 95% 신뢰구간 0.39-1.20; 양성자펌프억제제 vs. 위장운동촉진제, RR 0.72,

95% 신뢰구간 0.56-0.92).

현재 사용 가능한 양성자펌프억제제의 종류에 따라 증상 호전에 미치는 영향의 차이는 크지 않은 것으로 알려져 있다.⁶³ 또한 Genval 워크샵에 의하면 초치료로 양성자펌프억제제를 사용하는 것이 가장 비용 효과면에서 경제적이다.⁷ 그러므로 양성자펌프억제제는 미란성 및 비미란성역류질환 치료에 가장 효과적인 약물이다.

14. 히스타민수용체길항제는 위식도역류질환의 치료에 효과적인가?

지침 14. 히스타민수용체길항제는 간헐적인 위식도 역류증상의 조절에 유용하다.

- 근거 및 권고등급: 2A
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(17%), 대체로 동의함(71%), 일부 동의함(13%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

히스타민수용체길항제는 양성자펌프억제제에 비하여 유효성이 떨어지나 대조군에 비하여 가슴쓰림 증상이나 역류질환 전반적 증상 호전에 효과가 있다. 메타분석 결과, 위식도역류질환 치료에 있어 히스타민수용체길항제 치료 후에도 증상이 지속될 상대적 위험도는 위약에 비하여 0.72 (95% 신뢰구간 0.63-0.81)로 유의하게 낮아 효과적이었다.⁸¹ 또한 약제 투여 후 전반적 증상이 지속될 상대적 위험도도 위약에 비하여 0.80 (95% 신뢰구간 0.71-0.89)으로 효과적이었다. 그러나 위장운동촉진제와 비교하였을 때 전반적 증상이 호전되는 데는 차이가 없었다. 야간 가슴쓰림 증상에 대하여 히스타민수용체길항제는 증상이 지속될 상대적 위험도가 0.77 (95% 신뢰구간 0.63-0.94)로 효과적이었다. 비미란성역류질환에서 히스타민수용체길항제 투여 후 전반적 증상이 지속될 상대적 위험도가 0.41 (95% 신뢰구간 0.13-1.33)로 위약과 비교하였을 때 유의하게 차이가 나지 않았다.⁸¹

히스타민수용체길항제를 사용하여 증상의 호전이 없는 경우, 히스타민수용체길항제를 증량하는 것은 추가적인 효과가 없다.⁷

히스타민수용체길항제는 간헐적인 가슴쓰림 증상, 특히 식사 후 유발되는 위식도 역류 증상을 조절하는데 필요시 요법으로 권장되기도 한다.⁸² 히스타민수용체길항제는 약제 복용 후 30분에 증상이 나타나기 시작하여 12시간 정도 지속된다고 알려져 있다.

히스타민수용체길항제는 지속적으로 약물을 투여하는 경우 약효가 감소하는 약제관용(drug tolerance)이 생기는데, 24시간 위산도 측정 결과, 약제 지속 투여 후 2주 뒤 산분비역제능이 현저히 감소되었다. 특히 히스타민수용체길항제 투여

후 관찰되는 야간 산 역류 감소 효과는 14일 후 현저히 저하되었다.⁸³ 그러므로 히스타민수용체길항제는 위식도 역류 증상의 조절을 위하여 간헐적으로 투여하는 것이 효과적이다.

15. 제산제는 위식도역류질환의 치료에 효과적인가?

지침 15. 제산제는 간헐적으로 발생하는 위식도 역류증상의 조절에 유용하다.

- 근거 및 권고등급: 2C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(35%), 대체로 동의함(55%), 일부 동의함(6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

위식도역류질환에서 제산제를 위약과 비교한 논문은 매우 드물다. 가슴쓰림을 포함한 222명의 비궤양성 소화불량증 환자에서 cimetidine 6주 투여는 위약과 제산제에 비하여 유의한 증상의 호전을 보였으나 제산제는 위약과 차이가 없었다.⁸⁴ 그러므로 alginates 등을 포함한 제산제는 심한 위식도 역류 증상, 심한 역류성 식도염 혹은 합병증이 생긴 경우에는 효과가 낮으나, 경도 혹은 간헐적 산 역류 증상의 조절에 안전하고 효과적으로 사용될 수 있다.^{13,19}

16. 위식도역류질환의 효과적인 초치료는 무엇인가?

지침 16. 위식도역류질환의 초치료는 1일 1회 양성자펌프억제제 표준용량을 최소 4-8주간 투여하는 것이 효과적이다.

- 근거 및 권고등급: 1A
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(68%), 대체로 동의함(29%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

본 임상지침에서 양성자펌프억제제 표준용량은 omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprazole 40 mg을 지칭한다. 역류성 식도염 환자에서 1일 1회 표준용량의 양성자펌프억제제를 8주일간 치료하면 평균 85-96%의 치유율을 보인다.^{85,86} 표준용량을 사용할 때 양성자펌프억제제 종류에 따른 역류성 식도염의 치료효과는 동등하다. 양성자펌프억제제의 사용 기간에 따라 역류성 식도염의 치유율을 분석한 자료에서 1주에 평균 11.7%의 치료효과가 있었음을 고려하면, 양성자펌프억제제는 최소 8주간 사용할 필요가 있다.⁸⁷ 표준용량 양성자펌프억제제 8주 치료효과를 식도염의 중증도에 따라 분류하면, 경미한 식도염에서 6.7-8.4%가 실패하고 심한 식도염에서 11.3-14.7%가 실패한다.^{85,86} 따라서 심한 식도염 환자에서는 표준용량 양성자펌프억제제 치료가 8주 이상 필요할 수 있다. 4주간 1일 1회 양성자펌프억제제 치료에 의한 증상개선율은 비

미란성역류질환에서 36.7%으로 역류성 식도염의 55.5%보다 낮다.⁸⁸ 비미란성역류질환 환자에서 양성자펌프억제제의 역류 증상 경감효과는 명확하다. 비미란성역류질환은 식도 점막에 이상이 없으므로 대부분 연구에서 양성자펌프억제제 4주 치료 후 증상 완화 정도로 효과를 판정하고 있다.⁸⁸⁻⁹⁰ 따라서 비미란성역류질환의 초기 치료로 최소 4주간 지속적인 양성자펌프억제제 치료가 필요하다. 그러므로 위식도역류질환의 초치료는 1일 1회 양성자펌프억제제 표준용량을 최소 4-8주간 투여하는 것이 효과적이다.

17. 양성자펌프억제제 표준용량 하루 한 번의 초치료에 반응이 없는 경우의 치료는?

지침 17. 양성자펌프억제제 표준용량 하루 한 번의 초치료에 반응이 없는 경우에는 표준 용량 두 배의 양성자펌프억제제가 도움을 줄 수 있다.

- 근거 및 권고등급: 2B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(32%), 대체로 동의함(65%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

하루 한 번 표준용량의 양성자펌프억제제에 부적절한 반응을 보인 환자에서 양성자펌프억제제의 표준용량을 아침, 저녁 식전 1일 2회 투여하는 방식을 권유한다.^{17,19,91} 하루 두 번의 양성자펌프억제제 치료에 반응이 없는 치료 실패 예에서 객관적인 진단적 접근이 필요하다. 고용량 양성자펌프억제제 치료와 표준용량 양성자펌프억제제 치료의 효과를 비교한 메타분석에 의하면 4주 치료 후 고용량 양성자펌프억제제 치료 환자의 22.2%와 표준용량 양성자펌프억제제 치료 환자의 28.3%에서 역류성 식도염이 남아있어, 고용량 양성자펌프억제제 치료가 식도염 치료효과가 더 높았다. 즉, 4주간 고용량 양성자펌프억제제 치료는 표준용량 양성자펌프억제제 치료에 비해 식도염이 남아있을 상대적 위험도가 0.87 (95% 신뢰구간 0.76-0.99)이었다.²⁵ 전형적인 증상을 가진 환자에서 두 배 용량의 양성자펌프억제제는 표준용량에 비하여 치료효과는 중간 정도이다. Number need to be treated (NTT)가 25 정도로, 이는 고용량 양성자펌프억제제가 표준용량보다 우월한 치료효과를 입증하기 위하여 25명의 환자가 필요함을 의미한다.²⁵

그러므로 양성자펌프억제제 표준용량 하루 한 번의 초치료에 반응이 없는 경우 일부 환자에서는 표준 용량 두 배의 양성자펌프억제제가 도움을 줄 수 있다.

18. 위식도역류질환의 증상이 양성자펌프억제제로 조절되지 않는 환자에서 히스타민수용체길항제 병용치료가 효과적인가?

지침 18. 위식도역류질환의 증상이 양성자펌프억제제로 조절되지 않는 일부 환자에서 히스타민수용체길항제 병용치료가 도움을 준다.

- 근거 및 권고등급: 2B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(37%), 대체로 동의함(53%), 일부 동의함(7%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(3%)

많은 위식도역류질환 환자의 79%에서 야간역류증상을 경험하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 양성자펌프억제제는 반감기가 1-1.5시간으로 짧아 저녁 식전에 두번째 양성자펌프억제제를 투여하더라도 야간에 위산펌프가 새롭게 합성되는 것을 완전히 억제하지 못한다.⁹² 밤새 분비된 위산은 식도로 역류되어 증상을 일으킬 수 있다. 야간위산돌파(nocturnal gastric acid breakthrough)는 밤 동안 위내 산도가 pH < 4로 한 시간 이상 지속되는 것을 말한다. 하루 두 번 양성자펌프억제제 투여로도 야간역류증상을 억제하는 데 불충분할 경우 취침 전 히스타민수용체길항제의 투여가 도움이 될 수 있다.^{93,94} 한 연구는 양성자펌프억제제에 히스타민수용체길항제를 추가 투여하여 위식도역류환자의 72%에서 효과가 있었고, 특히 야간역류증상이 동반된 환자의 67%에서 효과가 있었다.⁹⁵ Omeprazole 40 mg과 ranitidine 300 mg 병용 치료시 omeprazole 단독치료와 비교하여 위내 산도 pH < 4의 시간을 줄여 효과적이었으며(18.0% vs. 29.7%),⁹⁶ 하루 75 mg의 저용량 ranitidine을 추가하여도 야간 증상에 효과적이었다.⁹⁷ 메타분석에서도 취침 전 히스타민수용체길항제의 추가투여는 야간위산돌파가 나타나는 빈도, pH < 4의 위내 산도 시간을 줄이고 위산도의 중간치를 올린다는 결과를 보여주었다.^{98,99} 히스타민수용체길항제의 약제 관용 때문에 약 2주 이상 사용하면 효과가 감소할 수 있으므로 단기간 또는 간헐적인 히스타민수용체길항제의 취침 전 추가투여는 증상 조절에 효과적일 수 있다. 그러므로 위식도역류질환의 증상이 양성자펌프억제제로 조절되지 않는 일부 환자, 특히 야간역류증상이 있는 환자에서 히스타민수용체길항제 병용치료가 도움을 준다.

19. 양성자펌프억제제 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프억제제 유지요법이 필요한가?

지침 19. 양성자펌프억제제 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 양성자펌프억제제 유지요법이 권장된다.

- 근거 및 권고등급: Grade 1A

• 전문가 의견: 전적으로 동의함(45%), 대체로 동의함(42%), 일부 동의함(10%), 대체로 동의하지 않음(3%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

역류성 식도염과 비미란성역류질환은 약물치료 중단 후 많은 환자에서 재발된다.¹⁰⁰ 재발을 억제하는 방법으로 양성자펌프억제제의 유지요법은 히스타민수용체길항제, 위장운동촉진제 등에 비하여 우월하다.¹⁰¹ 열공탈장, 식도기능이상, 식도청소기능의 저하 등이 동반된 경우에 단기간의 약물치료는 지속적인 치료 성과를 기대하기 어렵다. 그 외의 재발 요인으로는 양성자펌프억제제 및 위산분비억제제의 투여중단 후 발생하는 반발성 위산과분비 등이 있다.¹⁰² 역류성 식도염이 오래되면 식도협착 또는 바레트 식도와 같은 합병증이 발생할 수 있으며, 식도 선암의 위험이 증가한다. 또한 비미란성역류질환의 증상 재현도 환자의 삶의 질을 현저히 저하시키고 불편한 증상으로 인한 고통이 증가한다. 따라서 대부분의 환자에서 양성자펌프억제제 유지요법이 필요할 수 있다. 그러나 양성자펌프억제제 유지요법을 고려할 경우, 재발을 억제할 수 있는 최소량까지 감량하는 것이 추천된다. 이는 장기간의 양성자펌프억제제 치료로 인한 부작용을 감소시키기 위함이다. 양성자펌프억제제의 장기 노출은 고가스트린혈증을 유발할 수 있으며,¹⁰³ 지속적인 위산 분비저하로 칼슘, 비타민 B12, 철분, 마그네슘의 흡수에 영향을 주어 골밀도 저하, 골절 등을 일으킬 수 있고, 감염의 위험 등을 높일 수 있다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ 따라서 양성자펌프억제제 장기간 유지요법을 하는 환자에서 우려되는 합병증에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다.^{7,13,19,47,63}

양성자펌프억제제는 위식도역류질환의 장기간 치료에 있어 히스타민수용체길항제에 비교하여 비용효과적이다. 양성자펌프억제제의 단계적 상향 치료(step-up), 단계적 하향 치료(step-down), 지속투여법 모두 보다 적은 비용으로 더 우수한 질보정 생존연수(quality-adjusted life year)를 보였다.¹⁰⁸

20. 양성자펌프억제제의 장기간 유지요법으로 필요시 투여법이 사용될 수 있는가?

지침 20. 일부 환자에서 양성자펌프억제제의 장기간 유지요법의 방법으로 필요시 투여법이 사용될 수 있다.

- 근거 및 권고등급: 1A
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(68%), 대체로 동의함(29%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

양성자펌프억제제 유지요법의 방법 중 하나인 필요시 투여법은 양성자펌프억제제를 복용하는 환자가 스스로 자신의 증상에 따라 투약간격을 조절하는 방법으로 주로 경증의 역류성 식도염이나 비미란성역류질환 환자에서 유용하다.^{109,110} 필요

시 투여법은 특히 비미란성역류질환 환자에서 위약에 비하여 장기적 증상 조절에 우월하고 비용-효과적이었다.¹¹⁰⁻¹¹³ 그러나, 역류성 식도염의 치유 후 유지요법으로 필요시 투여법과 매일 투여법을 비교하였을 때, 매일 투여법이 식도염의 재발 예방과 가슴쓰림의 증상 억제에 보다 효과적이었다.^{114,115} 우리나라의 2, 3차 의료기관 소화기내과 전문의를 대상으로 한 위식도역류질환 치료 조사에서도 역류성 식도염의 유지요법으로는 양성자펌프억제제 매일 투여법이, 비미란성역류질환에서는 양성자펌프억제제의 필요시 투여법이 선호되었다.¹¹⁶ 다른 진료지침에서도 양성자펌프억제제의 필요시 투여법은 주로 비미란성역류질환에서 추천되었다.^{13,18,19}

21. 위장운동촉진제는 위식도역류질환의 치료에 유용한가?

지침 21. 위장운동촉진제는 위산분비억제제와 병합치료로 위식도역류질환 환자의 증상을 개선하는 데 도움을 줄 수 있다.

- 근거 및 권고등급: 2C
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(26%), 대체로 동의함(55%), 일부 동의함(10%), 대체로 동의하지 않음(6%), 전적으로 동의하지 않음(3%)

위식도역류질환의 발생 기전으로 하부식도조임근 압력의 감소, 식도 산청소 지연, 위 배출 지연 등의 식도 및 위 운동의 비효율성이 관여하기 때문에,¹¹⁷ 양성자펌프억제제와 위장 운동촉진제의 병용투여가 도움이 될 수 있다.¹¹⁸⁻¹²⁰ 한 국내 연구에서 위식도역류질환 환자에게 itopride 150 mg과 300 mg 을 투약하였을 때 가슴쓰림 등 증상의 감소가 있었으며 300 mg의 경우 병적 역류 및 경증 식도염의 증상 개선 효과를 보였다.¹²¹ Mosapride도 양성자펌프억제제에 추가 투여하였을 때 양성자펌프억제제 저항성의 비미란성역류질환 환자의 위 배출 호전과 위식도역류증상의 호전을 가져왔다는 보고가 있으나¹²² 양성자펌프억제제 단독과 mosapride 병합처방을 비교하였을 때 미란성식도염에서는 증상 개선이 뚜렷한 반면, 비미란성역류질환에서는 증상 개선의 효과가 없었다는 보고도 있다.^{123,124}

그러므로 위장운동촉진제는 위산분비억제제와 병합치료로 위식도역류질환 환자의 증상을 치료하는 데 도움을 줄 수 있다.

22. 항우울제 및 항불안제는 위식도역류질환의 치료에 유용한가?

지침 22. 항우울제 및 항불안제의 병합은 난치성 위식도역류질환의 일부 환자에서 도움을 줄 수 있다.

- 근거 및 권고등급: 2B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(26%), 대체로 동의함(58%), 일부 동의함(6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

산분비억제제나 위장운동촉진제로 호전을 보이지 않는 환자에서 항우울제 및 항불안제는 내장통증을 조절한다는 의미에서 도움을 줄 수 있다.¹²⁵⁻¹²⁷ 특히 가슴쓰림이나 비심인성 흉통이 지속되는 환자에게 증상의 호전이 있었다.^{128,129} 최근 Vevey 비미란성역류질환에 대한 합의에서는 불안과 같은 정신적 요인이 비미란성역류질환의 증상 발생에 기여할 수 있다고 하였다.¹⁸ 한 코호트 연구에 의하면, 역류 환자의 41%에서 정신적 고통을 받고 있으며, 이러한 경우는 양성자펌프억제제 치료반응이나 삶의 질이 나빠며 증상악화와 관련이 있었다.¹³⁰

따라서, 항우울제나 항불안제는 기존의 산분비억제제나 위장운동촉진제로 호전을 보이지 않는 난치성 환자의 일부에서 증상의 호전에 도움을 줄 수 있다.

23. 위식도역류질환에서 항역류 수술의 적응증은?

지침 23. 장기적인 유지요법이 필요한 환자의 일부에서 항역류 수술이 도움을 준다.

- 권고등급: 1A
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(65%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(3%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

위식도역류질환에서 장기간 위산분비억제제 치료를 필요로 하는 환자들과 위산분비억제제 투여로 증상이 충분히 조절되지 않는 환자들의 일부에서 항역류 수술이 시도되고 있다.

Genval 워크샵 보고에서 항역류 수술의 장기 성적이 양성자펌프억제제의 효과와 대등할 정도로 평가하였고,^{7,47,131-133} 이후 점점 장기간 치료 성적이 누적되고 총 25개의 무작위 통제 연구를 대상으로 한 대규모 메타분석이 보고되었다.^{134,135} 개복 및 복강경 수술을 비교하였을 때, 복강경 수술 군에서 수술에 따른 이환율(morbidity)이 낮았고 수술 후 입원 기간이 유의하게 짧았다.¹³⁶ 무작위 통제 연구를 분석하였을 때, 캐나다 합의에서는 항역류 수술이 일부 선별된 위식도역류 환자의 장기간 치료 전략으로 약물 치료를 대체할 수 있다고 하였다.¹³

최근에는 복강경 항역류 수술이 주로 사용되는데, 기존의 개복술과 비슷한 증상 개선 효과를 보였다.¹³⁶ 비정상적 위식도 역류의 증거가 뚜렷하고 양성자펌프억제제 투여로 증상이 잘 조절되는 환자에서 장기간 약제복용을 피하기 위하여 수술을 시행한 경우 증상 개선 효과는 우수하다.¹³⁷⁻¹³⁹ 그러나 비정상적 위식도 역류가 없고 약물치료에 반응하지 않았던 환자에서는 항역류 수술의 효과가 적었다.^{138,140} 항역류 수술과 관련된 사망위험도는 0-0.3% 정도로 보고되고 있으며¹⁴⁰⁻¹⁴² 기타 합병증으로 삼킴곤란, 트림장애, 복부팽만, 포만감, 잦은 방귀 및 설사 등이 있을 수 있고 이로 인한 재수술이 필요한 경우도

있다.^{143,144}

이러한 항역류 수술은 아시아-태평양 지역에서는 최근 임상에서 도입되고 있는 상황으로 축적된 경험이 부족하다. 따라서 경험이 많은 수술의사가 필요하며, 장기간 유지요법을 중단하고자 하는 환자의 일부에서 항역류 수술을 권유할 수 있다.¹⁹ 최근에 보고된 국내 복강경 항역류 수술의 단기간 치료 성적은 우수한 효과를 보였다.¹⁴⁵ 내과적 치료에 비하여 항역류 수술의 비용이 고가이고,¹⁴⁶ 항역류 수술 후 어느 정도에서 내과적 치료를 같이 하게 되는지는 아직 잘 모른다. 수술이 단기 또는 중기적으로 증상개선 효과가 내과적 치료와 대등하더라도 수술에 따른 위험성이나 합병증에 대한 상세한 교육과 환자에 대한 개별화된 치료 전략이 필요하다.

항역류 수술 방법에서 수술 방법과 내시경 방법을 직접 비교한 무작위 연구 보고는 아직 없으며, 양성자펌프억제제와 내시경 시술(Stretta[®]; Curon Medical Inc., Fremont, CA, USA), 복강경 항역류 수술을 비교한 연구에서 증상 호전의 유용성은 양성자펌프억제제가 우수하였다. 경제성 분석에서 질 보정 생존연수를 비교하였을 때 양성자펌프억제제가 가장 비용이 저렴했고 복강경 수술이 가장 효과적이었다.¹⁴⁷

결론으로 국내에서는 양성자펌프억제제의 장기적인 유지요법이 필요한 환자의 일부에서 항역류 수술을 고려해 볼 수 있다. 아직 국내의 수술 경험이 적으므로 환자의 수술 후 장점과 합병증 등에 대해 충분히 논의가 필요할 것으로 보인다.

24. 식도의 증상증후군이 의심되는 위식도역류질환 환자의 치료는?

지침 24. 식도의 증상증후군이 의심되는 위식도역류질환 환자는 표준용량 하루 한 번 또는 표준용량 하루 두 번의 양성자펌프억제제 치료가 도움을 줄 수 있다.

- 근거 및 권고등급: 1B
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(32%), 대체로 동의함(58%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(3%), 전적으로 동의하지 않음(3%)

만성기침과 후두염 및 천식은 역류질환이 있을 경우 이런 질환이 악화될 수 있다는 근거로 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.^{33,35} 그러나 식도의 증상은 여러 원인에 의해서 생길 수 있고 현재의 검사 방법(내시경검사, 산도검사, 후두경검사)으로는 민감도와 특이도가 떨어지므로 위식도역류질환이 의심되는 경우 대부분 경험적인 양성자펌프억제제 치료를 시작하게 된다. 만성 기침과 후두염, 천식 환자의 일부는 위식도역류질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.^{33,35} 그러나 이런 질환의 원인은 다양하므로 위식도역류질환의 전형적 증상이 없는 경우에는 명확한 인과관계를 증명하기 어렵다.

현재까지의 식도의 증상증후군에서 양성자펌프억제제 치료효과는 일관성있는 결과를 보이지 않았다. 소수의 무작위 대조군연구를 보면 위식도역류질환의 전형적 증상이 동반된 만성 후두염¹⁴⁸과 천식¹⁴⁹ 환자에서 양성자펌프억제제 치료는 호전이 있는 것으로 나타났지만, 다른 연구들에서는 증상의 호전에서 효과적이지 못하였다.¹⁵⁰⁻¹⁵³ 메타분석에서는 만성 기침과 후두염에서 약간의 효과가 있지만 통계적으로 유의한 차이가 없었다.¹⁵³⁻¹⁵⁵

최근 발표된 만성 기침에 대한 전향적 코호트 연구에서 하루 두 번의 양성자펌프억제제 사용이 하루 한 번 투여에 비하여 만성 기침의 증상호전에 효과가 있었으며, 2개월보다는 4개월의 치료에 더 반응이 좋은 것으로 나타났다.¹⁵⁶ 이 연구에 기초하여 본다면 일부 환자에서는 하루 두 번 표준용량의 양성자펌프억제제를 4개월 이상 사용하는 전략이 효과적일 수 있다.¹³⁴

대부분의 연구들에서는 하루 두 번의 표준용량 양성자펌프억제제를 3-4개월 동안 투약하였다.^{132,133} 근거수준이 명확하지 않음에도 불구하고 이런 치료 형태를 취하게 된 것은 산도검사를 통하여 하루 두 번의 양성자펌프억제제를 투여할 경우 위식도역류질환군의 93%, 식도의 증상군의 99%에서 식도 산도출이 정상화된다는 연구에 기인한다.¹⁵⁷

결론으로 식도의 증상의 경우 위식도역류질환으로 인한 것일 수도 있지만 다른 원인으로 인한 것이거나 복합적인 원인일 가능성도 염두에 두어야 한다. 그럼에도 불구하고 만약 전형적인 위식도역류질환 증상이 있다면 하루 두 번의 양성자펌프억제제를 투여하는 것이 효과적인 치료전략이 될 수 있다.¹³⁴ 다만, 전형적인 증상이 없는 경우 근거가 부족하므로 효과적이지 않을 가능성이 많다.

25. 기타 위식도역류질환에서 사용 가능성이 있는 치료는?

1) 하부식도조임근 작용제

위식도역류질환의 주요 병인의 하나는 일과성 하부식도조임근 이완의 증가이다. Gamma-amino butyric acid (GABA) 수용체 항진제인 baclofen은 일과성 하부식도조임근 이완을 억제하는 기전으로 위식도역류질환 치료에 사용할 수 있다.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ 최근 12명의 건강지원자를 대상으로 cannabinoid type 1 수용체 길항제인 rimonabant 20 mg을 투여한 무작위 대조군 연구에서 식전 하부식도조임근기능에서는 변화가 없었으나 식후 하부식도조임근의 압력이 상승하였으며, 일과성 하부조임근 이완(transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESRs)의 빈도가 감소하는 것을 관찰하였다.¹⁶² GABA 수용체 항진제인 lesogaberan도 위약에 비하여 TLESRs의 빈도가 감소하였으며 하부식도조임근의 압력이 상승하였다. 가장 흔한 부작용은 두통과 저림 등이 있다.^{163,164}

산분비억제제와 비교하였을 때 산 역류 뿐 아니라 비산 역류에도 효과적으로 작용할 수 있다는 장점이 있다.¹⁶⁵ 따라서, 산분비억제제에 호전을 보이지 않는 환자들에게 하부식도조임근작용제의 병합요법을 시도할 수 있다.^{159,166} 하부식도조임근작용제는 아직 임상에서 널리 쓰이고 있지 않으므로 향후 더 많은 연구를 통한 검증이 필요할 것으로 보인다.

2) 점막보호제

일부 역류성 식도염 환자의 치료에 점막보호제가 치료에 도움을 줄 수 있다. Sucralfate와 cimetidine을 역류성 식도염 환자에게 사용했을 때, 증상 호전이나 점막 치유가 sucralfate에서 우수하여 점막보호제를 히스타민수용체길항제의 한 대체 방법으로 제시하였지만,¹⁶⁷ 양성자펌프억제제가 널리 사용되기 전의 연구이며 최근에 역류성 식도염 치료에 대한 점막보호제의 임상 연구는 제한적이다.

Rebamipide는 미란성 식도염에서 식도점막의 interleukin-8 유전자 발현을 감소시켜 항염증 작용을 통하여 식도염을 호전시켰다는 보고가 있고,^{168,169} 양성자펌프억제제에 효과적인 위식도역류질환 환자의 유지요법에서 lansoprazole 15 mg 단독투여와 비교하여 rebamipide와 lansoprazole 병용투여는 증상 재발을 유의하게 감소시켰다.¹⁶⁹ 그러나 양성자펌프억제제에 호전을 보이지 않는 비미란성역류질환에서는 rebamipide가 위약과 치료효과가 비슷하였다.¹⁷⁰

따라서 임상 근거가 충분하지 않지만 점막보호제는 미란성 식도염 환자에서 양성자펌프억제제의 병용치료로 사용하면 도움이 될 수도 있을 것이다.

REFERENCES

1. Rhee PL. Review : Evidence based guideline for diagnosis and treatment: Diagnostic guideline for GERD. Korean J Neurogastroenterol Motil 2005;11:5-12.
2. Lee JH, Cho YK, Jeon SW, et al.; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Guidelines for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Korean J Gastroenterol 2011; 57:57-66.
3. Steering Committee for Clinical Practice Guideline. Adaptation process for developing Korean clinical practice guidelines. 1st ed. Seoul: Minister of Health & Welfare · Korean Academy of Medical Sciences, 2011.
4. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al.; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. Health Technol Assess 2003;7:iii-x, 1-173.
5. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6 Suppl): 123S-131S.
6. Schnemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al.; GRADE Working

- Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; 336:1106-1110.
7. Dent J, Brun J, Fendrick A, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. Gut 1999;44(Suppl 2):S1-S16.
8. Dimenäs E. Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. Scand J Gastroenterol Suppl 1993;199:18-21.
9. Glise H. Quality of life and cost of therapy in reflux disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1995;210:38-42.
10. Rush DR, Stelmach WJ, Young TL, et al. Clinical effectiveness and quality of life with ranitidine vs placebo in gastroesophageal reflux disease patients: a clinical experience network (CEN) study. J Fam Pract 1995;41:126-136.
11. Glise H, Wiklund I. Measurement of the impact of heartburn and dyspepsia on quality of life. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:73-77.
12. Dimenäs E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1996;221:8-13.
13. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al.; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. Can J Gastroenterol 2005;19:15-35.
14. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-1920.
15. Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. Am J Gastroenterol 2006; 101:18-28.
16. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population—the Kalixanda study. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1725-1733.
17. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008;135: 1383-1391.e5.
18. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al.; Vevey NERD Consensus Group. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. Digestion 2009;80:74-88.
19. Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:8-22.
20. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999;45: 172-180.
21. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal

- disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-1465.
22. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-208.
 23. Howard PJ, Maher L, Pryde A, Heading RC. Symptomatic gastro-oesophageal reflux, abnormal oesophageal acid exposure, and mucosal acid sensitivity are three separate, though related, aspects of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1991;32:128-132.
 24. Kim N, Lee SW, Cho SI, et al.; *H. pylori* and Gerd Study Group of Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multi-centre prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:173-185.
 25. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD003244.
 26. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. Investigation of oesophageal reflux symptoms after gastric surgery with combined pH and bilirubin monitoring. *Br J Surg* 1999;86:271-275.
 27. Okamoto K, Iwakiri R, Mori M, et al. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adult subjects. *Dig Dis Sci* 2003;48:2237-2241.
 28. Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, et al. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 2004;39:888-891.
 29. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:14-27.
 30. Richards H, McConnachie A, Morrison C, Murray K, Watt G. Social and gender variation in the prevalence, presentation and general practitioner provisional diagnosis of chest pain. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:714-718.
 31. Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting-a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1115-1124.
 32. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
 33. Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158-163.
 34. Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR 3rd, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:969-975.
 35. el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755-760.
 36. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004823.
 37. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32.
 38. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321-326.
 39. Gasiorowska A, Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? *J Clin Gastroenterol* 2008;42:867-874.
 40. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518-527.
 41. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122-3125.
 42. Peng S, Xiong LS, Xiao YL, et al. Prompt upper endoscopy is an appropriate initial management in uninvestigated chinese patients with typical reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1947-1952.
 43. Wu JC, Chan FK, Ching JY, et al. Empirical treatment based on "typical" reflux symptoms is inappropriate in a population with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2002;55:461-465.
 44. Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U; Functional Dyspepsia Consensus Team of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association and the Asian Pacific Association of Gastroenterology. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:235-244.
 45. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131:390-401.
 46. Sung JJ, Lao WC, Lai MS, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001;54:454-458.
 47. Holloway RH, Dent J, Narielvala F, Mackinnon AM. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis. *Gut* 1996;38:649-654.
 48. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002;56:639-643.
 49. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003;326:300-308.
 50. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313-319.
 51. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al.; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and

- adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
52. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950;38:175-182.
 53. Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
 54. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al.; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
 55. Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-797.
 56. American Gastroenterological Association; Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084-1091.
 57. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476-480.
 58. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978;70:1-5.
 59. Smith RR, Hamilton SR, Boitnott JK, Rogers EL. The spectrum of carcinoma arising in Barrett's esophagus. A clinicopathologic study of 26 patients. *Am J Surg Pathol* 1984;8:563-573.
 60. Paraf F, Fléjou JF, Pignon JP, Fékété F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:183-191.
 61. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:e18-e52.
 62. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981.
 63. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF; American Gastroenterological Association Institute; Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413, 413 e1-5.
 64. Ward EM, Devault KR, Bouras EP, et al. Successful oesophageal pH monitoring with a catheter-free system. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:449-454.
 65. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003;98:740-749.
 66. Pandolfino JE, Kahrilas PJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128:209-224.
 67. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:27-37.
 68. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G878-G885.
 69. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:453-459.
 70. Sifrim D, Mittal R, Fass R, et al. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1003-1017.
 71. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008;57:1366-1374.
 72. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-1402.
 73. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-2693.
 74. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006;55:313-318.
 75. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008;57:156-160.
 76. Harvey RF, Gordon PC, Hadley N, et al. Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet* 1987;2:1200-1203.
 77. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
 78. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337-340.
 79. Kjellin A, Ramel S, Rössner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1047-1051.
 80. Waring JP, Eastwood TF, Austin JM, Sanowski RA. The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastro-oesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1076-1078.
 81. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-recep-

- tor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002095.
82. Galmiche JP, Shi G, Simon B, Casset-Semanza F, Slama A. On-demand treatment of gastro-oesophageal reflux symptoms: a comparison of ranitidine 75 mg with cimetidine 200 mg or placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:909-917.
 83. Komazawa Y, Adachi K, Mihara T, et al. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:678-682.
 84. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jönsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7-18.
 85. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al.; Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-665.
 86. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:547-555.
 87. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-1810.
 88. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
 89. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1803-1809.
 90. Richter JE, Peura D, Benjamin SB, Joelsson B, Whipple J. Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. *Arch Intern Med* 2000; 160:1810-1816.
 91. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 190-200.
 92. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135-153.
 93. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:763-767.
 94. Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:676-679.
 95. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastro-oesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus* 2005;18:370-373.
 96. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-632.
 97. Vakil N, Guda N, Partington S. The effect of over-the-counter ranitidine 75 mg on night-time heartburn in patients with erosive oesophagitis on daily proton pump inhibitor maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:649-653.
 98. Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1351-1356.
 99. Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004275.
 100. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-912.
 101. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003245.
 102. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-1537.
 103. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985;88:638-648.
 104. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:448-457.
 105. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S2-S4.
 106. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391-398.
 107. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:624-631.
 108. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407.
 109. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, et al.; COMMAND Study Group. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:657-665.
 110. Scholten T, Dekkers CP, Schütze K, Körner T, Bohuschke M, Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion* 2005;72:76-85.
 111. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo-controlled ran-

- domized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-914
112. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalaa H, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:347-354.
 113. Ponce J, Argüello L, Bastida G, Ponce M, Ortiz V, Garrigues V. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. *Dig Dis Sci* 2004;49:931-936.
 114. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:183-191.
 115. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.
 116. Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease: a nationwide online survey in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:364-370.
 117. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982-1996.
 118. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106-1110.
 119. Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Intern Med* 2010;49:1469-1476.
 120. Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K, Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:746-751.
 121. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005;11:4210-4214.
 122. Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, et al. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010;45:413-421.
 123. Madan K, Ahuja V, Kashyap PC, Sharma MP. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. *Dis Esophagus* 2004;17:274-278.
 124. Miwa H, Inoue K, Ashida K, et al.; Japan TREND Study Group. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:323-332.
 125. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-1402.
 126. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:79-94.
 127. Fass R. Proton pump inhibitor failure—what are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S33-S38.
 128. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, Ferney DM, Griffith LS. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1987;92:1027-1036.
 129. Handa M, Mine K, Yamamoto H, et al. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:228-232.
 130. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:473-482.
 131. Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M, Rydberg L, Lönroth H, Olbe L. Long-term results of a prospective randomized comparison of total fundic wrap (Nissen-Rossetti) or semifundoplication (Toupet) for gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1996;83:830-835.
 132. Johansson J, Johnsson F, Joelsson B, Florén CH, Walther B. Outcome 5 years after 360 degree fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1993;80:46-49.
 133. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the genval workshop report. *Gut* 1998;44:S1-S16.
 134. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-2338.
 135. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, et al. Evidence-based appraisal of antireflux fundoplication. *Ann Surg* 2004;239:325-337.
 136. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al.; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-1977.
 137. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD003243.
 138. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3:292-300.
 139. Ip S, Chung M, Moorthy D, et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease: update [Internet]. 2011 [cited 2012 Jan 5]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Available from; http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/165/781/GERD_ExecSumm.pdf.
 140. Zaninotto G, Attwood SE. Surgical management of refractory gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2010;97:139-140.

141. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al.; LOTUS Trial Collaborators. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-1213.
142. Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:935-945.
143. Dominitz JA, Dire CA, Billingsley KG, Todd-Stenberg JA. Complications and antireflux medication use after antireflux surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:299-305.
144. Vakili N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med* 2003;114:1-5.
145. Lee SK, Kim EK. Laparoscopic Nissen fundoplication in Korean patients with gastroesophageal reflux disease. *Yonsei Med J* 2009;50:89-94.
146. Arguedas MR, Heudebert GR, Klapow JC, et al.; VA Cooperative Study Group. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical versus medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: the value of long-term data collection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1023-1028.
147. Comay D, Adam V, da Silveira EB, Kennedy W, Mayrand S, Barkun AN. The Stretta procedure versus proton pump inhibitors and laparoscopic Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:552-558.
148. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979-983.
149. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:987-999.
150. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147-2151.
151. Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, Kiesler K, Friedrich G, Krejs GJ. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:462-467.
152. Garrigues V, Gisbert L, Bastida G, et al. Manifestations of gastroesophageal reflux and response to omeprazole therapy in patients with chronic posterior laryngitis: an evaluation based on clinical practice. *Dig Dis Sci* 2003;48:2117-2123.
153. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254-260.
154. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-17.
155. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646-2654.
156. Park W, Hicks DM, Khandwala F, et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005;115:1230-1238.
157. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:283-289.
158. Mittal RK, Holloway R, Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Gastroenterology* 1995;109:1547-1554.
159. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000;118:7-13.
160. Hirsch DP, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Is glutamate involved in transient lower esophageal sphincter relaxations? *Dig Dis Sci* 2002;47:661-666.
161. Frisby CL, Mattsson JP, Jensen JM, Lehmann A, Dent J, Blackshaw LA. Inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux by metabotropic glutamate receptor ligands. *Gastroenterology* 2005;129:995-1004.
162. Scarpellini E, Blondeau K, Boeckxstaens V, et al. Effect of rimobant on oesophageal motor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:730-737.
163. Boeckxstaens GE, Rydholm H, Lei A, Adler J, Ruth M. Effect of lesogaberan, a novel GABA(B)-receptor agonist, on transient lower oesophageal sphincter relaxations in male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1208-1217.
164. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Mertens V, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010;139:409-417.
165. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243-251.
166. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002;50:19-24.
167. Tytgat GN. Clinical efficacy of sucralfate in reflux esophagitis. Comparison with cimetidine. *Am J Med* 1987;83:38-42.
168. Katada K, Yoshida N, Isozaki Y, et al. Prevention by rebamipide of acute reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 2005;50(Suppl 1):S97-S103.
169. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci* 2010;55:3393-3398.
170. Adachi K, Furuta K, Miwa H, et al. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1609-1617.