

위식도역류질환의 치료에 관한 임상진료지침

이준행, 조유경¹, 전성우², 김지현³, 김나영⁴, 이준성⁵, 박영태⁶, 대한소화기기능성질환·운동학회

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 경북대학교 의과대학 내과학교실², 연세대학교 의과대학 내과학교실³, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과학교실⁴, 순천향대학교 의과대학 내과학교실⁵, 고려대학교 의과대학 내과학교실⁶

Guidelines for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Jun Haeng Lee, Yu Kyung Cho¹, Seong Woo Jeon², Jie Hyun Kim³, Nayoung Kim⁴, Joon Seong Lee⁵, Young-Tae Bak⁶ and The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, The Catholic University of Korea¹, Seoul, Kyungpook National University School of Medicine², Daegu, Yonsei University College of Medicine³, Seoul, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine⁴, Seongnam, Institute for Digestive Research, Soonchunhyang University College of Medicine⁵, Seoul, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine⁶, Seoul, Korea

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is defined as a condition that develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. In the last decade, GERD has been increasing in Korea. Seventeen consensus statements for the treatment of GERD were developed using the modified Delphi approach. Acid suppression treatments, such as proton pump inhibitors (PPIs), histamine-2 receptor antagonists and antacids are effective in the control of GERD-related symptoms. Among them, PPIs are the most effective medication. Standard dose PPI is recommended as the initial treatment of erosive esophagitis (for 8 weeks) and non-erosive reflux disease (at least for 4 weeks). Long-term continuous PPI or on-demand therapy is required for the majority of GERD patients after the initial treatment. Anti-reflux surgery can be considered in well selected patients. Prokinetic agents and mucosal protective drugs have limited roles. Twice daily PPI therapy can be tried to control extra-esophageal symptoms of GERD. For symptomatic patients with Barrett's esophagus, long-term treatment with PPI is required. Further studies are strongly needed to develop better treatment strategies for Korean patients with GERD. (Korean J Gastroenterol 2011;57:57-66)

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Treatment; Guideline

© 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: 이준성, 140-743, 서울시 용산구 대사관길 22, 순천향대학교병원 소화기연구소

Correspondence to: Joon Seong Lee, Institute for Digestive Research, Soonchunhyang University College of Medicine, Daesagwan-gil 22, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea. Tel: +82-2-709-9202, Fax: +82-2-709-9696, E-mail: joonlee@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

개 요

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease)은 위 내용물이 식도로 역류하여 발생하는 질환이다.¹ 점막손상(mucosal break)이나 합병증의 유무는 위식도역류질환의 진단에 반드시 필요한 사항은 아니지만, 내시경으로 관찰되는 점막손상의 유무에 따라 미란성 식도염(erosive esophagitis)과 비미란성 역류질환(non-erosive reflux disease)으로 나누어진다.

위식도역류질환은 적절한 치료로 삶의 질을 유지해야 하는 만성질환이다. 일부 환자에서 생활습관 개선만으로 증상이 호전되기도 하지만 대부분 프로톤펌프억제제와 같은 산분비억제치료가 필요하다. 최근 항역류수술에 대한 관심도 높고 기타 새로운 치료법들도 시도되고 있으므로 그 연구결과에 대한 추시가 필요하다. 위암이 많은 우리나라에서 위식도역류질환의 진단과 치료는 서구와 다른 점이 있다. 우리나라의 현실을 반영한 위식도역류질환에 대한 임상진료지침이 필요한 실정이다.

1. 목적

본 임상진료지침의 목적은 위식도역류질환의 다양한 치료 방법에 대한 문헌 증거와 국내 전문가들의 의견을 수렴하여 우리나라 의료실정에 맞는 치료 방향을 제시하는 것이다. 이를 위하여 현재까지 국내외에서 발표된 다양한 문헌을 검토하였고, 사안에 따라 증거가 불충분한 경우는 관련 학계 여러 전문가들로부터 자문을 받았다. 본 지침은 의료진이 양질의 진료를 시행하는데 도움이 되고, 동시에 환자에게도 적절하고 균형된 정보를 제공할 것이다.

2. 필요성

위식도역류질환은 매우 흔하고 적절히 관리되지 못할 경우에는 증상지속에 따라 삶의 질이 현저히 저하되는 만성질환이다. 환자의 신체적, 정신적 기능저하에 따른 사회경제적 손실이 적지 않고, 이 질환의 관리를 위하여 많은 의료자원이 이용되고 있다. 따라서 위식도역류질환의 치료에 대한 의학적으로 타당하고 현실적으로 적용할 수 있는 임상진료지침의 개발은 제한적 의료자원의 효과적 이용뿐만 아니라, 환자의 호전으로 인해 사회경제적 이득이 높다고 생각된다.

3. 국내 위식도역류질환 임상진료지침 현황

오래 전부터 서구에서는 위식도역류질환에 대한 다양한 임상진료지침이 발표된 바 있으며,^{2,3} 아시아태평양지역에서도 자체의 임상진료지침이 개발되었고⁴ 개정되었다.⁵ 최근까지 국내에서는 위식도역류질환의 진단과 치료에 대한 공식적인

임상진료지침이 없기 때문에 적지 않은 혼선이 계속되었다. 다만 2005년 당시 대한소화관운동학회(현 대한소화기기능성질환·운동학회)에서 위식도역류질환의 진단 및 치료 임상진료지침을 문헌에 의거한 전문가 의견으로 발표하였다.^{6,7} 위식도역류질환의 진단에 대해서는 2010년 대한소화기기능성질환·운동학회에서 체계적인 문헌고찰을 종설 형식으로 발표한 바 있다.⁸

4. 위식도역류질환 임상진료지침의 한계

이번 위식도역류질환 임상진료지침 제정의 가장 큰 제한점은 국내 자료가 부족하다는 점이었다. 대부분의 문헌근거는 역학적 특성과 임상 양상이 우리와 다른 북미와 유럽에서 이루어진 연구자료였다. 약제 자체에 대한 반응이 다소 다를 수 있으므로, 국내의 특성을 고려하여 판단하였다. 또한 우리나라와 임상양상이 비슷한 아시아 지역의 자료를 참고하였다.

이러한 국내 자료의 제한점을 극복하기 위하여 국내외 문헌검색에 근거하여 진료지침 초안을 만들고 델파이 방법을 이용하여 임상전문가들의 합의 도출 과정을 거쳤다. 또한 이렇게 만든 최종안에 대해 일선 진료현장에서 가장 많이 진료지침을 사용하게 될 1, 2차 진료의에게 전자우편으로 의견을 구하여 임상진료지침에 반영하였다.

이번 임상진료지침을 준비하면서 한 가지 아쉬웠던 점은 위식도역류질환의 치료에 대한 국내 연구가 크게 부족하다는 점으로 우리나라 환자에게 최선의 전략을 제시하기 위해서 무엇보다 국내에서의 연구가 절실히 필요하다 하겠다. 본 진료지침의 내용은 현재 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로 향후 새로운 임상자료에 기반하여 지속적으로 2년마다 개정을 시행할 예정이다.

5. 위식도역류질환 임상진료지침 제작진과 제작과정

임상진료지침 제작진은 세 군으로 구성되었다. 대한소화기 기능성질환·운동학회에 진료지침 위원회를 구성하여 위원장 이광재(아주대학교 의과대학)와 간사 정혜경(이화여대 의학전문대학원) 및 위원 7명으로 구성하여 2010년 1월에 1차 모임을 통해 임상진료지침 개발의 원칙, 개발일정 및 임상진료지침의 범위를 결정하였다. 또한 임상진료지침의 대상이 되는 위식도역류질환, 기능성 소화불량증, 과민성 장증후군 및 변비 등 4 대 질환에 대한 운용팀(working team)을 구성하였다.

위식도역류질환 운용팀의 책임자는 이준성(순천향대학교 의과대학, 이하 호칭 생략)으로 하였고, 박영태(고려대학교 의과대학), 김나영(서울대학교 의과대학), 이준행(성균관대학교 의과대학), 조유경(가톨릭대학교 의과대학), 전성우(경북대학교 의과대학), 김지현(연세대학교 의과대학)을 위원으로 구성

하였다. 2010년 2월 4대 질환의 운용팀과 학회 임원진이 참석하여 임상진료지침 개발의 구체적 방법론에 대한 워크숍을 가졌다. 2010년 4월 대한소화기기능성질환·운동학회 춘계학술대회에서 외부 임상진료지침 전문가인 안형식 교수(고려대학교 의과대학)를 초빙하여 임상진료지침 개발에 관한 강의를 듣고 임상진료지침 개발의 세부사항에 대한 질의응답을 하였다.

운용팀에서 핵심질문을 선정 후 문헌 검색에 근거하여 일차 임상진료지침 핵심문구를 작성하였다. 델파이 방법에 근거하여 전문가집단을 대상으로 일차 전자우편 투표를 실시하였다. 전문가집단은 대한소화기기능성질환·운동학회의 전 현직 임원과 위원들을 포함하였고 지역 안배를 고려하여 64명의 합의도출 전문가군을 구성하였다. 5점 리커트 척도의 질문 중 전적으로 동의함, 대체적으로 동의함, 일부 동의함을 찬성으로 판단하였으며, 각 문구에 대해 50% 이상 찬성을 받은 경우 적절한 임상진료지침 문구로 선정하였다. 50% 미만인 문구에 대해서는 운용팀에서 적절히 수정하여 2차 안을 만들었다.

2010년 7월 임상진료지침 워크숍에서 외부 임상진료지침 전문가에게 근거의 평가에 관한 강의를 들었고, 제한된 국내 자료를 근거로 임상진료지침을 만드는 것의 제한점에 관해 토의하였다. 이어 합의도출 전문가군에게 전자우편 투표결과를 보여주고 토의하도록 한 후 2차 투표를 실시하였다. 키패드 방식을 이용하여 투표와 동시에 결과를 알 수 있도록 하였고 전문가군의 질의와 토의를 반영하여 운용팀에서 최종 권장문을 작성하였다. 1, 2차 의료기관에 근무하는 소화기 분과전문의 500인에게 전자우편으로 작성된 권장문 동의여부에 대한 설문조사를 실시하였다.

이렇게 만들어진 임상진료지침을 361명의 전문의가 참가한 2010년 11월 6일 대한소화기기능성질환·운동학회 연수 강좌에서 발표하였고 의견을 수렴하였다. 김광하(부산대학교 의과대학), 조운주(을지대학교 의과대학), 홍수진(순천향대학교 의과대학), 남수연(국립암센터), 강정목(서울대학교 강남권강검진센터), 안형식(고려대학교 의과대학)으로 최종권고검토 위원회를 만들어 감사 기준 및 보완점 합의를 위한 토의를 하였다. 본 연구지침 개발은 외부 재정지원 없이 이루어졌으며, 임상진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원의 이해상충 문제는 없었다.

본 론

1. 연구방법

1) 위식도역류질환의 정의

본 임상진료지침에서 위식도역류질환은 몬트리얼 합의에

따라 '위 내용물의 역류로 인하여 일상생활에 의미있는 지장을 초래할 만한 증상이나 합병증이 발생한 상태'로 정의하였다.¹

2) 문헌검색

국외문헌은 2005년²과 2008년³의 미국 위식도역류질환 임상진료지침, 2008년에 개정된 위식도역류질환의 진료를 위한 아시아태평양 합의도출 보고서,⁵ 2009년 Vevey 그룹의 비미란성 역류질환 합의안⁹을 토대로 검색하였다. 그 이유는 이들 4개의 임상진료지침에 기존 위식도역류질환의 관리에 대한 중요 임상연구, 체계적 문헌고찰, 메타분석 등이 대부분 포함되었기 때문이다. 그 외 최근 5년간 위식도역류질환의 치료에 대한 문헌을 찾아 검토하였다. 즉, 2005년부터 2010년까지 발표된 위식도역류질환의 치료에 관한 관찰 연구 및 무작위 대조연구를 Cochrane Library와 MEDLINE 검색엔진으로 검색 후 검토하였다. 국내문헌에 대해서 2000년부터 2010년까지 한국의학논문데이터베이스, KoreaMed, Korean Studies Information System을 이용하여 검색하였다. 영문 검색에 사용한 주제는 gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, nonerosive reflux disease, endoscopy, proton pump inhibitors, Barrett's esophagus, treatment, management 등이었다. 국내문헌 검색에서 사용한 주제는 위식도역류질환, 미란성 식도염, 비미란성 역류질환, 바렛식도, 치료 등이었다.

3) 증거 수준 및 권고등급

최종 선정된 문헌의 증거 수준(levels of evidence)과 권고 등급(grades of recommendation)을 평가하기 위해 2008년 미국 흉부학회에서 발표한 항혈전제의 임상 진료 가이드라인 논문에서 사용한 권고 등급의 판정 기준을 이용하였다.¹⁰ 증거 수준은 A, B, C의 3등급으로 분류하였다. 무작위 통제연구이거나 상대위험도(relative risk, RR)가 5를 초과하거나 0.2 미만으로 치료 효과가 매우 크다고 판단되는 관찰연구를 높은 증거 수준 (A), 무작위 통제연구이지만 결과나 연구방법 등에서 제한점을 가진 경우 혹은 RR이 높은 증거 수준의 기준보다는 낮지만 치료 효과가 크다고 판단되는 관찰연구를 중등도 증거 수준 (B), 중대한 제한점이 있는 무작위 통제연구이거나 일반적인 관찰 연구는 낮은 증거 수준(C)으로 분류하였다. 또한 문헌이 부족하여 전문가 의견을 반영한 경우에는 낮은 증거 수준으로 분류하였다.

권고 등급은 1, 2의 2등급으로 분류하였다. 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크고, 대부분 효과가 있을 경우에는 강한 권고로 판정하였다. 좋은 효과가 나쁜 효과보다 약간 더 클 가능성이 있고, 일부에서만 효과적일 경우는 약한 권고로 판정하였다. 강한 권고 수준을 보이는 경우 문헌 증거 수준에 따라 권고 등급을 1A, 1B, 1C로 분류하였으며, 약한 권고 수

준을 보이는 경우에도 문헌 증거 수준에 따라 권고 등급을 2A, 2B, 2C로 분류하였다.

2. 본문

1) 비약물치료

생활습관 개선은 일부 환자에서 위식도역류 증상 조절에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(38%), 대체로 동의함(62%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

위식도역류질환에서 흡연, 음주, 지방식을 피하고 체중을 줄이는 등 생활습관 개선의 치료효과에 대한 임상 자료는 부족하다. 경험적으로 특정한 식이나 생활습관의 조절은 일부 환자에서 도움이 된다.¹¹ 예를 들어 과체중인 환자는 체중을 줄이고, 밤에 가슴쓰림이 심하면 야식을 피하고 상체를 높인다. 특정 환자에서 어떤 식품이 증상을 악화시킨다면 그 식품을 피한다.³ 생활습관개선의 주된 역할은 치료 후 증상이 소실된 환자에서 증상 재발의 방지에 있을 것이다.¹²

생활습관 개선과 관련하여 최근 비만에 대한 연구가 활발하다. 체질량지수의 증가, 특히 복부비만의 증가와 역류증상의 빈도는 용량 의존 상관관계가 있었으며¹³ 이러한 관련성은 남녀 모두에서 관찰되었다.¹⁴ 기능검사에서 비정상적 산역류도 비만환자에서 흔하게 관찰되었다.¹⁵ 그러나 체중감소가 직접적으로 위식도역류질환의 증상을 개선시키는지 증거 수준으로 볼 때 불명확하다.³

2) 위산억제치료 약제

위산억제치료는 위식도역류질환의 치료에 효과적이다. 이중 프로톤펌프억제제가 위식도역류 증상을 호전시키고 식도염을 치유하는데 가장 효과적이다. (Grade 1A, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(83%), 대체로 동의함(13%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

위식도역류질환의 치료 목적은 증상을 개선하고 식도염을 치유하며 합병증을 예방하고 재발을 방지하는 것이다. 역류성 식도염의 중증도는 식도가 산에 노출되는 정도 및 노출되는 기간과 연관되어 있다. 약제에 의한 위산억제효과도 산역류증상의 개선율이나 식도염증의 치유율과 직접 관련되어 있다.

증상개선에 있어 프로톤펌프억제제는 히스타민수용체길항제보다 우월하다. 전형적인 산역류 증상을 가진 환자의 증상 소실에 대한 위약대비 상대위험도에서 프로톤펌프억제제가 0.37으로 히스타민수용체 길항제 0.77보다 우월한 약효를 보였다.¹⁶⁻¹⁸ 비미란성 역류질환 환자의 증상소실에 대한 상대위

험도에서도 프로톤펌프억제제가 0.73으로 히스타민수용체길항제 0.84보다 우월한 약효를 보였다.¹⁶⁻¹⁸

식도염의 객관적인 치유율에 있어서도 프로톤펌프억제제는 히스타민수용체길항제보다 우월하다. 7,635명의 위식도역류질환 환자가 포함된 43개 연구의 메타분석에서 2-12주 후 미란성 식도염의 치유율은 프로톤펌프억제제가 83.6%, 히스타민수용체길항제가 51.9%, 위약이 28.2%였다.¹⁹ 36,978명의 역류성 식도염환자가 포함된 134개의 임상연구를 종합한 분석에서 미란성 식도염 치유에 대한 위약대비 상대위험도는 프로톤펌프억제제가 0.22로 히스타민수용체길항제 0.74보다 우월한 약효를 보였다.¹⁶

3) 히스타민수용체길항제와 제산제

히스타민수용체길항제 또는 제산제는 위식도역류질환의 증상완화에 효과적이다. (Grade 1B, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(17%), 대체로 동의함(79%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

히스타민수용체길항제는 프로톤펌프억제제와 마찬가지로 증상을 호전시키고 식도염을 치유하는 데 위약보다 유의한 효과가 있다.¹⁷ 히스타민수용체길항제는 작용 시작시간이 빠르고 증상이 심하지 않은 환자에서 효과가 있다. 제산제는 가장 빠른 효과를 보이므로, 히스타민수용체길항제 또는 프로톤펌프억제제로 치료 중인 위식도역류질환 환자의 돌파증상(breakthrough symptom)을 빨리 호전시키는데 효과적이다.^{16,17}

4) 프로톤펌프억제제 초치료

프로톤펌프억제제 치료는 표준용량 하루 한 번으로 시작한다. (Grade 1B, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(70%), 대체로 동의함(26%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

프로톤펌프억제제 치료는 표준용량을 하루 한 번 아침 식전 15-30분 전에 복용하는 방법으로 시작한다. 본 임상진료지침에서 표준용량은 omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprazole 40 mg을 지칭한다. 표준용량보다 적은 용량은 위식도역류질환 환자의 급성증상 호전에 표준용량보다 덜 효과적이다.^{2,5}

5) 프로톤펌프억제제의 증량

하루 한 번 프로톤펌프억제제 표준용량 치료에 충분한 효과를 보이지 않은 환자에서 표준용량 하루 두 번의 프로톤펌프억제제 치료가 효과적이다. (Grade 1B, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(39%), 대체로 동의함(57%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

하루 한 번 표준용량의 프로톤펌프억제제에 부적절한 반응을 보인 환자에서 프로톤펌프억제제의 용량을 두배로 증량하여 아침, 저녁 식전에 투여하는 방식을 권유한다.^{2,3} 하루 두 번의 프로톤펌프억제제 치료에 반응이 없는 치료실패 예에서 객관적인 진단적 접근이 필요하다.^{2,3}

전형적인 증상을 가진 환자에서 두 배 용량의 프로톤펌프억제제의 치료가 표준용량에 비해서 갖는 치료적 이익은 중간 정도이다. NTT (number need to be treated)가 25 정도이며, 이는 두 배 용량의 프로톤펌프억제제가 표준용량보다 우월한 치료효과를 입증하기 위해서 25명의 환자가 필요함을 의미한다.¹⁶

6) 히스타민수용체길항제 병용치료

위식도역류질환의 증상이 프로톤펌프억제제로 조절되지 않는 일부 환자에서 히스타민수용체길항제 병용치료가 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(17%), 대체로 동의함(79%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

하루 두 번 프로톤펌프억제제 치료에도 불구하고 위산분비가 지속될 수 있는데, 특히 밤에 많이 일어나는 경우가 많다.²⁰ 야간 산분비를 억제하기 위하여 취침 전 히스타민수용체길항제를 추가 복용하는 방법에 대한 체계적 분석에서 위산도가 4.0 이하인 시간을 줄이고 위산도의 중간치를 올린다는 결과를 보여주었다.²¹ 이러한 결과는 취침 전 히스타민수용체길항제의 야간위산돌파(nocturnal gastric acid breakthrough) 억제가^{22,23} 프로톤펌프억제제 단독치료로 증상이 조절되지 않는 환자에게 도움이 될 수 있음을 시사한다. 다만 히스타민수용체길항제의 내성(tolerance)현상 때문에 장기간 사용하면 위산분비 억제효과는 떨어진다.²²

7) 미란성 식도염의 초기 치료

미란성 식도염의 초기 치료로 8주간 표준용량 프로톤펌프억제제가 상당히 효과적이다. (Grade 1A, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(61%), 대체로 동의함(39%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

미란성 식도염 환자에서 1일 1회 프로톤펌프억제제를 8주간 치료하면 평균 85-96%의 치유율을 보인다.²⁴⁻²⁶ 프로톤펌프억제제의 사용 기간에 따라 미란성 식도염의 치료율을 분석한 자료에서¹⁹ 1주에 평균 11.7%의 치료효과가 있었음을 고려할 때, 프로톤펌프억제제는 최소 8주간 사용할 필요가 있다

고 판단된다. 8주간 표준용량 프로톤펌프억제제의 치료효과를 식도염의 중증도에 따라 분류하면, 경미한 식도염에서 6.7-8.4%가 실패하고 심한 식도염에서 11.3-14.7%가 실패한다.²⁴⁻²⁶ 따라서 심한 식도염 환자에서 표준용량 프로톤펌프억제제 치료가 8주 이상 필요할 수 있다.

8) 비미란성 역류질환의 초기 치료

비미란성 역류질환의 초기 치료로 4주 이상 표준용량 프로톤펌프억제제 치료가 효과적이다. (Grade 1B, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(52%), 대체로 동의함(48%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

미란성 식도염은 물론 비미란성 역류질환 환자에서 프로톤펌프억제제의 역류증상 경감효과는 명확하다.²⁷ 비미란성 역류질환은 식도 점막 이상이 없으므로 대부분 연구에서 4주간 지속적 프로톤펌프억제제 치료 후 증상 완화 정도로 효과를 판정하고 있다.^{18,28-30} 따라서 비미란성 역류질환의 초기 치료로 최소 4주간 지속적 프로톤펌프억제제 치료가 필요하다고 생각한다.

프로톤펌프억제제에 대한 반응률이나 용량에 따른 효과가 있어서 비미란성 역류질환은 미란성 식도염과 다소 다른 양상을 보인다.³¹ 4주간 1일 1회 프로톤펌프억제제 치료에 의한 증상개선율은 비미란성 역류질환에서 36.7%, 미란성 식도염에서 55.5%로 비미란성 역류질환에서 효과가 낮다.¹⁸ 두 질환에서 프로톤펌프억제제의 효과가 다른 이유는 발병기전의 차이로 설명되고 있다. 즉 미란성 식도염의 증상이 역류된 산에 의한 조직 손상으로 유발된 반면, 비미란성 역류질환에서는 역류된 산에 대한 조직 저항성의 약화와 식도 과민성 등 보다 다양한 기전에 의하여 증상이 발생하기 때문이다.

9) 프로톤펌프억제제 유지요법

프로톤펌프억제제 초기 치료로 증상 혹은 내시경적 미란이 호전된 환자에서 재발방지를 위하여 장기간 지속적(long-term continuous) 프로톤펌프억제제 유지요법을 권장한다. (Grade 1A, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(74%), 대체로 동의함(22%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

약물치료로 호전된 위식도역류질환의 증상 혹은 내시경적 미란의 재발률은 매우 높다. 미란성 식도염 환자에서 산억제치료로 식도염을 치료한 후 식도염 재발을 방지하기 위하여 프로톤펌프억제제는 히스타민수용체길항제보다 우수하다.³²⁻³⁴ 재발 방지를 위하여 모든 프로톤펌프억제제의 유용성이 인정되고 있지만 용량의 선택에 따라 약제간 다소 차이가 가능하다.³⁵ 최근 프로톤펌프억제제의 장기 사용의 안전성에 대한 논

의가 많다.³⁶⁻³⁸

10) 필요시 투여법

일부 환자에서 프로토펙프억제제 필요시 투여법(on-demand therapy)은 장기간 유지요법으로 사용될 수 있다. (Grade 1A, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 높음)
 전문가 의견: 전적으로 동의함(61%), 대체로 동의함(39%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

프로토펙프억제제를 복용하는 환자가 스스로 자신의 증상에 따라 투약간격을 조절하는 필요시 투여법은 임상적으로 유용한 방법이다.²⁰ 이러한 투약법은 비미란성 역류질환 환자에서 특히 유용하다. 비미란성 역류질환을 대상으로 한 많은 연구에서 4-8주간 지속적 프로토펙프억제제 투여로 증상이 호전된 후 필요시 투여법을 실시하는 것은 위약에 비하여 장기적으로 위식도역류 증상을 조절하는데 우월하고³⁹⁻⁴² 비용-효과적이었다.^{43,44} 경증 또는 중등도의 위식도역류질환 환자에서 절반용량의 프로토펙프억제제를 필요시 투여법으로 투약하는 것도 가능하다.⁴⁵ 그러나 산역제치료를 호전된 미란성 식도염 환자를 대상으로 프로토펙프억제제를 매일 복용하는 방법과 필요시 투여법을 비교한 연구에서 전체적인 증상 완화율은 두 방법간 차이가 없었으나 필요시 투여법에서 가슴쓰림의 빈도 및 내시경적 역류성 식도염의 재발률이 높았다는 점은 고려되어야 한다.³³ 필요시 투여법의 제한점때문에 국내 의료 환경에서 미란성 식도염에 대한 유지요법으로 프로토펙프억제제 지속요법이 선호되고 있고, 비미란성 역류질환에 대한 유지요법으로 프로토펙프억제제 필요시 투여법이 선호되고 있다.⁴⁶

11) 위장관 운동촉진제

위장관 운동촉진제는 위산분비억제제와 병합치료를 위식도역류질환의 치료에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 낮음)
 전문가 의견: 전적으로 동의함(14%), 대체로 동의함(72%), 일부 동의함(14%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

위식도역류질환 발생 기전으로 위식도 운동의 비효율성(하부식도조임근압의 감소, 식도 산청소 지연, 위배출지연)도 관여하기 때문에³ 프로토펙프억제제와 위장관 운동촉진제 병용 치료가 효과적일 수 있다.^{47,48} 국내 연구에서 위식도역류질환 환자에게 itopride 150 mg과 300 mg을 투약하였을 때 가슴쓰림 등 증상의 감소가 있었으며 300 mg의 경우 병적 역류 및 경증 식도염의 증상 개선 효과를 보였다.⁴⁹ 미란성 식도염 환자를 대상으로 한 남아시아의 연구에서 프로토펙프억제제 단독과 mosapride 병합처방을 비교하였을 때 병합처방군의 증상 개선이 더 현저하였다.⁵⁰ 식도 미란의 치유율과 비미란성

역류질환의 증상 반응은 두 군간 차이가 없었다.⁵⁰ 비미란성 역류질환에서 위장관 운동촉진제와 위산분비억제제를 병합치료하였을 때 위장배출이 지연된 위마비 환자에서 효과적이었던 연구도 있다.⁵¹

12) 점막보호제

점막보호제는 일부 역류성 식도염 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 낮음)
 전문가 의견: 전적으로 동의함(4%), 대체로 동의함(40%), 일부 동의함(26%), 대체로 동의하지 않음(26%), 전적으로 동의하지 않음(4%).

미란성 식도염 환자에서 식도 점막의 조직 검사를 통하여 시토키인의 농도를 측정된 연구에서 대조군에 비하여 IL-8 등의 농도가 월등하게 높았으며 식도염의 정도와 관련성이 있었다.⁵² 쥐를 이용한 동물실험에서도 십이지장을 묶어 인공 식도염을 만들었을 때 대조군에 비하여 점막보호제를 사용한 군에서 식도 부종이나 궤양의 정도가 적었으며 현미경 소견에서도 염증이 약했고 염증성 시토키인의 발현도 적었다.⁵³ 따라서 점막보호제는 이론적으로 역류성 식도염 치료에 도움을 줄 수 있으나 사람을 대상으로 한 임상연구는 많지 않으며 대부분 프로토펙프억제제가 나오기 전의 연구였다는 제한점이 있다.⁵⁴⁻⁵⁶

13) 항역류수술

위식도역류질환의 재발 방지 요법으로 일부 환자에서 약물 치료 외에 항역류수술이 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 중등도)
 전문가 의견: 전적으로 동의함(0%), 대체로 동의함(83%), 일부 동의함(13%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

위식도역류질환은 장기간 약물치료를 요하는 경우가 많고, 일부 환자에서는 위산분비억제제 투여로 증상이 충분히 조절되지 않으므로 항역류수술이 시도되고 있다. 최근에는 복강경 항역류수술이 주로 사용되는데, 기존의 개복술과 비슷한 증상 개선 효과를 보인다.⁵⁷ 비정상적 위식도역류의 증거가 뚜렷하고 프로토펙프억제제 투여로 증상이 잘 조절되는 환자에서 장기간 약제복용을 피하기 위하여 수술을 시행한 경우 증상개선 효과는 우수하다.⁵⁸⁻⁶⁰ 그러나 비정상적 위식도역류가 없고 약물치료를 반응하지 않았던 환자에서는 항역류수술의 효과가 적다.^{60,61}

항역류수술과 관련된 사망위험도는 0-0.3% 정도로 보고되고 있으며^{59,62,63} 기타 합병증으로 삼킴곤란, 트림장애, 복부팽만, 포만감, 잦은 방귀 및 설사 등이 있을 수 있고 이로 인한 재수술이 필요한 경우도 있다.^{64,65} 수술이 단기 또는 중기적으로 증상개선 효과가 뛰어나다고 하더라도 수술에 따른 위험성도 있고 장기효과에 대한 보고도 부족하므로 각 환자에 대한

개별화된 치료전략이 필요하다.

14) 항우울제 및 항불안제

항우울제 및 항불안제의 병합은 난치성 위식도역류질환의 일부 환자에서 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 낮음)
전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(86%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

산분비억제제나 위장관 운동촉진제로 호전을 보이지 않는 환자에서 항우울제 및 항불안제는 내장통증을 조절한다는 의미에서 도움을 줄 수 있다.⁶⁶⁻⁶⁸ 특히 가슴쓰림이나 비심인성 흉통이 지속되는 환자에게 증상의 호전이 있을 수 있다.^{69,70}

15) 하부식도조임근 작용제

하부식도조임근 작용제는 일부 위식도역류질환의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 중등도)
전문가 의견: 전적으로 동의함(5%), 대체로 동의함(77%), 일부 동의함(9%), 대체로 동의하지 않음(9%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Baclofen 등 하부식도조임근 작용제는 일과성 하부식도조임근 이완을 억제하는 기전으로 위식도역류질환 치료에 사용할 수 있다.⁷¹⁻⁷⁵ 산분비억제제와 비교하였을 때 산역류뿐 아니라 비산역류에도 효과적으로 작용할 수 있다는 장점이 있다.⁷⁶ 따라서, 산분비억제제에 호전을 보이지 않는 환자에게 하부식도조임근 작용제의 병합요법을 시도할 수 있다.^{72,77}

16) 식도 외 증상

식도 외 증상을 가진 일부 위식도역류질환 환자에서 표준 용량 두 배의 프로톤펌프억제제가 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 등급: 약함, 증거 수준: 중등도)
전문가 의견: 전적으로 동의함(9%), 대체로 동의함(61%), 일부 동의함(13%), 대체로 동의하지 않음(17%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

식도 외 증상에 대하여 프로톤펌프억제제 치료를 결정하기 전 식도 외 증상을 유발할 만한 다른 질환을 배제하여야 한다.⁷⁸ 식도 외 증상이 위식도역류질환에 의한 것으로 판단되면 장기간 두 배 용량의 프로톤펌프억제제 치료가 도움을 준다. 전형적인 위식도역류질환 증상을 가진 환자에서 식도 외 증상이 동반될 경우에도 프로톤펌프억제제 치료를 우선적으로 고려하되,⁷⁹⁻⁸¹ 두 배 용량의 프로톤펌프억제제가 필요하다.^{79,82-84}

17) 바렛식도

위식도역류 증상을 동반한 바렛식도에서 프로톤펌프억제제의 장기치료가 증상의 조절에 효과적이다. (Grade 1B, 권고 등급: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(66%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

바렛식도의 진단을 위하여 식도점막 생검에서 배세포(goblet cell)를 포함한 특수 장상피화생(specialized intestinal metaplasia)의 증거가 필요한데, 최근 이에 대한 논란이 있다.^{5,85-87} 바렛식도로 진단된 환자의 관리에서 식도상피 이형성의 유무가 가장 중요하다. 바렛식도 환자가 위식도역류 증상을 가지고 있으면 증상 조절을 위하여 프로톤펌프억제제를 장기간 사용하는 것은 타당하다.⁸⁶ 바렛식도 환자에서 프로톤펌프억제제가 이형성 발생률을 낮춘다는 후향 연구가 있으나⁸⁸ 전향 연구는 부족하다.

요 약

- 1) 생활습관 개선은 일부 환자에서 위식도역류 증상 조절에 도움을 준다.
- 2) 위산억제치료는 위식도역류질환의 치료에 효과적이다. 이 중 프로톤펌프억제제가 위식도역류 증상을 호전시키고 식도염을 치유하는데 가장 효과적이다.
- 3) 히스타민수용체길항제 또는 계산제는 위식도역류질환의 증상완화에 효과적이다.
- 4) 프로톤펌프억제제 치료는 표준용량 하루 한 번으로 시작한다.
- 5) 하루 한 번 프로톤펌프억제제 표준용량 치료에 충분한 효과를 보이지 않은 환자에서 표준용량 하루 두 번의 프로톤펌프억제제 치료가 효과적이다.
- 6) 위식도역류질환의 증상이 프로톤펌프억제제로 조절되지 않는 일부 환자에서 히스타민수용체길항제 병용치료가 도움을 준다.
- 7) 미란성 식도염의 초기 치료로 8주간 표준용량 프로톤펌프억제제가 상당히 효과적이다.
- 8) 비미란성 역류질환의 초기 치료로 4주 이상 표준용량 프로톤펌프억제제 치료가 효과적이다.
- 9) 프로톤펌프억제제 초기 치료로 증상 혹은 내시경적 미란이 호전된 환자에서 재발방지를 위하여 장기간 지속적인 프로톤펌프억제제 유지요법을 권장한다.
- 10) 일부 환자에서 프로톤펌프억제제 필요시 투여법은 장기간 유지요법으로 사용될 수 있다.
- 11) 위장관 운동촉진제는 위산분비억제제와 병합치료로 위식도역류질환의 치료에 도움을 줄 수 있다.
- 12) 점막보호제는 일부 역류성 식도염 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다.
- 13) 위식도역류질환의 재발 방지 요법으로 일부 환자에서

약물치료 외에 항역류수술이 도움을 준다.

14) 항우울제 및 항불안제의 병합은 난치성 위식도역류질환의 일부 환자에서 도움을 줄 수 있다.

15) 하부식도조임근 작용제는 일부 위식도역류질환의 치료에 도움을 준다.

16) 식도 외 증상을 가진 일부 위식도역류질환 환자에서 표준용량 두 배의 프로톤펌프억제제가 도움을 준다.

17) 위식도역류 증상을 동반한 바렛식도에서 프로톤펌프억제제의 장기치료가 증상의 조절에 효과적이다.

REFERENCES

- 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.
- DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.
- Fock KM, Talley N, Hunt R, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:357-367.
- 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.
- Rhee PL. Evidence based guideline for diagnosis and treatment: diagnostic guideline for GERD. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2005;11:5-12.
- Bak YT. Evidence based guideline for diagnosis and treatment: therapeutic guideline for GERD. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2005;11:13-17.
- Cho YK, Kim GH, Kim JH, Jung HY, Lee JS, Kim NY. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:279-295.
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009;80:74-88.
- 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.
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-971.
- Dent J, Brun J, Fendrick M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(Suppl 2):S1-S16.
- Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340-2348.
- 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.
- El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007;56:749-755.
- 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.
- van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002095.
- 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.
- 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.
- Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-1312.
- 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.
- Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-632.
- 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.
- Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3071-3080.
- Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:227-231.
- Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. 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.
- Lee ES, Kim N, Lee SH, et al. Comparison of risk factors and clinical responses to proton pump inhibitors in patients with erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:154-164.
- 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.
29. Richter JE, Campbell DR, Kahrlas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1803-1809.
 30. 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.
 31. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) - An update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
 32. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, et al. Omeprazole v ranitidine for prevention of relapse in reflux esophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994;35:590-598.
 33. 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.
 34. Hallerbäck B, Unge P, Carling L, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. The Scandinavian Clinics for United Research Group. *Gastroenterology* 1994;107:1305-1311.
 35. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:739-746.
 36. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008;15:536-542.
 37. Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 2010;170:749-750.
 38. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
 39. 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 randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-914.
 40. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Hughes DA, Marchetti M, Colombo G. Cost minimization of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005;5:29-38.
 44. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis: comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20:267-277.
 45. Bour B, Staub JL, Chousterman M, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:805-812.
 46. 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.
 47. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982;24:360-400.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Isomoto H, Wang A, Mizuta Y, et al. Elevated levels of chemokines in esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:551-556.
 53. 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.
 54. Fass R, Hixson LJ, Ciccolo ML, Gordon P, Hunter G, Rappaport W. Contemporary medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 1997;55:205-212, 217-218.
 55. Tytgat GN. Clinical efficacy of sucralfate in reflux esophagitis. Comparison with cimetidine. *Am J Med* 1987;83:38-42.
 56. Song HJ, Shin CY, Oh TY, Min YS, Park ES, Sohn UD. Eupatilin with heme oxygenase-1-inducing ability protects cultured feline esophageal epithelial cells from cell damage caused by indomethacin. *Biol Pharm Bull* 2009;32:589-596.
 57. Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1548-1561.
 58. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. 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.

59. 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.
60. 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.
61. Zaninotto G, Attwood SE. Surgical management of refractory gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2010;97:139-140.
62. Rantanen TK, Salo JA, Sipponen JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery: analysis of 5,502 operations. *Br J Surg* 1999;86:1573-1577.
63. Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:935-945.
64. Dominitz JA, Dire CA, Billingsley KG, Todd-Stenberg JA. Complications and antireflux medication use after antireflux surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:299-305.
65. Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med* 2003;114:1-5.
66. 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.
67. 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.
68. Fass R. Proton pump inhibitor failure—what are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S33-S38.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Hirsch DP, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Is glutamate involved in transient lower esophageal sphincter relaxations? *Dig Dis Sci* 2002;47:661-666.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002;50:19-24.
78. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657-1661.
79. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-1097.
80. 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.
81. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, Ghersi S, Torresan F, Roda E. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2006;12:82-88.
82. 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.
83. 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.
84. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
85. Lee JH. Barrett's esophagus—with emphasis on endoscopic diagnosis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:185-198.
86. 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.
87. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut* 2006;55:442.
88. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877-1883.