

REVIEW ARTICLE

위식도역류질환과 연관된 중개연구 현황

정인두, 박무인¹

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과학교실, 고신대학교 의과대학 고신대학교복음병원 내과학교실¹

Current Status of Translational Research on Gastroesophageal Reflux Disease

In Du Jeong and Moo In Park¹

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Busan¹, Korea

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the incidence of some of its complications have risen strikingly over the last few decades. With the increase in our understanding of the pathophysiology of GERD along with the development of proton pump inhibitors, the diagnostic and therapeutic approaches to GERD have changed dramatically over the past decade. However, GERD still poses a problem to many clinicians since the spectrum of the disease has evolved to encompass more challenging presentations such as refractory GERD and extra-esophageal manifestations. The aim of this article is to provide a review of available current translational research on GERD. This review includes acid pocket, ambulatory pH monitoring, impedance pH monitoring, mucosa impedance, and high resolution manometry. This article discusses current translational research on GERD. (*Korean J Gastroenterol* 2016;68:127-131)

Key Words: Gastroesophageal reflux; Esophageal pH monitoring; Impedance

서 론

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 서구에서는 가장 흔한 위장관질환 중의 하나로, 국내를 비롯한 아시아 지역에서는 서구에 비해 유병률이 낮은 것으로 인식되어 왔다. 그러나 최근 다른 아시아 국가를 비롯한 국내에서도 GERD의 유병률이 많이 증가되어 이제는 임상에서 흔히 접할 수 있는 위장관질환이다.¹ 최근 GERD 병태생리의 이해와 진단 및 치료방법에 대한 많은 연구들을 통해 질환에 대한 이해도와 진단 및 치료에 많은 발전이 있어 왔다. 하지만 아직까지 여러 가지 해결해야 할 점이 여전히 존재하고 있다. 양성자펌프억제제는 현재 위식도역류질환 치료에 추가 되는 약물이지만 실제 임상에서는 표준 치료에도 호전되지 않고 증상이 지속되는 양성자펌프억제제 불응성을 흔히 경험하게 된

다. 약 10-40%의 위식도역류질환 환자들은 양성자펌프억제제 치료에 불응성 반응을 보인다. 이번 종설에서는 최근 발표된 GERD에 관한 중개연구 현황 중 향후 GERD의 진단 및 치료 등에 유용할 연구들을 소개하고 임상적 유용성에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 산주머니

GERD는 다인성(multifactorial) 질환으로, 이와 관련되는 병태생리로 밝혀진 것들로는 위식도역류 현상의 과도한 발생, 역류물에 대한 식도의 청소능 저하, 역류된 위액의 산성도 증가, 식도의 역류물에 대한 민감도 증가 등이 있다. 따라서, 이와 관련된 병태생리학적 요소들이 GERD 발생에 기본이 된다

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박무인, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-6719, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

고 알려져 있지만 아직까지 GERD의 병태생리를 완벽히 이해하지는 못하고 있는 실정이다. 최근 GERD의 병태생리 기전의 하나로 주목받고 있는 것이 산주머니이다. 일반적으로 GERD 환자들에게서 대부분의 역류는 식후에 발생하는데 이는 하부식도조임근(low esophageal sphincter, LES)의 일시적 이완(transient relaxation of LES)을 조장하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 하지만 식후에는 섭취된 음식물로 인해 위 내의 산이 중화되어 산도가 약해지는데 GERD 환자에서 관찰되는 식후 역류물의 산도가 위 내의 산도보다 낮아 이는 일종의 역설적 반응으로 인식되어 왔다. 이에 Fletcher 등²이 pH 카테터를 이용하여 위 내에 식후 음식물과 섞이지 않은 일부 위산이 음식물 상층 부위에 부유하여 식후에 위식도 접합부 약 2 cm 근처에 산도가 높은 구역을 형성한다는 것을 발견하였으며, 이 부위의 위산이 LES가 이완될 때 식도로 역류하는 저장고 역할을 한다는 것을 최초로 확인하여 식후 위 내의 산도보다 역류물의 산도가 더 낮은 이유를 설명하였다. 이후 Boeckxstaens와 Rohof³는 방사성동위원소를 이용하여 음식물 상층 부위의 산주머니를 육안으로 확인한 연구를 발표하였다. 이러한 산주머니는 정상인에서도 식후에 나타나지만, 건강인들과 비교하였을 때 GERD 환자들의 산주머니가 더 범위가 넓고 산주머니의 근위부 경계가 위식도접합부에 더 가깝다는 것이 여러 연구를 통해 보고되었다.^{4,6} 또한, GERD 발생 증가에는 열공허니아의 존재와 횡격막에 대한 산주머니의 상대적 위치가 중요하게 작용함이 밝혀졌다. 즉, 산주머니가 열공허니아 입구로 확장되어 있거나 횡격막 위로 위치하게 되면 산주머니는 역류물의 저장고가 되어 산 역류가 5배 이상 증가됨이 관찰되었다.^{3,4} 게다가 열공허니아의 크기가 큰 경우에는 열공양이 위산의 저장고 역할을 하게 되어 삼킴 또는 힘주기를 하는 동안 식도로 재역류가 일어날 수 있게 한다. 이는 식후 LES가 이완하거나 열공허니아가 있는 환자들에서 LES압이 낮을 때 위산 역류의 위험도가 증가하는 기전을 설명한다. 이렇게 산주머니가 GERD의 주요한 병태생리임이 밝혀진 뒤 산주머니를 겨냥한 치료에 대한 여러 연구가 있어 왔다. 즉 산주머니의 크기를 줄이거나, 산주머니의 산도를 올리거나, 아예 산주머니의 위치를 하방으로 이동시킴으로써 산 역류를 줄이는 약제에 대해 최근 여러 연구가 발표되었다. 그 중 Rohof 등⁷은 alginate-antacid인 Gaviscon Double Action (Gaviscon DA; Reckitt Benckiser, Slough, UK)이 위산과 반응하여 젤과 같은 방어층을 생성한 후, 산주머니를 둘러싸고 위식도 접합부에서부터 원위부로 산주머니의 위치를 하강시키는 것을 보여 주었다. Thomas 등⁸은 증상이 있는 위식도 역류질환 환자들에게 Gaviscon DA와 위약(placebo)을 투여한 후 상부위장관 증상에 대한 Gaviscon DA의 효과와 안정성을 평가한 연구를 발표하였다. 이 연구에서 치료 반응을 평

가하였을 때, Gaviscon DA 투여군이 위약 투여군에 비해 통계적으로 의미 있는 증상 호전 반응을 보였으며(총 치료 평가 점수[평균±표준 편차], 4.1 ± 2.44 vs. 1.9 ± 3.34 ; $p=0.0005$), 부작용의 발생 정도는 양 군 간에 차이가 없었다. 결론적으로 산주머니는 위식도역류질환의 주요한 원인 중 하나로, 위식도 역류질환 치료에 있어 산주머니는 새로운 치료 표적이 될 수 있을 것으로 기대된다.

2. 보행성 식도산도검사

위식도역류질환의 진단검사로 내시경은 높은 특이도에 비해 민감도가 30-50%로 낮고, 24시간 보행성 식도산도검사는 높은 민감도(79-96%)와 특이도(85-100%)를 보여주지만 환자에게 불편감을 주고 1차 의료기관에서 쉽게 이용하기 어려운 단점이 있다.⁹ 미국소화기학회의 위식도역류질환 진료지침에서는 보행성 식도산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 전형적 또는 비전형적 증상을 가진 식도 미란이 없는 환자에서 위식도역류를 진단하는 데 도움이 된다고 정리하고 있다.¹⁰ 특히 내시경적 또는 외과적 항역류 수술을 고려하는 식도 미란이 없는 환자에서 비정상 식도 산 노출을 진단하고 평가할 때 보행성 식도산도검사가 유용하다고 정리하였다. 이 외에 보행성 식도산도검사는 바렛식도 같은 위식도역류질환의 합병증을 가진 환자에서 양성자펌프억제제 치료의 적절성을 평가하는 데에 유용할 수 있다.¹¹ 유선 식도산도검사의 경우 pH 전극으로 인해 비강이나 인두부의 불편감으로 피검자의 식사나 운동과 같은 일상적인 생활에 제한이 있어 검사의 정확도가 떨어지고, 유선검사를 할 때 24시간 동안 검사를 시행하므로 증상이 나타나는 데 불충분할 수 있다. 반면 무선 식도산도검사(Bravo[®]; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)는 48시간의 장기간 기록이 가능하여 민감도가 높으나, 가격이 고가이다. 이러한 식도산도검사를 통하여 단순히 산 역류의 양만을 보는 것이 아니라 역류와 증상과의 상관 관계를 봄으로써 양성자펌프억제제 투여 시 치료효과 여부를 예측할 수 있는 장점이 있다. 현재는 비심인성 가슴통증과 마찬가지로 수개월 동안의 위산억제 치료에 반응이 없는 환자에서 식도산도검사를 추천하고 있다. 아시아태평양 합의도출에서는 진단검사로써 보행성 식도산도검사의 역할에 대한 결론을 내리지 못하였으며, 아시아 지역에서의 보행성 식도산도검사를 이용한 연구는 아직 부족한 실정이다.¹² 최근 식도 외 증상 중 비심인성 흉통을 보인 환자에서 48시간 보행성 식도산도검사를 시행하여 양성자펌프억제제 투여 시 치료 반응을 예측할 수 있는 지표로 병적 산 노출 및 증상지수가 유용할 수 있음을 보인 연구가 있었다.¹³ Sung 등¹⁴은 목 이물감을 주소로 보이는 환자군에서 양성자펌프억제제 치료 반응을 예측할 수 있는 지표로 보행성 식도산도검사를 통한 증상지수 및 증

상 관련 확률 지표가 유용한지에 대한 연구를 발표하였다. 이 연구에서는 목 이물감을 주소로 하는 총 27명의 환자를 대상으로 내시경검사 및 48시간 보행성 식도산도검사를 시행하고 양성자펌프억제제를 4주간 투여한 후 반응군과 비반응군 사이의 보행성 식도산도검사를 통한 증상지수 및 증상 관련 확률 지표가를 비교한 결과 반응군(10/12, 83.3%)과 비반응군(4/15, 26.7%; $p < 0.01$ by Fisher's exact test)에서 유의한 차이를 보여주고 있어 목 이물감 등 식도 외 증상을 보인 환자에서 보행성 식도산도검사가 양성자펌프억제제 투여 시 치료 반응을 예측할 수 있는 지표일 가능성을 시사하고 있다. 하지만 이를 뒷받침하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하며, 아직까지는 경험적인 양성자펌프억제제 치료가 장기간의 치료를 필요로 한다고 해도 오히려 비용효과적인 진단검사일 수 있음을 고려해야 하겠다.

3. 임피던스 산도검사 및 고해상도 식도내압검사

실제 임상에서 약 10-40%의 위식도역류질환 환자들은 양성자펌프억제제 치료에 불응성 반응을 보인다. 임피던스 산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는 데 유용함을 보여주고 있다. 일반적으로 정상적인 내시경 소견과 식도산도검사 결과를 보이는 군에서 위식도역류 증상이 지속된다면 다른 원인을 고려해 보아야 한다. 양성자펌프억제제 치료에 반응이 없을 때, 산 역류가 있지만 양성자펌프억제제가 불충분한 경우와 비산 역류로 인한 경우로 나누어 볼 수 있다. 또한 환자의 증상이 역류와는 상관이 없는 기능성 가슴쓰림증일 경우도 생각해 보아야 한다.¹⁵ 최근 들어 약산 역류와 비전형적인 위식도역류질환 증상과의 연관성이 밝혀졌으며,¹⁶ 약산과 더불어 담즙에 대한 식도 노출도 식도 점막의 항산성을 방해하면서¹⁷ 증상을 일으킬 수 있는 것으로 알려졌다.¹⁸ 임피던스 산도검사는 이러한 약산 또는 비산 역류를 진단할 수 있으므로 산도검사보다 진단율이 높다.^{19,20} 임피던스 산도검사는 기능성 가슴쓰림증으로 진단되는 경우를 줄여 비미란성 역류질환의 진단율을 높인다.¹⁹ 또한 내시경, 식도산도검사, 양성자펌프억제제 검사에서 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. 경피증 식도의 경우처럼 식도운동이 심하게 저하된 경우에는 표준 용량의 양성자펌프억제제 하루 한 번 투여로는 위산 역류가 잘 조절되지 않는 경우가 흔하며, 따라서 양성자펌프억제제에 증상의 호전이 없는 환자에서 삼킴곤란 증상이 동반되어 있으면 식도내압검사를 실시해서 이

완불능증(achalasia) 등 식도운동성 질환 여부를 확인해보는 것이 권장된다. 아직까지는 식도내압검사는 일반적으로 위식도역류질환 환자에서 식도산도검사 전 하부식도조임근의 위치를 확인하고 식도 기능을 평가하며 다른 식도운동 질환을 감별하는 데 주로 사용된다. 현재까지는 양성자펌프억제제 불응성 환자에서의 식도내압검사에 대한 연구는 드물다. Shi 등²¹은 임피던스 산도검사 및 고해상도 식도내압검사를 통해 비미란성 위식도역류질환 환자에서 양성자펌프억제제에 대한 불응성 예측인자를 알아보고자 하였다. 이 연구에서는 117예의 비미란성 역류성 식도염 환자를 대상으로 양성자펌프억제제 투여 전에 증상 관련 설문지(gastroesophageal reflux disease questionnaire, GerdQ)를 작성하게 하고, 고해상도 식도내압검사 및 24시간 식도산도검사를 시행하였다. Esomeprazole을 1회에 20 mg씩 하루 2회 복용하여 4주간 투여 후 마지막 주에도 하루 이상 증상이 지속되는 경우를 양성자펌프억제제 불응성으로 정의하였으며, 결과적으로 낮은 체질량지수, 동반된 기능성 소화불량증이 양성자펌프억제제 불응성과 관련성을 보였다. 그 외에도 양성자펌프억제제 치료에 불응성을 보인 환자에서 type I esophagogastric junction (EGJ) morphology, increased EGJ augmentation, negative symptom index (SI)의 빈도가 높았으며, 다변량 분석에서 동반된 기능성 소화불량증, increased EGJ augmentation 및 negative SI가 양성자펌프억제제 치료 불응성에 독립된 위험인자임을 보였다. 이 연구에서 저자들은 비미란성 위식도역류질환 환자에서 고해상도 식도내압검사 및 임피던스 산도검사를 통해 양성자펌프억제제 불응성의 위험인자를 예측하고자 고해상도 식도내압검사 및 임피던스 산도검사를 시행하였지만 아직까지는 비미란성 역류성식도질환에서 약물 치료 전 이러한 검사들을 일률적으로 시행하는 것은 무리가 있을 것으로 여겨진다. 실제 임상에서 비미란성 위식도역류질환 환자에게 양성자펌프억제제를 투여한 후 충분한 효과를 보이지 않으면 우선 약제 복용이 적절히 이루어지고 있는지를 먼저 확인해야 하며, 적절하게 투여되었다면 임피던스 산도검사를 통해 약산 역류, 비산 역류 등에 의한 것인지를 감별하고, 삼킴곤란 등의 식도 운동성 질환이 의심된다면 식도내압검사를 시행하여 식도이완불능증 등을 감별해 나가는 것이 올바른 접근법일 것이다.

4. 점막 임피던스 검사

Ates 등²²은 위식도역류질환에서 만성적인 역류의 표지자로 식도점막의 임피던스를 측정하는 간편한 검사 기구를 개발해 위식도역류질환과 비역류성질환에서의 점막 임피던스의 차이를 평가한 연구를 발표하였다. 내시경검사 중 점막 임피던스 카테터를 생검구를 통해 삽입하고 카테터 말단에 2 mm 간격으로 설치된 두 곳의 감지기를 점막에 접촉시켜 점막 임

퍼턴스를 측정하였다. 이 연구에서는 61예의 미란성 식도염 환자, 81예의 pH 이상 소견만 보이는 비미란성 식도염 환자, 93예의 비역류성질환 환자, 18예의 식도이완불능증 환자, 15예의 호산구성 식도염 환자를 대상으로 다섯 군 각각에서 식도염 부위와 위식도경계부 상방 2 cm, 5 cm, 10 cm 부위에서 점막 임피던스를 측정하였다. 아울러 양성자펌프억제제 투여 전후 점막 임피던스를 측정하여 식도산도검사와 비교하였다. 결과적으로 점막 임피던스는 비역류성질환군 및 식도이완불능증군에 비해 위식도역류질환 및 호산구성 식도염 환자군에서 유의하게 낮은 값을 보였다. 또한 위식도역류질환에서의 점막 임피던스 양상은 호산구성 식도염군 및 비역류성질환군에서 보이는 양상과는 다른 양상을 보였다. 위식도역류질환에서의 점막 임피던스 양상은 위식도경계부 근처에서 낮은 임피던스 값을 보이며 식도 근위부로 갈수록 임피던스 값이 증가하는 양상을 보였다. 이러한 양상은 양성자펌프억제제 투여 후에는 정상화됨을 관찰할 수 있었다. 이 연구 결과 점막 임피던스 검사는 위식도역류질환을 진단하는 데 있어서 64%의 특이도 및 40%의 양성 예측도를 보이는 산도검사에 비해 95%의 특이도, 96%의 양성 예측도를 나타냈다. 즉 점막 임피던스 측정이 기존의 산도검사에 비해 위식도역류질환을 진단하는 데 있어서 유의하게 높은 특이도 및 양성 예측도를 보여, 향후 위식도역류질환의 진단에 도움이 될 수 있는 검사 방법임을 보여주었다. 이 연구의 제한점이자 중요한 의문점은 점막 임피던스를 변화시킬 수 있는 원인이 역류성 원인 이외에도 다양하다는 것이다. 기존의 식도 내강을 통한 임피던스 산도검사는 식도 내강 내 내용물의 임피던스를 측정하여 내용물의 성상을 파악하는 데 도움을 준다. 하지만 점막 임피던스는 점막의 구조적인 변화로 야기된 점막 자체의 변화를 측정하는 검사이다.²³ 따라서 점막의 구조적 변화를 야기할 수 있는 약제, 바이러스 등의 비역류성 요인도 점막 임피던스의 변화를 야기할 수 있을 것이다. 흥미로운 것은 이 연구에서 식도이완불능증의 높은 점막 임피던스를 보여 주었는데, 실제 식도이완불능증 환자에서는 식도 자체의 운동성 저하로 식도 점막이 만성적인 염증 상태를 보이는 것이 일반적이다.^{24,25} 또 다른 중요한 의문점은 과연 점막 임피던스 검사가 기존의 식도산도검사 및 임피던스 산도검사를 대체할 수 있을 지 여부이다. 점막 임피던스 검사가 비록 간편하고 안전한 검사이나 위식도역류질환 환자에서 역류의 정도, 유형 등을 파악할 수 없는 단점이 있다. 즉 역류성 물질이 산성인지 비산성인지, 또한 이러한 역류가 주로 낮에 일어나는지 야간에 발생하는지에 대한 정보를 얻을 수가 없다는 것이다.^{26,27} 실제 임상에서는 이러한 차이가 환자를 관리하는 데 중요한 요인이 된다.^{28,29} 기존의 임피던스 산도검사의 주요한 역할은 양성자펌프억제제 투여에도 반응이 없는 환자들에서 비산 역류인지, 약산 역류

인지, 또는 기능성 가슴쓰림인지를 구별하는 것이나,³⁰ 점막 임피던스 측정으로서는 이를 구별할 수 없다는 것이다. 위식도역류질환에서 점막 임피던스의 정확한 임상적 의의를 결정하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것이다. 하지만 점막 임피던스 검사는 양성자펌프억제제 투여에 반응하지 않는 위식도역류질환 환자에서 별다른 준비 없이 간편하게 위내시경 검사를 시행하면서 바로 시행할 수 있으며, 위식도역류질환과 기능성 속쓰림 환자를 감별할 수 있는 흥미로운 검사 방법으로 여겨진다.

결론

이번 중설에서는 최근의 GERD와 관련된 몇 가지 중개연구들에 대해 살펴보았다. 서두에서도 언급하였지만 실제 임상에서 약 10-40%의 위식도역류질환 환자들은 적절한 양성자펌프억제제 치료에도 불응성 반응을 보인다. 일반적으로 비미란성 위식도역류질환인 경우 미란성 위식도역류질환보다 양성자펌프억제제 치료에 불응성이 높으며, 최근에 발표된 국내 논문을 보더라도 비미란성 위식도역류질환을 가진 환자의 28.5%에서 양성자펌프억제제 표준 용량 4주 투여에 대해 반응이 없었다고 보고하고 있다. 본론에서 기술한 여러 중개연구들에서도 양성자펌프억제제 치료에의 불응성을 미리 예측할 수 있는 여러 예측인자를 찾고자 하였다. 양성자펌프억제제 치료 후 치료 효과가 충분치 않을 경우, 환자의 약물 복용 순응도, 투여 약제의 용량 및 투여 시간, 비산 역류 등의 요인을 우선적으로 고려하고 확인해야 한다. 실제 임상에서 비란성 위식도역류질환 환자에게 양성자펌프억제제를 투여한 후 충분한 효과를 보이지 않으면 우선 약제 복용이 적절히 이루어지고 있는지 확인하고, 적절하게 투여되었다면 임피던스 산도검사를 통해 약산 역류, 비산 역류 등에 의한 것인지를 감별하고, 삼킴곤란 등의 식도 운동성 질환이 의심된다면 식도내압검사를 시행하여 이완불능증 등을 감별해 나가는 것이 올바른 접근법일 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Min BH, Huh KC, Jung HK, et al; Functional Dyspepsia Study Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. *Dig Dis Sci* 2014;59:2721-2729.
2. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-783.
3. Boeckstaens GE, Rohof WO. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:

- 15-25.
4. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441-451.
5. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, Ballantyne SA, Alcorn DJ, McColl KE. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut* 2008;57:292-297.
6. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boeckstaens GE. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012;61:1670-1677.
7. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1585-1591.
8. Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action): a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:595-602.
9. 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.
10. 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.
11. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-685.
12. 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.
13. Karamanolis G, Triantafyllou K, Psatha P, et al. Bravo 48-hour wireless pH monitoring in patients with non-cardiac chest pain. Objective gastroesophageal reflux disease parameters predict the responses to proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:169-173.
14. Sung HJ, Chung WC, Roh JW, et al. Prediction of the response to proton pump inhibitor treatment using wireless ambulatory pH monitoring in patients with globus sense. *Korean J Gastroenterol* 2015;65:85-89.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Shi Y, Tan N, Zhang N, et al. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: a study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:674-679.
22. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015;148:334-343.
23. Farré R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-892.
24. Lehman MB, Clark SB, Ormsby AH, Rice TW, Richter JE, Goldblum JR. Squamous mucosal alterations in esophagectomy specimens from patients with end-stage achalasia. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1413-1418.
25. Kjellin AP, Ost AE, Pope CE 2nd. Histology of esophageal mucosa from patients with achalasia. *Dis Esophagus* 2005;18:257-261.
26. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58:295-309.
27. Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2013;26:27-36.
28. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:57-70.
29. Wilder-Smith C, Röhss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1249-1256.
30. 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.