

REVIEW ARTICLE

위식도역류질환의 진단검사에 대한 고찰

정인두

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 소화기내과

A Review of Diagnosis of GERD

In Du Jeong

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, 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 accumulation in our understanding on the pathophysiology of GERD along with the development of proton pump inhibitors, the diagnostic and therapeutic approaches to the GERD have changed dramatically over the past decade. However, The 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 extraesophageal manifestations. The aim of this article was to provide a review of available current diagnostic tests of the GERD, includes proton pump inhibitor test, ambulatory pH monitoring, impedance pH monitoring, mucosa impedance, and high resolution manometry. This review discusses different modalities for the work up of GERD. (Korean J Gastroenterol 2017;69:96-101)

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Proton pump inhibitor test; Esophageal pH monitoring; Impedance pH monitoring; Mucosa impedance

서 론

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 서구에서는 가장 흔한 위장관 질환 중의 하나이다.¹ 한국을 비롯한 아시아 지역에서는 서구에 비해 유병률이 낮은 것으로 인식되어 왔다. 그러나 최근 다른 아시아 국가를 비롯한 국내에서도 위식도역류질환의 유병률이 많이 증가되어 이제는 임상에서 흔히 접할 수 있는 위장관 질환이다.² 위식도역류질환의 병태생리에 대한 이해와 진단 및 치료방법에 있어 지속적인 많은 연구들로 인해 질환에 대한 이해도와 진단 및 치료에 많은 발전이 있어 왔다. 현재 위식도역류질환의 진단방법으로 여러 검사들이 이용되고 있으나³ 아직까지 확실한 방법은 없는 실정이다. 몬트리올 합의안에서는⁴ 가슴 쓰림이나 신물이 올라오는 전형적인 증상을 보이는 경우 위식도역류질환으로

진단할 수 있다고 하였으나 이러한 전형적인 증상이 위식도역류질환으로 인할 가능성은 30-60%로 그리 높지 않다.⁵ 이번 총설에서는 위식도역류질환의 다양한 진단검사 방법들의 임상적 유용성, 한계점 등에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 양성자펌프억제제 검사(proton pump inhibitor test, PPI test)

임상에서 병력 등에 의해 위식도역류질환이 의심되면 양성자펌프억제제를 투여하여 치료 반응을 보는 것이 위식도역류질환의 진단에서 일반적으로 시행되는 방법이다. 하지만 아직까지 이러한 양성자펌프억제제 투여 검사의 유용성에 대해 명확한 결론이 없는 실정이다.⁶ 양성자펌프억제제 검사 방법으

© 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 © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정인두, 44033, 울산시 동구 방어진순환도로 877, 울산대학교병원 소화기내과

Correspondence to: In Du Jeong, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea. Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: jidmd@uuh.ulsan.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

로 투여 용량, 투여 기간, 양성 소견에 대한 정의 등에 아직까지 표준화된 지침은 없다. 일반적으로 위식도역류질환을 시사하는 가슴 쓰림이나 신물이 올라오는 전형적인 증상을 가진 환자에서 일반 용량 또는 고용량의 양성자펌프억제제를 1주에서 4주 정도 투여 후 50-75%의 증상 호전을 보일 경우 양성자펌프억제제 검사 양성 소견으로 간주하고 위식도역류질환으로 진단한다. 이러한 양성자펌프억제제 검사는 비침습적이며 치료효과 예측이 가능하고 비용 효과적이며, 진단 민감도가 높지만 낮은 특이도가 문제가 된다.⁶ 서구와 아시아 연구를 종합해 볼 때 전형적인 증상과 비심인성 가슴통증에서는 양성자펌프억제제 검사가 임상적으로 유용한 진단적 가치를 보여 주지만, 식도의 증상에서는 높지 않은 것으로 보여진다.⁷

15개 연구의 메타분석 결과, 전형적인 증상을 가진 환자에서 24시간 식도산도검사를 표준진단검사로 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.⁶ 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.⁸ 양성자펌프억제제 검사는 24 hr pH monitoring검사와 비교시 민감도 및 특이도가 낮으며 내시경 검사와 비교시 높은 민감도 및 낮은 특이도를 보인다. 양성자펌프억제제 검사에 대한 여러 연구들을 종합하면 양성자펌프억제제 검사의 민감도는 27-89%, 특이도는 35-73%이다.⁷ 식도와 증상 증후군에서 양성자펌프억제제 치료효과는 일관성 있는 결과를 보이지 않았다.^{9,10} 소수의 무작위 대조군 연구를 보면 위식도역류질환의 전형적 증상이 동반된 만성 후두염¹¹과 천식¹² 환자에서 양성자펌프억제제 치료는 호전이 있는 것으로 나타났지만, 다른 연구들에서는 증상의 호전에서 효과적이지 못하였다.¹³⁻¹⁶ 메타분석에서는 만성 기침과 후두염에서 약간의 효과가 있지만 통계적으로 유의한 차이가 없었다.¹⁶⁻¹⁸

대부분의 연구들에서는 하루 2회의 표준용량 양성자펌프억제제를 3-4개월 동안 투약하였다.^{19,20} 근거수준이 명확하지 않음에도 불구하고 이런 치료 형태를 취하게 된 것은 산도검사를 통하여 하루 2회의 양성자펌프억제제를 투여할 경우 위식도역류질환군의 93%, 식도와 증상군의 99%에서 식도 산도출이 정상화된다는 연구에 기인한다.²¹ 식도와 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 2회의 양성자펌프억제제를 투여하는 것이 효과적인 치료 전략이 될 수 있다.²² 다만, 전형적인 증상이 없는 경우 근거가 부족하므로 효과적이지 않을 가능성이 많다.

양성자펌프억제제 검사가 정확도를 가지려면 역류증상의 정의가 명확해야 하고, 위식도역류질환의 유병률이 높은 반면, 비슷한 다른 질환의 유병률은 낮아야 한다. 우리나라 환자는 비전형적인 증상의 동반율이 높고 비미란성역류질환의 빈도가 높아 양성자펌프억제제에 대한 치료반응이 낮을 수 있다는 점과 위암의 유병률이 높다는 점도 고려할 필요가 있다. 아시아·태평양 합의에서는 양성자펌프억제제 검사를 일차 진단검사로 추천하고 있으나, 지역적 특징, 위암과 소화성 궤양의 유병률에 따라 탄력적으로 적용할 것을 권고하였다.²³ 2012년 대한소화기기능성질환·운동학회에서 위식도역류질환 임상진료지침을 발표하였는데 이에 따르면 '우리나라에서 전형적 증상을 가진 환자에서 양성자펌프억제제 검사를 위식도역류질환의 진단에 사용할 수 있으나 기질적 질환에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다'라고 애매하게 언급하고 있는 실정이다.²⁴

2. 상부위장관내시경검사

상부위장관내시경검사에서 위식도 역류에 의한 식도점막 손상 즉 미란성 식도염이나 동반된 합병증이 발견되면 위식도역류질환으로 직접 진단할 수 있으므로 특이도가 높은 검사이다. 하지만, 전형적인 가슴쓰림 및 산역류 증상을 가진 환자의 약 1/3에서도 정상적인 내시경 소견을 보일수 있고 미란성 식도염이 없다고 위식도역류질환을 배제할 수 없어 약 30-50% 정도의 낮은 민감도를 보인다.

미국소화기학회에서는 경고증상이 있거나 위식도역류질환의 합병증 또는 장기간의 역류증상으로 바렛식도가 있을 가능성이 의심되는 경우에는 내시경을 권고하고 있다.²⁵ 반면 아시아·태평양 합의도출에서는 지역적인 헬리코박터 감염률과 소화성궤양, 위암의 유병률을 참고하여 일차 진단검사로 양성자펌프억제제검사 또는 내시경검사, 헬리코박터검사를 시행할 것을 권고한 바 있다.²³ 2012년 대한소화기기능성질환·운동학회에서 위식도역류질환 임상진료지침에는 '내시경검사는 다른 기질적인 질환을 배제하기 위하여 혹은 식도 점막의 손상 및 합병증 진단을 위하여 권장된다'라고 언급하고 있다.²⁴ 우리나라는 위암의 호발국가이며 내시경의 접근성이 좋고, 속쓰림과 같은 증상에서도 미란성 식도염이 자주 관찰되므로 경고증상이 없더라도 위식도역류질환의 일차적인 진단검사로 내시경이 많이 사용되고 있으며, 경고 증상이 있다면 내시경검사를 반드시 시행하여야 한다.

3. 보행성 식도산도검사

24시간 보행성 식도산도검사는 특이도가 85-100% 정도로 내시경 검사와 유사하며, 민감도가 79-96%로 내시경 검사에 비해 월등히 높다. 하지만 검사가 환자의 불편감을 동반하고 1차 의료기관에서 쉽게 이용하기 어렵다는 단점이 있다.²⁶

미국소화기학회 위식도역류질환의 진료 지침에서는 보행성 식도산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 전형적 또는 비전형적 증상을 가진 식도 미란이 없는 환자에서 위식도역류를 진단하는데 도움이 된다고 정리하고 있다.²⁵ 특히 내시경적 또는 외과적 항역류 수술을 고려하는 식도 미란이 없는 환자에서 비정상 식도 산 노출을 진단하고 평가함에 있어 보행성 식도산도검사가 유용성이 있다고 정리하였다. 이외에 보행성 식도산도검사는 바렛식도 같은 위식도역류질환의 합병증을 가진 환자에서 양성자펌프억제제 치료의 적절성을 평가하는 데 유용할 수 있다.²⁷ 유선 식도산도검사의 경우 pH 전극으로 인해 비강이나 인두부의 불편감으로 피검자가 식사나 운동과 같은 일상적인 생활에 제한이 있어 검사의 정확도가 떨어지고, 유선 식도산도검사를 할 때 24시간 동안 검사를 시행하는데, 증상이 나타나는데 불충분할 수 있다. 반면 무선 식도 산도 검사는 카테터가 없다는 장점이 있고 일상 생활에 제한이 없어 48시간의 장기간 기록이 가능하며, 민감도가 높으나, 가격이 상대적으로 높다. 이러한 식도산도검사를 통하여 단순히 산 역류의 양만을 보는 것이 아니라 역류와 증상과의 상관 관계를 봄으로써 양성자펌프억제제 투여시 치료효과 여부를 예측할 수 있는 장점이 있다. 현재는 비심인성 가슴통증과 마찬가지로 수개월 동안의 위산억제 치료에 반응이 없는 환자에서 식도산도검사를 추천하고 있다.

아시아·태평양 합의도출에서는 진단검사로써 보행성 식도산도검사의 역할에 대한 결론을 내리지 못하였으며, 아시아지역에서의 보행성 식도산도검사를 이용한 연구는 아직 부족한 실정이다.²³

최근 식도의 증상 중 비심인성 흉통을 보인 환자에서 48시간 보행성 식도산도검사를 시행하여 양성자펌프억제제 투여시 치료 반응을 예측할 수 있는 지표로 병적 산 노출 및 증상 지수가 유용할 수 있음을 보인 연구가 있다.²⁸ 최근 Sung 등²⁹은 목이물감 등 식도의 증상을 보인 환자에서 보행성 식도산도검사가 양성자펌프억제제 투여시 치료 반응을 예측할 수 있는 지표의 가능성을 시사하고 있다. 하지만 이를 뒷받침하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 아직까지는 경험적인 양성자펌프억제제 치료가 장기간의 치료를 필요로 한다고 해도 오히려 비용효과적인 진단검사일 수 있음을 고려해야 하겠다.

4. 임피던스 산도검사 및 고해상도 식도내압검사

실제 임상에서 약 10-40%의 위식도역류질환 환자들은 양성자펌프억제제 치료에 불응성 반응을 보이는데 임피던스 산도검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는데 유용함을 보여주고 있다. 일반적으로 정상적인 내시경 소견과 식도산도검사 결과를 보이는 군에서 위식도 역류증상이 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 가슴쓰림증도 생각해 보아야 한다.³⁰ 최근 들어 약산 역류와 비전형적인 위식도역류질환 증상과의 연관성이 밝혀졌으며,³¹ 약산과 더불어 담즙에 대한 식도 노출도 식도 점막의 항상성을 방해하면서³² 증상을 일으킬 수 있는 것으로 알려졌다.³³

임피던스 산도검사는 약산 또는 비산역류를 진단할 수 있으므로 산도검사보다 진단율이 높다.^{34,35} 임피던스 산도검사는 기능성 가슴쓰림증으로 진단되는 경우를 줄임으로써 비미란성 역류질환의 진단율을 높인다.³⁴ 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.

식도내압검사는 일반적으로 위식도역류질환 환자에서 식도산도검사 전 하부식도조임근의 위치를 확인하고, 식도기능을 평가하며 다른 식도운동 질환을 감별하는데 주로 사용된다. 현재까진 양성자펌프억제제 불응성 환자에서의 식도내압 검사에 대한 연구는 드물며, 양성자펌프억제제에 증상의 호전이 없는 환자에서 삼킴곤란 증상이 동반되어 있으면 식도내압 검사를 실시해서 아칼라지아 등 식도운동성질환 여부를 확인해 보는 것이 권장된다.

Shi 등³⁶은 임피던스 산도검사 및 고해상도 식도내압검사를 통해 비미란성 위식도역류질환 환자에서 양성자펌프억제제에 대한 불응성 예측인자를 연구하여, 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 index의 빈도가 높은 것으로 알려졌지만 아직까진 이런 검사들이 비미란성 역류성 식도질환에서 약물 치료 전 일률적으로 시행하는 것은 무리가 있을 것으로 여겨진다.

실제 임상에서 비미란성 위식도역류질환 환자에서 양성자

펌프억제제 투여 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 것인지, 삼킴곤란 등의 식도운동성질환이 의심된다면 식도내압검사를 시행하여 식도이완불능증 등을 감별해 나가는 것이 올바른 접근법일 것이다.

5. 점막 임피던스 검사

Ates 등³⁷은 위식도역류질환에서 만성적인 역류의 표지자로 식도점막의 임피던스를 측정하는 간편한 검사 기구를 개발해 위식도역류질환과 비역류성질환에서의 점막 임피던스의 차이를 알아본 연구를 발표하였다. 점막 임피던스 카테터를 내시경검사 시행 중 생검구를 통해 삽입하여 카테터 말단에 위치한 2 mm 간격으로 설치된 두 곳의 감지기를 점막에 접촉시켜 점막 임피던스를 측정하였다. 이 연구 결과, 점막 임피던스 검사는 특이도 95%, 양성예측도 96%로 산도검사의 특이도 64%, 양성예측도 40%에 비하여 월등하여 위식도역류질환을 진단하는데 도움이 되는 검사임을 보였다. 결론적으로 점막 임피던스 측정은 기존의 산도검사에 비해 위식도역류질환을 진단하는데 있어서 유의하게 높은 특이도 및 양성예측도를 보여 향후 위식도역류질환을 진단하는데 도움이 될 수 있는 검사 방법임을 보여주었다.

점막 임피던스의 제한점은 점막 임피던스를 변화시킬 수 있는 원인이 역류성 원인 이외에도 다양하다는 것이다. 기존의 식도 내강을 통한 임피던스 산도검사는 식도 내강 내의 내용물의 임피던스를 측정하여 내용물의 성상을 파악하는데 도움을 준다. 하지만 점막 임피던스는 점막의 구조적인 변화로 야기된 점막 자체의 변화를 측정하는 검사이다.³⁸ 따라서 점막의 구조적 변화를 야기할 수 있는 약제, 바이러스 등의 비역류성 요인도 점막 임피던스의 변화를 야기할 수 있을 것이다. 흥미로운 것은 이 연구에서 식도이완불능증에서 높은 점막 임피던스를 보여 주었는데, 실제 식도이완불능증 환자에서는 식도 자체의 운동성 저하로 식도 점막의 만성적인 염증 상태를 보이는 것이 일반적이다.^{39,40} 또 다른 중요한 의문점은 과연 점막 임피던스 검사가 기존의 식도산도검사 및 임피던스 산도검사를 대체할 수 있을지 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.^{41,42} 실제 임상에서는 이러한 차이가 환자를 관리하는데 중요한 요인이 된다.^{43,44} 기존의 임피던스 산도검사의 주요한 역할은 양성자펌프억제제 투여에도 반응이 없는 환자들에서 비산 역류인지, 약산 역류인지 또는 기능성 가슴쓰

림인지를 구별하는 것이다.⁴⁵ 점막 임피던스 측정으로써는 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 간편하게 별다른 준비 없이 위내시경 검사를 시행하면서 바로 시행을 할 수 있으며 위식도역류질환과 기능성 속쓰림 환자를 감별할 수 있는 흥미로운 검사 방법으로 여겨진다.

결론

이번 종설에서는 최근의 위식도역류질환의 진단검사들에 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 높다. 실제 임상에서 비미란성 위식도역류질환 환자에서 양성자펌프억제제 투여 후 충분한 효과를 보이지 않으면 우선 약제 복용이 적절히 이루어지고 있는지, 적절하게 투여되었다면 임피던스 산도검사를 통해 약산 역류, 비산 역류 등에 의한 것인지, 삼킴곤란 등의 식도 운동성 질환이 의심된다면 식도내압검사를 시행하여 이완불능증 등을 감별해 나가는 것이 올바른 접근법일 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. 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.
2. Vela MF. Diagnostic work-up of GERD. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2014;24:655-666.
3. Min BH, Huh KC, Jung HK, et al. 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.
4. 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.
5. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-208.
6. 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;140:518-522.
7. 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.
8. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJ. Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1377-1384.
 9. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:385-392.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116: 254-260.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the genval workshop report. *Gut* 1998;44 Suppl 2:S1-S16.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Lee JH, Cho YK, Jeon SW, et al. Guidelines for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57:57-66.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology*

- 2015;148:334-343.
38. Farré R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-892.
 39. 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.
 40. Kjellin AP, Ost AE, Pope CE 2nd. Histology of esophageal mucosa from patients with achalasia. *Dis Esophagus* 2005;18:257-261.
 41. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58:295-309.
 42. Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2013;26:27-36.
 43. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:57-70.
 44. 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.
 45. 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.