

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

## 위식도 역류 질환의 최신 진단 진료지침: Lyon Consensus 소개

김태오, 정혜경

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

### A Review of Making the Modern Diagnosis of Gastrointestinal Reflux Disease: the Lyon Consensus

Tae-oh Kim and Hye-Kyung Jung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is diagnosed according to the medical history or in response to proton pump inhibitor therapy. However, the need for further testing is always appropriate. The decisive evidence for the current diagnosis of GERD is severe erosive esophagitis of Los Angeles grade C or D, long-segment Barrett's mucosa or peptic strictures seen on endoscopy or an acid exposure time >6% on ambulatory pH or pH impedance monitoring. If ambulatory reflux monitoring correlates between reflux and the symptoms, then the diagnosis and treatment are certain. If it is difficult to clearly diagnose this malady as seen upon endoscopy and pH/pH impedance monitoring, then this review recommends the biopsy findings, motor evaluation and novel impedance metrics. Novel impedance metrics include the baseline impedance and the post reflux swallow-induced peristaltic wave index. Therefore, making a future GERD diagnosis should focus on defining the patient's phenotype. The phenotype is determined by the level of reflux exposure, clearance efficacy, anatomy of the esophageal gastric junction, and the psychological state of the patient. The purpose of this review is to clarify the diagnostic guideline for GERD according to several test methods. (Korean J Gastroenterol 2019;74:321-325)

**Key Words:** Gastroesophageal reflux; Guideline; Diagnosis; Esophageal pH monitoring; Manometry

## 서론

위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 매우 흔한 질환으로 전 세계적으로 모든 연령대와 성별에서 유병률이 8-33%이며, 치료에 대한 비용은 미국에서 한 해에만 US \$100억 달러로 질병 부담이 큰 질환이다.<sup>1</sup> 대부분의 비용이 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 사용과 진단에 필요한 검사에서 발생한다.<sup>2</sup> 현재 대부분의 임상 상황에서 GERD는 식도 점막의 병변이나 환자의 증상으로 추정 진단하고 있는 것이 현실이다.<sup>3</sup> 식도 위 경계부와 식도 연동 운동의 결함으로 식도 점막에 과도한 위산 노출이 발생하

고, 이로 인하여 점막 손상이 발생한다.<sup>4</sup> 그러나 GERD는 역류 발생 횟수, 역류의 이동 범위, 산도, 식도 과민증, 인지 과다 각성을 포함하여 다수의 잠재적 요인을 갖는다. 이에 본고에서는 Lyon Consensus에서 제안한 다양한 검사의 적응증에 대하여 소개하고, 더 나아가 GERD의 임상 진단기준의 체계적인 정의에 대하여 소개하고자 한다.<sup>5</sup>

## 본론

### 1. GERD의 진단

현재 GERD는 증상을 기반으로 임상에서 경험적으로 진단

Received November 13, 2019. Revised December 6, 2019. Accepted December 11, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정혜경, 07804, 서울시 강서구 마곡동로2길 25, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Hye-Kyung Jung, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, 25 Magokdong-ro 2-gil, Gangseo-gu, Seoul 07804, Korea. Tel: +82-2-2650-2874, Fax: +82-2-2655-2874, E-mail: [junghk@ewha.ac.kr](mailto:junghk@ewha.ac.kr), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6653-5214>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

되고 치료되고 있다. GERD의 검사는 치료가 실패하거나 진단이 확실하지 않은 경우 및 합병증이 발생하였을 때 시행되고 있다. 그러나 GERD를 정의하는 기준은 각각의 검사마다 다르고, 초기 진단과 다른 경우가 종종 발생한다. 따라서, 각 검사의 특성을 이해하고 GERD의 임상 진단을 지지하거나 반박하는 증거를 확인하는 것이 중요하다. Lyon Consensus는 이런 관점에서 GERD 검사를 평가하였으며, 검사 결과를 진단이 충분한 경우, 초기 진단과 상반되는 경우, 추가적인 증거가 없는 경우의 세 가지로 분류하였다. 현재, 역류-증상 연관성 분석을 통하여 확인된 GERD에서 과량의 산 역류의 검출을 GERD 진단의 가장 필수 검사로 강조하고 있다. 하지만 식도의 산 노출과 증상과의 연관성이 약하기 때문에 이 지표만으로 GERD를 진단하는 것은 문제가 있다.<sup>6</sup> 식도 점막 임피던스, 내압 검사, 조직병리학 및 심리 측정법을 포함하는 검사의 확대는 이와 관련하여 도움이 될 수 있으며, 개별적인 치료 방법을 갖는 각각의 GERD의 표현형을 구분할 수 있게 한다. 각각의 검사는 증상의 발생, 질병의 병태생리학 및 정확한 치료를 위한 증거를 보여준다.

## 2. 병력과 설문지

일반적인 GERD 증상(속쓰림[heartburn]) 및 산 역류 증상(acid regurgitation)은 비특이적인 증상보다 치료에 반응할 가능성이 높기 때문에 정확한 병력 청취가 중요하다.<sup>4</sup> 그러나 pH-측정 또는 내시경으로 확인된 GERD와 비교할 때, 소화기 내과 전문의에 의한 병력 청취만으로도 70%의 민감도와 67%의 특이도를 보인다.<sup>7</sup> 마찬가지로, 역류 질환 설문지(reflux disease questionnaire) 및 위식도 역류 질환 설문지(GERD questionnaire)와 같은 검사도 비슷한 한계를 가지고 있어 진단을 위해서는 추가 검사의 보완이 필요할 것이다.<sup>8</sup>

## 3. 경험적 PPI 치료

앞서 언급하였듯이, 임상에서 PPI 치료에 대한 환자의 반응으로 GERD를 진단하는 것과 객관적 검사로 확인된 GERD가 일치하지 않는 경우가 많이 있다. 속쓰림 증상이 있는 GERD 환자에서 경험적 PPI 치료는 내시경과 pH 측정법의 조합에 대하여 71%의 민감도와 44%의 특이도를 보인다.<sup>8</sup> 비정형 증상(가슴통, 만성 기침, 후두염 등)에서는 PPI 반응률이 속쓰림 환자보다 훨씬 낮아 진단에 대한 접근 방식이 재고되어야 한다. 이렇게 낮은 특이성 및 높은 위약 반응에도 불구하고, 경험적 PPI 치료 접근법은 진단 검사보다 비용이 덜 들며, 사회적 암묵에 의하여 GERD 진단에 사용되고, 이는 PPI의 과다 사용으로 이어지고 있다.<sup>9</sup>

## 4. 위 내시경 검사와 조직 검사

환자의 증상이 경험적 PPI 요법에 반응하지 않는 경우 위 내시경은 GERD의 합병증을 평가하고 치료의 방향을 재정립하는 데 유용한 검사이다. Los Angeles 등급 C 또는 D의 고등급 식도염, 바렛식도, 소화성 궤양은 GERD에 대한 확실한 증거이다.<sup>10</sup> 그러나 치료받은 적이 없고 속쓰림 증상을 보이는 환자 중 30%에서 PPI를 이미 복용한 경우 10% 미만에서만 미란성 식도염이 발견된다.<sup>11</sup> Los Angeles 등급 B 식도염은 정확하게 진단되면 GERD의 치료를 시작하기 위한 충분한 증거가 되지만, 검사자마다 주관적인 진단의 차이로 항역류 수술(antireflux surgery) 등의 치료를 추천하기에는 증거가 부족하여 추가적인 pH 측정이 필요하다. 요약하면, 위 내시경 검사는 임상적으로 중요하고 GERD에 특이적일 수 있지만 GERD 진단에서 민감도가 낮다는 단점이 있다. Rome IV Consensus는 호산구 식도염을 배제하기 위하여 내시경 검사에서 식도 생검을 권장하고 있다.<sup>12</sup> 그러나 병리조직 소견은 연구된 그룹들 간에 차이가 있으며, GERD를 진단하는 데는 한계가 있다.

## 5. 보행성 역류 모니터링

보행성 역류 모니터링(ambulatory reflux monitoring)은 내시경이 정상인 환자, 비정형 증상 또는 항역류 수술을 고려하는 환자에서 GERD의 결정적인 증거를 제공한다.<sup>10</sup> 하지만 역류 모니터링은 과도한 산 노출 시간(acid exposure time) 또는 역류 에피소드(reflux episodes)가 GERD의 병태생리와 연관성이 있는지 확인하는 검사이므로, GERD를 확인하거나 배제할 수는 있지만 단독으로 진단에 사용할 수는 없다.

역류 모니터링의 또 다른 방법으로는 pH 전극과 임피던스 전극 모두에서 역류를 확인할 수 있는 pH-임피던스 모니터링이 있다. pH-임피던스는 산도와 상관없이 모든 역류(액체, 가스)를 감지하고 흐르는 방향을 확정할 수 있어서 최근에는 표준 검사로 제안되고 있다. 그러나 추가 이득은 제한적이고, 검사에는 제약이 많으며 해석이 힘든 것이 단점이다.<sup>10</sup>

역류 모니터링은 PPI 치료에도 지속적인 증상이나 비정형 증상이 있는 환자에서 'PPI를 투여하면서 검사하는 방법('on' PPI therapy)' 혹은 'PPI를 중단하면서 검사하는 방법('off' PPI therapy)'을 제안하고 있다. Lyon Consensus는 내시경 검사에서 식도염이 없고(또는 낮은 등급) 이전에 pH 검사를 시행하지 않은 환자에서 "off" PPI therapy'를 제안하고 있다.<sup>13</sup> 또한 항역류 수술을 시행하기 전에 검사를 시행하는 것도 권장하고 있다.<sup>10,12</sup> PPI 요법에서 대부분의 역류 에피소드는 약산성(pH 4-7)이기 때문에 평가를 위해서는 pH-임피던스 모니터링이 필요하다.

pH 모니터링 측정 항목 중 산 노출 시간이 가장 안정적인

결과를 보이며, 의료 및 수술 요법의 반응도 가장 잘 예측한다.<sup>14</sup> 그러나 산 노출 시간은 이상 정도에 비례하여 중요도가 올라가기 때문에 산 노출 시간이 6%는 되어야 임상적으로 의미가 있다고 제안하고 있다. pH-임피던스 모니터링의 또 다른 중요 결과 변수는 역류(산성, 약산성 또는 약알칼리성)의 노출 횟수이다. 역류 에피소드는 자동 분석으로 과대 평가될 수 있고 수동 검토가 필요할 수 있다는 것을 인지하고 있어야 하며, Lyon Consensus는 24시간당 80번 이상의 역류 에피소드가 비정상인 반면, 40회 이하의 경우는 생리적인 것이며 40회에서 80회 사이의 값은 의미가 불확실하다고 설명하고 있다.<sup>5</sup>

pH 모니터링과 결합된 pH-임피던스 모니터링은 속쓰림, 역류, 흉통, 기침, 트림과 같은 확실한 증상에서 역류 에피소드와의 시간적 연관성을 분석한다.<sup>15</sup> 증상 지수(symptom index, SI)는 역류 에피소드가 선행되는 이벤트의 백분율이며, 속쓰림에 대한 최적의 SI 임계 값은 50%이다.<sup>16</sup> SI의 단점은 역류 에피소드의 수가 기회 연관(chance association) 가능성이 있다는 데 있다. Symptom association probability (SAP) 및 binomial SI라고도 알려진 ghillebert probability estimate는 우연히 관찰된 연관성(p값)이 5% 미만이면 검사에 의미가 있다고 판단한다. SI는 '효과 크기'의 척도이고 SAP는 확률의 척도이다. SI와 SAP의 조합은 역류 에피소드와 증상 사이에 임상적 연관성이 있다는 확실한 증거가 된다.<sup>10</sup> 증상 연관 분석의 결과는 검사 중에 3가지 이상의 증상이 발생할 때 더욱 신뢰할 수 있다.<sup>10</sup>

GERD 표현형 내에서 2개의 임피던스 검출 파라미터인, post reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) 지수(index)와 기저 임피던스(baseline impedance)가 연구되었다.<sup>17</sup> 건강한 환자에서 역류 에피소드는 1차 연동 운동을 유발하여 타액으로 산성 식도 점막을 중화시킨다. 이것은 pH-임피던스 연구에서 PSPW 30초 이내에 임피던스가 감소하는 것으로 확인된다. 이 지표는 특히 기능성 속쓰림 환자와 GERD 환자를 구별할 수 있고, 이는 pH-임피던스 검사가 GERD 진단에 유용하다는 것을 보여준다.<sup>18</sup> 또한, PSPW 지수는 기능성 속쓰림 및 대조군에서 식도염과 병리적인 산 노출을 구별하는 데 탁월한 검사이다(민감도 99-100%, 특이도 92%).<sup>19</sup>

기저 임피던스는 식도 점막의 투과성을 반영한다. 동물모델 및 건강한 지원자 모두에서 미란 및 비미란성 역류 질환(nonerosive reflux disease, NERD)에서 더 낮은 값을 보인다.<sup>20</sup> 식도 점막 임피던스의 낮은 수치는 세포 간 공간의 변화, 단단한 위식도 경계(esophagogastric junction, EGJ) 및 역류 증상과 관련이 있다.<sup>21</sup> 기저 임피던스는 수면 중 pH-임피던스를 통하여 가장 잘 측정되며, 평균 1시간 동안 10분 간격, 3번의 평균을 야행성 기저선 임피던스(mean nocturnal baseline im-

pedance)라고 한다. 낮은 mean nocturnal baseline impedance (<2,292 ohms)는 항역류 치료(antireflux therapy)에 대한 반응을 예측하고,<sup>21</sup> PPI에 반응이 있는 속쓰림의 산 노출 시간보다 더 연관성이 높으며,<sup>19</sup> 이는 식도염의 치료 향상으로 연결된다.<sup>22</sup>

기저 임피던스는 식도 점막에서 직접 측정할 수도 있다. 처음에는 내시경으로 임피던스 센서가 있는 프로브를 사용하여 수행하였다. 현재는 식도 점막의 접촉률을 높이기 위하여 10 cm 풍선에 두 개의 방사형 센서를 사용하는 것으로 디자인이 개선되었다. 기저 점막 임피던스 값은 미란성 및 NERD를 구별하는 식도 점막의 염증과 관련이 있다. pH 모니터링과 비교하여 더 나은 특이성(95% vs. 64%) 및 양성 예측값(96% vs. 40%)을 보인다.<sup>23</sup> 아직 확정적인 값은 없지만 지속적인 연구를 통하면 GERD 치료에서 기저 점막 임피던스의 역할은 커질 것으로 예상하고 있다.

## 6. 고해상도 식도내압 검사(high resolution manometry, HRM)

HRM 측정에서 중요한 것은 pH 또는 pH-임피던스 카테터를 정확하게 배치하는 것이다. 또한, HRM은 연동 운동을 평가하고 항역류 수술 시행 전 또는 GERD 요법으로 증상이 개선되지 않는 환자에서 운동 장애를 감지하는 데 사용된다. 그럼에도 불구하고, GERD에서 식도 연동 운동에 대한 병태생리학적 분류는 최근에 연구가 시작되고 있다.

GERD의 가장 근본적인 문제는 EGJ의 기능 부전이다. 따라서, EGJ 기능의 정량화는 매력적인 바이오마커이다. 그러나 EGJ는 crural diaphragm과 하부식도 괄약근(lower esophageal sphincter)으로 구성된 복잡한 근육으로, 상황에 따라 상대적 지배력이 달라진다. 따라서, 현재 EGJ의 기능을 정량화하는 데 어려움이 있다. 단일 HRM 검사 결과는 EGJ 운동성을 적절히 반영하지 못한다. Lyon Consensus도 두 가지 메트릭을 채택할 것을 제안하였고(해부학적 지표와 수축력), 여러 조사 그룹에서 이를 연구하였으나,<sup>24</sup> 해부학적 지표와 수축력을 일반화하기에는 아직 추가 연구가 필요하다고 결론지었다.

식도 연동 운동은 distal contractile integral (DCI)에 의하여 확인할 수 있다. 450 mm Hg·cm·s의 DCI 값은 비효율적인 삼킴을 정의한다. 이 값이 비정상적 일 때 식도 연동 운동은 GERD에서 종종 약하다.<sup>25</sup> 연동 운동 장애는 NERD에서 미란성 식도염, 바렛식도에 이르기까지 다양하다.<sup>25</sup> 비효율적인 수축의 비율이 높고, 특히 누운 상태에서 비정상적인 산 노출 시간과 역류 가능성이 증가한다.<sup>26</sup> Chicago classification은 약한(DCI 100-450 mm Hg·cm·s) 또는 실패한(DCI <100 mm Hg·cm·s) 조합을 포함하여 DCI 450 mm Hg·cm·s 미만이 검사의 50% 이상인 경우 비효과적인 식도 운동(ineffective oesophageal motility)으로 정의한다.<sup>25</sup> 실패한 조합의 경우 유사한 비율의

약한 서열보다 비정상 산 노출 시간을 더 잘 예측한다.<sup>26</sup> 가장 큰 역류를 보이는 것은 수축성이 없는 경우이다.

## 7. Porto Consensus 이후 GERD의 최신 진단 진료지침

Lyon Consensus는 진단을 제시하는 것보다는 병리학적 GERD를 포함하는 연구 결과의 중요성을 계층화하여 접근법을 보완하려고 시도하고 있다(Table 1).<sup>5</sup> 또한, GERD의 최종 진단이 변경될 수 있는 증거가 있는 경우 '경계선(borderline)' 또는 '결정적이지 않은 증거(inconclusive evidence)'의 개념을 제안하고 있다. 이것은 새로운 검사 및 진단 기술이 도움이 될 수 있는 영역이다. Achalasia, supra-gastric belching 및 rumination syndrome과 같은 GERD와 혼동될 수 있는 질병은 적절한 검사로 제외되어야 한다고 설명하고 있다.<sup>5</sup>

## 8. GERD 검사의 최적화

GERD 증상은 다양하고 치료에 대한 반응은 가변적이며, 병인이 이질적이고 표현형은 과민증 및 과민성에 의하여 크게 영향을 받는다. PPI 시험으로 시작하는 간단한 알고리즘은 GERD의 복잡한 표현형을 고려하지 않기 때문에 부적절한 PPI의 활용, 진단 지연 및 부정확한 진단으로 이어진다.<sup>27</sup> Lyon Consensus는 GERD에 대한 내시경 또는 pH 측정 없이 PPI에 반응이 없는 환자에서 적절한 초기 검사는 약물 투여 없이 시행한 pH 또는 pH-임피던스 모니터링이라고 결론지었다.<sup>5</sup> 이 검사의 주요 목적은 GERD를 배제시켜 신경 조절제 및/또는 인지 행동 요법을 적절히 사용하여 PPI 사용을 줄이도록 하는 것이다. 반면에, GERD가 이전에 진단된 PPI에 반응이 좋지 않은 환자의 최적 테스트는 1일 2회 PPI를 투여하면서 위 내시경 검사, HRM 및 pH-임피던스 모니터링의 조합이라고 설명하고 있다. HRM에 대한 기저 임피던스, PSPW 지수 및 유발 조작의 정확한 역할은 향후 추가 연구가

필요하다고 말하고 있다.<sup>5</sup>

## 9. GERD 치료 효과의 측정

검사의 적절한 적용은 더 나은 치료 결과로 이어질 수 있지만 그 개선점을 평가하려면 결과에 대한 정확한 측정이 필요하다. 따라서, 의미를 찾을 수 있는 결과 측정 방법은 증상 설명, 증상 설문지, 증상의 시각적 묘사가 있는 그림 및 역류-증상 연관성 분석을 통한 역류 모니터링이다.<sup>28</sup> 앞으로는 검증된 환자 보고 결과 설문지(validated patient-reported outcome questionnaires, PRO)와 삶의 질 설문지가 향후 치료 연구에 필수적이라고 추천하고 있다. 이러한 PRO에는 각각의 진단 범주에 해당되는 다양한 항목과 검사의 신뢰성, 응답성, 유효성, 해석 가능성, 각기 다른 문화에 따른 설문지 포함된 까다로운 접근이 필요하겠다.<sup>29</sup>

## 결론

Lyon Consensus는 현재 이용 가능한 식도 검사의 한계를 인정하면서 GERD를 진단하기 위한 검사들을 추천하고 있다. pH 측정이 경계선이거나 결정적이지 않은 경우 HRM의 운동성, pH-임피던스 모니터링의 새로운 지표, 기저 점막 임피던스 및 PPI 반응 식도 검사 등이 정확한 진단에 도움이 될 것이라고 설명하고 있다. 앞으로 GERD를 가진 환자에 대한 접근법은 역류 노출의 중증도, 역류의 메커니즘, 청소능의 이펙터 및 기본 EGJ의 병태생리학에 따라 환자를 분류해야 할 것이다. 이를 위해서는 단일 접근 방식이 완벽하지 않다는 것을 전제로 중요한 생리적 바이오마커 및 PRO를 평가하는 데 중점을 두어야 하겠다.<sup>5</sup> GERD 진단 패러다임이 발전함에 따라 진단 검사를 이용하여 각각의 환자에 맞는 정밀한 접근이 가능하게 되었고, 이에 따라 검사의 목표는 맞춤형 치료를 가능

**Table 1.** Interpretation of the Oesophageal Test Results in the Context of GERD

	Conclusive evidence for pathologic reflux	Borderline or inconclusive evidence	Adjunctive of supportive evidence	Evidence against pathologic reflux
Endoscopy	LA grades C&D esophagitis Long segment Barrett's mucosa Peptic esophageal stricture	LA grades A&B esophagitis	Histopathology (score) Electron microscopy (DIS) Low mucosal impedance	
pH or pH-impedance	AET >6%	AET 4-6% Reflux episodes 40-80	Reflux-symptom association Reflux episodes >80 Low MNBI Low PSPWI	AET >4% Reflux episodes <40
HRM			Hypotensive EGJ Hiatus hernia Esophageal hypomotility	

GERD, gastroesophageal reflux disease; LA, Los Angeles; DIS, dilated intercellular spaces; AET, acid exposure time; MNBI, mean nocturnal baseline impedance; PSPWI, post reflux swallow-induced peristaltic wave index; HRM, high resolution manometry; EGJ, esophagogastric junction.

하게 하고 GERD의 표현형을 정의하는 방향으로 나아가야 하겠다.

## REFERENCES

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880.
2. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2128-2138.
3. 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.
4. Kahrilas PJ, Boeckstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:401-414.
5. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018;67:1351-1362.
6. 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.
7. 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.
8. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the diamond study. *Gut* 2010;59:714-721.
9. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154:302-318.
10. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:1-15.
11. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-380.
12. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-1379.
13. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:665-676.
14. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:884-891.
15. Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005;54:1810-1817.
16. Singh S, Richter JE, Bradley LA, Haile JM. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993;38:1402-1408.
17. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:546-555.
18. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1082-1088.e1.
19. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e13116.
20. Farré R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-892.
21. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2013;62:1256-1261.
22. van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1815-1823.e2.
23. Saritas Yuksel E, Higginbotham T, Slaughter JC, et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1110-1116.
24. Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-contractile integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:353-360.
25. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-174.
26. Fornari F, Blondeau K, Durand L, et al. Relevance of mild ineffective oesophageal motility (IOM) and potential pharmacological reversibility of severe IOM in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1345-1354.
27. Lee WC, Yeh YC, Lacy BE, et al. Timely confirmation of gastro-esophageal reflux disease via pH monitoring: estimating budget impact on managed care organizations. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1317-1327.
28. Desjardin M, Luc G, Collet D, Zerbib F. 24-hour pH-impedance monitoring on therapy to select patients with refractory reflux symptoms for antireflux surgery. A single center retrospective study. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:146-152.
29. Alrubaiy L, Hutchings HA, Williams JG. Assessing patient reported outcome measures: a practical guide for gastroenterologists. *United European Gastroenterol J* 2014;2:463-470.