

ORIGINAL ARTICLE

천식 환자에서 동반된 위식도역류질환의 양성자펌프억제제 용량에 따른 치료효과

이윤빈¹, 임주현¹, 최윤진¹, 김지연¹, 손준혁¹, 최선미¹, 조현진^{1,2}, 신철민^{1,2}, 이상협^{1,2}, 박영수^{1,2}, 황진혁^{1,2}, 김진욱^{1,2}, 정숙향^{1,2}, 김나영^{1,2}, 이동호^{1,2}, 정현재¹, 송인성¹

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 분당서울대학교병원 내과²

Effects of Proton Pump Inhibitors in Asthmatics with Gastroesophageal Reflux Disease

Yun Bin Lee¹, Joo Hyun Lim¹, Yoon Jin Choi¹, Ji Yeon Kim¹, Jun Hyuk Son¹, Sun Mi Choi¹, Hyun Jin Jo^{1,2}, Cheol Min Shin^{1,2}, Sang Hyup Lee^{1,2}, Young Soo Park^{1,2}, Jin-Hyeok Hwang^{1,2}, Jin-Wook Kim^{1,2}, Sook-Hyang Jeong^{1,2}, Nayoung Kim^{1,2}, Dong Ho Lee^{1,2}, Hyun Chae Jung¹ and In Sung Song¹

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Korea

Background/Aims: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is common in asthma patients. Proton pump inhibitor (PPI) therapy improves symptoms of asthma in some patients. The objective of this study was to investigate endoscopic findings of GERD in asthma patients and to assess the effect of gastric acid suppression with the PPIs on symptom improvement and pulmonary function.

Methods: From 105 consecutive patients with GERD symptoms during follow up for asthma, 45 patients were enrolled. Patients enrolled to this study were asked about GERD symptoms before and after treating with PPI. Endoscopic findings were described according to Los Angeles classification. The improvement of asthma symptoms and follow-up pulmonary function test were investigated after administration of PPIs.

Results: Esophageal symptoms such as heartburn and acid reflux were present in 25 patients (55.6%), and patients without esophageal symptoms were 20 (44.4%). The degree of endoscopic abnormality was not significantly different between groups with or without esophageal symptoms. The improvement of symptoms was seen in 44 patients (97.8%) except 1 patient after administration of PPIs. The number of patients classified to the low-dose group was 7 patients (15.6%) and that of patients classified to the standard-dose group was 38 patients (84.4%). The follow-up pulmonary function test, peak expiratory flow rate (L/sec) was improved in 3 patients (3 of 7, 42.9%) of the low-dose group, and in 24 patients (24 of 38, 63.2%) of the standard-dose group. The improvement of ventilatory function was not significantly different according to dose of PPIs.

Conclusions: Treatment with PPIs is expected to improve subjective symptoms and ventilatory function in asthma patients. (Korean J Gastroenterol 2011;58:178-183)

Key Words: Asthma; Gastroesophageal reflux; Proton pump inhibitors; Peak expiratory flow rate

서론

위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease, GE-

RD)은 성인 천식 환자에서 흔하게 동반되는 질환으로서 유병율은 32-82%로 보고되었다.^{1,2} 천식 환자에서는 가슴쓰림, 산역류와 같은 위식도역류질환의 전형적인 증상도 대조군에 비

Received April 20, 2011. Revised June 11, 2011. Accepted June 13, 2011.

© 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: 이동호, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미로 166, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Dong Ho Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 166, Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7006, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dhjohn@snuh.org

Financial support: None. Conflict of interest: None.

해 흔히 나타나나³ 이러한 전형적인 역류증상이 없는 경우에도 상당한 수준의 산역류가 있을 수 있다.^{4,5} 위식도역류가 천식을 유발하는 기전으로는 산의 흡인, 직접적인 식도 자극이 있고 미주신경을 자극함으로써 외부 알레르겐에 대한 기관지 과민성을 증강시키는 것이 있다.

천식 환자에서 산에 의한 기관지수축은 폐기능을 악화시키는 것으로 알려져 있으며^{6,7} 위식도역류는 천식의 악화요인으로 인식되고 있으나⁸ 그 영향의 정도에 있어서는 여전히 논란의 여지가 있다. 천식 환자에서 양성자펌프억제제의 치료효과에 대한 이전 여러 연구 결과를 분석해보면 천식의 변수와 호전 정도는 연구마다 차이가 있으나 대체로 천식증상은 어느 정도 호전되는 것을 볼 수 있다.⁹⁻¹⁸ 그러나 양성자펌프억제제 치료 후 천식 환자의 폐기능의 호전 여부에 대한 연구는 많지 않다.

이전 연구결과에 따르면 위식도역류질환과 관련된 천식의 치료에 있어서 2-3개월간 고용량의 양성자펌프억제제 투여 후 치료반응에 따라 용량을 조절하여 유지하는 치료가 추천된다.^{10,19} 이러한 치료의 근거로서 천식 악화는 위식도역류 발생 시 산도와 관련이 있다는 점과 천식 환자에서 호전을 기대하려면 장기간의 치료기간이 필요하다는 점을 들 수 있다. 건강한 지원자에서 esomeprazole 40 mg 2회/일 투여하였을 때 24시간 중 80% 이상의 기간 동안 위 내 산도가 pH 4 이상으로 유지되는 것을 관찰할 수 있었다.²⁰

본 연구의 목적은 천식과 위식도역류질환이 동반된 경우 내시경 소견에 대하여 살펴보고 식도증상의 유무와 내시경 소견의 관련성을 알아보고자 하였다. 또한 양성자펌프억제제 투여에 따른 증상 및 폐기능의 호전여부에 대하여 살펴보고 양성자펌프억제제의 용량 및 식도증상의 유무에 따른 치료효과에 대하여 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

전자 차트의 의무기록을 분석하여 2003년 10월부터 2010년 5월까지 분당서울대학교병원에서 천식으로 추적관찰 중 가슴쓰림, 산역류와 같은 전형적인 식도증상 또는 만성기침, 인두종괴감 등의 비전형적인 식도 외 증상과 같이 위식도역류질환이 의심되는 증상으로 내원한 105명의 환자를 대상으로 분석하였다. 천식은 미국흉부학회 천식 진단기준에 따라 진단하였다.²¹ 상부위장관 내시경검사를 시행하지 않은 19명, 양성자펌프억제제를 투여하지 않은 12명, 추적 폐기능 검사를 시행하지 않은 43명은 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

총 45명의 환자를 대상으로 가슴쓰림, 산역류와 같은 위식도역류질환의 전형적인 식도증상의 유무를 확인하였고 천식 치료 약제 중 흡입용 스테로이드, 흡입용 지속형 베타2 항진제 투여 여부를 조사하였다. 상부위장관 내시경검사 소견은 Los Angeles 분류법(LA classification; grade A-D, minimal change)에 따라 기술하였다.^{22,23} 폐기능의 평가를 위해 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁, % predicted)과 최대호기유속(peak expiratory flow rate, PEF, L/sec)을 측정하였다.

양성자펌프억제제 투여 후 기침, 호흡곤란 등과 같은 천식증상의 호전 여부를 조사하였고, 양성자펌프억제제 치료 종료 이후 시행한 추적 폐기능 검사 결과에서 PEF 변화를 조사하여 치료 전 PEF 측정치를 기준으로 10% 이상 증가된 경우 호전으로 표시하였고 이외의 경우 유지/악화로 표시하여 분석하였다. 양성자펌프억제제의 표준용량은 esomeprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg을 1회/일 투여하는 것으로 정의하였다. 양성자펌프억제제의 용량에 따라 저용량 투여군(표준용량의 절반), 표준용량 투여군으로 분류하여 분석하였다.

3. 통계 분석

모든 값은 평균±표준편차로 표시하였고 연속형 변수에 대하여 Student t-test를 시행하였으며, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. 모든 자료는 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 처리하였고 모든 결과는 p값이 0.05 미만일 경우를 유의하다고 판단하였다.

결 과

대상환자의 평균연령은 55.6±14.7세였고, 성별은 여성의 비율이 71.1% (32/45)로 남성의 비율 28.9% (13/45)에 비해 많았다.

가슴쓰림, 산역류와 같은 위식도역류질환의 전형적인 식도증상을 가지고 있는 환자는 45명 중 25명으로 55.6%였고 식도증상이 없는 환자는 20명으로 44.4%였다.

식도증상의 유무에 따라 분류한 두 환자군에서 성별, 연령, FEV₁ (% predicted), PEF (L/sec), 천식 치료 약제 중 흡입용 스테로이드, 흡입용 지속형 베타2 항진제 투여 여부는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한 치료기간 중 흡입용 스테로이드, 흡입용 지속형 베타2 항진제 등의 치

Table 1. Demographic Data of 45 Asthmatic Patients with or without Esophageal Symptoms

	Esophageal symptom		p-value
	Yes (n=25)	No (n=20)	
Age	53.56±13.91	58.05±15.58	0.313
Male/Female	7/18	4/16	0.883 ^a
FEV ₁ (% predicted)	88.52±24.17	82.5±20.71	0.382
PEF (L/sec)	5.5±1.81	4.89±1.78	0.263
Asthma medication			
ICS	19	19	0.112
LABA	19	16	1.000
PPI treatment duration (wk)	10.44±6.87	10.6±8.56	0.945

Values are presented as number or mean±SD. FEV₁, forced expiratory volume in one second; PEF, peak expiratory flow rate; ICS, inhaled glucocorticosteroid; LABA, long-acting β₂-agonist; PPI, proton pump inhibitor. ^achi square test.

Table 2. Endoscopic Finding of Patients with or without Esophageal Symptoms

	Esophageal symptom		Total
	Yes	No	
Endoscopic finding			
Normal	7 (28.0)	2 (10.0)	9 (20.0)
Minimal change	17 (68.0)	15 (75.0)	32 (71.1)
LA-A ^a	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (4.4)
LA-B ^a	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)
Total	25	20	45

Values are presented as number (%). p=0.196, Fisher's exact test. ^aLos Angeles classification.

요약제의 종류, 용량에는 변화가 없었다.

양성자펌프억제제 치료기간은 10.51±7.58주로 나타났고 식도증상의 유무에 따라 분류하여 분석한 결과 식도증상이 있는 환자군에서 10.44±6.87주, 식도증상이 없는 환자군에서 10.6±8.56주로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p=0.945, Table 1).

상부위장관 내시경검사 결과 minimal change 이상의 이상소견은 식도증상이 있는 환자군 25명 중 18명(72%)에서 관찰되었고 식도증상이 없는 환자군 20명 중 18명(90%)에서 관찰되었다. 식도증상 유무와 내시경상 이상소견 분류와의 상관관계를 분석한 결과 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다 (p=0.196, Table 2).

양성자펌프억제제 치료 후 1명을 제외한 44명(97.8%)에서 천식증상의 호전이 관찰되었다. 양성자펌프억제제 치료 종료 이후 시행한 추적 폐기능 검사 결과 식도증상이 있는 환자군

Table 3. Effect of Therapy on PFT in Patients with or without Esophageal Symptoms

	Esophageal symptom		Total
	Yes	No	
PFT Improved	15 (60.0)	12 (60.0)	27 (60.0)
Stationary/aggravated	10 (40.0)	8 (40.0)	18 (40.0)
Total	25	20	45

Values are presented as number (%). PFT, pulmonary function test. p=1.000, chi square test.

Table 4. Effect of Therapy on PFT according to PPI Dose

	PPI dose		Total
	Low	Standard	
PFT Improved	3 (42.9)	24 (63.2)	27 (60.0)
Stationary/aggravated	4 (57.1)	14 (36.8)	18 (40.0)
Total	7	38	45

Values are presented as number (%). PPI, proton pump inhibitor; PFT, pulmonary function test. p=0.412, Fisher's exact test.

25명 중 15명(60%)에서 PEF값이 증가하여 폐기능이 호전된 것을 알 수 있었고 10명(40%)에서 폐기능의 유지/악화를 보였다. 식도증상이 없는 환자군 20명 중 12명(60%)에서 폐기능이 호전되었고 8명(40%)에서 폐기능이 유지/악화되어 식도증상 여부와 양성자펌프억제제 치료 후 폐기능 개선은 통계적으로 유의한 상관관계가 없는 것을 볼 수 있었다(p=1.000, Table 3).

양성자펌프억제제의 용량에 따라 저용량 투여군과 표준용량 투여군으로 나누어 양성자펌프억제제 치료의 효과를 분석하였다. 두 환자군에서 천식 치료 약제 중 흡입용 스테로이드, 흡입용 지속형 베타2 항진제 투여 여부는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=1.000, p=1.000). 저용량 투여군 7명 중 3명(42.9%)에서 폐기능의 호전이 관찰되었고 4명(57.1%)에서 유지/악화가 관찰되었으며, 표준용량 투여군 38명 중 24명(63.2%)에서 폐기능의 호전이 관찰되었고 14명(36.8%)에서 폐기능의 유지/악화가 관찰되었다. 양성자펌프억제제의 용량에 따른 폐기능의 개선효과는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다(p=0.412, Table 4).

고찰

위식도역류질환의 Montreal 분류에서는 가슴쓰림, 산역류와 같은 전형적인 증상 외에도 이와 연관되어 나타날 수 있는

만성기침, 천식, 흉통 등과 같은 비전형적인 증상을 따로 분류함으로써 위식도역류질환과 연관된 호흡기계 증상에 대한 관심도가 증가되었다.²⁴ 천식 환자에서 위식도역류질환의 영향이 보고되면서^{6,7} 이의 치료에 대한 연구가 이루어지고 있다.

양성자펌프억제제의 투여에 따른 천식 치료효과를 분석한 연구를 살펴보면 연구마다 그 결과에 다소 차이가 있다. 2003년 Tsugeno 등¹⁸의 보고와 2006년 Kiljander 등²⁵의 보고에 따르면 고용량의 양성자펌프억제제를 투여했을 때 천식 증상 및 PEF가 호전되었던 반면 2009년 Mastronarde 등²⁶은 조절되지 않은 천식 환자에서 esomeprazole 40 mg 2회/일 또는 위약을 투여한 다기관, 이중맹검, 무작위, 위약대조연구를 통해 천식 조절에 있어 양성자펌프억제제 치료가 도움이 되지 않는다는 결론을 도출하였다.

2000년 Harding 등⁵은 위식도역류 증상이 없는 천식 환자 26명을 대상으로 식도내압검사와 24시간 보행성 식도산도검사를 시행하여 62% (16/26)에서 이상소견이 관찰되었음을 보고하였고, 이를 예측할 수 있는 통계학적으로 유의한 변수가 없으므로 무증상의 천식환자에서 24시간 보행성 식도산도검사가 필요함을 강조하였다. 2005년 Calabrese 등²⁷의 보고에 따르면 가슴쓰림, 산역류 등의 증상이 없는 천식 환자에서 식도 조직을 얻어 현미경적 소견을 관찰하였을 때 73%의 환자에서 식도 조직의 미세손상이 관찰되었다. 24시간 보행성 식도산도검사를 통해 천식 환자의 32-84%에서 이상 산역류가 발생하는 것이 보고되었고,^{1-3,28,29} 위식도역류질환이 동반된 천식 환자의 절반 정도가 식도증상을 보이지 않는 것이 보고된 바 있다.^{2,4,5,30}

본 연구에서도 상부위장관 내시경 검사결과 식도증상이 있는 환자군에 비해 오히려 식도증상이 없는 환자군에서 내시경상 이상소견의 빈도가 높은 것으로 나타났는데 이러한 결과는 천식 환자에서 식도증상이 없는 경우에도 위식도역류질환의 가능성을 고려하여 양성자펌프억제제 치료를 고려하거나 식도내압검사 또는 24시간 보행성 식도산도검사, 상부위장관 내시경검사 등의 검사를 고려해 볼 수 있음을 시사한다. 내시경상 이상소견의 Los Angeles 분류에 따른 빈도를 살펴볼 때 minimal change가 LA-A, LA-B에 비하여 높은 빈도로 나타났는데 식도증상 유무에 따라 두 환자군으로 나누어 분석한 결과에서도 비슷한 경향을 볼 수 있었다. 또한 식도증상 유무와 내시경상 이상소견의 분류와의 상관관계를 분석한 결과 통계적으로 유의한 상관관계가 없었는데 이에 대하여는 향후 대규모 환자군에서의 연구가 필요하겠다.

천식 환자에서 양성자펌프억제제 치료효과를 판정하는 기준으로는 천식증상의 호전여부와 폐기능의 개선 등을 들 수 있다. 이전 소수의 연구에서 양성자펌프억제제 치료 이후 폐기능의 호전이 보고되었음에도 불구하고^{10,12,16,31} 양성자펌프

억제제 치료를 통해 천식증상의 호전은 기대할 수 있으나 폐기능의 개선효과는 크지 않은 것으로 인식되어왔다.^{11,32} 이후 Nakase 등³¹은 상부위장관 내시경 검사를 통해 진단된 중증의 위식도역류질환에 대하여 양성자펌프억제제 치료 시행 후 PEF가 호전되고 1일 흡입용 기관지확장제의 투여빈도가 감소하였다고 보고하였다. 2003년 Tsugeno 등은 위식도역류질환과 연관된 천식 환자에서 rabeprazole 20 mg 2회/일, 8주간 투여하였을 때 식도증상이 있는 21명 중 8명에서 PEF가 20% 이상 증가한 것을 관찰하였다.¹⁸ 또한 QUEST 설문조사지³³를 작성하여 높은 QUEST 점수를 보인 식도증상이 있는 환자와 스테로이드 치료에 의존성이 없는 환자에서 양성자펌프억제제 치료효과가 보다 우수하다고 보고하였다.¹⁸ 양성자펌프억제제 치료 후 PEF가 호전된 여러 연구결과로부터 위식도역류가 천식 환자에서 폐기능을 악화시키는 악화요인인 것을 추론할 수 있겠다.^{6,8}

이번 연구에서는 양성자펌프억제제 치료 이후 1명을 제외한 44명(97.8%)에서 천식증상의 호전이 관찰되었고 27명(60%)에서 폐기능의 개선이 관찰되었다. 폐기능 개선여부 양성자펌프억제제 치료효과를 판정할 때 식도증상 유무에 따른 치료효과의 차이는 없었으며 양성자펌프억제제의 용량에 따른 치료효과는 비록 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 표준용량 투여군에서 저용량 투여군에 비해 치료효과가 우수한 경향을 보였다. 이러한 결과를 바탕으로 천식 환자에서 양성자펌프억제제 치료를 통해 증상 및 폐기능의 호전을 기대할 수 있으며 치료효과를 위해 저용량보다는 표준용량 이상으로 투여하는 것을 고려해 볼 수 있겠다.

이번 연구의 제한점으로는 천식으로 추적관찰 중 위식도역류질환이 의심되는 증상으로 내원한 환자를 대상으로 시행한 연구로서 비교적 위식도역류질환 증상이 심한 환자가 많이 선택되었을 가능성이 있다는 점이 있다. 또한 천식 환자에서 천식증상과 폐기능은 계절, 거주환경 등의 요인에 따른 알레르겐에의 노출정도가 변화함에 따라 영향을 받게 되는데 이번 연구에서는 알레르겐에의 노출 정도를 보정하지 못하여 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

결론적으로 식도증상이 없는 천식 환자의 경우도 식도내압검사 또는 24시간 보행성 식도산도검사, 상부위장관 내시경검사 등의 위식도역류질환에 대한 검사를 고려해 볼 수 있으며, 위식도역류질환이 동반된 천식 환자의 경우 표준 용량 이상의 양성자펌프억제제 치료로 천식증상의 호전을 기대할 수 있겠다. 양성자펌프억제제 치료를 통해 치료효과를 기대할 수 있는 환자군을 선별하고 적절한 치료용량 및 기간을 결정하기 위해서는 향후 대규모 전향적 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

목적: 위식도역류질환은 천식 환자에서 흔히 발생하며 양성자펌프억제제 치료는 다수의 천식 환자의 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다. 이 연구에서는 천식과 위식도역류질환이 동반된 경우 내시경 소견과 양성자펌프억제제 투여에 따른 천식증상 및 폐기능의 호전 여부에 대하여 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법: 분당서울대학교병원에서 천식으로 추적관찰 중 위식도역류질환이 의심되는 증상으로 내원한 105명의 환자 중 45명의 환자를 대상으로 하였다. 위식도역류 증상을 문진하였고 상부위장관 내시경 소견은 LA 분류법에 따라 기술하였다. 양성자펌프억제제 치료 후 천식증상 및 폐기능의 호전 여부를 조사하였고 양성자펌프억제제 용량에 따라 저용량 투여군 및 표준용량 투여군으로 나누어 용량에 따른 치료효과를 분석하였다.

결과: 가슴쓰림, 산역류와 같은 식도증상을 보이는 환자는 45명 중 25명(55.6%)이었고 식도증상이 없는 환자는 20명(44.4%)이었다. 식도증상 유무와 상부위장관 내시경 검사결과 이상소견 유무는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 양성자펌프억제제 치료 후 1명을 제외한 44명의 환자에서 천식증상의 호전이 관찰되었다. 양성자펌프억제제 저용량 투여군은 45명 중 7명(15.6%)이었고 표준용량 투여군은 38명(84.4%)이었다. 폐기능의 호전은 저용량 투여군 7명 중 3명(42.9%), 표준용량 투여군 38명 중 24명(63.2%)에서 관찰되었으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다.

결론: 천식 환자 중 식도증상이 없는 경우에도 상부위장관 내시경 검사 결과 이상소견이 높은 빈도로 확인되었고 양성자펌프억제제 치료 이후 천식증상 및 폐기능이 호전된 것을 관찰하였다. 표준용량의 양성자펌프억제제 투여군에서 저용량 투여군에 비해 치료효과가 우수한 경향을 보였고 이는 보다 강력한 산역제 치료가 천식 치료에 효과적임을 시사한다고 할 수 있겠다.

색인단어: 천식; 위식도역류; 양성자펌프억제제; 최대호기유속

REFERENCES

- Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, et al. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2255-2259.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-620.
- Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-322.
- Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest* 2004;126:1490-1494.
- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-39.
- Andersen LI, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest* 1986;90:358-363.
- Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):8S-12S.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
- Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, Robinson P. Adult asthma and gastro-oesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aust N Z J Med* 1996;26:671-676.
- 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.
- Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-283.
- Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39:2127-2133.
- Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK; Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-1135.
- Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257-1264.
- Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1998;11:1070-1074.
- Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. meprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1060-1063.
- Ford GA, Oliver PS, Prior JS, Butland RJ, Wilkinson SP. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastro-oesophageal reflux: a placebo-controlled cross-over study. *Postgrad Med J* 1994;70:350-354.
- Tsugeno H, Mizuno M, Fujiki S, et al. A proton-pump inhibitor, rabeprazole, improves ventilatory function in patients with asthma associated with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:456-461.
- Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. *Am J Med* 2003;115(Suppl 3A):65S-71S.
- Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of

- twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:399-406.
21. American Thoracic Society. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-768.
 22. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-1499.
 27. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Scialpi C, Zahlane D, Di Febo G. Asthma and gastroesophageal reflux disease: effect of long-term pantoprazole therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11:7657-7660.
 28. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654-659.
 29. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1995;155:798-803.
 30. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993;103:1662-1669.
 31. Nakase H, Itani T, Mimura J, et al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:715-722.
 32. Kiljander T, Salomaa ER, Hietanen E, Helenius H, Liippo K, Terho EO. Asthma and gastro-oesophageal reflux: can the response to anti-reflux therapy be predicted? *Respir Med* 2001;95:387-392.
 33. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-1029.