

위식도역류질환의 진단: 체계적인 문헌고찰

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실*, 건국대학교 의과대학 내과학교실[†],
울산대학교 의과대학 내과학교실[‡], 순천향대학교 의과대학 내과학교실[§],
서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원^{||}

조유경 · 김광하* · 김정환[†] · 정훈용[‡] · 이준성[§] · 김나영^{||} · 대한소화기 기능성질환·운동학회

Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease: a Systematic Review

**Yu Kyung Cho, M.D., Gwang Ha Kim, M.D.*, Jeong Hwan Kim, M.D.[†],
Hwoon-Yong Jung, M.D.[‡], Joon Seong Lee, M.D.[§], Nayoung Kim, M.D.^{||},
and The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility**

*Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Department of Internal Medicine,
Pusan National University School of Medicine*, Busan, Department of Internal Medicine, Kunguk University
College of Medicine[†], Seoul, Department of Internal Medicine, Ulsan University College of Medicine[‡], Seoul,
Institute for Digestive Research, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine[§], Seoul,
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Seoul National University Bundang Hospital^{||}, Seongnam, Korea*

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) has been rapidly increased in Korea during last 20 years. However, there has been no systematic review regarding this disease. The aim of this article was to provide a review of available diagnostic modalities for GERD. This review includes proton pump inhibitor (PPI) test, endoscopy, ambulatory pH monitoring, impedance pH monitoring, and esophageal manometry in order to provide a basis for the currently applicable recommendations in the diagnosis of GERD in Korea. With weekly heartburn or acid regurgitation, the prevalence of GERD has been reported as 3.4% to 7.9%, indicating an increase of GERD in Korea. As the prevalence of Barrett's esophagus has been reported to be low, the screening endoscopy for Barrett's esophagus is not recommended. Several recent meta-analyses re-evaluated the value of the PPI test in patients with typical GERD symptoms and non-cardiac chest pain. That is, the PPI test has been proven to be a sensitive tool for diagnosing GERD in patients with non-cardiac chest pain and in some preliminary trials regarding extra-esophageal manifestations of GERD. Ambulatory pH monitoring of the esophagus helps to confirm gastroesophageal reflux in patients with persistent symptoms (both typical and atypical) in the absence of esophageal mucosal damage, especially when a trial of acid suppression has failed. Impedance pH test is useful in refractory reflux patients with primary complaints of typical GERD symptoms, but this value has not been proved in patients with non-cardiac chest pain or extraesophageal symptoms. This systematic review is targeted to establish the strategy of GERD diagnosis, which is essential for the current clinical practice. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:279-295**)

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Diagnosis; Proton pump inhibitor; Ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring; Impedance pH test

연락처: 김나영, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미동 300
분당서울대학교병원 소화기내과
Tel: (031) 787-7008, Fax: (031) 787-4051
E-mail: nayoungkim49@empas.com

Correspondence to: Nayoung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University
Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Sungnam
463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051
E-mail: nayoungkim49@empas.com

서 론

최근 임상에서 흔히 접하는 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)의 병태생리에 대한 이해와 진단 및 치료방법이 발전함에 따라 서구에서는 위식도역류질환에 대한 다양한 진료지침이 개발, 개정되고 있으며,^{1,2} 아시아 태평양에서도 위식도역류질환의 진료에 대한 합의가 도출된 바 있다.³ 하지만 최근 그 유병률이 증가하고 있는 국내에서는 위식도역류질환의 적절한 진단과 치료에 대한 진료지침이 아직 마련되지 못한 상태이다.

하지만 국내의 위식도역류질환 환자는 서구와 다른 임상적 특징을 보이며 위식도역류질환의 진단적 접근 방법도 서구의 진료지침과는 달리 높은 위암 유병률을 고려하여 경고 증상이 없더라도 상부위장관내시경을 일차적으로 시행하는 경우가 많다. 따라서 국내의 위식도역류질환에 알맞은 진단 검사의 적응증을 알아보기 위해서는 먼저 국내의 위식도역류질환과 바렛식도의 역학과 임상적 특징에 대해 알아보아야 한다. 이와 함께 이번 종설에서는 위식도역류질환의 진단검사인 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 검사, 상부 위장관내시경, 보행성 식도산도검사, 임피던스 산도검사, 식도내압검사의 진단적 가치 및 임상적 유용성과 한계점, 구체적으로 어떤 경우에 도움이 되는지 광범위한 문헌 검토를 통해 알아보았다. 이러한 체계적 문헌고찰을 통해 향후 우리나라 위식도역류질환의 진단 지침 마련에 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

국외문헌은 2005년 American College of Gastroenterology (ACG)의 위식도역류질환의 진단 및 치료에 대한 진료지침,¹ 2007년 ACG 식도역류검사 임상진료지침,² 2008년 개정 위식도역류질환의 진료에 대한 아시아태평양 합의도출³을 토대로 검색하였다. 그 이유는 이들 3개의 진료지침에 2005년 이전에 발표된 위식도역류질환의 역학 및 진단에 대한 체계적 문헌고찰, 메타분석 등이 모두 포함되어 있었기 때문이다. 그 외 최근 5년간 보고된 위식도역류질환의 여러 진단법에 대한 체계적 문헌고찰, 메타분석, 전문가 리뷰 등을 직접 찾아 모두 검토하였다. 즉, 2005년부터 2010년까지 발표된 위식도역류질환의 진단에 관한 적절한 관찰 연구 및 무작위 대조연구 문헌은 Cochrane Library와 MEDLINE 검색엔진으로 검색하여 찾은 후 검토하였다. 국내문헌에 대해서는 2000년부터 2010년까지 한국의학논문데이터베이스(<http://kmbase.medric.or.kr>), KoreaMed (<http://www.koreamed.org>), Korean Studies Information System (<http://kiss.kstudy.com>) 및 국회도서관을 이용하여 검색하였다. 영문검색에 사용한 주제는

gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus, erosive esophagitis, nonerosive reflux disease, endoscopy, proton pump inhibitors, PPI test, esophageal pH monitoring, impedance pH, noncardiac chest pain, extraesophageal symptoms, laryngopharyngeal reflux, chronic laryngitis 등이다. 국내문헌 검색에서 사용한 주제는 '위식도역류', '위식도역류질환', '미란성 식도염', '바렛식도', '진단', '증상', '24시간 보행성 식도산도검사', '임피던스'와 'PPI'였고 이 주제로 검색되는 모든 문헌을 고찰하였다. 또한 본 체계적 문헌고찰의 중요한 목적 중 하나가 국내의 위식도역류질환 환자에게 알맞은 진단검사의 적응증을 알아보는 데 있었기에 국내의 위식도역류질환과 바렛식도의 역학 및 임상적 특징에 대한 논문들도 모두 검색하였다.

결 과

1. 국내의 위식도역류질환의 유병률과 임상적 특징

1) 국내의 위식도역류질환의 유병률

국내에서 위식도역류질환에 대한 많은 역학연구가 시행되었는데 크게 일반인구집단 연구와 건강검진수검자 연구로 나눌 수 있다(Table 1).⁴ 대부분 연구들이 주 1회 이상 위식도역류질환 증상을 기준으로 진행되었다. 일반인구집단 연구를 살펴보면 2000-2001년 아산시의 위식도역류질환의 유병률은 3.5%였으며 비전형적 증상이 19%로 매우 흔하였다.⁸ 2002년 전화인터뷰를 통한 연구에서 주 1회 이상 전형적 증상을 가진 경우는 7.1%였으며 동일한 방법으로 2007년 시행한 추적연구에서도 7.9%로 큰 차이가 없었다.¹⁷ 1,044명의 전화인터뷰를 이용한 다른 연구는 주 1회 이상 증상을 가진 경우는 7.1%, 2회 이상의 증상은 3.8%였다.⁹

여기에 언급한 인구기반 연구들을 제외하고는 대부분의 연구가 검진수진자 또는 병원으로 내원한 환자에서 수행된 것이었다. 2006년 25,536명의 전국규모 다기관 검진수진자 연구에서 주 1회 이상의 역류 증상을 가진 수검자의 위식도역류질환 유병률은 5%였다.¹⁶ 이들 연구들에서 나타난 위식도역류질환 유병률은 대체적으로 증가추세를 알 수 있었다. 즉 검진수진자 연구에서 주 1회 이상 증상을 기준으로 한 유병률은 1998년 3.4%⁷에서 2003년 13.2%,¹¹ 2005년 이후의 연구는 5-29.2%¹²의 분포를 보여 주었다. 내시경으로 진단되는 미란성 식도염의 유병률 연구는 대부분 검진수진자 연구인데 1994년 연구에서 2.4%,⁵ 1996-1997년 3.4%,⁶ 2000년대 이후 4.4-8.5%^{11,14,16}로 증가추세였다. 이는 다른 아시아 연구와 비슷한 수준으로 싱가포르와 중국의 검진수진자 연구에서의 미란성 식도염의 유병률은 3.4-9%, 일본은 1.3-3.7%로 나타난 바 있다.¹⁸⁻²⁶

Table 1. Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of GERD in Korea⁴

Study	Subjects	Year	Case ascertainment	Sample size (response rate, %)	Prevalence by symptoms (%)	Prevalence by endoscopy (%)	Risk factors or clinical characteristics	Odd ratio or % of atypical symptoms among GERD
Yi et al. ⁵	Health screening	1993	Endoscopy	2,795	27.3	2.4	S-M class, Stage I 95.1% Stage II 4.5%	
Lee et al. ⁶	Health screening	1996-1997	Endoscopy	7,015		3.4	LA-A 98.3%, LA-B 1.7% Hiatal hernia, BMI, alcohol, smoking	
Jeon et al. ⁷	Health screening	1998	Self reported questionnaire	2,243 (79.6)	Weekly, 3.4 Monthly, 6.1		M<F	OR, 24 of chest pain, 1.7 dysphagia, 2.0 globus, 3.5 epigastric pain
Cho et al. ⁸	Community	2000-2001	Interview	1,417 (78.4)	Weekly, M 3.5, F 3.5 Monthly, M 7.6, F 8.9		M=F	OR, 9.3 of chest pain, 6.4 dysphagia, 3.9 globus, 4.3 hoarseness, 2.6 asthma among subjects with typical GERD symptoms
Yang et al. ⁹	Community	2002	Telephone survey	1,044 (29)	Weekly, 7.1 2/week, 3.8			
Hwang et al. ¹⁰	Secondary & tertiary hospitals	2003		4,275		11.8	Male, age >65 years females, typical GERD symptoms	
Oh et al. ¹¹	Health screening	2003-2005	Self reported questionnaire	14,624	Weekly, 13.2	4.4	LA-A 85%, LA-B 15%; ERD: Smoking [OR (95%CI) 2.8 (1.7-4.4)] BMI [OR(95% CI) 1.2 (1.1-1.3)]	Globus 14%, hoarseness 27.7%, cough 18.76%, dyspepsia 36%
Kim et al. ¹²	Health screening	2005	Self reported questionnaire	752	29.2	8.6	LA-A 73.8%, LA-B 17%, LA-C 9.2% Relative risk of GERD was low in <i>H. pylori</i> (+)	45.7% of atypical reflux symptoms in RE
Kang et al. ¹³	Health screening	2006	Self reported questionnaire	1,016	15.5	8.2	Not related to BMI	
Yoo et al. ¹⁴	Health screening	2006	Endoscopy	6,683		8.5		
Shim et al. ¹⁵	Health screening	2006	Self reported questionnaire	25,536		7.91	LA-A 5.97%, LA-B 1.84%, LA-C 0.18%, LA-D 0.02 M>F; heartburn, hoarseness, globus F>M; acid regurgitation	

Table 1. Continued

Study	Subjects	Year	Case ascertainment	Sample size (response rate, %)	Prevalence by symptoms (%)	Prevalence by endoscopy (%)	Risk factors or Clinical characteristics	Odd ratio or % of atypical symptoms among GERD
Kim et al. ¹⁶	Health screening	2006	Self reported questionnaire	25,536	Weekly, 5		M>F in ERD M<F in NERD ERD: male, <i>H. pylori</i> eradication, alcohol, BMI > 25, hiatal hernia. NERD: female, age <40 and >60 years, BMI <23, monthly income <\$1000, glucose >126 mg/dL, smoking, stooping posture at work, antibiotic usage	Chest pain (16.5% in RE 33% in NERD, 13.7% in normal); hoarseness (12.2% in RE, 18.3% in NERD, 9.3% in normal); cough (10.9% in RE, 13.1% in NERD, 6.9% in normal)
Cho et al. ¹⁷	Community survey	2007	Telephone survey	1,009 (20.2)	Weekly, 7.9		Risk factor- No demographic factors	

GERD, gastroesophageal reflux disease; ERD, reflux esophagitis; NERD, nonerosive reflux disease; RE, reflux esophagitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; LA, Los Angeles classification; S-M, Savary miller classification.

2) 국내의 위식도역류질환 환자의 임상적 특징

국내의 검진수진자 연구에서의 첫 번째 임상적 특징으로는 70%의 미란성 식도염 환자에서 위식도역류 증상을 보이는 서양²⁷과는 달리 역류 증상이 없는 미란성 식도염 또는 바렛 식도와 같은 “silent gastroesophageal reflux disease (GERD)”가 많다는 점이다. 이는 미란성 식도염 환자의 19.5%만이 역류 증상을 보였다는 대만의 연구²⁸에서도 나타나 동양인의 미란성 식도염의 특징이거나 무증상인데도 손쉽게 위내시경을 받을 수 있는 의료체계에서 나오는 현상으로 보인다. 실제 우리나라 검진수진자를 대상으로 한 연구 결과를 보면 미란성 식도염군에서 주 1회 이상의 전형적 증상이 있는 경우가 10.1-25.8%에 불과하였다.^{7,11,12} 하지만 체계적으로 진행된 전향적 연구인 2006년 25,536명의 검진수진자에서 미란성 식도염의 유병률은 7.91%였고, 이들 중 47.5%에서 전형적 증상인 가슴쓰림이나 역류 증상을 보여¹⁵ 일본의 60%²⁹보다 다소 낮지만 역류 증상이 매우 낮지는 않는 것으로 보인다. 또한 이들 25,536명의 검진수진자에서 전형적인 위식도역류 증상이 있으나 내시경상 정상 식도 소견을 보인 비미란성 역류질환의 유병률은 4.0%였다.¹⁶ 반면 상부위장관 증상을 가지고 2, 3차병원으로 내원한 4,275명에서 미란성 식도염의 유병률은 11.8%, 비미란성 역류질환의 유병률은 19.0%¹⁰로 검진수진자군에서의 유병률보다 높았다.

두 번째 임상적 특징으로는 식도외 증상이 흔하고 전형적

증상과 비전형적 증상이 자주 동반되며, 전형적 증상 없이도 비전형적 증상을 보이는 경우가 많음을 들 수 있다(Table 1). 내시경, 식도내압검사, 보행성 식도산도검사로 진단된 위식도역류질환 환자의 63%는 목 이물감, 가슴통증, 삼킴곤란을 주증상으로 호소하였고, 미란성 식도염 환자의 각각 12%, 13%만이 가슴쓰림, 위산역류를 주증상으로, 20%는 식도의 증상을 주로 호소하였다.³⁰ 또한 아산시 연구에서 역류 빈도가 증가할수록 비전형적 증상이 유의하게 호발하였고 위식도역류질환 증상이 있는 환자의 12.6%는 1개 이상의 비전형적인 증상을 호소하였다.⁸ 14,624명의 검진수진자 연구에서도 한 가지 이상의 비전형적 증상이 있는 비율은 미란성 식도염 환자의 54%, 대조군에서 39.6%였으며 복통, 기침, 목 이물감이 식도염군에서 대조군보다 유의하게 많았다.¹¹ 대규모의 건강검진 수진자 연구에서 미란성 식도염 환자는 가슴쓰림, 위산역류, 가슴통증, 쉰 목소리, 목 이물감, 기침, 명치통증을 호소하였으며 남자는 가슴쓰림, 쉰 목소리, 목 이물감을, 여자는 위산역류를 가장 흔하게 호소하고 있었다.^{8,15,31}

세 번째 임상적 특징으로는 국내의 위식도역류질환 환자에서 속쓰림, 명치통증을 호소하는 경우가 많다는 점이다. 한 연구는 전형적 증상을 동반하지 않는 소화불량증 환자의 18.8%에서 미란성 식도염이 발견되었고 Los Angeles (LA) A 미란성 식도염의 빈도는 통증 우세형 소화불량증 환자의

27.6%, 운동이상형 소화불량증 환자에서 7.6%로 차이가 있었다.³² 또한 서구의 연구들에서 위식도역류질환 환자가 소화불량증과 과민성 장 증후군을 동반하고 있는 것처럼^{33,34} 국내연구에서도 위식도역류질환 환자의 27%와 24%에서 각각 소화불량증과 과민성 장 증후군의 증상을 가지고 있었다.³⁵

서구와 마찬가지로 위식도역류질환은 비심인성 가슴통증의 흔한 원인이다. 아시아에서 비심인성 가슴통증에서 위식도역류질환의 유병률은 66.7%까지 보고된다.^{36,37} 많은 국내 연구는 가슴통증이 위식도역류질환 환자에서 대조군보다 유의하게 높음을 보여 주며(Table 1), 한 연구에서도 비심인성 가슴통증으로 내원한 환자의 41%가 내시경과 24시간 식도산도검사의 병적 역류를 종합하여 위식도역류질환으로 진단된 바 있다.³⁸

3) 위식도역류질환의 위험인자

아시아에서 위식도역류질환의 위험인자는 서구와 비슷한 양상이다. 하지만 미란성 식도염과 비미란성 역류질환은 병태생리와 임상특징에 차이가 있었다. 즉 미란성 식도염의 위험인자는 남자, 고령, 흡연, 식습관, 고지방식이, 비만, 식도열공탈장 등이며 국내 연구도 비슷한 양상을 보고하고 있다(Table 1). 특히 비만은 미란성 식도염의 위험도를 높인다고 알려지고 있는데, 한 국내 연구에서도 체질량지수와 미란성 식도염이 ‘용량-반응’상관관계를 보일 정도로 연관성이 많았다.³⁹ 최근 국내와 일본의 여러 연구에서 비만, 특히 복부비만이 미란성 식도염의 위험인자이며 [Odds ratio (OR) 2.3-3.1, 95% Confidence interval (CI) 1.7-6.1] 고지혈증, 고혈압, 복부비만을 포함한 대사후후군이 미란성 식도염과 관련된다고 보고하고 있다(OR 1.42, 95% CI 1.26-1.60).^{13,40-42} 이는 우리나라를 포함한 아시아에서 나타나고 있는 식습관과 생활양식의 서구화, 그리고 비만인구가 증가하는 점이 위식도역류질환의 유병률 증가와 관련이 있음을 시사하는 점이라 생각된다.

2. Barrett 식도 유병률과 위험인자

아시아에서 Barrett 식도의 유병률은 아직 낮아 일반 인구집단에서 0.06-0.22%,⁴³⁻⁴⁵ 상부 위장관증상으로 내원하는 환자의 0.5-2%으로 알려지고 있다.⁴⁶⁻⁴⁸ 또한 한국, 일본은 아직 식도선암의 유병률이 매우 낮으며 일본에서 전체 Barrett 식도 환자 중 장분절 Barrett 식도가 차지하는 빈도가 0.2%였고,⁴⁹ 한 국에서의 Barrett 식도암의 경우 산발적인 증례보고만 있다가 국내3차 병원에서 1995년부터 2008년까지 Barrett 식도암 11예를 보고할 정도로 매우 낮은 빈도로 나타나고 있다.⁵⁰

아시아 인구집단 연구에서 밝혀진 Barrett 식도 환자의 대부분은 역류증상이 없으며 미란성 식도염은 반 수 미만에서

있었다.¹⁵ 2,580명의 중국의 검진수진자 연구에서 무증상의 미란성 식도염과 Barrett 식도의 유병률은 각각 1.6%, 0.5%로 “silent GERD”의 유병률은 2.1%였고 알코올이 Barrett 식도와 연관되었다.⁵¹ 5,338명이 포함된 일본 연구에서 미란성 식도염과 역류증상, 식도열공탈장이 단분절 Barrett 식도와 연관되어 있어 역류증상, 식도열공탈장이 단분절Barrett 식도의 연장에 대한 양성예측인자였으며 PPI 치료가 음성예측인자였다.⁵²

국내의 Barrett 식도 연구결과를 보면 Barrett 식도 유병률은 낮으나 미란성 식도염이나 위식도역류질환의 증상과 연관되는 것으로 보인다. 또한 미란성 식도염이나 위식도역류질환의 위험인자와 비슷하여 Barrett 식도가 위식도역류질환의 합병증임을 보여주고 있다(Table 2). 즉 최근 연구들을 살펴보면, 70,103명의 후향적 분석에서 Barrett 식도의 유병률은 0.22%, 연령, 남자, 흡연, 위산 역류증상이 위험인자였다.⁴⁵ 2005년 992명의 연구에서 Barrett 식도 유병률은 3.6%, 장분절 Barrett 식도는 0.1%였으며 Barrett 식도 환자의 25%는 미란성 식도염이 있었고 식도열공탈장이 더 흔하였다.⁵³ 상부위장관 증상이 있는 환자 2,048명에서 미란성 식도염의 유병률은 10%, Barrett 식도의 유병률은 1%였으며 Barrett 식도의 위험인자는 위식도역류질환의 증상이나 미란성 식도염이었다.⁵⁴ 25,536명의 전향적 검진수진자 연구에서 Barrett 식도 유병률은 0.84%였고 Barrett 식도 환자의 78%는 미란성 식도염이 없었다. 또한 60%의 환자만이 적어도 하나 이상의 위식도역류질환 증상을 가지고 있어 증상이 전혀 없는 경우가 40%를 차지하고 있었고 Barrett 식도의 위험인자는 남자, NSAID 복용, 식도열공탈장, 60세 이상이였다.⁵⁵

ACG 진료지침에서는 역류증상의 기간이 오래 지속되는 경우 Barrett 식도의 스크리닝을 위해 내시경 검사를 할 것을 추천하고 있다.¹ 하지만 대부분의 국내 연구 결과를 보면 무증상의 Barrett 식도가 다수여서 위식도역류 증상으로 Barrett 식도를 예측하기 어렵고 미란성 식도염과의 관련성이 긴밀하지 않아 Barrett 식도만의 스크리닝을 위해 내시경 검사를 시행하는 것은 현실적이지 않은 바 내시경을 시행하면서 Barrett 식도를 진단하려고 하는 적극적 태도가 바람직하다 하겠다.

3. 위식도역류질환의 진단검사로서 PPI 검사의 유용성

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 이용하기 어려운 점이 단점이다.⁵⁶ ACG 진료지침에서는 경고증상 없이 전형적인 증상을 가진 환자에서 경험적으로 PPI를 투여한 후 치료반응을 보는 PPI 검사를 위식도역류질환의 일차적인 진단검사로 권고한 바 있다.¹ 또한 아시아태평양 합의도출

Table 2. Prevalence of Barrett's Esophagus in Korea

Study	Year	Study design	Organ	Case enrolled	ESBE	BE	Prevalence of reflux esophagitis in BE	Risk factors
Kim et al. ⁴⁵	1997-2004	Retrospective	?	70,103	1%	0.22%		Old age, male sex, smoking, acid regurgitation symptom Mean age of 54±11 yrs
Kim et al. ⁵³	2005	Prospective	Patients with upper gastrointestinal symptoms	992	10.9% SSBE 0.3% LSBE	3.6% (0.1% LSBE)	25.0% in BE group (8.6% in non-BE group)	Hiatal hernia
Lee et al. ⁵⁴	2006	Prospective	Patients with upper gastrointestinal symptoms	2,048	82	1%		Typical reflux symptoms, reflux esophagitis
Park et al. ⁵⁵	2006	Prospective	Health screening	25,536	864	0.84%	RE 22.3% Reflux symptoms 60.1% Chest pain (OR 1.48, 95% CI 1.04-2.11) Epigastric soreness [1.42(1.05-1.93] (vs. normal subjects)	Male (OR 1.82, 95% CI 1.32-2.50), NSAID (2.02, 1.28-3.20), hiatal hernia (5.66, 3.70-8.66) Age >60 yrs

ESBE, endoscopically suspected Barrett's esophagus; BE, Barrett's esophagus; SSBE, short segment Barrett's esophagus; LSBE, long segment Barrett's esophagus; RE, reflux esophagitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

에서도 PPI 검사를 일차 진단검사로 추천하고 있지만 지역적인 특징, 위암과 소화성궤양의 유병률에 따라 탄력적으로 적용할 것을 권고하였다.³ PPI 검사는 간편하고 비침습적이며 비용이 절감되고, 치료효과 예측이 가능하며 높은 민감도를 보이지만 낮은 특이도가 가장 문제가 된다.⁵⁶ 또한 환자의 주된 증상이 전형적 증상, 비십인성 가슴통증, 식도의 증상인가에 따라 PPI 검사는 다른 진단적 정확도를 가진다. 서구와 아시아 연구를 종합해볼 때 전형적인 증상과 비십인성 가슴통증에서는 PPI 검사가 임상적으로 유용한 진단적 가치를 보여 주지만 식도외 증상에서는 높지 않은 것으로 보여진다.⁵⁶ PPI 검사가 정확도를 가지려면 역류증상의 정의가 정확해야 하고, 위식도역류질환의 유병률이 높은 반면, 위식도역류질환과 비슷한 다른 질환의 유병률은 낮아야 하는데⁵⁷ 아시아 지역의 높은 헬리코박터 파이로리 감염률과 소화성궤양의 유병률은 경험적 PPI 치료의 정확도에 영향을 미칠 수 있다. 홍콩의 연구는 헬리코박터 파이로리 연관 질환이 배제된다면 PPI 검사는 위식도역류질환의 진단에 정확함을 제시하고 있으나⁵⁸ 아시아와 국내에서 PPI의 진단 정확도에 대한 무작위 위약대조연구가 많지 않아 결론을 내리기 어렵다(Table 3). 다만 우리나라 환자에서 비전형적인 증상 동반율이 높고 비미란성 위식도역류질환의 빈도가 높아 미란성 식도염보다 PPI 치료반응이 적을 수 있다는 점과

위암의 유병률이 높다는 점도 고려할 필요가 있다.^{59,66}

이처럼 각 상황에 따라 그 유용성이 달라질 수 있는 PPI 검사의 세 가지 조건에서의 유용성에 대해 좀 더 자세히 알아보고자 한다.

1) 전형적인 위식도역류질환 증상에서 PPI 검사

15개 연구를 메타분석한 결과, 위식도역류질환의 전형적인 증상이 있는 환자에서의 PPI 검사는 24시간 보행성 식도산도검사와 비교하여 양성가능성비(positive likelihood ratio) 1.64-1.86, 진단의 민감도와 특이도는 각각 0.78 (95% CI, 0.66-0.86), 0.54 (95% CI, 0.44-0.65)였다. 내시경과 비교하면 양성가능성비는 1.01-1.66, 진단의 민감도와 특이도는 각각 0.68 (95% CI, 0.56-0.79), 0.46 (95% CI, 0.34-0.59)로 더 낮았다.⁶⁷ 24시간 보행성 식도산도검사의 증상연관확률(symptom association probability)과 비교한 PPI 검사의 민감도는 0.91 (95% CI 0.78-0.96), 특이도 0.26 (95% CI 0.10-0.49), 양성가능성비 1.2 (95% CI 0.9-1.6)였다.⁶⁸ Gasiorowska와 Fass는 여러 연구들을 종합하여 PPI 검사의 민감도는 27-89%, 특이도는 35-73%였으며 낮은 특이도 등 진단검사의 한계에도 불구하고 전형적인 증상을 가진 환자에서 쉽고 빠른 진단을 내리는 데 도움이 된다고 하였다.⁵⁶ 국내의 한 연구에서 내시경과 Bravo 식도산도검사와 비교한 PPI 검사의 민감도,

Table 3. PPI Test Performance Summaries Performed in Asia and Korea

Study	N	PPI, dose, duration	Study design	Symptoms	Predictors of PPI response	Responder	Diagnostic accuracy	Reference standard (s)
Cho et al. ⁵⁹	73	Lansoprazole 60 mg, 2 wk	Open label	Typical symptoms	Erosive esophagitis, SAP (+)	>50%	Sensitivity 77%, Specificity 56%, PPV 92%, NPV 25%	Bravo pH-metry, endoscopy
Jung et al. ⁶⁰	100	Esomeprazole 40 mg, 1 wk	Open label	Typical symptoms		Reflux symptom score improvement	Sensitivity, 84.3%	pH-metry or, endoscopy
Kim et al. ⁶¹	42	Rabeprazole 40 mg, 2 wk	Open label	NCCP		>50%	Sensitivity 81% Specificity 62%	pH-metry, endoscopy
Sinn et al. ⁶²	64	Rabeprazole 40mg, 2 wk	Open label	Globus	None of endoscopic finding, abnormal pH nor baseline GER symptoms	>50%	Response rate: 34% (>50% resolution) 3% (100% resolution)	pH-metry, endoscopy
Xia et al. ⁶³	68	Lansoprazole 30 mg, 4 wk	RCT, parallel group	NCCP		>50%	Sensitivity 92%, Specificity 67%, PPV 58%, NPV 94%, Accuracy 75%	pH-metry, endoscopy
Ho et al. ⁶⁴	47	Esomeprazole 40 mg, 2 wk	Open label	Uninvestigated, dominant reflux symptoms		>50%	Response rate: 82% of those with dominant reflux symptoms	Endoscopy
Mohd et al. ⁶⁵	27	Rabeprazole 40 mg, 2 wk	Open label	NCCP		Chest pain score improvement	Response rate: 83% of GERD (vs. 11% in control)	Bravo pH-metry, endoscopy

PPI, proton pump inhibitor; NCCP, noncardiac chest pain; SAP, symptom association probability; RCT, randomized controlled trial; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; GER, gastroesophageal reflux.

특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 77%, 56%, 92%, 25%였다.⁵⁹

2) 비심인성 가슴통증에서 PPI 검사

비심인성 가슴통증에서 PPI 검사에 대한 2개의 메타분석이 보고되었는데 모두 높은 진단의 민감도와 특이도를 보여 주고 있다. Wang 등의 메타분석에서 PPI 검사의 민감도와 특이도는 각각 80% (95% CI, 71-87%), 74% (95% CI, 64-83%)였으며 PPI 치료군의 진단적 OR은 19.35 (95% CI, 8.54-43.84)로 위약군의 0.61 (95% CI, 0.20-1.86)보다 유의하게 높은 진단율을 보였다.⁶⁹ 8개 연구를 포함한 메타분석에서 PPI 검사의 민감도와 특이도, 진단적 OR은 24시간 보행성 식도산도검사, 내시경과 비교하여 각각 80%, 74%, 13.83 (95% CI 5.48-34.91)로 높았다(Table 4).⁷⁰ 그러므로 PPI 검사

는 비심인성 가슴통증에서 일차진단검사로 우선 시도해 볼 수 있으며,⁷¹ Gasiorowska와 Fass는 경고증상이 없는 비심인성 가슴통증 환자에서 PPI 검사를 시행하여 PPI에 반응이 없으면 식도내압검사를, PPI 반응이 있으면 환자의 증상에 맞도록 PPI 용량을 조절하는 스텝-다운치료의 진단 알고리즘을 권고하고 있다.⁵⁶ 이와 비슷하게 아시아와 국내 연구에서도 비심인성 가슴통증에서 PPI 검사가 좋은 진단적 가치를 보였다.^{61,65,72}

3) 식도의 증상에서 PPI 검사

식도의 증상에서 PPI 검사의 역할에 대해서 각각 8개 연구와 5개의 연구를 포함한 2개의 메타분석이 보고되었다. 두 메타분석 모두 PPI의 치료효과는 위약 대비 진단적 OR 1.28 (95% CI, 0.94-1.74), 1.18 (95% CI, 0.81-1.74)로 유의한

Table 4. PPI Test Performance Summaries in Non-cardiac Chest Pain⁷⁰

Study	N	PPI, Dose, Duration	Study Design	GERD (%)	Responder	Reference Standard (s)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
Fass 1998	39	Omeprazole, 60 mg, 1 wk	RCT, crossover	62	>50%	pH-metry, endoscopy	78	86	90	71	5.48	0.25
Bautista 2004	40	Lansoprazole 90 mg, 1 wk	RCT, crossover	45	>50%	pH-metry, endoscopy	78	91	88	83	8.56	0.24
Fass 2002	20	Rabeprazole 40 mg, 1 wk	RCT, crossover	60	>50%	pH-metry, endoscopy	83	75	83	75	3.33	0.22
Pandak 2002	44	Omeprazole, 80 mg, 2 wk	RCT, crossover	53	>50%	pH-metry, endoscopy	95	61	73	92	2.44	0.08
Squillace 1993	17	Omeprazole 80 mg, 1 day	RCT, crossover	76	>50%	pH-metry	69	75	90	43	2.77	0.41
Xia 2003 ⁶³	36	Lansoprazole 30 mg, 4 wk	RCT, parallel group	33	>50%	pH-metry	92	67	58	94	2.75	0.13
Chambers 1998	31	Omeprazole 40 mg, 6 wk	Open label	17	No a priori definition	pH-metry	0	68	0	76	0	1.46
Dickman 2005	35	Rabeprazole 40 mg, 1 wk	RCT, crossover	35	>50%	pH-metry, endoscopy	75	90	83	75		

PPI, proton pump inhibitor; RCT, randomized controlled trial; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

증상호전이 없었으며 PPI의 치료반응을 예측할 만한 인자가 없었다.^{73,74} 하지만 이에 포함된 연구들 중 두 개 연구의 진단적 OR은 각각 5.00 (95% CI, 0.72-33.92), 3.33 (95% CI, 0.15-71.90)로 매우 높은 진단율을 보여주고 있어(Table 5),^{75,76} 향후 좀 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다. 또한 위식도역류질환과 관련된 만성기침 증상에 PPI가 효과있다고 하기에는 역시 데이터가 불충분하였다.⁷⁷ 특히 식도의 증상에서 PPI 검사의 정확도에 영향을 주는 PPI의 용량이나 치료기간에 대해서 정해진 바 없으므로 PPI 검사의 진단적 가치를 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다 하겠다. 국내 연구를 보면 목 이물감이 있는 환자에서 위식도역류질환의 유병률은 22%였으며 PPI 치료 후 34%의 환자에서 반 이상 증상호전을 보였으나 내시경 소견, 병적 식도 산 노출, 기저증상과 증상 호전 정도는 관련성이 없었다.⁶²

4. 위식도역류질환의 진단에서 내시경의 유용성

내시경은 위식도역류로 인한 식도점막의 손상(미란성 식도염, 식도 궤양, 협착, 바렛식도)을 진단하는 표준검사이며 점막손상의 정도와 합병증, 바렛식도의 이형성을 진단할 수 있다. 하지만 내시경은 높은 특이도에 비해 민감도가 30-50%로 낮다.⁵⁶ 아시아지역의 위식도역류질환환자 중 미란이 없는 역류질환이 50-70%까지 보고되고 있으며 미란성 식도염도 대부분 경한 형태가 많다.²¹ 국내의 검진수진자 연

구에서도 미란성 식도염의 90-100% 환자가 LA 등급 A 또는 B로 분류되었다.^{6,11,12}

ACG에서는 경고증상이 있거나 위식도역류질환의 합병증, 또는 장기간의 역류증상으로 바렛식도가 있을 가능성이 의심되는 환자에서 내시경을 권고하고 있다.¹ 반면 아시아 태평양 합의도출에서는 지역적인 헬리코박터 감염률과 소화성궤양, 위암의 유병률을 참고하여 일차 진단검사로 PPI 검사 또는 내시경 검사, 헬리코박터 검사를 시행할 것을 권고한 바 있다.³ 우리나라는 위암의 호발국가이며 내시경의 접근성이 좋고, 속쓰림과 같은 증상에서도 미란성 식도염이 자주 관찰되는 바 경고증상이 없더라도 위식도역류질환의 일차적인 진단검사로 내시경이 많이 사용되고 있는데, 경고증상이 있다면 내시경을 반드시 시행하여야 한다.

내시경에서 미란성 식도염이 저명하지 않은 경우라도 위산역류의 증거로서 미세변화(minimal change)에 대한 관심이 많았으며, 하부식도 조직검사로 식도염 여부를 알아보려는 노력이 있어 왔고, 최근에는 협대역 내시경(narrow band image)이나 확대내시경 등 최신 내시경 영상을 이용하여 미란이 없는 역류질환의 진단율을 향상시키려는 연구가 다수 보고되었다. 이에 이들 세 가지 개념에 대해 지금까지 보고된 내용을 중심으로 정리해보고자 한다.

Table 5. PPI Test Performance Summaries in Extraesophageal Symptoms⁷⁴

Study	N	PPI, Dose, Duration	Study design	Symptoms	Responder	Reference standard(s)	OR (95% CI)
Eherer 2003	21	Pantoprazole 80 mg, 12 weeks	RCT, crossover	Cough, nocturnal cough, globus, sore throat, hoarseness, dysphonic attacks	Improvement in SQ	24-h pH-metry	1.36 (0.77-2.43)
El-Serag et al. 2001 ⁷⁵	22	Lansoprazole 60 mg, 12 weeks	RCT, parallel group	Hoarseness, frequent clearing of the throat, dry cough, globus, persistent sore throat	Complete symptomatic response	Upper endoscopy, dual probe ambulatory 24-h esophageal pH-metry, laryngoscopy	5.00 (0.72-33.92)
Ours et al. 1999 ⁷⁶	17	Omeprazole 80 mg, 12 weeks	RCT, parallel group	Cough	A weekly cough, frequency combined with severity score for daytime or night-time of ≤ 1 for ≥ 2 weeks consecutively	24-h pH-metry	3.33 (0.15-71.90)
Steward 2004	42	Rabeprazole 40 mg, 8 weeks	RCT, parallel group	Hoarseness, throat clearing, non-productive cough, globus sensation, sore throat	Proportion of subjects noting significant global improvement	Videostrobolaryngoscopy, 24-h dual pH probe	0.83 (0.43-1.85)
Vaezi 2006	145	Esomeprazole 80 mg, 16 weeks	RCT, parallel group	Throat clearing, cough, globus, sore throat, hoarseness	Percentage of patients who had resolution of the primary symptom	Laryngoscopy	0.92 (0.41-2.05)
Overall							1.18 (0.81-1.74)

PPI, proton pump inhibitor; SQ, symptom questionnaire; RCT, randomized controlled trial; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

1) 미세변화(minimal change)

미세변화는 발적(erythema), 세과립상 변화(fine granular change), 점막의 조잡(mucosal coarseness), 백태(white coating), 점축출혈(friability), 백색혼탁(whitish turbidity), 혈관이 보이지 않거나(invisibility of vessels), Z line의 흐림(blurring) 등이다. 일본에서는 이러한 미세변화를 미란성 식도염의 스펙트럼의 하나로 인정하여 위식도역류질환의 내시경 분류로 LA 등급 A, B, C, D 외에 grade M (minimal change)을 추가하여 사용하기도 한다.^{78,79} 하지만 이러한 미세변화에 대한 진단율이 내시경의사에 따라 매우 다양하여^{80,81} 관찰자간 일치율이 낮다는 점이 미세변화병변의 가장 큰 문제점이다.⁸² 결과적으로 미세변화에 대한 표준 정의가 아직 없으며 미세변화에 상응하는 조직학적 변화의 증거나 역류치료에 대한 반응에 대한 보고가 많지 않다. 하지만 2006년에 시행된 25,536명에 대한 국내 검진수진자 연구에서 하부식도 미세변화의 유병률은 11.9%로, 대조군에 비해 가슴쓰림, 위산역류, 목 이물감, 속쓰림 증상이 의미있게 높았고 남자, 흡연

자, 헬리코박터 파이로리 제균력, 구부린 자세, 식도열공탈장 등 위식도역류질환과 비슷한 위험인자를 보여 위식도역류질환의 초기 변화일 가능성이 제시된 바 있다.⁸³

2) 하부식도 조직검사

정상으로 보이는 하부 식도점막의 생검은 비미란성 역류질환의 진단에 한계가 있으나 유용한 진단도구로 알려져 있다. 한 연구에서 미란성 식도염의 96%와 비미란성 역류질환의 76%, 대조군의 15%에서 조직학적 변화가 관찰되었고(%) time pH <4와 전체 조직학적 역류점수(total histologic reflux score)는 0.426의 유의한 상관관계를 보여, 조직학적 손상이 위산노출과 연관된다는 것을 시사하였다.⁸⁴ PPI 치료 후 조직학적인 변화에 대해서는 현재까지 뚜렷한 연구결과가 없다.

3) 확대내시경, 협대역 내시경, 색소내시경

최신내시경영상은 비정상적인 점막이나 혈관 패턴을 알

아내고, 타겟 생검을 가능하게 하여 위식도역류질환의 진단율을 높일 수 있다.⁸⁵ 확대내시경과 조직검사를 병합하여 비미란성 역류질환을 민감도 62%, 특이도 74%로 예측할 수 있다.⁸⁴ 식도미란이 없는 전형적 증상이 있는 환자 39명 중 19명에서 Lugol 색소내시경으로 Lugol 불염대의 손상이 발견되었다.⁸⁶

확대내시경을 이용한 식도하부의 미세변화 연구에서는 삼각형 만입(triangular indentation), 정점의 점막결손(apical mucosal break), 편평원주상피접합부의 뾰족 혈관(pinpoint blood vessel), Z line 위의 반점발적(punctuate erythema) 중 Z line 위의 반점발적 소견만 비미란성 역류질환환자에서 대조군보다 많았다.⁸⁷ 협대역 내시경(narrow band imaging)으로 점막과 혈관패턴을 분석하여 미란성 식도염의 발견율을 높일 수 있는데⁸⁸ 상피내 유두모세혈관고리(intraepithelial papillary capillary loop, IPCL)의 수, 확장, 비틀림, 미세미란(microerosion), 편평원주상피접합부의 혈관성 증가 중에서 상피내 유두모세혈관고리의 수와 확장이 위식도역류질환의 가장 좋은 예측인자였다. 하지만 협대역 내시경이나 확대내시경의 미세변화, 색소내시경의 경우 관찰자간의 일치도가 낮으며 점막패턴이나 혈관패턴의 해석에 대한 합의 도출이 아직 없다는 점이 문제가 된다.⁸⁹ 즉 색소내시경과 협대역 내시경은 미란이 없는 역류질환을 진단하는 데 쉽고 간편한 진단법으로 생각되고 있으나 전향적 맹검연구로 확인이 필요하다 하겠다.⁹⁰

5. 위식도역류질환의 진단검사로서 24시간 보행성 식도산도검사의 유용성

ACG 위식도역류질환의 진료지침에서 보행성 식도산도검사는 PPI 치료에 반응하지 않는 전형적 또는 비전형적 증상을 가진 식도미란이 없는 환자에서 위식도역류를 진단하는데 도움이 된다고 정리하고 있다.¹ ACG의 식도역류검사 임상진료지침은 보행성 식도산도검사, 입피턴스 산도검사, 담즙산 역류검사를 포함한 식도역류검사의 적응증과, 이들 검사가 구체적으로 언제 유용한지, 또는 유용할 수 있는지 제시하고 있다.² 특히 내시경적 또는 외과적 항역류 수술을 고려하는 식도미란이 없는 환자에서 비정상 식도 산 노출을 진단하고 전형적 증상이 있으면서 PPI 치료에 반응이 없는 식도미란이 없는 환자를 평가함에 있어 보행성 식도산도검사가 확실한 유용성이 있다고 정리하였다.

이 외에 보행성 식도산도검사는 바렛식도같은 위식도역류질환의 합병증을 가진 환자에서 PPI 치료의 적절성을 평가하거나 PPI 치료에 반응하지 않는 비전형적인 증상을 가진 식도미란이 없는 환자를 평가하는 데 유용할 수 있다.²

한편 ACG 진료지침에서는 식도산도검사 중 PPI 복용여부에 대해서 몇 가지 기준을 제시하고 있다. 즉 검사 전 위

식도역류질환의 가능성(pretest probability)이 높으면 PPI를 복용하면서 산도검사를 시행하되 검사 전 위식도역류질환의 가능성이 낮으면 PPI를 중단하고 산도검사를 시행한다. 이러한 지침의 근거로는 위식도역류질환의 가능성이 낮은 환자에서 PPI를 중단한 상태에서 식도의 산 노출이 정상이면 위식도역류질환을 배제할 수 있기 때문이다. 반대로 PPI를 복용하면서 검사하는 경우는 PPI 치료에도 불구하고 비정상 산 역류가 지속되는지 알기 위해서이다. 또한 증상연관지수를 이용한 위식도역류질환의 진단율은 24시간 검사보다는 48시간 검사에서, PPI를 복용하면서 검사하는 것보다 PPI를 중단하고 검사할 때 더 높다. PPI 검사처럼 보행성 식도산도검사 역시 각 상황에 따라 그 유용성이 달라질 수 있는 바 각 조건에서의 보행성 식도산도검사의 유용성에 대해 알아보려고 한다.

1) 전형적인 위식도역류질환 증상에서 24시간 보행성 식도산도검사

대부분의 전형적 증상이 있는 환자에서 위식도역류질환의 일차적 진단을 위한 식도산도검사의 적응증은 없다. 식도미란이 없는 환자에서 내시경적 치료 또는 항역류 수술 전에 위식도역류의 정확한 진단을 위해 유용하며 임상시험의 피험자 모집기준에 사용되기도 한다. 바렛식도같은 위식도역류질환의 합병증을 가진 환자에서 PPI치료가 적절한지 평가하는데 유용할 수 있지만 식도 산 노출의 역제가 어느 정도까지 적절한지, 또는 식도 산 노출이 정상화되는 것이 임상적으로 중요한 지에 대한 데이터는 아직 한정적이다.⁹¹ 주적응증은 PPI 치료에 반응이 없는 비미란성 역류질환 환자에서 PPI치료의 적절성을 평가하기 위해서이며, ACG 임상진료지침은 이때 PPI를 복용하면서 식도산도검사를 시행하는 것을 권고하고 있다. 이 경우 48시간 이상 모니터링이 가능한 Bravo 산도검사는 처음은 PPI를 복용하지 않고 검사를 시행하고 곧이어 PPI를 복용하면서 검사함으로써 한번에 위식도역류질환의 진단과 PPI에 대한 반응을 알 수 있어 도움이 된다.^{92,93}

식도 산 노출 외에 증상 역류연관성[증상지수(symptom index), 증상민감지수(symptom sensitivity index), 증상관련확률(symptom association probability)]의 분석을 이용한다. 하지만 증상-역류연관성만으로는 내과적 또는 외과적 항역류 치료 반응을 예측할 수 없다.

2) 비심인성 가슴통증에서 24시간 보행성 식도산도검사

비심인성 가슴통증에서 PPI의 경험적 투여는 간단하고 경제적이며 효과적인 진단법이므로⁷⁰ 24시간 보행성 식도산도검사의 주된 역할은 위산억제치료에 반응이 없는 환자의 증상을 평가하는 것인데 이 경우 증상 연관성도 같이 분석

한다. 비십인성 가슴통증에서 PPI를 복용하면서 pH 검사를 시행한 대규모 전향적 연구는 많지 않다. 24시간 보행성 식도산도검사 중 가슴통증이 있으나 역류 연관성이 없다면 위식도역류질환을 배제할 수 있지만 모니터링 기간 중 흉통을 호소하지 않았다면 위식도역류를 배제할 수 없다.

3) 식도의 증상에서 24시간 보행성 식도산도검사

비전형적인 증상에서 내시경과 식도산도검사는 진단의 민감도가 낮거나 진단에 큰 도움이 되지 않는다. 식도산도검사의 결과로 식도 또는 하인두의 위산의 존재를 알 수 있지만 증상과 역류와의 연관성을 알 수 없으며 치료 전 식도산도검사의 이상이 내과적 또는 외과적 치료반응을 예측하지 못하므로 경험적인 PPI 치료가 장기간의 치료를 필요로 한다고 해도 오히려 비용효과적인 진단검사일 수 있다.⁹⁴ 현재는 비십인성 가슴통증과 마찬가지로 수개월 동안의 위산억제 치료에 반응이 없는 환자에서 식도산도검사를 추천하고 있다.²

(1) **역류성 후두염:** 역류성 후두염 증상이 의심되는 환자의 53%에서 식도산도검사서 비정상 산 노출을 보인다. 하인두 산도검사, 상부식도 산도검사, 하부식도 산도검사를 고려할 수 있는데 역류성 후두염이 의심되는 1,182명의 환자가 포함된 15개 연구에서 이 세 가지 검사가 비정상인 경우는 각각 42%, 45%, 38%였다.⁹⁵

한편 하인두 산도검사 및 상부식도 산도검사서 전극의 위치가 표준화되어 있지 않은 점이 문제가 되고 있는데 보통 하인두 산도전극은 상부식도괄약근 1-2 cm 상방에, 근위부식도 산도전극은 하부식도괄약근 상부 15 cm 위에 위치시키도록 권고한다. 상부식도 산도검사의 문제는 환자에 따라 식도길이 가 달라 근위부 산도전극이 상부식도, 상부식도괄약근, 하인두부 등에 다르게 위치할 수 있다는 것이다.⁹⁶ 또한 인두부 전극이 건조되면 하부식도 산도가 감소하지 않아도 인두부 전극에서 산도가 감소하는 가성역류(pseudo-reflux)가 발생하기도 한다. 하인두 산도검사의 문제도 산도전극의 위치가 시술자에 의존되고 검사의 정상범위가 잘 정의되어 있지 않다는 점, 검사 민감도가 낮다는 점이 문제가 되고 있다.⁹⁷

역류성 후두염에서 식도 산도검사의 임상적인 유용성의 문제는 산도검사 결과로 식도 또는 하인두의 위산의 존재를 알 수 있지만 위산이 후두질환의 원인이라고 확신할 수 없다는 것이다. 이처럼 증상과 역류의 연관성을 측정함에 있어서는 산도검사보다 PPI 경험적 투여가 더 신뢰성이 있다. 또한 비정상적 산도검사로 내과적 또는 외과적 치료반응을 예측하지 못하는 점이 단점으로 지적되고 있다.⁹⁸

(2) **천식:** 천식에서의 24시간 보행성 식도산도검사의 유용성에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만 천식환자의 63%에

서 24시간 식도산도검사가 비정상이었다는 보고가 있다.⁹⁹ 하지만 산 역류와 증상과의 연관성을 증명할 수 없고 식도산도검사의 결과가 내과적 치료반응을 예측할 수 있는가에 대해서도 연구의 결과마다 차이가 있다.^{99,100}

6. 위식도역류질환의 진단에서 임피던스 산도검사의 유용성

임피던스 산도검사는 진단의 민감도가 높아 건강인과 위식도역류질환 환자에서 식도내압검사로 진단되는 역류의 92-99%, 보행성 식도산도검사로 진단되는 위산역류의 97-98%를 진단할 수 있으며,^{101,102} 산 역류 뿐 아니라 비산 역류(nonacid reflux)를 측정하여 PPI의 치료반응을 평가할 수 있다. ACG 임상진료지침에서는 PPI 치료에 반응이 없는 전형적인 증상을 가진 식도미란이 없는 환자에서 비산 역류가 임상적인 진료에 영향을 줄 수 있을 때 임피던스 산도검사가 유용하다고 명시하고 있지만, PPI 치료에 반응이 없는 가슴통증 또는 식도의 증상이 있는 환자에서의 유용성은 확립되어 있지 않다.²

PPI를 중단하고 임피던스 산도검사를 시행하면 비산 역류가 증상의 원인이 되는 환자들을 추가로 진단할 수 있지만 진단율의 상승은 중간 정도이다. 전형적인 증상이 있는 환자에서 임피던스 산도검사의 진단율은 보행성 식도산도검사에 비해 약 10% 정도 올라가지만¹⁰³ 이는 48시간 무선산도검사의 추가적인 진단율과 비슷한 정도이고¹⁰⁴ 임피던스 산도검사에 비해 무선 산도검사는 환자의 불편감이 적으면서 한번에 장시간 모니터링이 가능하다는 장점이 있다.

PPI를 복용하면서 임피던스 산도검사를 하면 진단률이 높아지고 치료 실패의 원인을 알 수 있다는 장점이 있다. 즉 위산억제치료에 반응이 없는 환자의 임피던스 산도검사 결과 48%에서 증상지수 양성이고 11%의 환자의 증상은 산 역류와 관련이 있었으나 37%의 환자의 증상은 주로 비산 역류와 관련되었다.¹⁰⁵ 또한 표준용량의 PPI 치료에 반응하지 않는 전형적 증상이 있는 환자들의 39%가 임피던스 산도검사서 비정상 소견을 보였으므로 임피던스 산도검사는 이들 환자에서 다음의 치료계획을 세우는 데 도움이 되었다.¹⁰⁶ 임피던스 산도검사는 PPI에 반응하지 않는 환자에서 비산 역류의 빈도, 식도상부까지 역류되는 정도, 가스 역류 등에 대한 정보를 제공한다. 증상을 유발하는 역류의 85%는 산 역류, 15%만이 약산 역류(weakly acid reflux)였으며 증상을 유발하는 역류는 증상이 없는 역류에 비해 상부식도까지 올라올수록, nadir pH, 역류시 pH drop의 양과 관련이 있었다.¹⁰⁷

위산억제치료에 반응하지 않는 비전형적인 증상이 비산 역류에서 기인할 가능성이 제시되었지만 비전형적인 증상이 있는 환자에서 임피던스 산도검사에 대한 데이터는 현재

까지 많지 않다. PPI를 중단한 상태에서 시행한 임피던스 산도검사는 보행성 식도산도검사에 비해 진단율이 비전형적 증상이 있는 환자에서 22-32% 증가하였으며 만성기침 환자에서는 30% 증가하였다.¹⁰⁸ 임피던스 산도검사로 인후 두부 증상 및 목 이물감이 상부식도로의 역류가 많거나 가스역류가 약산역류와 연관되어 증상을 유발함이 보고된 바 있다.¹⁰⁹ PPI를 복용하면서 시행한 임피던스 산도검사 연구는 후두증상이나 목 이물감이 있는 환자에서 증상 연관성을 가진 비산 역류가 많지 않았지만, 위산억제치료에 반응하지 않는 만성기침 환자에서 증상 연관성을 가진 약산역류는 23%에서 진단되었다.^{108,110}

7. 기타 식도역류검사

1) 무선 Bravo 산도검사의 유용성

무선 Bravo 산도검사는 장시간의 산도검사가 가능하고 환자의 일상생활과 식이에 대한 불편감을 줄여 주는 장점이 있다. 기존의 보행성 식도산도검사와 무선 산도검사의 24시간 동시 비교연구에서 위산역류의 빈도를 알아내는데 기존의 카테터 식도산도검사가 더 민감하였다(117.0 vs. 41.8). 이처럼 차이가 나는 이유는 카테터로 위산을 측정하는 시간 간격과 무선 산도검사로 위산을 측정하는 시간 간격이 틀린 점이나 pH 전극의 보정(calibration) 문제도 있지만 주된 이유는 미세한 식도 산 노출을 일으키는 짧은 시간의 위산역류를 기존의 보행성 식도검사가 더 민감하게 기록할 수 있기 때문이다.¹¹¹ 하지만 증상-역류연관성에서는 기존의 식도 산도검사가 무선 식도산도검사에 비해 민감하다고 할 수는 없었는데 이는 무선 식도산도검사에서 놓친 역류가 증상과 연관되는 임상적인 중요성이 적어 증상-역류연관성에는 두 검사 간에 유의한 차이가 없었기 때문이다.¹¹² 무선 식도산도검사의 장점은 48시간 이상 장시간 모니터링이 가능하다는 점이다. 위식도역류의 일간변동이 있는 점과 검사 첫날에 비해 둘째 날 이후에 일상활동이 증가함으로써 24시간 보행성 식도산도검사에 비해 위식도역류질환 진단율을 15% 가까이 향상시켰다.¹⁰⁴ 또 48시간 또는 96시간 Bravo 산도검사로 처음에는 PPI를 중단하고 다음에 PPI를 복용하면서 검사를 하여 한번에 위식도역류질환의 진단뿐만 아니라 치료의 평가가 가능하기도 한다.^{92,93} 하지만 흉통을 유발하기도 하며 2%에서 캡슐이 조기에 탈락되기도 한다.¹⁰⁴ Bravo 캡슐은 식도 어디에나 장착이 가능하다. 최근 Bravo 캡슐을 기존의 편평원주상피접합부 상부 6 cm에 위치시키지 않고 편평원주상피접합부 상부의 바로 위 또는 1 cm 상부에 위치시켜 식도 산 노출을 측정하는 민감도가 상승되었다는 보고가 있었다.^{113,114}

2) 근위부 식도산도검사 또는 위 내 산도검사의 유용성
ACG 임상진료지침에서는 전형적 증상 또는 비전형적 증상을 가진 환자에서 근위부 식도산도검사나 위 내 산도검사를 시행하는 것을 권고하지 않고 있다.²

3) 담즙산 역류검사(bile acid reflux testing)의 유용성

ACG 임상진료지침에서는 담즙산 역류검사가 식도산도검사에서 하부식도의 산 노출이 정상화되었으나 전형적인 증상이 지속되는 환자를 평가하는 데 유용할 수 있다고 하였다. 임피던스 산도검사는 담즙산 역류검사의 필요성을 줄여 준다.²

8. 아시아 지역에서 식도역류검사의 진단적 유용성

아시아태평양 합의도출에서는 진단검사로서 보행성 식도 산도검사의 역할에 대한 결론을 내리지 못하였으며, 아시아 지역에서의 보행성 식도산도검사를 이용한 연구는 아직 부족한 실정이다.³ 한편 한국인에서의 보행성 식도산도검사의 정상치가 최근 제시된 바 있는데 (%) total time pH <4의 95 percentile은 3.7%, DeMeester composite score는 14.2였다.¹¹⁵

식도역류검사의 진단적 유용성에 대한 국내의 연구는 다음과 같다. 미란이 없는 위식도역류질환 의심환자에서 24시간 보행성 식도산도검사와 Bernstein 검사를 통해 51%의 환자를 진단할 수 있었다.³⁰ PPI를 중단하고 임피던스 산도검사를 시행한 39명 중 17명이 산이 아닌 역류와 임피던스를 이용하여 위식도역류질환으로 추가로 진단되었고¹¹⁶ 48시간 Bravo 식도산도검사는 24시간 식도산도검사에 비해 16%의 진단율의 상승을 보였다.¹¹⁷ PPI를 복용하면서 식도산도검사를 시행한 국내 연구는 아직 보고되지 않았다.

9. 위식도역류질환의 진단에서 식도내압검사의 유용성

ACG 진료 지침은 식도내압검사만으로 위식도역류질환을 진단할 수 없고, 24시간 보행성 식도산도검사의 전극을 위치시킬 곳을 정하거나 항역류 수술 전에 식도체부의 운동기능을 평가하는데 도움이 된다고 제시한 바 있다.¹ 이처럼 위식도역류질환에서 식도내압검사는 직접적으로 역류를 측정할 수 없으나 하부식도조임근 압력 및 식도체부의 연동운동 기능을 평가함으로써 위식도역류를 어느 정도 예측할 수 있다. 또한 식도내압검사 중 유발검사인 Bernstein 검사를 시행할 수 있다는 장점이 있다. 24시간 보행성 식도산도검사 및 Bernstein 검사에 대한 국내 보고⁵⁹를 보면 가슴쓰림과 위산 역류증상으로 이 두 가지 검사를 시행하여 비미란성 위식도역류질환으로 진단된 200명의 환자에서 57명(28.5%)은 24시간 보행성 식도산도검사만 양성이고 49명(24.5%)은 두 가지 검사 모두 양성, 94명(47.0%)은 Bernstein 검사만이 양성으로 나타나 Bernstein 검사의 역할이 생각보다 높음을

알 수 있다.

결 론

국내에서 위식도역류질환의 유병률은 증가하는 추세이며 국내의 Barrett식도의 유병률은 아직 낮으나 미란성 식도염이나 위식도역류질환의 증상과 연관되는 것으로 보인다. 국내의 위식도역류질환 환자는 전형적인 증상 외에 비전형적인 증상이나 속쓰림을 호소하는 경우가 많고 서구와 다른 증상 분포를 보여 보다 적극적인 진단적 접근이 요구되고 있다.

서구와 여러 아시아 연구를 종합해 볼 때 전형적 증상과 비십인성 가슴통증에서 PPI 검사는 임상적으로 유용한 진단적 가치를 보여주는 반면 식도의 증상에서는 진단적 가치가 높지 않았으나 간편하고 민감도가 높고 경제적이므로 일차적인 진단검사로 추천된다. 내시경 검사는 미란성 식도염의 표준진단검사로 미란성 식도염의 합병증, Barrett식도의 이형성을 알 수 있다. 내시경은 진단 민감도가 낮으므로 최근 협대역 내시경, 확대내시경 등을 이용하여 비미란성 역류질환의 진단율을 향상시키려는 노력이 있는데 우선 관찰자 간의 일치도를 올리는 문제가 해결되어야 한다. 국내에서는 위선암이 많고, 특히 무증상 위암이 많다는 관점에서 내시경의 진단적 평가가 필요하다.

보행성 식도산도검사의 주된 임상적인 유용성은 위산억제치료에 반응하지 않는 전형적 증상, 비십인성 흉통, 식도의 증상이 있는 환자에서 증상과 위산억제치료의 적절성을 평가하는데 있으며 항역류수술 전후의 평가를 위해 사용된다. 임피던스 산도검사는 PPI 치료에 반응이 없는 전형적 증상을 가진 환자에서 비산 역류의 임상적 중요성을 판단할 수 있는 중요한 검사이며 가슴통증 또는 식도의 증상을 가진 환자에서 임피던스 산도검사의 유용성은 아직 확립되어 있지 않다.

이러한 위식도역류질환에 대한 체계적 문헌고찰 이후 조만간 우리나라 위식도역류질환의 치료 지침이 마련되기를 기대한다.

참고문헌

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. In: The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility, ed. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility series 9, Gastroesophageal Reflux Disease. Seoul: Dae Han Medical Book Publishing Co., 2009:15.
5. Yi SY, Lee SG, Kim MH, Han DS, Kim JW, Min YI. Epidemiologic study of reflux esophagitis in general health screening people. *Korean J Medicine*, 1994;46:514-521.
6. Lee SJ, Song CW, Jeon YT, et al. Prevalence of endoscopic reflux esophagitis among Koreans. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:373-376.
7. Jeon SG, Son CI, Kim JE, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux esophagitis in routine check up subjects. *Korean J Med* 2000;58:145-151.
8. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100:747-753.
9. Yang SY, Lee OY, Bak YT, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and uninvestigated dyspepsia in Korea: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2008;53:188-193.
10. Hwang JK, Kim JH, Hong SG, et al. A prospective multicenter study on the prevalence and symptoms of erosive reflux esophagitis in secondary and tertiary hospitals in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:283-291.
11. Oh JH, Choi MG, Kim HR, et al. Clinical spectrum of endoscopic reflux esophagitis in routine check-up subjects in Korea. *Korean J Gastroenterol Motil* 2006;12:12-18.
12. Kim HY, Kim N, Kim SM, et al. Clinical spectrum and risk factors of erosive and non-erosive GERD in health check-up subjects. *Korean J Med* 2006;71:491-500.
13. Kang MS, Park DI, Oh SY, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1656-1661.
14. Yoo SS, Lee WH, Ha J, et al. The prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:306-312.
15. Shim KN, Hong SJ, Sung JK, et al. Clinical spectrum of reflux esophagitis among 25,536 Koreans who underwent a health check-up: a nationwide multicenter prospective, endoscopy-based study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:632-638.
16. Kim N, Lee SW, Cho SI, et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea.

- Aliment Pharmacol Ther 2008;27:173-185.
17. Cho SC, Lee OY, Ha NR, et al. The change in the prevalence of typical gastroesophageal reflux symptoms during the past 5 years in Korea: a population-based study. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2008;14:96-102.
 18. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:595-604.
 19. Wu JC. Gastroesophageal reflux disease: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1785-1793.
 20. Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44:518-554.
 21. Ho KY. Gastroesophageal reflux disease in Asia: a condition in evolution. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:716-722.
 22. Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:398-407.
 23. Hu WH, Wong WM, Lam CL, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2081-2088.
 24. Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:807-811.
 25. Wang JH, Luo JY, Dong L, Gong J, Tong M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China. *World J Gastroenterol* 2004;10:1647-1651.
 26. Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:26-29.
 27. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1537-1542.
 28. Chen TS, Chang FY. The prevalence and risk factors of reflux esophagitis among adult Chinese population in Taiwan. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:819-822.
 29. Okamoto K, Iwakiri R, Mori M, et al. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adult subjects. *Dig Dis Sci* 2003;48:2237-2241.
 30. Lee KS, Kim N, Park RY, et al. The role of endoscopy, 24 hour ambulatory esophageal pH monitor and Bernstein test for gastroesophageal reflux disease and its relationship with symptom. *Korean J Med* 2006;70:145-156.
 31. Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World J Gastroenterol* 2008;14:6388-6394.
 32. Song HJ, Choi KD, Jung HY, et al. Endoscopic reflux esophagitis in patients with upper abdominal pain-predominant dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 2217-2221.
 33. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2008;26:243-247.
 34. Talley NJ. Overlapping abdominal symptoms: why do GERD and IBS often coexist? *Drugs Today (Barc)* 2006;42(suppl B):S3-S8.
 35. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
 36. Ho KY, Ng WL, Kang JY, Yeoh KG. Gastroesophageal reflux disease is a common cause of noncardiac chest pain in a country with a low prevalence of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1991-1997.
 37. Wong WM, Lam KF, Cheng C, et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004;10:707-712.
 38. Kim JH, Rhee PL, Park EH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC. Clinical usefulness of subgrouping of patients with non-cardiac chest pain according to characteristic symptoms in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:320-325.
 39. Choi CW, Kim GH, Song CS, et al. Is obesity associated with gastropharyngeal reflux disease? *World J Gastroenterol* 2008;14:265-271.
 40. Chung SJ, Kim D, Park MJ, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008;57:1360-1365.
 41. Lee HL, Eun CS, Lee OY, et al. Association between erosive esophagitis and visceral fat accumulation quantified by abdominal CT scan. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:240-243.
 42. Moki F, Kusano M, Mizuide M, et al. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1069-1075.
 43. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1074-1079.
 44. Wong WM, Lam SK, Hui WM, et al. Long-term prospective

- follow-up of endoscopic oesophagitis in southern Chinese-prevalence and spectrum of the disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2037-2042.
45. Kim JH, Rhee PL, Lee JH, et al. Prevalence and risk factors of Barrett's esophagus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:908-912.
 46. Wu JC, Sung JJ, Chan FK, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:427-432.
 47. Yeh C, Hsu CT, Ho AS, Sampliner RE, Fass R. Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected. *Dig Dis Sci* 1997;42:702-706.
 48. Rosaida MS, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multi-racial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:495-501.
 49. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999;26(suppl 5):S2-S8.
 50. Kim SJ, Lee JH, Kim BJ, et al. The clinical characteristics and outcomes of Barrett's cancer at a single institution in Korea. *Korean J Gastrointest Endoc* 2009;38:68-74.
 51. Peng S, Cui Y, Xiao YL, et al. Prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in the adult Chinese population. *Endoscopy* 2009;41:1011-1017.
 52. Okita K, Amano Y, Takahashi Y, et al. Barrett's esophagus in Japanese patients: its prevalence, form, and elongation. *J Gastroenterol* 2008;43:928-934.
 53. Kim JY, Kim YS, Jung MK, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:633-636.
 54. Lee IS, Choi SC, Shim KN, et al. Prevalence of Barrett's esophagus remains low in the Korean population: nationwide cross-sectional prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2009 [Epub ahead of print].
 55. Park JJ, Kim JW, Kim HJ, et al. The prevalence of and risk factors for Barrett's esophagus in a Korean population: a nationwide multicenter prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:907-914.
 56. 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.
 57. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122-3125.
 58. Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Lee YT, Sung JJ. Empirical treatment based on 'typical' reflux symptoms is inappropriate in a population with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2002;55:461-465.
 59. Cho YK, Choi MG, Lim CH, et al. Diagnostic value of the PPI test for detection of GERD in Korean patients and factors associated with PPI responsiveness. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:533-539.
 60. Jung HY, Jung KW, Huh KC, et al. Diagnostic significance of one-week esomeprazole treatment in gastroesophageal reflux disease. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2008;14:88-95.
 61. Kim JH, Sinn DH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Comparison of one-week and two-week empirical trial with a high-dose rabeprazole in non-cardiac chest pain patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1504-1509.
 62. Sinn DH, Kim JH, Kim S, et al. Response rate and predictors of response in a short-term empirical trial of high-dose rabeprazole in patients with globus. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1275-1281.
 63. Xia HH, Lai KC, Lam SK, et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:369-377.
 64. Ho KY, Gwee KA, Khor CJ, Selamat DS, Wai CT, Yeoh KG. Empirical treatment for the management of patients presenting with uninvestigated reflux symptoms: a prospective study in an Asian primary care population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1313-1320.
 65. Mohd H, Qua CS, Wong CH, Azman W, Goh KL. Non-cardiac chest pain: prevalence of reflux disease and response to acid suppression in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:288-293.
 66. 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.
 67. 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;40:518-527.
 68. 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.
 69. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1222-1228.

70. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226-1232.
71. Tan VP, Wong BC. Non-cardiac chest pain in Asia: time for a consensus. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:178-179.
72. Wong WM, Wong BC. Noncardiac chest pain: an Asian view. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:125-133.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3131-3138.
77. Chang AB, Lasserion TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004823.
78. Kusano M, Shirai N, Yamaguchi K, et al. It is possible to classify non-erosive reflux disease (NERD) patients into endoscopically normal groups and minimal change groups by subjective symptoms and responsiveness to rabeprazole -- a report from a study with Japanese patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3082-3094.
79. Lee JH, Lee JS, Rhee PL, et al. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Kor J Gastrointest Endosc* 2006;33:197-203.
80. Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H, Sugaya H, Hiraishi H, Terano A. Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(suppl 2):S19-S26.
81. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, et al. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22:221-227.
82. Amano Y, Ishimura N, Furuta K, et al. Interobserver agreement on classifying endoscopic diagnoses of nonerosive esophagitis. *Endoscopy* 2006;38:1032-1035.
83. Lee JH, Kim N, Chung IK, et al. Clinical significance of minimal change lesions of the esophagus in a healthy Korean population: a nationwide multi-center prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1153-1157.
84. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299-2306.
85. Reddymasu SC, Sharma P. Advances in endoscopic imaging of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:763-774.
86. Yoshikawa I, Yamasaki M, Yamasaki T, Kume K, Otsuki M. Lugol chromoendoscopy as a diagnostic tool in so-called endoscopy-negative GERD. *Gastrointest Endosc* 2005;62:698-703.
87. Edebo A, Tam W, Bruno M, et al. Magnification endoscopy for diagnosis of nonerosive reflux disease: a proposal of diagnostic criteria and critical analysis of observer variability. *Endoscopy* 2007;39:195-201.
88. Lee YC, Lin JT, Chiu HM, et al. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;66:230-236.
89. Meining A, Rösch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W. Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004;36:160-164.
90. Sharma P, Wani S, Bansal A, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007;133:454-464.
91. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, Katzka DA, Vela MF, Castell DO. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: feasible and effective. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:519-524.
92. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:329-334.
93. Hirano I, Zhang Q, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Four-day Bravo pH capsule monitoring with and without proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1083-1088.
94. Frye JW, Vaezi M. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:845-858.

95. Ahmed T, Vaezi MF. The role of pH monitoring in extra-esophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:319-331.
96. An JK, Kim GH, Kim JY, et al. Problem in interpretation of laryngopharyngeal reflux disease according to the location of proximal probe in 24 hour ambulatory esophageal dual probe pH monitoring. *Korean J Med* 2002;62:390-395.
97. Shaker R, Milbrath M, Ren J, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995;109:1575-1582.
98. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002;112:2192-2195.
99. 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.
100. 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.
101. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-1043.
102. Vela M, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-1606.
103. 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.
104. Pandolfino J, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrias P. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003;98:740-749.
105. 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.
106. Becker V, Bajbouj M, Waller K, Schmid RM, Meining A. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors - a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1355-1360.
107. Bredenoord A, 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.
108. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-454.
109. Anandasabapathy S, Jaffin BW. Multichannel intraluminal impedance in the evaluation of patients with persistent globus on proton pump inhibitor therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:563-570.
110. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:723-732.
111. des Varannes SB, Mion F, Ducrotté P, et al. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo). *Gut* 2005;54:1682-1686.
112. Pandolfino JE, Zhang Q, Schreiner MA, Ghosh S, Roth MP, Kahrilas PJ. Acid reflux event detection using the Bravo wireless versus the Slimline catheter pH systems: why are the numbers so different. *Gut* 2005;54:1687-1692.
113. Bansal A, Wani S, Rastogi A, et al. Impact of measurement of esophageal acid exposure close to the gastroesophageal junction on diagnostic accuracy and event-symptom correlation: a prospective study using wireless dual pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2918-2925.
114. Wenner J, Hall M, Höglund P, Johansson J, Johnsson F, Oberg S. Wireless pH recording immediately above the squamocolumnar junction improves the diagnostic performance of esophageal pH studies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2977-2985.
115. Kim GH, Huh KC, Lee YC, et al. Normal ambulatory 24-hour esophageal pH values in Koreans -a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2008;23:954-958.
116. Han DH, Lee JS, Kim YD, et al. Usefulness of multichannel intraluminal impedance-pH metry in patients with suspected GERD presenting with typical or atypical symptoms. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2006;12:25-30.
117. Cho YK, Choi MG, Chang JH, et al. The performance and safety of Bravo esophageal pH monitoring in Korean patients. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2007;13:111-117.