

위식도역류의 병태

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

최 건

Pathophysiology of the Gastroesophageal Reflux Disease

Geon Choi, M.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

I. 서 론

위식도역류(gastroesophageal reflux)의 병태를 이해하기 위하여는 Table 1에서와 같이 위식도역류를 생리적 위식도 역류(physiologic gastroesophageal reflux), 증후성 위식도역류(symptomatic gastroesophageal reflux, SGER), 위식도역류병(gastroesophageal reflux disease, GERD)으로 분류하여 생각하는 것이 도움이 된다¹³⁾. 생리적 위식도역류는 정상인에서 24시간 pH 감시(24-h pH monitoring)를 사용한 연구에서 볼 수 있듯이 정상 소화과정의 하나로 식사후에 규칙적으로 역류되는 것을 말하며^{4,44)}, 이러한 역류는 식도점막에 짧은 시간에만 영향을 주어 인체에 문제를 일으키지는 않으며 일상생활에서 지방이 많은 음식을 섭취하면 역류의 정도가 심해진다고 알려져 있다¹³⁾. 식도

나 식도외에도 병변이 없이 가슴쓰림(heartburn)을 경험하는 것을 증후성 위식도역류라고 하는데 이러한 증상은 개개인의 특성에 따라 식도가 산에 민감하여 나타나며 비심장성 흉통(noncardiac chest pain)의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 병적인 역류로 인하여 식도의 병변과 증상이나 식도외에 여러 장기에 병변과 증상을 일으키는 것을 위식도역류병이라 하며 지금부터 다룰 내용은 위식도역류병에 관한 것으로 이하 위식도역류라 일컫기로 한다.

트림이나 구토없이 위의 내용물이 식도로 역류하여 식도에 손상을 주어 미란(erosion), 궤양, 출혈, 협착 또는 Barrett씨병을 일으키는 외에 상기도, 두부(head), 치아, 경부, 심장 및 폐 등에 여러 가지 증상 및 문제를 일으키는 위식도역류는^{4,13,20)} 최근 이비인후과학 및 위장병학을 비롯한 여러 분야에서 관심이 높아지고 있는 질환이다. 이비인후과적으로는 위식도역류가 연하이상 또는 연하곤란, 인두이물감, 애성, 헛기침(throat clearing), 과다점액(excess mucus), 만성적인 인두통, 만성적 기침등 여러 가지 경부증상(cervical symptoms)^{20, 27,28,38,40,45)}을 일으키는 외에 성문하협착(subglottic

Table 1. Classification of gastroesophageal reflux

Physiologic gastroesophageal reflux
Symptomatic gastroesophageal reflux(SGER)
Gastroesophageal reflux disease(GERD)

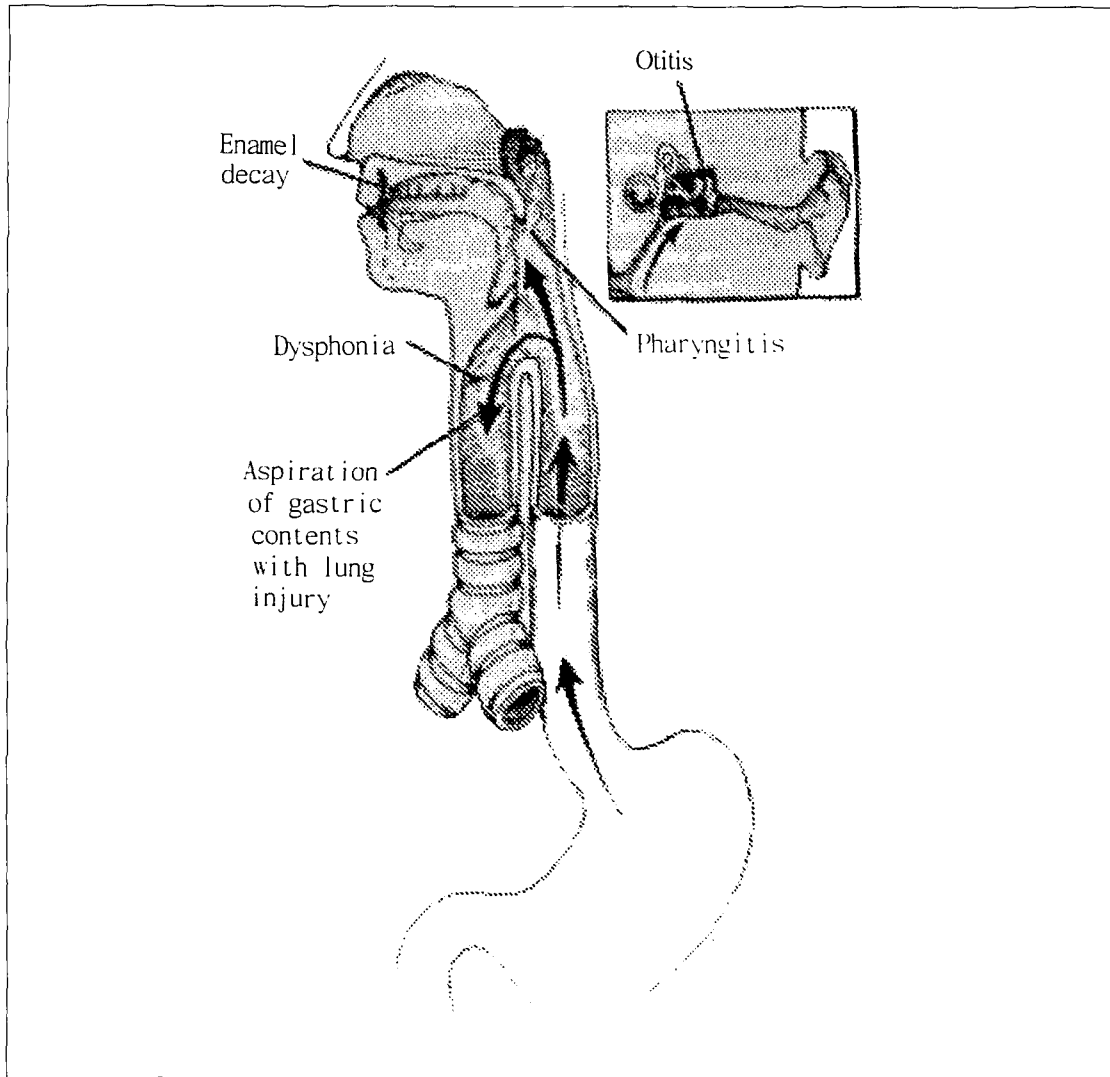


Fig. 1. Aspiration of gastric contents may result in chronic dysphonia and a number of forms of pulmonary injury. Upper aerodigestive contact with gastric content may result in enamel loss, otitis, and pharyngitis.

stenosis)^{2,28,30)}과 후두염^{28,34,36,51)}의 원인의 하나로 작용한다고 알려져 있다. 한편 임상에서 위식도역류로 인한 가슴쓰림등 역류에 의한 증상이 없이도 여러가지 경부증상과 함께 인후부에 이물감을 호소하는 환자를 흔히 접하게 되지만 위식도역류를 의심하지 않고 간과하기가 쉽고, 의심이 가더라도 이러한 환자들의 진찰과정에서 이를 확인할 수 있

는 이학적 소견이 없거나 미약한 경우가 대부분이며 이를 확인하는 검사법은 검사 방법이 번거롭고 여러가지 장비를 갖추어야 가능하므로 진단에 어려움이 따른다.

이러한 관점에서 위식도역류의 병태를 연구하는 것이 진단과 치료를 포함한 위식도역류의 전반적인 이해에 도움이 되리라고 생각한다.

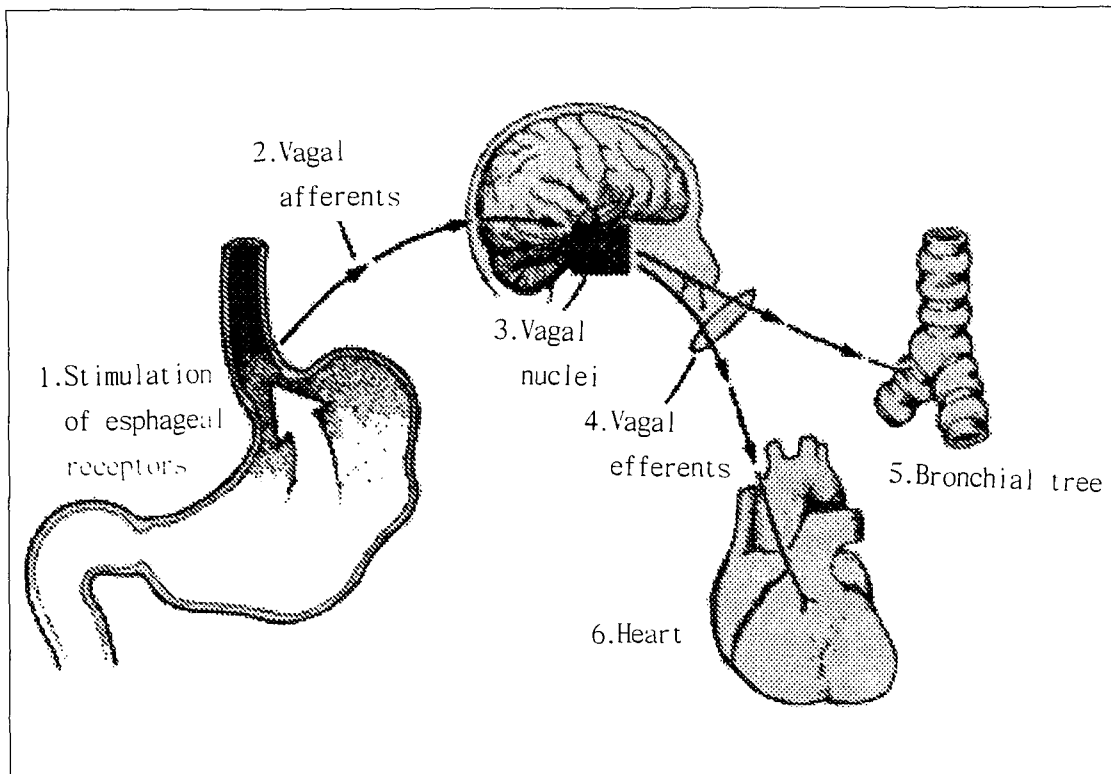


Fig. 2. A postulated mechanism of reflex cardiac and pulmonary response to gastroesophageal reflux. An esophageal "receptor" (1) senses refluxed gastric material and initiates a reflex arc with vagal afferents (2), vagal nuclei (3), and vagal efferents (4). The effects on the bronchial tree (5) may result in reflex coughing or bronchospasm. The effects on the heart (6) may lead to angina-like symptoms or arrhythmias.

II. 병 태

위내용물에는 염산(hydrochloric acid), 펩신(pepsin), 담즙산(bile acid)과 췌효소(pancreatic enzyme)등을 포함하고 있어 위(stomach)와 같이 이러한 물질에 적응되어 있는 조직에는 손상을 주지 않지만 기타 상부 기관식도관(upper aerodigestive tract)의 조직에 자극을 주거나 손상을 줄 수 있는 해로운 물질을 함유하고 있다¹³⁾. 위식도역류로 인한 증상이나 소견은 다음과 같은 두 가지의 기전으로 나타나는데 첫째, 역류된 위액이 직접 조직에 영향을 주어 나타나거나(Fig. 1) 둘째, 간접적으로 식도 하부에 분포된 신경에 자극을 주어 나타난다. 간접적인 기전은 역류된 위액이 하부식도에 분포된 미주신경(vagus nerve)을 비롯한 기타 신경을

자극하여 일어나는 연관자극(referred stimulation)에 의한 것으로 생각되는데 위식도역류의 증상중 두부, 경부, 심장 및 폐장의 증상은 이들 장기에 미주신경의 일부가 같이 분포하므로 야기된다(Fig. 2)^{4, 13, 52)}. 이러한 간접적인 원인의 증거로 흡인이 없이 식도로만 역류가 있는 환자에서 반사성 기관지경련이 관찰되는 것으로 알 수 있으며 후두, 인두 및 식도의 중앙에서 중앙에 의한 증상외에도 위식도역류가 동반되어 위식도역류에 의한 증상도 함께 올 수 있다²⁰⁾.

하부식도괄약근(lower esophageal sphincter)의 기능은 역류를 막는 가장 중요한 요소로 지적되고 있으며 간헐적으로 하부식도괄약근의 압력이 떨어지는 것과 동시에 역류가 일어나는 것을 관찰할 수 있다^{2, 12)}. 이러한 압력의 변화가 오는 이유의 일

부는 밝혀졌으나 많은 환자에서 갖고 있으리라 추측되는 보다 많은 이유에 관하여는 아직 밝혀지지 않아 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 하부식도괄약근의 압력은 하루에도 시간에 따라 변화하며 음식, 흡연 및 여러가지 약제등이 하부식도괄약근의 압력에 변화를 줄 수 있다(Table 2)⁴⁴. 상체를 앞으로 숙이거나 기침으로 인해 복압(intra-abdominal pressure)이 증가함과 동시에 하부식도괄약근의 압력이 감소하는 것도 위식도역류의 소인(predisposing factor)이다. 또한 위팽창(gastric distention)은 하부식도괄약근의 압력을 저하시켜 위식도역류를 촉진한다²⁰. 과거에는 열공헤르니아(hiatal hernia)가 위식도역류의 흔한 원인으로 간주되었으나 최근에는 위식도역류를 일으키는 환자 중 열공헤르니아를 갖고 있는 환자는 많지 않은 것으로 밝혀지고 있다²⁰.

염산과 펩신을 포함한 위액은 식도, 인두 및 후두조직에 손상을 주지만 개개인의 점막 상피의 저항도(epithelial resistance)가 적절한 타액의 분비와 함께 위액에 의한 손상의 정도를 결정하는 중요한 요소이며 담즙(bile juice)과 췌액(pancreatic juice)은 식도점막에 강한 자극을 줄 수 있다¹². 또한 만성적 역류가 있는 환자에서는 역류된 위내

용물의 정체가 동반되므로 식도가 산에 노출되는 시간이 연장되게 된다^{11,38}. 정상적인 식도의 연동운동은 식도에 역류된 위내용물이 위로 제거하는데 매우 중요하며 위식도역류 환자에서 흔히 연동운동이 저하되거나 비정상적인 연동운동을 관찰할 수 있다²⁰. 또한 위내용물이 소장(small intestine)으로 비워지는 시간이 연장되어 위내용물이 위내에 축적되는 것도 위식도역류의 원인중 하나로 생각된다^{20,33}.

다음 항들은 경부증상, 후두의 증상 및 병변, 히스테리성 구(globus hystericus), 구인두 연하장애, Zenker씨 게실(diverticulum), 폐의 증상 및 병변으로 나누어 각각의 병태를 고찰하였다.

1. 경부증상

여러 가지 경부증상을 두가지 병태로 나누어 생각할 수 있는데 첫째, 위액이 인후두로 역류되어 이들 조직에 자극 또는 손상을 주어 나타나는 직접적인 영향에 의한 질식, 작열통(burning pain), 후두경련이 올 수 있으며 둘째, 미주신경에 연관된 자극으로 인한 간접적인 영향으로 후비루(postnasal drip), 음성의 변화, 인두통(sore throat), 경부통(neck pain), 헛기침(dry cough), 질식발작(choking spell), 지속적인 기침, 음식이 목에 걸리는 느낌, 과다타액(excess salivation) 히스테리성 구, 이통 및 목에 이물감등의 증상이 올 수 있다²⁰. Rival 등⁴⁵에 의하면 216례의 경부증상을 갖고 있는 환자의 여러 가지 검사에서 73%에서 위식도역류가 있었으며 위식도역류가 있는 환자를 치료하여 이 중 84%에서 경부증상이 소실되었다고 하였다. 이 비인후과 외래에서 흔히 접할 수 있는 히스테리성 구의 병태는 제3 항에서 보다 자세히 고찰하였다.

2. 후두의 증상 및 병변

위식도역류는 상기도(upper airway)에 직접 또는 간접적인 문제를 일으켜서 접촉육아종, 천명(stridor), 만성후두염, 성문하협착등을 일으키며 이러한 소견은 특히 소아에서 흔히 볼 수 있으며^{2,30,35}, 이들 병변은 위내용물이 인두나 후두에 직접적인 자극을 주어서 나타날 수 있다^{7,8,10}. Delahunty와 Cherry¹⁰는 개에서 시행한 실험에서

Table 2. Foods and drugs affecting lower esophageal sphincter(LES) pressure

Increase LES	Decrease LES
Foods	
Protein	Fat
	Carbohydrate
	Alcohol
	Carminatives
	Peppermint
	Spearmint
Drugs	
Bethanecol	Atropine
Metoclopramide	Dopamine
Antacid	Smoking
α -Adrenergic	β -Adrenergic
	Calcium blocker
	Sedatives/tranquilizers
	Nitrates
	Theophylline

위액을 후두의 성대돌기(vocal process)에 6주 이상 매일 바른 결과 성대돌기에 육아조직이 형성됨을 관찰하였다. 반면 Wilson⁵⁶⁾은 실제 위식도역류로 인한 후두염은 흔하지 않다고 하였다.

최근의 연구에서 삼관육아종은 삼관 자체만이 원인이 아니라고 보고되고 있다. 그 이유로 대부분의 환자에서 약 1시간의 삼관을 시행하면 피열연골부의 점막이 손상되는 것 볼 수 있으며¹⁴⁾, 대부분의 외과적 수술에서 1시간 이상 삼관을 하게 되지만 삼관육아종은 삼관을 시행한 환자 중 극히 일부분의 환자에서만 발생하는 것으로 알 수 있다. 따라서 삼관외에 다른 요소가 점막손상의 치유를 지연시키고 육아종을 형성하는데 이러한 역할에 역류된 위산이 관여하는 것으로 생각된다. 삼관육아종에서 위식도역류가 관여하는 증거로 Olson³⁶⁾은 외과적 제거에도 치료에 실패하였던 삼관 육아종에서 제산제를 투여하여 치료한 예를 보고하였다. 또한 산에 의한 창상치유의 지연으로 인한 현상중 하나로 후두의 외상 또는 협착에서 후두스텐트를 사용시 스텐트 주위에 광범위한 육아조직의 형성도 같은 기전으로 생각할 수 있으며 따라서 후두 스텐트를 사용하는 환자에서 제산제의 투여가 필히 고려되어야 한다³⁷⁾. 기관내삼관 후 병발하는 윤상피열관절염(arthritis of cricoarytenoid joint)도 위식도역류의 합병으로 올 수 있다³⁶⁾.

혼수상태(comatose state)에서 기관내삼관을 시행한 환자에서 후두손상에 관한 연구로 Gaynor¹⁹⁾는 혼수상태(comatose)로 기관내삼관을 실시한 환자중 40%에서 위식도역류를 관찰하였으며, 기관내삼관을 실시한 동물실험에서도 위액이 후두와 기관에 심각한 손상을 초래할 수 있음을 관찰하였다. 의식상태가 저하된 환자에서 흡인이 쉽게 일어나며 흡인된 위내용물은 점막섬모운동의 장애를 초래하여 삼관육아종, 음성의 변화, 영구적인 후두 및 기관의 손상을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다^{19,20)}.

후두로 역류된 위내용물의 발암물질로 작용할 수 있는데 이는 Barrett씨 식도나 Plummer-Vinson씨 증후군에서 암이 발생하는 기전과 같은 것으로 추정된다⁴³⁾. Delahunty⁸⁾는 위식도역류환자의 후두의 후방(posterior larynx)에서 시행한 생검조직에서

상피의 과형성(epithelial hyperplasia)과 함께 이상 각화증(parakeratosis), 기저막 하방으로의 유두상 성장(papillary growth)등을 보고하였고, Olson³⁶⁾은 흡연과 알콜의 섭취외에 위식도역류가 있었던 후두의 후방에 발생한 5례의 후두암을 보고하였다. 이에 관련한 종양발생의 기전으로 Peacock와 Van Winkle³⁹⁾은 만성적으로 자극을 받거나 불안정하게 치유된 상처에서 종양이 발생하는 것을 관찰하였다. 위식도역류 환자에서 종양발생의 기전은 위액중 펩신등의 효소가 상처의 치유를 연장시키는 효과가 있기 때문에 창상치유의 지연과 관련하여 종양의 발생하는 것으로 추정된다⁵⁸⁾.

3. 히스테리성 구

목에 무언가 걸린 느낌이나 질식감을 보이는 히스테리성 구의 원인에 대하여는 많은 논란이 있으나 여러 연구자들이 위식도역류가 중요한 원인인 자라고 보고하고 있다^{25,31,50)}. Delahunty와 Ardran⁹⁾은 히스테리성 구로 진단받은 25명의 환자중 22명에서 역류성식도염(reflux esophagitis)이 있으며 이들의 증상이 제산제의 투여로 소실되었거나 감소하였다고 하여 히스테리성 구의 많은 예가 역류성 식도염의 하나의 변형된 증상의 표현이라고 하였다. Weisskopf⁶⁵⁾도 실제로 신경증적인 구(neurotic globus)는 흔하지 않고 철저한 검사를 실시하면 기질적인 원인을 발견하는 예가 많으며 따라서 많은 환자가 제산제를 포함한 위내용물의 역류를 막는 약제에 좋은 반응을 한다고 하였고, 307례의 히스테리성 구 환자를 대상으로한 Malcomson³¹⁾의 연구에 의하면 이중 79%에서 방사선학적 검사에 양성소견을 보였으며 양성소견을 보인 환자의 38%에서 경부척추의 골돌기체(osteophyte), 윤상인두근(cricopharyngeal muscle)의 과활동성(hyperactivity), 편도비대, 갑상선종(goiter), 후윤상 막양 구조(postcricoid web), 림프선비대등 경부상부의 이상소견을 보였으며 양성소견을 보인 환자의 62%에서 열공헤르니아, 십이지장궤양 및 위(stomach)의 병변을 보였고 이들에서 열공헤르니아나 소화성궤양등을 치료후 구 증상(globus symptom)이 소실되는 것을 관찰하였다. 기타 몇몇 보고에서도 히스테리성 구와 위식도역류가 연관된다는

병태를 지지하고 있다^{7,23,29}).

Pratt 등⁴²은 구 증상을 가진 환자에서 MMPI검사를 실시하여 우울(depression) 및 심기증(hypochondriasis) 척도가 평균 이상의 점수를 보여 히스테리성 구의 병인에 정신신경병적(neuropsychiatric) 소인이 관련한다고 하였다.

식도압력검사(esophageal manometry)를 실시한 연구에서는 여러 연구가 상이한 결과를 보고하고 있다. 한 보고에 의하면 열공헤르니아와 역류성식도염(reflux esophagitis)을 동시에 갖고있는 환자에서 윤상인두근의 압력이 높아져 있는 것을 관찰하고 윤상인두근의 압력이 높아짐에 연관하여 목에 불쾌감이나 연하장애의 증상을 갖게 되며 열공헤르니아를 치료하면 이러한 증상이 없어지고 윤상인두근의 기능도 정상으로 돌아온다고 하였으나²⁰ 또다른 연구에 의하면 구 증상을 갖고 있는 환자에서 윤상인두근의 연축(spasm)은 관찰할 수 없다고 보고하였다⁶). Watson과 Sullivan⁵⁴은 히스테리성 구 환자에서 윤상인두근이 비후(hypertrophy)된 것을 관찰하였으나 이러한 소견과 위식도역류와는 연관되지 않는다고 하였다. 히스테리성 구 환자에서 식도 체부(body)의 부조화(incoordination) 및 고장성(hypertonicity)은 하부식도의 확장과 함께 윤상인두근의 압력을 높이지만 위식도역류는 극히 일부의 환자에서만 관찰된다는 연구들도 있다^{1,18,24,25}). Färkkilä 등¹⁷은 히스테리성 구 환자중 57%의 환자에서 위염이나 열공헤르니아와 같은 내시경적 이상을, 67%의 환자에서 비특이적 식도운동장애를 포함한 식도운동검사의 이상소견을, 24%의 환자에서 24시간 pH 감시의 이상소견을, 62%의 환자에서 산부과검사(Bernstein test)의 양성 반응을, 25%에서 정신장애(psychiatric disorder) 소견을 보인다고 하여 위식도역류 외에 다양한 원인의 가능성을 보고하였다. 이상에서와 같이 히스테리성 구는 여러 학자들의 연구에서 논란이 많듯이 아직까지도 확실한 병태가 밝혀지지 않았으나 외부의 스트레스, 불안등 심리적 또는 신경증적 원인과 식도의 연축이나 위식도역류등 기질적인 원인이 공존한다는 연구들외에도 위식도역류의 치료로 이러한 증상이 소멸되었다는 많은 보고가 있음을 유념할 필요가 있다.

4. 구인두연하장애

구인두에서 상부식도로 효율적인 음식의 하강이 일어나지 못하는 구인두연하장애²⁶는 중추적(central) 또는 말초적(peripheral) 신경병증(neuropathy), 근육의 이상, 종양 등의 원인 외에 식도 및 윤상인두근의 기능장애가 하나의 원인적 요소로 알려져 있다²²). 구인두연하장애가 심한 환자에서는 구강이나 비강을 통한 역류나 기관으로의 오연(aspiration)이 일어나기도 하며 기침, 애성, 헛기침, 반복되는 폐의 감염과 영양실조를 초래할 수도 있다³⁷).

Henderson과 Marryatt²⁴¹는 위식도역류 환자의 50%에서 때때로 이러한 구인두연하장애를 경험한다고 보고하였고 Ellis 등¹⁶은 증상을 갖고 있는 위식도역류 환자들에서 윤상인두근의 압력이 올라간다고 하였으며, Gerhardt 등²¹과 Wallin 등⁴⁹은 식도에 산을 부과하면(Bernstein test) 윤상인두근의 압력이 높아진다고 하여 위식도역류에 따른 윤상인두근의 압력 상승에 의하여 구인두연하장애가 발생한다고 하였다. 그러나 위식도역류에 따른 윤상인두근의 압력 상승에 의하여 구인두연하장애가 발생한다는 기전을 부정하는 연구들도 있다^{47,57}. 또한 산이 윤상인두근의 압력상승외에 식도에 미치는 또다른 영향에 관하여 Donner 등¹⁵의 연구에 의하면 일부 사람들은 산에 민감한(acid-sensitive) 식도를 갖고 있어 산과 바륨(barium)을 함께 투여할 때 식도의 연축성 수축(spasmodic contractions)과 정상적인 연동운동의 소실을 보이는 식도 운동장애가 관찰되고 이들에게서 제산제를 투여하면 식도의 이완이 관찰된다고 하였다. 이상의 고찰에서 구인두연하장애를 갖는 위식도역류환자에서 윤상인두근의 기능장애를 포함한 식도운동장애를 갖고 있으리라고 생각된다.

5. Zenker씨 게실

Zenker씨 게실은 윤상인두근의 지속적인 연축(spasm)과 부조화를 일으켜서 결과적으로 윤상인두근의 이완(relaxation)을 지연시키거나 방해할 수 있다²⁰). 위식도역류는 윤상인두근의 연축과 밀접한 관계가 있어 위식도역류가 있는 환자에서

Zenker씨 게실이 발생할 수 있다는 보고들이 있으며^{9,24,25,46)}, Zenker씨 게실이 있는 환자에서 위식도 역류가 쉽게 일어나므로 이에 대한 적절한 진단과 치료가 필요하다⁵³⁾.

6. 폐의 증상 및 병변

위식도역류는 만성천식, 기관지염, 기관지확장증(bronchiectasis), 흡인폐렴(aspiration pneumonia), 무기폐(atelectasis), 객혈(hemoptysis), 폐섬유증(pulmonary fibrosis), 무호흡(apnea), 발작(seizure)등에 관여하는 것으로 알려져 있다^{3,32,33,41)}. 위식도역류가 폐의 증상 또는 질환을 일으키는 기전은 두가지로 첫째, 위내용물이 폐로 흡입되어 이차 감염을 동반한 산 또는 효소에 의한 직접적인 손상과 둘째, 위액이 식도로 역류되어 식도를 자극함으로써 이차적으로 신경이 관여한 기관지수축(bronchoconstriction)을 생각할 수 있다. 최근 많은 학자들에 의하여 이러한 신경이 매개하는 간접적인 기전에 관련한 폐의 이상에 관해 연구보고하고 있으며 이들에 의하면 전통적인 천식치료에 반응하지 않는 환자들에게 위식도역류에 대한 치료가 도움을 줄 수 있다고 하였다^{5,32,48)}.

III. 요약

이상에서 고찰한 위식도역류의 병태를 간략히 요약하면 다음과 같다. 위액에는 염산, 펩신, 담즙산과 체효소등을 포함하고 있어 역류된 위액은 상부 기관식도관에 자극을 주거나 손상을 줄 수 있으며 개개인의 점막 상피의 저항도와 적절한 타액의 분비는 위액에 의한 손상의 정도를 결정하는 중요한 요소로 알려져 있다. 위식도역류로 인한 많은 증상이나 소견은 두가지의 기전으로 나타나서 첫째, 역류된 위액이 직접 조직에 영향을 주거나 둘째, 간접적으로 식도 하부에 분포된 미주신경에 의한 연관자극에 의해 일어나는데 위식도역류의 증상 중 두부, 경부, 심장 및 폐장의 증상은 이들 장기에 미주신경의 일부가 같이 분포하여 일어나는 간접적인 기전이다. 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter)의 기능은 역류를 막는 가장 중요한 요소로 알려져 있어 간헐적으로 하부식도

괄약근의 압력이 떨어지면 역류가 일어나게 된다. 정상적인 식도의 연동운동은 식도에 역류된 위내용물을 위로 제거되는데 중요하며 위식도역류 환자에서 흔히 연동운동이 저하되거나 비정상적인 연동운동을 관찰할 수 있다. 또한 위내용물이 소장으로 비워지는 시간이 연장되어 위내용물이 위내에 축적되는 것도 위식도역류의 원인의 하나로 생각된다. 이러한 위식도역류의 병태를 연구하는 것은 이 질환의 이해에 도움을 줄 것으로 생각된다.

References

1. 이봉희, 이주홍, 최창용 등 : Globus환자의 식도 내압소견. 대한기관식도과학회지 1 : 146-150, 1995
2. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, et al : *Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope* 93 : 175-179, 1983
3. Barish CF, Wu WC, Castell DO : *Respiratory complications of gastroesophageal reflux. Arch Int Med* 145 : 1882-1898, 1985
4. Benjamin SB : *Extraesophageal complications of gastroesophageal reflux. J Clin Gastroenterol* 8(suppl 1) : 68-71, 1986
5. Berquist WE, Rachelefsky GS, Cadden M : *Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. J Allergy Clin Immunol* 64 : 407-411, 1981
6. Caldarelli DD, Andrews A Derbyshire AJ : *Esophageal motility studies in globus sensation. Ann Otol Rhinol Laryngol* 79 : 1098-1100, 1970
7. Cherry J, Margulies S : *Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope* 78 : 1937-1940, 1968
8. Delahunty JE : *Acid laryngitis. J Laryngol Otol* 86 : 335-342, 1972
9. Delahunty JE, Ardran GM : *Globus hystericus : a manifestation of reflux esophagitis? J Laryngol Otol* 84 : 1049-1054, 1970

10. Delahunty JE, Cherry J : *Experimentally produced vocal cord granulomas. Laryngoscope* 78 :1941-1947, 1968
11. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al : *Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg* 184 :459-470, 1976
12. Dent J, Dodds WJ, Freidman RH, et al : *Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. J Clin Invest* 65 :256-267, 1980
13. Deschner WK, Benzamin SB : *Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol* 84 :1-5, 1989
14. Donnelly WH : *Histopathology of endotracheal intubation : an autopsy study of 99 cases. Arch Pathol* 88 :511-520, 1969
15. Donner MW, Silbiger ML, Hookman P, et al : *Acid barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis. Radiology* 67 :220-225, 1966
16. Ellis FH, Crozier RE : *Cervical esophageal dysphagia. Indications for and results of cricopharyngeal myotomy. Ann Surg* 194 :297-289, 1981
17. Färkkilä MA, Ertama L, Katila L, et al : *Globus pharyngis, commonly associated with esophageal motility disorders. Am J Gastroenterol* 89 :503-508, 1994
18. Flores TC, Cross FS, Jones RD : *Abnormal esophageal manometry in globus hystericus. Ann Otol* 90 :383-386, 1981
19. Gaynor EB : *Gastroesophageal reflux as an etiologic factor in laryngeal complications of intubation. Laryngoscope* 98 :972-979, 1988
20. Gaynor EB : *Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol* 86 :801-808, 1991
21. Gerhardt DC, Shuck TJ, Bordeaux RA, et al : *Human upper esophageal sphincter. Response to volume and acid stimuli. Gastroenterology* 75 :268-274, 1978
22. Hellemans J, Pelemans W, Van Trappen G : *Pharyngoesophageal swallowing disorders and the pharyngoesophageal sphincter. Med Clin North Am* 65 :1149-1172, 1981
23. Hallewell JD, Cole TB : *Isolated head and neck symptoms due to hiatus hernia. Arch Otolaryngol* 92 :499-501, 1970
24. Henderson RD, Marryatt G : *Cricopharyngeal myotomy as a method of treating cricopharyngeal dysphagia secondary to gastroesophageal reflux. J Thorac Cardiovasc Surg* 74 :721-725, 1977
25. Hunt PS, Connell AM, Smiley TB : *The cricopharyngeal sphincter in gastric reflux. Gut* 11 :303-306, 1970
26. Hurwitz AL, Nelson JA, Haddad JK : *Oropharyngeal dysphagia : Manometric and cine-esophagogastric findings. Am J Dig Dis* 20 :313-324, 1975
27. Kibblewhite DJ, Morrison MD : *A double-blinded controlled study of the efficacy of cimetidine in the treatment of the cervical symptoms of gastroesophageal reflux. J Otolaryngol* 19 :103-109, 1989
28. Koufman JA : *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope* 101 :1-78, 1991
29. Labrousse J, Poliquin JF : *Paresthesia pharyngies et reflux gastro-esophagien. J Otolaryngol* 12 :261-262, 1983
30. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, et al : *Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol* 94 :516-519, 1985
31. Malcomson KG : *Globus hystericus vel pharyngis. J Laryngol Otol* 82 :219-230, 1968
32. Mays EE : *Intrinsic asthma in adults. JAMA* 236 :2626-2628, 1976
33. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB : *Pul-*

- monary fibrosis associated with tracheo-bronchial aspiration. *Chest* 69 :512-515, 1976
34. Morrison MD : Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma ? *Laryngoscope* 99 :370-373, 1988
 35. Orenstein SR, Orenstein DM, Whittington PF : Gastroesophageal reflux causing stridor. *Chest* 84 :301-302, 1983
 36. Oslon NR : Effects of stomach acid on the larynx. *Proc Am Laryngol Assoc* 104 :108-112, 1983
 37. Oslon NR : The problem of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Clin North Am* 19 :119-133, 1986
 38. Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, et al : Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96 :387-392, 1987
 39. Peacock EE, Van Winkle W : Wound repair. Philadelphia, WB Saunders, 1976
 40. Pearlman NW, Stiegman GV, Teter A : Primary upper aerodigestive tract manifestation of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 83 :22-25, 1988
 41. Pellgrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, et al : Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration : incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 86 :110-119, 1979
 42. Pratt LW, Tobin WH, Gallagher RA : Globus hystericus- office evaluation by psychological testing with the MMPI. *Laryngoscope* 86 :1540-1549, 1976
 43. Radigan LR, Glover JL, Shipley FE, et al : Barrett esophagus. *Arch Surg* 112 :486-491, 1977
 44. Richter JE : A critical review of current medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 8(suppl 1) :72-80, 1986
 45. Rival R, Wong R, Mendelsohn M, et al : Role of gastroesophageal reflux disease in patients with cervical symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113 :364-369, 1995
 46. Smiley TB, Caves PK, Porter DC : Relationship between posterior pharyngeal pouch and hiatus hernia. *Thorax* 25 :725-731, 1970
 47. Stanciu C, Bennett JR : Upper esophageal sphincter yield pressure in normal subjects and in patients with gastroesophageal reflux. *Thorax* 29 :459-462, 1974
 48. Stein MR, Towner TG, Weber RW : The effect of theophylline on the lower esophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 45 :238-241, 1980
 49. Wallin L, Boesbey S, Madsen T : The effect of acid infusion in the lower part of the esophagus on the pharyngoesophageal sphincter pressure in normal subjects. *Scand J Gastroenterol* 13 :821-826, 1978
 50. Ward PH, Berci G : Observations on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope* 92 :1377-1382, 1982
 51. Ward PH, Hanson DG : Reflux as an etiologic factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 92 :1195-1199, 1988
 52. Waterfall WE, Craven MA, Allen CJ : Gastroesophageal reflux : clinical presentations, diagnosis and management. *Can Med Assoc J* 135 :1101-1109, 1986
 53. Waters PF, DeMeester TR : Foregut motor disorders and their surgical management. *Med Clin North Am* 65 :1235-1268, 1981
 54. Watson WC, Sullivan SN : Hypertonicity of the cricopharyngeal sphincter : A cause of globus sensation. *Lancet* 2 :1417-1419, 1974
 55. Weisskopf A : Reflux esophagitis : a cause of globus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89 :780-782, 1981

56. Wilson JA, White A, Von Haacke MP : *Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 98 : 405-410, 1989*
57. Winans CS : *The pharyngoesophageal closure mechanism : a manometric study. Gastroenterology 63 : 768-777, 1972*
58. Wynne JW, Ramphal R, Hood CI : *Tracheal mucosal damage after aspiration. Am Rev Respir Dis 124 : 728-732, 1981*