

## 위식도 역류성 질환 관련 인후두성 역류 (Laryngopharyngeal Reflux : LPR)증상을 호소하는 환자에서의 니자티딘의 치료효과 연구

한림대학교 의과대학 이비인후과 교실

주관연구책임자 : 노영수

공동연구자 I(이비인후과, 가나다 순) : 고중화(아주의대), 김광현(서울의대), 김명구(마산삼성병원), 김병국(충남의대), 김성식(울지의대), 김영모(인하의대), 김영훈(원광의대), 김용복(한림의대), 김진환(한림의대), 김춘동(이화의대), 박경유(울지의대), 박기호(매리놀병원), 박재울(대구가톨릭의대), 손진호(경북의대), 송달원(계명의대), 송시연(영남의대), 안희영(경희의대), 양철민(울산동강병원), 오천환(순천향의대), 유화경(울산의대), 이강대(고신의대), 이강수(한림의대), 이형석(한양의대), 장일환(가천의대), 정광윤(고려의대), 정필상(단국의대), 채성원(고려의대), 최승호(한림의대), 최은창(연세의대), 최종욱(고려의대), 최홍식(연세의대)

공동연구자 II(의학통계학과) : 김동기(연세의대)

=Abstract=

### The Therapeutic Effects of Nizatidine in Gastroesophageal Disease with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms: Observational Study

YS Rho(Chief investigator)<sup>1</sup>, JW Ko<sup>2</sup>, KH Kim<sup>3</sup>, MG Kim<sup>4</sup>, BK Kim<sup>5</sup>, SS Kim<sup>6</sup>, YM Kim<sup>7</sup>, YH Kim<sup>8</sup>, YB Kim<sup>9</sup>, JH Kim<sup>10</sup>, CD Kim<sup>11</sup>, KY Park<sup>12</sup>, KH Park<sup>13</sup>, JY Park<sup>14</sup>, JH Son<sup>15</sup>, DW Song<sup>16</sup>, SY Song<sup>17</sup>, HY Ahn<sup>18</sup>, CM Jang<sup>19</sup>, CH Oh<sup>20</sup>, HK Yoo<sup>21</sup>, KD Lee<sup>22</sup>, KS Lee<sup>23</sup>, HS Lee<sup>24</sup>, IH Jang<sup>25</sup>, KY Jung<sup>26</sup>, PS Jung<sup>27</sup>, SW Chae<sup>28</sup>, SH Choi<sup>29</sup>, EC Choi<sup>30</sup>, JW Choi<sup>31</sup>, HkS Choi<sup>32</sup>, DK Kim<sup>33</sup>

Department of Otorhinolaryngology, 1: Hallym Univ., 2: Ajou Univ., 3: Seoul National Univ., 4: Masan Samsung Hosp., 5: Chungnam National Univ., 6: Eulji Univ., 7: Inha Univ., 8: Wonkwang Univ., 9: Hallym Univ., 10: Hallym Univ., 11: Ewha Womans Univ., 12: Eulji Univ., 13: Busan Marynol Hosp., 14: Catholic Univ. of Taegu, 15: Kyeongpook National Univ., 16: Keimyung Univ., 17: Yeungnam Univ., 18: Kyung Hee Univ., 19: Ulsan Dongkang Hosp., 20: Soonchunhyang Univ., 21: Ulsan Univ., 22: Kosin Univ., 23: Hallym Univ., 24: Hanyang Univ., 25: Gachon Univ., 26: Korea Univ., 27: Dankook Univ., 28: Korea Univ., 29: Hallym Univ., 30: Yonsei Univ., 31: Korea Univ., 32: Yonsei Univ., 33: Department of Medical Biostatistics, Yonsei Univ., Korea

**Background :** Laryngopharyngeal reflux(LPR) is one form of the Gastroesophageal Reflux Diseases(GERD). It is known to cause various kinds of otolaryngologic symptoms such as hoarseness, globus sensation in throat, chronic throat clearing, and chronic cough. Disease entities diagnosed by otolaryngologists as posterior laryngitis, globus pharyngeus and reflux laryngitis should be suspected as LPR-related diseases. The nizatidine(AXID), as a Histamine H2-receptor antagonist, reduces gastric acid secretion and improves gastric motility function.

**Objectives :** The effect of nizatidine using 150mg b.i.d was evaluated for symptom relief and improvement of laryngoscopic findings in patients with LPR.

**Materials and Methods :** In 30 multicenter, observational trial performed nationwide in Korea, 308 patients with LPR symptom were observed to evaluate their symptoms and laryngoscopic findings after 4weeks, 8weeks, 12weeks of treatment with nizatidine.

**Results :** The symptoms of LPR including globus sensation, chronic throat clearing and hoarseness, are reduced significantly after 4 weeks, 8weeks, and 12weeks of treatment( $p<0.05$ ). The laryngoscopic findings including diffuse erythema, edema and granulation are improved after nizatidine treatment( $p<0.05$ ). And the efficacy of nizatidine on LPR-related symptoms after 4 weeks is 88.6%, and those of after 8 weeks and 12weeks were 92.6%, and 99.1% in ITT(Intent To Treatment) group( $p<0.05$ ). And PPA(Per Protocol Analysis) group showed 93.7%, 97.3%, and 99.1% of efficacy after 4, 8, and 12 weeks of nizatidine treatment( $p<0.05$ ).

**Conclusion :** These results indicate that in patient with LPR, nizatidine 150mg b.i.d treatment very effectively reduces LPR symptoms and improves laryngoscopic findings as well as reduces gastric acid secretion and improves gastric motility function.

**Key Words :** Laryngopharyngeal reflux(LPR) · Nizatidine

## 서 론

역류성 위식도 질환(gastroesophageal reflux disease, 이하 GERD) 환자의 증상으로는 흉통(heartburn), 위 내용물의 역류(regurgitation), 오심, 구토, 연하곤란 등이 있다. 그러나 일부 환자에서는 위식도역류질환의 전형적인 증상없이 만성 기침(chronic cough), 쉰 목소리(hoarseness), 인두이물감(globus sensation)등의 이비인후과적 증상만을 가지는 환자들 이 있어 이를 인후두성 역류증(laryngopharyngeal reflux, 이하 LPR)으로 따로 구분하여 분류하고 있다.<sup>1-3)</sup>

실제로 1968년 Cherry 등<sup>4)</sup>이 성대의 접촉성 궤양이나 성대 육아종의 형성이 위산의 후두내로의 역류와 관련이 있을 것이라는 가설을 처음 보고한 이래, 위산의 인두 및 후두로의 역류가 많은 관련 증상들과 질병들을 유발한다는 보고들이 발표되었다.<sup>6-9)</sup> 또한 후두 뒷부분의 각화증 또는 후두경피증(pachydermia laryngitis)등을 포함한 후부 후두염

(posterior laryngitis) 등의 원인으로 위산의 인후두 역류가 중요한 인자로 보고된 바 있다.<sup>10-12)</sup> 1986년 Wiener 등<sup>12)</sup>에 의하여 24시간 이동형 pH 검사를 통해 위산의 역류가 간접적으로 증명되고, 1991년 Koufman<sup>9)</sup>에 의하여 이중 탐침 24시간 이동형 pH 검사(double probe 24 Hour pHmetry)가 보편화되기 시작하면서 인후두성 역류증은 하나의 독립된 질환으로 광범위하게 인식되기 시작하였다.

인후두성 역류증과 관련있는 증상들로는 원인모를 쉰 목소리, 인두이물감, 만성 기침, 만성적 목 청소(chronic throat clearing) 등이 알려져 있으며, 이와 관련된 병명으로는 역류성 후두염(reflux laryngitis), 인두신경증(grobus pharyngus), 후부 후두염(posterior laryngitis), 접촉성 육아종(contact granuloma), 후두경련(laryngospasm), 원인 불명의 성문하두협착(idiopathic subglottic stenosis) 등으로 서로 다르게 불리기도 한다. 이러한 인후두성 역류증은 후두 혹은 음성관련의 증상으로 이비인후과를 찾는 환자의 약 3분의 2에 이르는

## 연구방법

환자에서 직접적 혹은 간접적으로 관련이 있는 것으로 알려져 있고 이비인후과를 찾는 전체 환자의 약 10% 이상에 달하고 있으며, 최근들어 점점 늘어나고 있는 추세에 있다.<sup>19)</sup>

전형적인 흉통을 주 증상으로 하는 역류성 위식도 질환 혹은 역류성 식도염의 경우와 마찬가지로 인후두성 역류증도 위의 내용물이 식도 내로 역류되어 증상을 일으키므로 위산이 하부 식도괄약근(lower esophageal sphincter, LES)이 열려있을 때 위쪽으로 역류된다는 공통점을 가지고 있다. 그러나 이러한 역류의 원인에 대하여는 아직까지 확실히 밝혀져 있지 않다. 지금까지의 연구결과 정상인 보다 과다하게 생성된 위산이 정상인에서도 발생할 수 있는 LES의 일시적인 이완 현상(transient LES relaxation)에 의하여 식도 하부로 역류되어 식도나 인후두의 점막에 병변을 일으킨다는 이론과 어떤 원인에 의해 LES의 기능 저하 혹은 식도 전체의 연동운동 장애(motility disorder)가 먼저 선행되어서 위산의 분비는 정상 범위이나 위산이 식도나 인후두로 쉽게 역류되어 발생한다는 가설 등으로 설명되고 있다.

인후두성 역류증의 치료는 일반적으로 항역류 장벽(anti-reflux barrier)의 향상, 위산도의 감소, 식도내 산 제거(esophageal clearance) 기능의 회복, 위 내용물 배출(gastric emptying) 능력의 제고 등을 통해 역류를 억제하는데 주안점을 두고 있다.

Nizatidine은 위산분비 억제와 더불어 위장관계 운동의 증가 효과를 가지는 것으로 알려져 있어 인후두역류증에 일반적으로 사용되는 prokinetics와 H2-receptor antagonist 혹은 proton pump inhibitor(PPI)의 병용요법보다 간편하게 그리고 경제적으로 치료에 이용될 수 있다.

본 연구는 다기관 관찰 임상 연구로 30개의 센터에서 인후두성 역류증을 가지고 이비인후과로 내원한 환자들을 대상으로 다른 H2-receptor antagonist, PPI, prokinetics를 병용하지 않고 nizatidine을 단독 투여하여 그 효과를 관찰함으로써 nizatidine의 단독 투여가 인후두성 역류증의 증상들을 호전시킬 수 있는 지 알아보고 또한 후두내시경상의 LPR 소견의 소실 여부를 알아보고자 하였다.

### 1. 연구대상

인후두성 역류증과 관련이 있는 8개의 증상(Table 1) 중 2가지 이상의 증상을 호소하며, 증상의 시작이 최소 1개월 이상 된 18세 이상의 성인 남녀를 대상으로 하였다. 각 증상의 심한 정도에 따라 증상이 없는 경우를 0점, 의사가 문진에 의하여 상기시켜 줄 경우 환자가 증상이 있다는 것을 느끼는 정도이며 치료가 요구되지 않는 경우를 1점, 환자가 증상을 느끼지만, 정상적인 일상 활동에 거의 지장이 없는 경우를 2점, 환자가 증상을 느끼면서, 정상적인 일상 활동에 방해 받는 경우를 3점으로 하여 4 단계로 평가하였다.

임부나 수유부, 만성부비동염에 의한 후비루가 있는 환자, 중대한 질환(뇌혈관 질환자, 암환자, 심장질환, 간질환등)을 앓고 있는 환자, nizatidine 및 다른 H2-receptor antagonist에 과민증의 병력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

대상이 되는 환자들에 대하여 병력 중 최근 6개월 이내에 LPR 관련 증상에 대한 치료를 받은 적이 있는지, 특별한 기호식품 유무, 이환 기간 등을 질문하였으며, 이학적 검사로 심박동수, 혈압, 체온 측정을 시행한 후 이비인후과적인 기본적인 검사를 시행하였다. 또한 후두내시경 검사를 시행하여 그 결과를 edema, posterior erythema, diffuse erythema, ulceration, granulation, leukoplakia, stenosis, others로 분류하였다.

1차 방문을 통하여 대상 환자의 범위에 들면서 기본 검사를 모두 시행한 환자들을 대상으로 검사 결과상 투약 시행상의 특별한 문제가 제기될 만한 문제점이나 제외 기준에 해당되지 않는 경우에 기관별로 투약을 시작하였다. 약물의 투여는 nizatidine 150mg 씩을 아침, 저녁 경구투여 하였으며 이전에 LPR 증상으로 PPI, H2-Blocker, 또는 prokinetics를 사용한 경우에는 1주의 휴약 기간을 두었다. 본 연구기간 중 antacid, tranquilizer, mucolytics등은 병용가능한 약물로 분류하였으며 nizatidine 이외의 다른 H2-Blocker, PPI, prokinetics는 병용 불가능한 약물로 분류하였다.

Table 1. Classification of symptoms

1. 흉통(heartburn)	: 가슴 중간 부위 타는듯한 통증
2. 역류(regurgitation)	: 위에서 시거나, 쓴맛이 나는 액체가 입으로 넘어온다.
3. 만성 기침(chronic cough)	: 감기가 아니면서 지속적으로 기침을 한다.
4. 쉼 목소리(hoarseness)	: 성대에 혹이나 마비가 없이 쉼 목소리가 난다.
5. 인두이물감(globus sensation)	: 목 안에서 걸리는 느낌, 덩어리가 있는 느낌이 있다.
6. 만성적 목 청소(chronic throat clearing)	: 목에 지나치게 많은 양의 점액이 생겨서 습관적으로 달라붙어 있는 가래를 떼어내는 소리를 낸다.
7. 인두통(sore throat)	: 감기 등의 상기도 염증이 아닌 인두의 통증
8. 연하곤란(dysphagia)	: 신경 마비 등의 특별한 증상 없이 삼키기가 힘들다.

## 2. 투약의 결과 평가 및 판정

치료시작 전, 치료시작 4주 후, 8주 후, 12주 후에 증상에 대한 점수 평가와 함께 후두 내시경 검사를 시행하였다. 단, 4주 후부터는 담당의사의 판단에 의해 연구를 종료할 수 있게 하였으며 각 방문 예정일 앞, 뒤로 일주일씩의 여유를 두었다. 각 연구기간 당 한 연구자가 10명의 환자에 대한 진단 및 치료, 최종 결과의 보고를 일임하며 이 10명의 환자는 자료의 분석에 이용될 수 있는 환자에 한하였고 최소 4주 이상 치료를 시행한 환자들만이 연구대상이 되었다.

4주, 8주, 12주 투여 후의 증상 호전 정도는 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 75% 이상 감소한 경우를 최효(excellent), 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 50% 이상 75% 미만 감소한 경우를 유효(good), 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 25% 이상 50% 미만 감소한 경우를 약간 유효(moderate), 증상 점수의 총 합계가 투약 전 총 점수에 비해 증가하거나 25% 미만 감소한 경우를 효과 없음(poor)으로 나누어 4 scale로 평가하였다. 증상에 대한 종합적인 유효율은 4주, 8주, 12주째에 최효(excellent), 유효(good), 약간 유효(moderate)로 평가받은 환자 수의 합으로 정하였다.

후두내시경 검사 결과는 edema, posterior erythema, diffuse erythema, ulceration, granulation, leukoplakia, stenosis, others의 소견의 유무로 판정하였다.

## 3. 결과 분석 및 통계처리

모든 결과는 descriptive statistics, Student's t-test, ANOVA 등의 기초적인 분석방법과 repeated measures ANOVA등을 이용하여 분석하

였다. 또한 전반적인 임상 판결 결과에 대한 categorical data analysis를 실시하였다. 유효율 분석 대상은 ITT(Intent-To-Treatment)와 PPA(Per Protocol Analysis)의 두가지를 모두 시행하였는데 ITT는 중도 탈락되었더라도 일정기간 투약을 받은 모든 환자 중 분석이 가능한 환자를 대상으로 하였으며 PPA는 프로토콜에 따라 연구를 종료한 환자만을 대상으로 하였다.

## 연구결과

### 1. 전체 결과

#### 1) 환자의 배경

본 연구는 30개 병원에서 총 308명을 대상으로 하였다. 피검자의 평균 연령은 48.8세였으며 60대 이상이 21.43%, 50대가 25.00%, 40대가 32.47%, 30대가 15.58%, 그리고 20대 이하가 5.52%이었다. 남자와 여자의 비는 34.09% 대 65.91%로 여자가 많았다. 특별한 기호식품이 없는 사람이 52.97%로 있는 사람 47.03%보다 5% 가량 많았다. 이 연구에 참여하기 전에 위산의 역류가 의심되어 치료를 받은 적이 있었던 환자가 13.60%였으며, 고혈압, 당뇨병 등의 특별한 동반질환의 가지고 있는 환자는 54.55%였다(Table 2).

#### 2) 시작 시의 증상의 빈도와 LPR 점수 평균

피험자들이 가지고 있는 증상을 모두 열거하여 빈도를 구해본 결과, 인두이물감이 90.9%로 가장 높았으며, 만성적 목 청소(chronic throat clearing)가 75.0%, 원인 모를 쉼 목소리(hoarseness)가 66.6% 순이었다. LPR 점수도 증상의 빈도와 마찬가지로 인두이물감, 만성적 목 청소, 쉼목소리 순으로 높았다(Table 3).

**Table 2.** Patient demographics and characteristics of the study population (n=308)

Variable	Mean (Frequency, %)
Age	20-29 17 (5.52 %)
	30-39 48 (15.58 %)
	40-49 100 (32.47 %)
	51-59 77 (25.00 %)
	60- 66 (21.43 %)
Sex	Male 105 (34.09 %)
	Female 203 (65.91 %)
Alcohol or tobacco or caffeine use	Yes 145 (47.03 %)
	No 163 (52.97 %)
Treatment history of LPR	(+) 42 (13.60 %)
	(-) 266 (86.40 %)
Other disease	(+) 168 (54.55 %)
	(-) 140 (45.45 %)

**Table 3.** Frequency of symptom and mean score of LPR at baseline

Symptom	Frequency(%)	Mean Score of LPR(+SD)
Globus sensation	90.9 %	1.31 + 0.59
Chronic throat clearing	75.0 %	0.86 + 0.71
Hoarseness	66.6 %	0.73 + 0.68
Sore throat	62.0 %	0.60 + 0.56
Chronic cough	61.7 %	0.54 + 0.62
Regurgitation	59.4 %	0.51 + 0.55
Hearburn	41.6 %	0.29 + 0.48
Dysphagia or odynophagia	29.2 %	0.20 + 0.38

### 3) 치료시작 시의 후두내시경 검사 결과

가장 흔한 후두내시경 소견은 전반적 발적(diffuse erythema)으로 42.98% 였으며, 점막의 부종(edema), 육아조직(granulation)의 순이었다(Table 4).

**Table 4.** Laryngoscopic findings at baseline

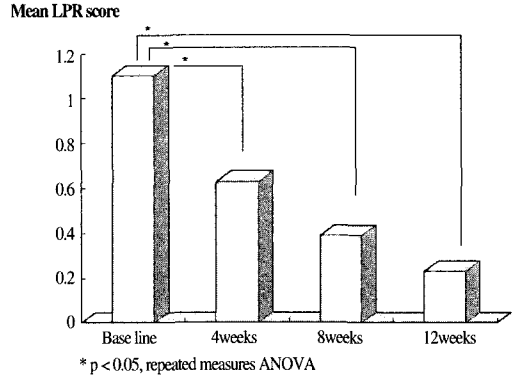
Finding	Mean (frequency, %)
Diffuse erythema	150 (42.98 %)
Edema	83 (23.76 %)
Granulation	58 (16.62 %)
Others	40 (11.46 %)
Posterior erythema	15 (4.30 %)
Ulceration	2 (0.57 %)
Stenosis	1 (0.29 %)
Leukoplakia	0 (0.00 %)

## 2. 인후두성 역류증(LPR)에 대한 니자티딘(Nizatidine)의 효과

### 1) 증상에 대한 효과

치료를 시작하기 전 환자의 LPR 점수의 평균은

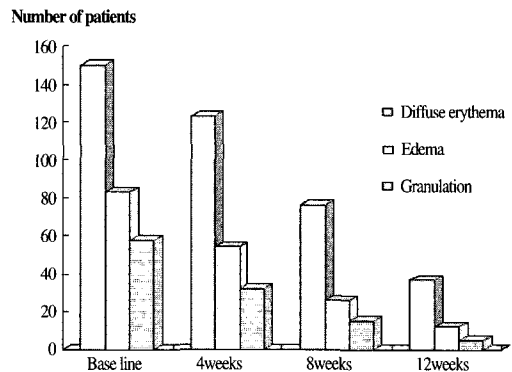
1.10 + 0.49 였으나 치료를 시작한 후 4주째의 LPR 점수의 평균은 0.63 + 0.40으로 증상이 개선이 의미 있게 나타났다(p<0.05, Fig 1). 8주, 12주의 LPR 점수의 평균 또한 0.39 + 0.32, 0.23 + 0.21로 치료를 시작하기 전보다 LPR 점수가 현저하게 낮아졌다.



**Fig 1.** Comparison of mean LPR score at baseline and after treatment.

### 2) 후두내시경 검사 소견의 개선

후두내시경 검사 소견 상 치료 전 가장 많은 빈도를 보이던 전반적 발적(diffuse erythema)은 점막의 부종(edema), 육아조직(granulation)이 치료를 시작한 후 4주째부터 감소하기 시작하여 8주, 12주에 지속적으로 감소하는 경향을 보였다(p<0.05, Fig 2).



**Fig 2.** Comparison of laryngoscopic findings at baseline and after treatment.

### 3) 유효율

투약을 시작한 모든 환자가 대상인 ITT 피검자(n=308명)에 대하여 니자티딘을 4주간 투여 하였을

때 유효율은 88.6%, 8주 투여 후에는 유효율이 92.6%, 12주 투여 후에는 99.1%에 달하였다 ( $p < 0.05$ , Fig. 3).

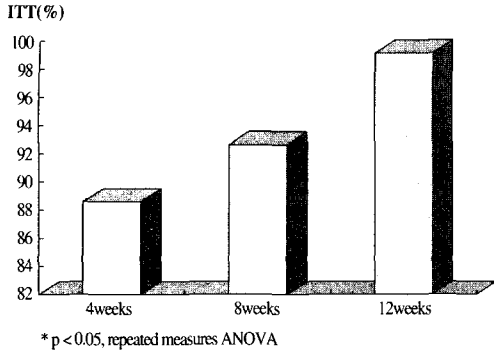


Fig 3. Efficacy rate in ITT group.

탈락자를 제외하고 투약을 모두 마친 환자가 대상인 PPA 피검자( $n=112$ )에 대하여 니자티딘을 4주간 투여하였을 때 유효율은 93.8%, 8주간 투여하였을 때 유효율은 97.3%, 12주간 투여하였을 때 유효율은 99.1%에 달하였다( $p < 0.05$ , Fig. 4).

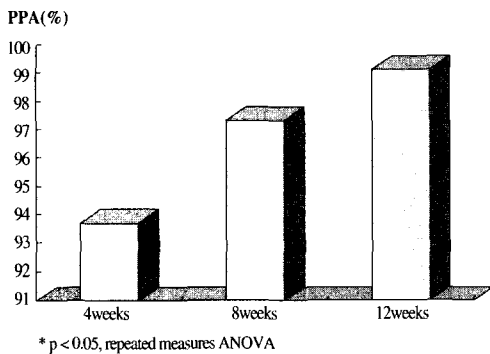


Fig 4. Efficacy rate in PPA group.

## 고 찰

2000여 년전 히포크라테스는 여성의 몸안에 떠다니는 구가 목에 걸려 생기는 증상을 일컬어 구 신경증(globus hystericus)으로 명명하였다.<sup>14)</sup> 얼마전까지도 히스테리 경향을 가지는 환자의 정신적 원인에

서 그 병인을 찾던 역류성 위식도 질환은 최근 들어서 여러 검사법의 발달로 내재한 기질적인 원인에 의한 질환으로 인식되게 이르렀다. 더 나아가 흉통, 위 내용물의 역류등의 위산의 역류와 관련된 전형적인 증상들 이외에 만성 기침, 쉼 목소리, 인두이물감 등의 이비인후과적 증상들만을 나타내는 경우를 따로 인후두성 역류증으로 분류하게까지 되었다. 이러한 인후두성 역류증은 후두 혹은 음성관련의 증상으로 이비인후과를 찾는 환자의 약 3분의 2의 환자에서 직접적 혹은 간접적으로 관련이 있는 것으로 알려져 있고 이비인후과를 찾는 전체 환자의 약 10% 이상을 차지하고 있으며, 최근들어 점점 늘어나고 있는 추세에 있다.<sup>15)</sup>

인후두성 역류증의 병인(pathogenesis)은 아직까지 명확하게 밝혀지지는 않았으나 두가지 정도의 가설이 제시되고 있다. 첫째는 실제로 위산이 식도를 거쳐서 상부식도괄약근을 통하여 인두 혹은 후두내로 역류된다는 설이며 두 번째 가설은 위산이 인두강까지 역류되는 것은 아니고 식도내로 역류된 위산이 점막의 위산에 예민한 수용기(acid-sensitive receptor)를 자극하여 식도와 기관지 사이의 미주신경 관여 반사작용(vagus nerve mediated reflex)에 의하여 증상이 유발된다는 설이다. 첫 번째 가설은 최근에 시행되고 있는 이중 탐침 24시간 이동형 pH검사(double probe 24 hour pHmetry)에 의하여 이비인후과 증상을 가지고 있는 환자 중 많은 수에서 위산이 실제로 인두로 역류되는 것이 확인되었다.<sup>3)</sup> 첫 번째 가설과 두 번째 가설의 공통점은 두 가지 모두 위산이 LES를 통하여 식도 내로 역류된다는 점이다. 물론 정상인에서도 약간의 생리적인 역류가 있을 수 있으나 증상을 나타내는 경우는 많은 양의 위산이 역류하거나, 혹은 식도 내의 생리적인 방어기전들인 식도의 연동운동 혹은 알칼리성인 침의 세정 작용이 저하된 경우로 생각된다. LES의 기능저하의 원인 또한 두가지로 설명되고 있는데 첫째는 너무 과도하게 위산이 분비될 경우 생리적인 위산의 식도 역류가 위산 점막을 자극하거나 염증을 일으키고 이런 자극이나 염증에 의하여 식도의 운동장애가 발생되어 하부식도괄약근의 기능저하가 초래되고 증상이 더욱 악화될 수 있다는 이론이다. 이를 뒷받침 할 수 있는 예

로는 Zollinger-Ellison 증후군 환자로 위산이 과도하게 많이 분비되기 때문에 GERD가 많이 발생되며 합병증도 많이 보고된다는 것이다.<sup>15)</sup> 두 번째는 하부 식도괄약근을 포함한 식도의 전반적인 기능저하가 먼저 생겨서, 이로 인하여 역류된 위산이 적은 양이더라도 식도에 머무는 시간이 길어지기 때문에 증상을 일으킨다는 이론이다. 이에 대한 뒷받침이 되었던 연구로는 Stanciu의 연구<sup>16)</sup>로서 역류성 식도염 환자에서 식도염 증상의 심한 정도와 위산의 분비 양과는 상관관계가 없으며 위산이 식도에 머무는 시간과 비례한다고 보고하였다. Kahrila 등<sup>17)</sup>은 149명의 다양한 정도의 역류성 식도염 환자와 51명의 정상인에서의 LES 압력과 식도 연동운동의 강도를 측정하고, 역류성 식도염의 증상이 심할수록 LES의 압력이 낮고 연동운동의 강도도 낮음을 보고하였다. 그러나 이러한 여러 연구에도 불구하고 LES의 기능장애가 먼저인지 위산의 식도로의 역류가 먼저인지는 아직까지 명확하게 규명되지 못하고 있다. 더욱이 역류와 관련된 이비인후과 증상들은 하부식도괄약근 뿐만이 아니라 상부식도괄약근(UES)도 함께 관련되어 있기 때문에 최근 이중 탐침 24시간 이동형 pH검사, 식도 내압검사 및 여러 임상연구들이 진행 중에 있다.

인후두성 역류증의 병인이 아직까지는 명확하지 않으므로 이 질환에 대한 치료는 Koufman<sup>3)</sup>이 발표한대로 증상이나 병의 심한 정도에 따라 식습관과 생활습관의 개선과 함께 적절한 약제를 선택하여 단독 혹은 복합적으로 투여하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 이 연구에 의하면 경한 증상일 때는 antacid의 사용만을, 중등도 이상의 증상에서는 prokinetics 제제와 H2-receptor antagonist, PPI등과의 병용요법을 추천하고 있다.

이번 임상연구는 위산 분비 억제 기능과 더불어 위장관계 운동 증가 효과를 가지는 nizatidine 투여가 이비인후과적인 위산 역류 즉, 인후두성 역류증에 미치는 효과를 알아보려고 하였다. 4주간의 약제 투여 후 증상은 의미있게 호전되었으며 8주, 12주간의 투여를 통해 지속적으로 증상이 감소하는 경향을 보였다. 또한 후두내시경 검사 소견상에서도 인후두성 역류증 관련 소견들이 약제 투여 후 의미있게 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

이 연구 결과는 prokinetics, H2-receptor antagonist, PPI등의 병용 뿐만 아니라 nizatidine의 단독 투여로도 인후두성 역류증 환자에 있어 만족할만한 효과를 가져오게 할 수 있다는 가능성을 제시하고 있다. 또한 단독 투여를 통해 환자의 순응도를 높임과 동시에 경제적인 효과를 기대할 수 있다.

## 결론

인후두성 역류증을 가진 환자들을 대상으로 nizatidine(AXID, 150mg twice daily)을 투여한 결과 투여 4주 후에 의미 있는 증상의 개선과 함께 후두내시경 소견의 호전을 보였으며 8주, 12주간 투여를 계속할수록 더 많은 증상의 개선과 소견의 호전을 보였다. 이는 nizatidine의 단독 투여로도 인후두성 역류증의 치료 효과를 가져올 수 있다는 가능성을 제시한 연구결과이다.

이러한 연구결과를 보다 확실하게 뒷받침하기 위해서는 앞으로 prokinetics 제제와 H2-receptor antagonist, PPI등과의 병용요법과 nizatidine 단독투여의 효과를 비교 분석하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## References

1. Koufman JA : Gastroesophageal reflux and voice disorders. In : Rubin et al, Diagnosis and treatment of voice disorders. 1st ed. New York, Tokyo : Igaku-Shoin, 1995 : 161-175
2. Koufman JA : The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope 1991 ; 101 : (Suppl 53)1-73
3. Koufman JA : The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin

- in the development of laryngeal injury.  
Laryngoscope 1991 ; 101 : 1-65
4. Cherry J, Margulies SI : Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope 1968 ; 78 : 1937-1940
  5. Cherry J, Siegel CI, Margulies SI, Donner M : Pharyngeal localization of symptoms of gastroesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 1970 ; 79 : 912-915
  6. Hallewell HD, Cole TB : Isolated head and neck symptoms due to hiatal hernia. Arch Otolaryngol 1970 ; 92 : 499-501
  7. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD : Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope 1983 ; 93 : 175-179
  8. Ward PH, Berci G : Observations on the pathogenesis of chronic nonspecific pharyngitis and laryngitis. Laryngoscope 1982 ; 92 : 1377-1382
  9. Ward PH, Zwitman D, Hanson DG, Berci G : Contact ulcers and granulomas of the larynx : New insights into their etiology and a basis for more rational treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 1980 ; 88 : 262-269
  10. Delahunty JE : Acid laryngitis. J Laryngol Otol 1972 ; 86 : 335-342
  11. Kambic V, Radsel Z : Acid posterior laryngitis : Etiology, histology, diagnosis and treatment. J Laryngol Otol 1984 ; 98 : 1237-1240
  12. Wiener GJ, Copper JB, Wu WC, Koufman JA, Ruchter JE, Castell DO : Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux(GER)? An ambulatory 24 hour pH study[Abstract]. Gastroenterology 1986 ; 90 : 1691
  13. Mololy PJ, Charter R : The globus sympoms. Arch Othlaryngol Head Neck Surg 1982 ; 108 : 740-744
  14. Batch AJG : Globus pharyngeus (part I). J Laryngol Otol 1998 ; 102 : 152-158
  15. Richter JE, Pandol SJ, Castell DO, McCarthy DM : Gastroesophageal reflux disease in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Intern Med 1981 ; 95 : 37-43
  16. Stanciu C : Gastric secretion, gastroesophageal reflux and esophagitis. Am J Gastroenterol 1975 ; 64 : 104-107
  17. Kahrilas Pj, Dodds Hogan Wj, Keun M, Arndorfer RC, Reece A : Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastoenterology 1986 ; 91 : 897-904