大韓氣管食道科學會誌
*Vol.10. No. 2, Dec. 2004*

□원 저□

# 위식도 역류성질환 관련 인후두역류(Laryngopharyngeal Refulx : LPR)증상을 호소하는 환자에서의 라니티딘의 치료효과 연구

순천향대학교 의과대학 이비인후과교실

주관책임연구자 : 장 혁 순

공동연구자(이비인후과, 가나다 순) : 고윤우(순청향의대), 김광현(서울의대), 김민식(가톨릭의대), 김상윤(울산의대), 김영모(인하의대), 도남용(조선의대), 백정환(성균관의대), 안순현(서울의대), 엄재욱(인제의대 부산백병원), 양훈식(중앙의대), 우훈영(인제의대 상계백병원), 이형석(한양의대), 정광윤(고려의대), 정필상(단국의대), 조광재(가톨릭의대), 조승호(가톨릭의대), 진성민(성균관의대 강북삼성병원), 태 경(한양의대), 홍기환(전북의대)

=Abstract=

## The Therapeutic Effects of Ranitidine in Gastroesophageal Disease with Laryngopharyngeal Reflux (LPR) symptoms.

HS Chang[1](chief investigator), YW Ko[1], KH Kim[2], MS Kim[3], SY Kim[4], YM Kim[5], MY Do[6], CH Beak[7], SH Ahn[2], JW Eom[8], HS Yang[9], HY Woo[10], HS Lee[11], KY Jung[12], PS Chung[13], KJ Cho[3],SH Cho[3], SM Jin[14], K Tae[11], KH Hong[15]

*Department of Otorhinolaryngology, 1: Soonchunhyang Univ., 2: Seooul National Univ., 3: Catholic Univ., 4: Ulsan Univ., 5: Inha Univ., 6: Chosun Univ., 7: Sungkyunkwan Univ., 8: Busan Paik Hosp., Inje Univ., 9: Chungang Univ., 10: Sanggye Paik Hosp., Inje Univ., 11: Hanyang Univ., 12: Korea Univ., 13: Dankook Univ., 14:Kangbuk Samsung Hosp., Sungkyunkwan Univ., 15: Chonbuk Univ.*

**Background** : LPRD(Laryngopharyngeal reflux disease) gives rise to inflammatory change in the pharyngolaryngeal tissue with various otolaryngologic symptoms. Ranitidine, histamine H2receptor antagonists, are currently used as therapeutic medications. However, the efficacy of Ranitidine on LPRDhas not been proven yet.

**Objectives** : We intended to analyze the efficacy of the Ranitidine on LPRD.

Materials and Methods : In 20 multicenter, 607 patients with LPR(laryngopharyngeal reflux) symptom were observed to evaluate their symptoms and laryngoscopic findings after 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks of treatment of Ranitidine.

**Results** : The symptom of LPR including globus sensation, sore throat, hoarseness, regurgitatioin are improved after 4 weeks 86.2%, 8 weeks 91.5%, 12 weeks 92.9% of Ranitidine treatment and improved after 4 weeks 91.5%, 8 weeks 94.5%, 12 weeks 97.2% of Ranitidine combined with prokinetics.The rates of sore throat, chronic cough, globus sensation improvement at 8 weeks after treatment are 26.7%, 16.7%, 16%.

교신저자 : 김영모, 400-711, 인천광역시 중구 신흥동 3가
인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : 032-890-3472 FAX : 032-890-2430
E-mail : ymk416@inha.ac.kr

**Conclusion** : In patient with LPR, Ranitidine treatment reduces LPR symptoms very effectively.

**Key Words** : Laryngopharyngeal reflux(LPR), Ranitidin

## I. 서 론

하인후두 역류증(Laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)은 위식도 역류증(gastroesophageal reflux disease, GERD)의 전형적인 증상인 가슴앓이(heartburn), 위 내용물의 역류(regurgitation), 오심, 구토, 연하곤란 등의 증상 없이 인후통, 만성적인 헛기침(throat clearing), 애성, 인후두 이물감 등의 이비인후과적 증상만을 나타내는 질환이다. 인후두 역류증은 현재 이비인후과 외래 환자의 10~30%를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 최근 점점 더 증가하는 추세에 있다[1]

인후두 역류증의 치료는 항역류 장벽(anti-reflux barrier) 향상,위산도 감소, 식도내 산 제거능력(esophageal clearance) 향상, 위 내용물 배출(gastric emptying) 능력 향상 등의 작용으로 위·식도 역류를 억제하려는데 주안점을 두고 있으며, 약물치료와 생활습관의 교정을 병용하는 방법을 선택하고 있다.[2] 약물치료로 경한 증상일 때는 제산제 투여, 중등도의 증상에서는 $H_2$ 수용체 차단제와 위장관운동촉진제의 혼합투여, 중증의 증상에서는 양성자 펌프 억제제와 위장관운동촉진제의 혼합투여가 효과적이며,[3~6] 내과적 치료에 반응하지 않는 경우에는 위저부추벽성형술과 같은 외과적 치료도 필요할 수 있다.[7][8] 또한, 질환이 진행할 경우에 기관지염, 천식 등과 같은 호흡기계 질환으로 발전할 수 있고, 위산의 역류와 관련이 있는 많은 후두질환으로 발전할 수 있어 조기 진단과 적극적 이고장기적인 치료가 필요하다.[9]

중등도 이상의 인후두 역류증의 치료에 흔이 쓰이고 있는 $H_2$ 수용체 차단제는 그 치료 효과에 대해 확실히 정립되어 있지 않아, 본 연구는 인후두 역류증의 치료로 $H_2$ 수용체 차단제인Ranatidine을 투여하여, 단독 요법과 위장관운동촉진제의 병합요법의 증상 호전 여부, 치료 효과를 알아보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

외래에서 진찰 시 인후통, 만성적인 헛기침, 애성, 인후두 이물감 등의 인후두 역류 증상을 호소하는 환자 중, 후두 내시경 검사로 인후두 역류증으로 판명된 환자를 대상으로 하였다.

약물 투여는 1차 방문을 통하여 과거력과 투약 시행상의 문제가 제기될 만한 문제점이나 제외 기준에 해당하지 않는 경우에 $H_2$ 수용체 차단제인 Ranitidine을 하루에 300mg 1회 투여, 또는 150mg 2회 투여하였다. 본 연구 기간 중 Ranitidine이외의 $H_2$ 수용체 차단제, 양성자 펌프 억제제는 병용 불가능한 약물로, 위장관운동촉진제는 병용 가능한 약물로 분류하였다.

투약 전 인후두 역류증의 평가를 위해서 위식도 내시경 검사를 투약 및 경과관찰 중, 인후두 역류증 증상의 호전 정도를 문진 및 주치의의 후두 내시경 소견으로 판정하였고, 치료 경과 판정 시기는 4주, 8주, 12주이었다.

통계 분석은 Fisher's extract test를 이용하였으며, 신뢰구간은 95%이었다

## III. 결 과

### 1. 환자의 인구학적 배경

본 연구는 20개 병원에서 총 728명을 대상으로 하였고, 자료 분석이 가능한 607명이 치료 효과 판정의 대상으로 하였다. 피검자의 평균 연령은 49.7세였으며, 남녀 비는 1:1.4이었다. 고혈압, 당뇨병 등의 특별한 동반질환을 가지고 있는 환자는 1.5%였다.

### 2. 초진 내원 시 역류성 후두염 증상의 빈도

역류성 후두염의 8가지 증상(Table 1) 중에서 가장 흔하게 호소하는 증상은 인후두 이물감으로 47.2%이었고, 쉰 목소리 21.1%, 인두통 14.4%, 만성기침 6.5%, 연하통 4.5%로 나타났다(Table 2).

### 3. 치료 효과

역류성 후두염의 치료를 시행하며 증상의 호전을 투여기간에 따라 비교한 결과 Ranitidine만을 투여한

Table 1. Classification of symptoms

| | |
|---|---|
| 1. 흉통(heartburn) | : 가슴 중간 부위 타는 듯한 통증 |
| 2. 역류(regurgitation) | : 위에서 시거나, 쓴맛이 나는 액체가 입으로 넘어온다. |
| 3. 만성 기침(chronic cough) | : 감기가 아니면서 지속적으로 기침을 한다. |
| 4. 쉰 목소리(hoarseness) | : 쉰 목소리(hoarseness): 성대에 혹이나 마비가 없이 쉰목소리가 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 한다. |
| 7. 인두통(sore throat) | : 감기 등의 상기도 염증이 아닌 인두의 통증 |
| 8. 연하곤란(dysphagia) | : 신경 마비 등의 특별한 증상 없이 삼키기가 힘들다. |

Table 2. Frequency of symptoms

| Symptoms | Frequency(%) |
|---|---|
| Grobus sensation | 47.2 |
| Hoarseness | 21.1 |
| Sore throat | 14.4 |
| Chronic cough | 6.5 |
| Dysphagia or odynophagia | 4.5 |
| Regurgitation | 2.3 |
| Chronic throat clearing | 2.2 |
| Heartburn | 2.1 |

군에서는 치료 4주 86.2%, 치료 8주 91.5%, 12주 92.9%의 증상 개선을 나타내었으며, Ranitidine과 위장관운동촉진제를 같이 투여한 군에서는 치료 4주 91.5%, 8주 94.5%, 12주 97.2%의 증상 개선을 나타내었으나, 두 군에서의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Fig. 1).

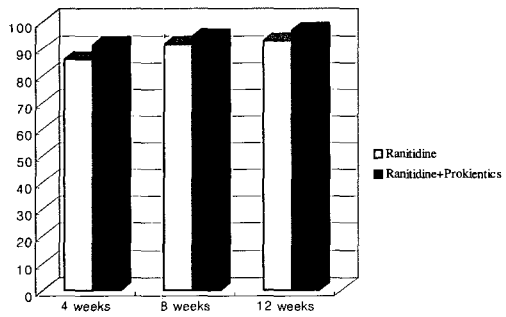


Fig. 1. Symptom improvement after treatment 4weeks, 8weeks, 12week.

증상 별로 시기에 따른 증상 호전의 양상을 살펴보면, 인두통은 대상 환자 중 치료 8주에 26.7%, 12주에 36.3%의 환자가 증상 호전을 보였으며, 만성 기침이 8주에 16.7%, 12주에 40%의 환자가 증상개선을 보였다. 인두 이물감은 8주에 16%, 12주에 27.2%의 호전을 관찰 할 수 있었으나, 시기에 따른 증상 호전은 통계학적으로 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. The rate of symptoms improvement according to duration of treatment.

| Symptoms | 8 weeks | 12 weeks |
|---|---|---|
| Sore throat | 26.7% | 36.3% |
| Chronic cough | 16.7% | 40% |
| Grobus sensation | 16% | 27.29% |

투약전 시행한 위식도 내시경 검사상 위식도 역류성 질환을 시사하는 역류성 식도염의 소견을 가진 환자는 치료 4주에 64%, 8주에 65.9% 의 증상 개선을 보였다. 후두 내시경 소견상 후두 경피증, 성문하 부종, 성대 부종, 전반적인 후두 부종, 후두 발적 등의 소견을 보였으나 위식도 내시경 소견상 정상이었던 환자들은 치료 4주 30%, 8주 50%만이 증상 개선을 나타내었다(Table 4).

Table 4. The rate of symptoms improvementaccording to the finding of pre-treatment esophagogastroduodenoscopy (EGD)

| Symptoms | 4 weeks | 8 weeks |
|---|---|---|
| Reflux esophagitis | 64% | 65.9% |
| Normal EGD finding | 30% | 50% |

합병증은 모두 8명에서 나타났고, 그 증상으로는 심계항진, 배뇨장애, 발한 등이 있었으나 다른 치료 없이 모두 회복되었다.

## VI. 고 찰

인후두성 역류증은 후두 혹은 음성관련의 증상으로 이비인후과를 찾는 환자의 약 20~30%를 차지하고 있으며, 최근 점점 늘어나고 있는 추세이다.1) 또한, 환자의 삶의 질(quality of life)을 저하시키는질환으로 보고되고 있으며, 인두 신경증(globus phar-

yngeus), 역류성 후두염(reflux laryngitis), 후두 경피증(pachydermia laryngis), 접촉성 육아종 혹은 접촉성 궤양(contact granuloma or ulcer), 후두 백반증(laryngeal leukoplakia), Reinke씨 부종(Reinke's edema), 후방 성문 협착증(posterior glottic stenosis), 성문하 후두협착증(subglottic stenosis), 후두연화증(laryngomalacia), 성대결절과 낭종(vocal nodule or cyst), 발작성 후두경련(paroxysmal laryngospasm), 그리고 후두 악성 종양 등의 다양한 이비인후과적 질환과 연관이 있어 최근 관심이 높아지고 있다.[9]

이러한 인후두 역류증은 위 내용물의 역류를 막기 위해 정상적으로 존재하는 상부식도 괄약근, 하부식도 괄약근, 식도 운동의 장애가 발생하여, 식도와 인후두가 역류한 물질들(refluxates)에 노출되는 시간이 길어져서 발생한다고 하였다.[6] 이를 다시 두 가지 가설로 설명하고 있는데, 첫째는, 실제로 위산이 식도와 상부식도 괄약근을 통하여 인후두로 직접 역루한다는 것이며, 둘째는, 식도내로 역류된 위산이 식도와 기관지 사이에 존재하는 미주신경 관여 반사작용(vagus nerve mediated reflex)을 일으켜 식도 운동장애가 유발된다는 가설이다.[7] 위산이 식도내로 역류되어 식도 점막을 자극하거나 염증을 일으키면, 식도의 scarring, 섬유화(fibrosis)가 진행되어 식도의 운동장애와 하부식도 괄약근의 기능 저하는 더욱 심하게 되어 하부 식도 괄약근을 통한 위산의 역류를 더욱 증가시킨다.

인후두 역류증의 치료는 역류를 조장하는 잘못된 식사나 생활습관을 교정하고, 적절한 약물치료를 하며, 필요시 위저부추벽 성형술과 같은 수술적인 치료를 시도하는 것으로 나눌 수 있으며, 대부분의 경우에 있어서는 약물치료와 생활습관의 교정을 병용하는 방법을 선택하고 있다. 약물 치료에 있어서 Koufman 등3)은 경한 증상일 때는 제산제의 사용만을, 중등도의 증상에서는 H2 수용체 차단제와 위장관 운동촉진제인 cisapride의 병합 요법을 권하였으며, 아주 심한 증상에서는 양성자 펌프 억제제와cisapride의 병합 요법을 이용하는 것이 좋다고 하였으나, 전통적인 초 치료로 이용되던 생활습관의 변화와 제산제(antacids) 복용의 병용요법은 대부분의 환자에서 증상 호전의 효과가 없음이 밝혀졌으며,[10] 최근의 기본적인 치료 경향으로는 생활습관과 식습관의 변화와 함께 $H_2$ 수용체 차단제, 양성자 펌프 억제제를 병용하는 약물요법이 선호되고 있고, 이러한 치료방법의 선택으로 인후두 역류증 환자의60%~90%가 증상이 호전되었음을 보고하고 있다.[4)~6)] 또한, 약물치료에 대한 순응도(compliance)는 성인 환자에서 10~30%, 노인 환자에서는 50~60% 정도로 보고되고 있어,[11)~13)] 생활습관 및 식생활 습관의 변화(lifestyle and dietary modification)의 중요성이 더욱 강조되고 있다.[2)]

치료기간에 따른 치료 효과에 대한 다른 저자들의 결과를 살펴보면, Irwin등[14)~16)] 은 위식도 역류질환을 가지고 있는 환자 중 만성적 기침을 호소하는 환자를 대상으로 H2 수용체 차단제와 위장관 운동촉진제를 병합 투여 하였을 때, 평균 24주이상의 투약 시 70~100% 증상의 호전이 나타났으나, 양성자 펌프 억제제(omeprazole 40 mg 1일 1회)와 위장관 운동촉진제를 병합 투여하였을 때 투여 8주 만에 100%의 만성기침의 호전을 보고하였고, Metz[17)]와 Shaw[18)]은 양성자 펌프 억제제(omeprazole 40 mg 1일 1회)를 각각 4주, 12주 동안 투여하였을 때 60%의 증상 호전이 나타난다고 하였다. 그리고 Wo[19)]는 양성자 펌프 억제제(omeprazole 40 mg 1일 1회)를 8주 투여 시 67%의 증상의 호전을 보고하였으며, Koufman[20)]은 양성자 펌프 억제제(omeprazole 20 mg 1일 2회)를 투여하였을경우 증상의 호전을 위해 3개월의 투약기간이 필요하다고 하였다. 또한 Kamel21)은 양성자 펌프 억제제(omeprazole 40 mg 1일 1회)를 24주 이상 투여한 결과 92%의 환자에게서 증상의 호전을 관찰하였다.

본 연구에서 사용하였던 Ranitidine은 $H_2$ 수용체 차단제로, 위점막 벽세포의 기저내막에 위치한 $H_2$ 수용체에 결합함으로써 위산분비를 자극하는 히스타민의 작용을 억제하는 역할을 하여 벽세포의 활성을 감소시켜 위산의 분비를 억제하는 기전을 가지고 있다. 그러나 위점막 벽세포의 기저내막 표면에는 아세틸콜린, 가스트린, 히스타민 등에 대한 수용체가 존재하여 이 중 하나 이상이 자극을 받으면 그 신호에 의하여 양성자 펌프가 활성화되어 수소이온을 분비하게 되어 위산 분비를 자극하게 되는데, $H_2$ 수용체 차단제는 위점막의 벽세포를 활성화 시키는 작용을

하는 가스트린 수용체나 아세틸콜린 수용체의 활성을 억제할 수 없기 때문에 위산의 분비를 완전히 차단할 수는 없다. 또한 H2 수용체 차단제의 작용은 복용 1주 후 내성이 발생하여 위산 억제의 치료효과를 얻을 수 없다는 연구 결과도 발표되어,[22] 위산 생성을 결정하는 속도결정단계인 양성자 펌프의 작용을 억제하는 양성자 펌프 억제제 보다 위산 분비 억제 능력이 떨어지는 것으로 알려져 있다.

그러나 본 연구의 결과에서 $H_2$ 수용체 차단제의 단독 사용시 93%의 증상 개선을 나타내었고, 위장관 운동촉진제의 병합투여군과 그 치료 성적에서 통계적으로 유의한 차이가 없어, 위장관 운동촉진제 투여 없이 $H_2$ 수용체 차단제의 단독 사용으로도 높은 치유율을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

치료전에 시행했던 위식도 내시경상 역류성 식도염의 소견이 있는 환자군과 그렇지 않은 환자군 간의 치료효과에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 역류성 식도염의 소견이 있었던 경우 치료효과가 높은 경향을 보여 인후두 역류증에 효과가 있는 것으로 사료된다. 또한, 치료전 위식도 내시경 검사상 위식도 역류성 질환을 시사하는 소견을 보이지 않더라도, 인후두성 역류증과 관련이 있는 증상을 가지고 있는 환자에게 $H_2$ 수용체 차단제를 사용하여, 4주 30%, 8주 50%의 환자에서 증상 개선을 경험하였는데, 이를 통하여 확실한 인후두 역류증이 없이 인후두 역류의 증상만을 가지고 있는 환자에서도 $H_2$ 수용체 차단제의 투여는 증상개선의 효과가 있다는 것을 알 수 있었다.

약물 투여 기간별로 8주와 12주 투여한 군으로 나누어 치료효과를 비교하였을 때, 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 12주 투여한 경우가 8주 투여한 경우보다 더 나은 경향을 보여 12주 이상 투여하는 것이 바람직하다고 사료된다.

이 연구 결과는 위장관 운동촉진제, 양성자 펌프 억제제, $H_2$ 수용체 차단제의 병용 뿐만 아니라, $H_2$ 수용체 차단제인 Ranitidine의 단독투여로도 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.

## VII. 결 론

인후두성 역류성을 가진 환자들을 대상으로 Ranitidine(Curan OR 300mg 1T)을 4주, 8주, 12주간 투여한 결과 높은 증상 개선 효과를 보였으며, 이는 Ranitidine의 단독 투여로도 인후두성 역류증의 치료 효과를 가져올 수 있다는 가능성을 제시하였다.

## References


1. Mololy PJ, Charter R. *The globus symptom. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1982;108:740-4.*
2. Young Mo Kim. *The management of Laryngopharyngeal reflux disease. Korean J otolaryngol 2002;45(9);835-8.*
3. Koufman JA. *Gastroesophageal reflux and voice disorders. In: Rubin, et al. Diagnosis and treatment of voice disorders. 1st ed. New York, Tokyo: Igaku-Shoin. 1995:161-75.*
4. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. *Outcomes of anti-reflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104:550-5.*
5. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. *Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:41-6.*
6. Rival R, Wong R, Mendelsohn M. *Role of gastroesophageal reflux disease in patients with cervical symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:364-9.*
7. Choi HS, Ko JW, Kim KM, Kim KH, Kim MS, Kim YM, et al. *Efficacy Profile of Cisapride in Laryngopharyngeal Reflux (LPR)-Related Symptoms. Korean J Speech Sciences 1998;9:115-27.*
8. Koufman JA. *Gastroesophageal reflux and Voice disorders. Diagnosis and treatment of voice disorders 1995;161-75.*
9. Koufman JA. *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Aclinical investigation of 225 patients using ambulatory*

*24-hour pH monitoring and an experimental investigation of therole of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991;101:1-65.*

10. Dent J. *Quadrennial review-gastroesophageal refulx disease. Digestion 1998;59:433-45.*
11. Lacombe PS, Vicente JA, Pages JC, Morselli PL. *Causes and problems of nonresponse or poor response to drugs. Drugs 1996;51:552-70.*
12. Melnikow J, Klefe C. *Patient compliance and medical research. J Gen Intern Med 1994;9:96-105.*
13. Leuflens HE, Urguhart J. *Variability in patterns of drug usage. J Pharm Pharmacol 1994;46(Suppl 1):433-7.*
14. Irwin RS, Richter JE. *Gastroesophageal reflux and chronic cough. Am J Gastroenterol 2000;95:S9-15.*
15. Devault KR. *Overview of therapy for the Extraesophageal Manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2000;95:S39-44.*
16. Vaezi MF, Richter JE. *24-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. South Med J 1997;90:305-11.*
17. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. *Pilot study of the omeprazole test for reflux laryngitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:41-6.*
18. Shaw GY, Searl JP. *Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux before and after treatment with omeprazole. South Med J. 1997;90:1115-22.*
19. Wo JM, Grist WJ, Delgaudio JM, Waring JP. *Empirical Trial of High-Dose Omeprazole in Patients with Posterior Laryngitis: A Prospective study. Am J Gastroenterol 1997;92:2160-6.*
20. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *The Validity and Reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope 2001;111:1313-7.*
21. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. *Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. Am J Med 1994;96:321-6.*
22. Ernst J, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. *Tolerance to oral H2 receptor antagonists. Dig Dis Sci 1990;35:976-83.*