

양자펌프 억제제에 반응을 보이지 않은 인후두 역류질환 환자에서 고해상도 식도 내압검사의 분석

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 이비인후과교실

이창희 · 이현섭 · 진성민 · 이상혁

= Abstract =

Analysis of High-Resolution Manometry Results in LPRD Patients who do not Response to PPI Medication

Chang Hee Lee, MD, Hyun Sub Lee, MD, Sung Min Jin, MD and Sang Hyuk Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives : Laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) originates from regurgitation of gastric contents to the laryngopharynx, and it is relatively common disease in otolaryngology. Proton-pump inhibitor (PPI) medication is frequently using treatment method in present time, but controversies exist regarding treatment for it. High-resolution manometry (HRM) system is a newly developed device that using 36 channels and pressure topography plotting program, checking the function and status of esophagus. The aim of this study was to evaluate clinical usefulness of HRM in LPRD patients who do not response to PPI medication. **Subjects and Method** : From July 2009 to July 2010, a total of 99 patients who were suspected LPRD according to symptoms (Reflux Symptom Index > 13) and laryngoscopic findings (Reflux Finding Score > 7) were retrospectively enrolled in this study. Patients were consisted of 31 men and 68 women, the mean age was 51.8 years, the mean BMI was 22.46. Patients have taken PPI medication for 2 months, after medication, they performed HRM. Comparative analysis was performed with results of the difference in symptoms. **Results** : In 99 patients, 37 patients (37.4%) show not improvement of LPRD symptoms after PPI medication. Among them, 18 patients (48.6%) showed abnormal findings that were classified as Peristaltic dysfunction (38.9%), Diffuse esophageal spasm (11.1%), Relaxation impairment of LES (11.1%), Achalasia (5.6%), Hypotensive LES (11.1%), Relaxation impairment of UES (11.1%), Nutcracker esophagus (5.6%), Decreased resting pressure (5.6%). Other 62 patients (62.6%) show improvement of LPRD symptoms, 23 patients (37.1%) showed abnormal findings. Most common finding was Peristaltic dysfunction (43.4%) More prevalent abnormal findings of HRM were found in patients who revealed no response to PPI medication (48.6% vs. 37.1%), but it does not reach the statistical significance. **Conclusion** : Although statistical significances is not showed, the difference observed in the frequency of HRM abnormal finding between response and no response for PPI medication. It has been estimated that HRM may be used to determine differential diagnosis in patients with LPRD. Further studies in lager population containing normal controls will be needed to prove clinical usefulness.

KEY WORDS : Laryngopharyngeal reflux · Manometry · Diagnosis differential.

서 론

후두 역류질환(Laryngopharyngeal reflux Disease, LPRD)

논문접수일 : 2011년 12월 10일

심사완료일 : 2012년 1월 16일

책임저자 : 이상혁, 110-746 서울 종로구 평동 108

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 이비인후과교실

전화 : (02) 2001-1924 · 전송 : (02) 2001-2273

E-mail : entlsh@hanmail.net

는 위의 내용물이 역류하여 인후두와 상부 식도 부위의 조직에 자극을 가해 발생하는 질환^{1,2)}으로 이비인후과 외래 환자의 약 10%정도에서 관찰되며, 애성이나 역류증상을 보이는 환자의 50%에서 관찰된다.³⁾ 최근 이비인후과 영역에서 인후두 역류질환에 대한 관심이 점차 커지고 있으며, 이로 인해 진단 및 치료등 다양한 부분에서 많은 연구들이 이루어 지고 있지만, 객관적인 기준은 아직 정립되어 있지 않다.⁴⁻⁶⁾ 인후두 역류질환의 치료에 있어서 많은 연구들이 논란의 여지가 있으나 많은 연구에서 식습관 및 생활습관의 변화와 병행하여

양자 펌프 억제제의 사용을 권고하고 있으며,⁷⁻¹⁰⁾ 대부분 2~3 개월 이상의 복용을 권유하고 있다.¹¹⁻¹³⁾

또한, 적절한 치료 후에도 증상의 호전이 관찰되지 않는 경우 정확한 진단 및 다른 질환과의 감별을 위해 다른 추가 검사를 시행하는 것이 권고되고 있다.¹⁾ 감별 진단을 위한 방법으로 바륨식도 조영술, 식도위내시경 검사, 식도 내압검사, 24시간 보행산도검사, 보행 다채널 내강 임피던스 검사 등이 있으며 각각의 방법마다 장점과 단점들이 있으며, 이로 인하여 정확한 진단방법의 개발을 위한 연구들이 진행되고 있다. 그 중 식도 내압검사는 식도 기능에 대하여 식도 내부 및 팔각근의 압력을 측정하고 식도 기능에 대한 근신경 활성화 등을 알 수 있는 검사로 최근 들어 많은 발전을 거듭하고 있다.¹⁵⁾ 고해상도 식도 내압검사는 1990년 Clouse 등에 의해 기술된 방법으로, 채널당 12개의 압력 감지 센서를 가지고 있는 36개의 채널로 이루어진 직경 4.2 mm의 얇은 관을 사용하여 하인두부터 상부 위에 이르는 공간의 내부 압력을 보다 정밀하게 측정할 수 있는 방법으로,^{16,17)} 검사 중 발생하는 압력의 변화를 식도 압력 정량 지형분석을 통한 색상의 변화를 통하여 관찰할 수 있어 이전의 식도 내압검사와 비교해 볼 때 압력의 변화를 쉽게 파악할 수 있고, 또한 많은 채널들을 통하여 식도를 통해 발생하는 역류의 발생 및 물질의 움직임에 관하여 더욱 세밀

하고 정확한 검사가 가능한 장점이 있다(Fig. 1).

저자들은 고해상도 식도 내압검사의 진단적 유용성에 관해 알아보기 위하여 임상적으로 인후두 역류질환이 의심되는 환자들에게 2개월의 양자 펌프 억제제 치료와 고해상도 식도 내압검사를 시행하였으며 증상의 호전 여부를 판정하여 각각의 환자군을 분류하여 고해상도 식도 내압검사 결과를 비교 분석하였다.

대상 및 방법

2009년 7월부터 2010년 10월까지 임상적으로 인후두 역류질환으로 의심되어 양자펌프 억제제 치료와 고해상도 식도 내압검사를 실시한 99명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 모든 환자들은 역류증상지수(Reflux symptom index, RSI) 13 이상과 역류소견점수(Reflux finding score, RFS) 7 이상의 기준을 만족하였고, 남자 31명, 여자 68명이었고 평균연령은 51.8세였으며 평균 체지방지수(BMI)는 22.46(±2.32)였다. 대상 환자들은 2개월 동안 양자 펌프 억제제를 복용하였으며 고해상도 식도 내압검사를 시행하였고 외래 관찰을 통하여 증상의 호전 여부를 판단하여 환자 군을 분류하였다. 고해상도 식도 내압검사 검사는 The ManoScan 360™ High-Resolution

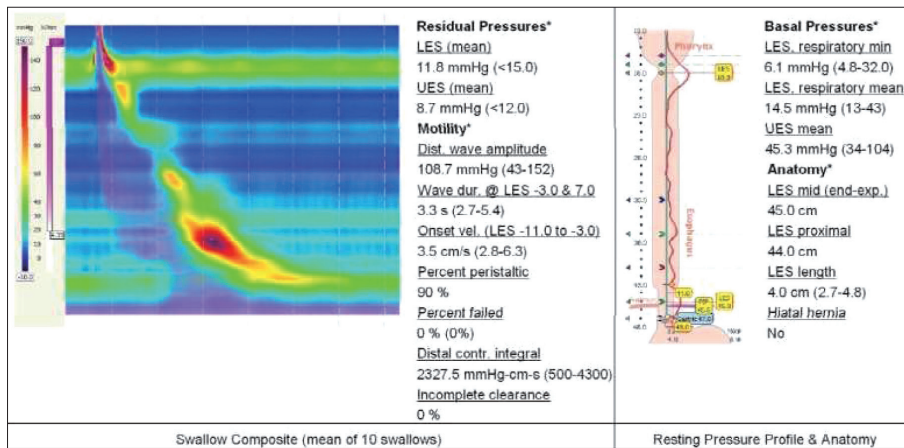


Fig. 1. High-resolution manometry depicts oesophageal pressure activity from the pharynx to the stomach. Time is on the x-axis and distance from the nares is on the y-axis. Pressure is shown by color change (Legend left).

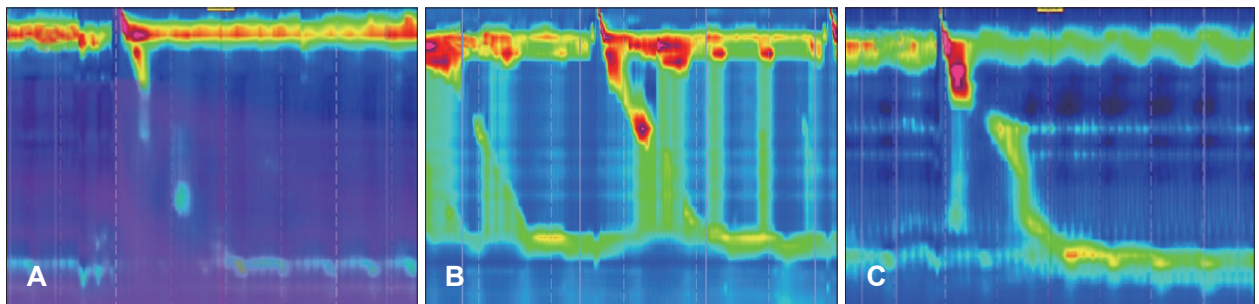


Fig. 2. Abnormal finding in HRM. A : Peristaltic dysfunction. B : Diffuse esophageal spasm. C : Relaxation impairment of Lower-esophageal sphincter (LES).

system(Sierra Scientific Instruments Inc., Los Angeles, CA)을 사용하였으며 환자는 8시간의 금식 후 앉아 있는 자세에서 채널당 12개의 압력 감지 센서를 가지고 있는 36개의 채널을 지닌 4.2 mm 두께의 얇은 관을 코를 통하여 하인두부부터 위에 이르는 공간에 위치시킨 후 10 mL의 물을 20초의 간격으로 15회 삼킨 후 나타나는 식도내의 압력의 변화를 측정하였다. 측정된 압력의 변화는 Manoview analysis software (Sierra Scientific Instruments Inc, Los Angeles, CA)를 사용하여 압력 정량 분석을 통하여 분석하였으며, 결과들은 정상 소견 및 Peristaltic dysfunction, Diffuse esophageal spasm, Relaxation impairment of LES, Achalasia, Hypotensive LES, Relaxation impairment of UES, Nutcracker esophagus, Decreased resting pressure 등의 이상 소견들로 분류되었다 (Fig. 2). 환자의 성별, 나이, 체지방 지수 및 고해상도 식도 내압검사서 관찰된 각각의 이상소견들은 증상의 호전 여부를 Fisher-Exact test를 통해 상호 비교분석 하였으며 *p*-value가 0.05 이상일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

전체 99명의 환자 중 양자 펌프 억제제를 2개월 복용 후 37

Table 1. Demographic data of Laryngopharyngeal reflux Disease (LPRD) patients

Total	LPRD symptom improvement		<i>p</i> -value
	+	-	
Number	62 (62.6%)	37 (37.4%)	
Male : Female	18 : 44	13 : 24	
Mean age (years)	53.5	50.9	<i>p</i> > 0.05
BMI	23.64 (±2.32)	21.86 (±2.32)	
HRM abnormality	23 (37.1%)	18 (48.6%)	

HRM : High-resolution manometry

Table 2. Abnormal findings of High-resolution manometry (HRM)

HRM abnormal findings	LPRD symptom improvement		<i>p</i> -value
	+	-	
Peristaltic dysfunction	10 (43.4%)	7 (38.9%)	
Diffuse esophageal spasm	3 (13.0%)	2 (11.1%)	
Relaxation impairment of LES	3 (13.0%)	2 (11.1%)	
Achalasia	3 (13.0%)	1 (5.6%)	
Hypotensive LES	1 (4.3%)	2 (11.1%)	<i>p</i> > 0.05
Relaxation impairment of UES	1 (4.3%)	2 (11.1%)	
Nutcracker esophagus	1 (4.3%)	1 (5.6%)	
Decreased resting pressure	0 (0.0%)	1 (5.6%)	
Hiatal hernia	1 (4.3%)	0 (0.0%)	
Total	23 (48.6%)	18 (37.1%)	

명(37.4%)의 환자에서 증상의 호전을 보이지 않았고, 62명(62.6%)의 환자에서는 증상의 호전을 보였다. 증상의 호전 여부와 환자의 나이, 성별, 체지방 지수는 통계적으로 유의성이 관찰되지 않았다(*p*>0.05)(Table 1).

증상의 호전이 없었던 환자들 중 18명(48.6%)에서 고해상도 식도 내압검사서 이상 소견이 관찰되었으며, 가장 많이 관찰된 이상 소견은 Peristaltic dysfunction으로 7명(38.9%)에서 관찰되었고, 그 밖에 Diffuse esophageal spasm(11.1%), Relaxation impairment of LES(11.1%), Achalasia(5.6%), Hypotensive LES(11.1%), Relaxation impairment of UES(11.1%), Nutcracker esophagus(5.6%), Decreased resting pressure (5.6%)이 관찰되었다. 증상이 호전된 환자에서는 23명(37.1%)에서 이상소견이 관찰되었으며 증상의 호전이 없었던 환자의 경우와 동일하게 Peristaltic dysfunction이 높은 빈도로 (43.4%)에서 관찰되었으며, Diffuse esophageal spasm(13.0%), Relaxation impairment of LES(13.0%), Achalasia(13.0%), Hypotensive LES(4.3%), Relaxation impairment of UES(4.3%), Nutcracker esophagus(4.3%)의 빈도로 관찰되었다(Table 2).

양자 펌프 억제제 사용 후 증상의 호전을 보인 환자군에서 고해상도 식도 내압검사상의 이상소견이 적게 관찰되었으나 (37.1% vs. 48.6%), 증상의 호전 여부와 고해상도 식도 내압검사서 관찰된 각각의 이상 소견들간의 사이에서는 통계학적인 유의성은 관찰 되지 않았다(*p*>0.05).

고 찰

인후두 역류질환(인후두 역류질환)은 상부식도 기관부위와 접해있는 인후두로 위산이 역류하여 발생하는 질환으로, 이비인후과 외래로 내원한 환자들 중 약 10% 이상에서 관찰된다.³⁾ 임상적인 증상으로는 속쓰림이나 흉통등과 같은 위 식도 역류질환(GERD)의 증상이 잘 관찰되지 않으며, 애성, 목의 이물감,

목소리의 변화와 같은 비전형적인 증상이 주로 관찰되어 다른 질환과의 감별이 필요한 질환이다. 최근 들어 이비인후과 영역에서 점차 관찰되는 빈도수가 증가하여 그 관심도가 높아지고 있으며, 이에 보다 정확한 진단 및 치료를 위하여 다양한 방법의 연구들이 진행되고 있다.⁸⁾ 다양한 연구 결과들이 보고되고 있으나 보고 되는 연구 결과마다 차이가 있어 현재까지도 인후두 역류질환의 진단 및 치료와 관련하여 객관적이고 정확한 기준은 제시되지 않고 있다.⁴⁾

인후두 역류질환의 치료에 대한 연구가 많이 이루어지고 있는 현 상황에서 경험적인 양자 펌프 억제제 사용법은 위벽세포 내의 산 분비 과정에서 인후두 역류질환의 원인이 되는 위산 분비를 차단하여 전체 위산분비를 감소 시키는 방법으로 최근 들어 인후두 역류질환의 치료와 관련하여 식습관 및 생활습관의 변화와 병행하여 사용이 권고되고 있고 경험적인 양자 펌프 억제제의 사용 기간 및 용법, 용량 등에 관해 많은 연구 결과가 보고되고 있으나,⁷⁻¹⁰⁾ 2006년 Karkos,¹⁸⁾ 2008년 Reimer 등은¹⁹⁾ 양자 펌프 억제제가 위약과 다른 효과가 없다는 연구 결과를 보고하기도 하였으며, John의 경우²⁰⁾ 2006년에 보고한 연구 결과에서 오히려 인후두 역류질환의 재발률을 증가시킨다는 의견을 제시하기도 하였다. 이런 논란들이 있는 가운데, 현재까지 인후두 역류질환의 치료에 있어서 양자 펌프 억제제는 생활 습관 및 식습관의 변화와 더불어 인후두 역류질환의 기본적인 치료 경향으로 많이 사용되고 있는 방법이다.

대부분의 연구에서 양자 펌프 억제제의 사용기간을 2~3개월 이상으로 보고 하고 있는 가운데 Charles N.¹⁾는 양자 펌프 억제제를 3개월 이상 사용 후에도 증상의 호전이 보이지 않는 경우, 인후두 역류질환 이외의 다른 질환들을 감별하기 위하여 바륨식도 조영술, 식도위내시경 검사, 식도 내압검사, 24시간 보행산도검사, 보행 다채널 내강 임피던스 검사 등 여러 가지 검사들을 시행할 수 있다고 보고하였다. 그 중 식도 내압검사는 식도의 압력변화를 측정해 식도의 운동기능 및 식도 점막의 질병에 관해 접근할 수 있는 방법으로¹⁷⁾ 상, 하부 식도 괄약근의 기능 저하 및 식도 구조의 이상으로 인하여 발생하는 압력의 변화를 측정하여 식도의 질환을 진단하는 검사이며 최근 들어 기술상의 많은 발전으로 고해상도 식도 내압검사라는 새로운 방법이 개발되었다.

고해상도 식도 내압검사(High-resolution manometry)는 1990년 Clouse 등에 의해 기술된 방법으로,²¹⁾ 얇은 두께의 관에 많은 압력 측정 센서를 사용하여 얻어진 식도의 압력 변화를 식도 압력 정량 지형분석을 통한 색상의 변화를 통하여 실시간으로 관찰 할 수 있어 기존의 식도 내압검사와 비교하여 보다 빠르면서 구체적이고 정확한 결과를 얻을 수 있으며, 기존의 방법에서 관찰하기 힘들었던 상부 식도 괄약근의 압력

변화에 관해서도 정확한 결과를 얻을 수 있다. 또한 기존의 식도 내압검사에서 사용되는 water-perfusion방법으로 측정하기 어려웠던 식도 상, 하부의 수축을 보다 정확하고 세밀하게 측정 할 수 있는 검사이며,²²⁾ 4.2 mm의 얇은 관을 사용하기에 검사시간이 빠르고 환자의 순응도가 높은 장점을 지닌 방법이다. 이처럼 고해상도 식도 내압검사는 정교한 측정이 어렵고, 시간을 많이 소모하며, 시술 과정상 환자의 순응도가 낮았던 기존의 식도 내압검사의 단점들을 대부분 개선한 방법으로 현재 위식도 역류질환 환자의 검사에 있어 많이 사용 되고 있으나 아직까지 인후두 역류질환 환자들에서 많은 연구가 이루어 지지는 못했다.

저자들은 양자 펌프 억제제 복용 후 고해상도 식도 내압검사를 시행하였으며 이후 증상의 호전 여부 및 고해상도 식도 내압검사의 결과들을 분류하여 상호간의 연관성을 비교 하였다. 경험적 약물치료로 증상이 호전되지 않은 환자의 경우 고해상도 식도 내압검사의 검사결과 상 이상소견의 빈도가 더욱 높게 관찰 될 것으로 생각되었으며, 분류 결과상 증상 호전이 없는 군에서 이상소견의 발생빈도가 좀더 높게 관찰되었으나(48.6% vs. 37.1%), 각각의 이상소견과 증상의 호전 사이에는 통계학적으로는 유의성이 관찰되지 않았다.

본 연구는 여러 제한 점이 있는데, 인후두 역류질환의 정확한 진단 기준이 존재하지 않는 것이 제한 점으로 작용 하였다. 본 연구상에서는 인후두 역류질환의 진단을 위해 Belafsky에 의해 제시된 RFS 및 RSI 를³⁶⁾ 사용하여 연구를 진행하였다. 하지만 RSI 및 RFS는 주관적인 평가에 의해 이루어지며, Park²³⁾은 24시간 보행산도검사와 RSI간의 연관성에 관해 연구를 시행하여 보행산도 검사로 증명된 인후두 역류질환과 RSI간에는 연관성을 보이지 않는다는 결과를 보고하는 등 정확한 진단 기준에 대해 논란의 여지가 있는 상황이다.

양자펌프 억제제의 치료 기간이 2개월인 점도 연구에 제한 점으로 적용되었다. 2001년 Belafsky,¹²⁾ 2008년 Oliver,⁷⁾ 2010년 Paul¹³⁾ 등 많은 연구들에서 인후두 역류질환의 치료를 위해 3개월 이상의 양자 펌프 억제제 치료를 권고하고 있으며, 2개월의 치료로는 증상의 호전이 관찰되지 않아 환자군의 분류가 정확하지 않을 수 있었다. 그 밖에 적은 환자 수와, 증상의 호전을 정확한 판정 기준이 없이 설문지 및 환자와의 문진을 통해 판단하였던 점도 연구를 시행하는데 제한 점이 되었다. 마지막으로 인후두 역류 질환에서 관찰 가능한 고해상도 식도 내압검사의 이상 소견에 대한 연구결과가 부족한 점도 본 연구의 제한 점이였다. 따라서 이러한 제한 점들을 극복하기 위해서는 좀 더 오랜 기간 동안 많은 환자들을대상으로 하여 연구가 지속되어야 할 것이다.

결론

본 연구에서 양자펌프 억제제 사용 후 증상의 호전 유무와 고해상도 식도 내압검사의 이상소견 간에는 통계적인 유의성이 관찰 되지는 않았으나, 고해상도 식도 내압검사가 인후두 역류질환 환자에서 치료 결과의 예측 및 다른 식도 질환들과의 감별 진단에 있어 임상적으로 적용 가능한 방법이 될 수 있다고 생각되며, 이에 관하여 보다 지속적이고 다양한 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 인후두 역류질환 · 식도 내압 검사 · 진단.

REFERENCES

- 1) Charles N. *Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux*. *JAMA* 2005;294(12):1534-40.
- 2) Koufman JA. *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): 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;101:1-78.
- 3) Wong PK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. *ENT manifestations of gastroesophageal reflux*. *Am J Gastroenterol* 2000;95:S15-22.
- 4) Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. *Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report*. *J Voice* 1996;10:215-6.
- 5) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI)*. *J Voice* 2002;16(2):274-7.
- 6) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)*. *Laryngoscope* 2001;111:1313-7.
- 7) Oliver R, Holger D, Katrin W. *Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:414-42.
- 8) Berardi RR. *A critical evaluation of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease*. *Am J Manag Care* 2000;6:S491-505.
- 9) Kim YM. *The management of laryngopharyngeal reflux disease*. *Korean J Otolaryngol* 2000;43:835-8.
- 10) Lee JK, Kim TW, Son YI. *Current trends in diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease: A survey of Korean otolaryngologists*. *J Korean Soc Logoped Phoniater* 2009;20(2):141-7.
- 11) Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. *Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response*. *Laryngoscope* 2005;115:1230-8.
- 12) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings*. *Laryngoscope* 2001;111:979-81.
- 13) Paul K, Manwa L, Ting K. *Rabeprazole Is Effective in Treating Laryngopharyngeal Reflux in a Randomized Placebo-Controlled Trial*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:770-6.
- 14) Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. *Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response*. *Laryngoscope* 2005;115:1230-8.
- 15) Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, et al. *Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1099-108.
- 16) Hanson DG, Jiang JJ. *Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux*. *Am J Med* 2000;108:112S-9S.
- 17) Roman S, Pandolfino J, Mion F. *High-resolution manometry: A new gold standard to diagnosis esophageal dysmotility?* *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2009;33:1061-67.
- 18) Karkos PD, Wilson JA. *Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review*. *Laryngoscope* 2006;116:144-8.
- 19) Reimer C, Bytzer P. *Management of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors*. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:225-33.
- 20) John M, Jennifer K, Steven P, Ken P. *Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Single-Dose Pantoprazole for Laryngopharyngeal Reflux*. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1972-8.
- 21) Kahrilas PJ, Sifrim D. *High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology*. *Gastroenterology* 2008;135:756-69.
- 22) Fox MR, Bredenoord AJ. *Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice*. *Gut* 2008;57(3):405-23.
- 23) Park KH, Choi SM, Kwon SUK, Yoon SW, Kim SUK. *Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients*. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006;134:81-5.