

후두 및 기관협착증의 유발 인자로서의 위산 및 펩신의 역할에 관한 실험적 연구

전남대학교 의과대학 이비인후과학교실

조재식·유영채·김승현·이종원

= Abstract =

Experimental Study of the Role of Gastric Acid and Pepsin in Laryngotracheal Stenosis

Jae Shik Cho, M.D., Young Chae Yu, M.D.,
Seung Hyun Kim, M.D., Chong Won Lee, M.D.

*Department of Otolaryngology, Chonnam University
Medical School, Kwangju, Korea*

Gastroesophageal reflux is thought to be an important etiology of the various upper aerodigestive tract disease. To investigate the role of gastric acid and pepsin as an etiologic factor of laryngotracheal stenosis, and the difference of injury by synthetic gastric juice between in ciliated respiratory epithelium and in squamous epithelium, experimental study was carried out using rabbits. Mucociliary transport affected by synthetic gastric juice was also studied in dogs. Synthetic gastric juice of low pH caused serious damage and impairment of mucociliary transport in the epithelium of the larynx and trachea. Gastric acid played major role in the mucosal damage. Squamous epithelium of vocal folds and pharynx was more resistant to synthetic gastric juice than respiratory epithelium. In conclusion, gastroesophageal reflux may be an etiologic factor in the development of laryngotracheal stenosis, so the adequate management is necessary in patients of laryngotracheal stenosis.

Key Words : Laryngotracheal stenosis · Gastric juice · Pepsin

서 론

후두 및 기관협착증은 선천적, 원인 불명으로 또는 외부로부터 외상에 의해서 발생되기도 하지만 대부분이 기관내 삽관 후유증으로 발생된다¹⁷⁾. 기

관내 삽관은 1960년대 이후부터 많이 시행되어 오고 있고 기관절개술을 대신하여 장기간 기도를 유지하는 방법으로 자리잡게 되었으며¹⁾ 기관내 삽관에 의한 기도점막의 손상은 대부분 가역적이지만 영구적으로 협착증을 초래하는 경우도 1-11% 정

도에서 발생하는 것으로 알려져있다^{7,11,13,21}). 기관 내 삽관은 후두 및 기관 점막에 대한 tube 자체의 마찰과 압력에 의해 이들 점막에 궤양을 초래하고, 2차감염으로 점막하 연골막 및 연골염을 수반하여 결국 육아종과 반흔을 형성하여 기도협착이 오는 것으로 알려져 있다⁹). 이때 삽관에 따른 기도점막의 손상은 여러 인자가 관여한다. Hedden등¹²)은 상기도의 해부학적 형상과 삽관된 관의 크기 및 재질 삽관의 기간등이 관련이 있다고 하였고, McGovern등²⁰)은 삽관시 기도 점막의 손상 유무, cuff의 위치 및 기도점막에 대한 과도한 압력, 점막 건조 등이 관계된다고 하였다. 그외에 반복적인 삽관⁶)이나 삽관후 관이 과도하게 움직였을 경우⁴)에도 기도점막이 손상받기 쉽다고 보고되었으며 저혈압이나 폐혈증의 전신적인 인자도 보고되었다²²). 최근들어 이들 인자 외에 위산의 역류가 후두 및 기관의 협착에 관여하리라는 사실이 1980년 Bogdasarian과 Olsen²³)에 의해서 처음 언급이 되었으며, 그후 Bain등¹⁷)과 Little등¹⁹), Gaynor등⁸)이 실제로 위액의 역류에 의해 기도 협착이 초래되었던 증례들을 보고하였다.

Little등¹⁹)은 개의 성문하부 및 상부기관에 실험적으로 손상을 준 후 위산을 접촉시켜 협착이 크게 조장되었음을 보고하였고 Wynne등²⁴)은 쥐에서 소량의 위액을 기관내로 흡인시켰을 경우 폐렴이 유발되기도 했지만 후두 및 기관에 심한 손상을 초래할 수 있고 위액내에는 상처치유를 지연시키는 어떠한 물질이 있음을 시사하였다. 한편 Gaynor등⁸)도 상기도를 위액에 직접 노출시켜 심한 기도협착이 초래됨을 보고하였다. 그러나 아직 위액역류가 후두 및 기관 손상 및 협착증의 발병에 관여하는 기전과 위산의 역류에 대해서는 아직 정확한 것이 확립되지 않고 있다는 주장도 있다¹⁸). 저자들은 위산과 위액내에 함유된 펩신이 후두 및 기관협착증의 발생에 과연 깊이 관여하는지, 위산과 펩신 중 어느 것이 주로 점막 손상에 관여하며 위액의 산도에 따라 점막 손상의 정도가 차이가 있는지 그리고 호흡기 점막과 편평상피 사이에는 점막 손상의 정도가 차이가 있는지 등을 구명해 보고자 본 연구를 시도하였다.

방 법

실험 대상은 자웅 구별없이 3-4Kg 내외의 가토 26마리를 이용하였다. 체중 Kg당 1000mg urethane을 복강내 주사하여 전신마취를 한 후 고정대에 고정하고 후두직달경하에서 2개의 channel을 가진 관를 제작하여 삽관하였다. 삽관된 관은 내경 3mm의 신생아용 관에 폴리에틸렌 튜브를 cuff의 상단에 접착제를 이용하여 고정하고 가토의 기관에 충분한 깊이로 삽관한 다음 기도를 확보하였다. 위액은 합성하여 제작하였는데 0.1N의 HCl 용액 100ml에 NaCl을 0.3g 첨가한 후 pH측정기로 pH를 측정하면서 NaOH을 소량 첨가하여 pH 1.5의 합성위산을 제작하였다. 그리고 여기에 NaOH를 소량첨가하고 pH를 측정해가면서 pH 3.0의 위산을 제작하였다. 한편 여기에 시그마사의 10,000IU의 pepsin을 첨가하여 용해하였다. 또한 대조군으로는 생리식염수를 사용하였는데 pH측정기로 측정해 본 결과 pH 5.9로 나왔다. 이렇게 제작된 위액을 삽관용 관의 cuff윗쪽에 고정된 폴리에틸렌 튜브를 통해 1시간씩 세척하여 위액이 cuff 상방의 후두, 기관 및 인두에 노출되도록 한 후 위액을 흡인하고 가토가 마취에서 깨어날 즈음 삽관된 관을 제거하고 1일 내지 2일째 실험동물을 도살하여 인두, 후두 및 기관을 적출하여 포르말린과 Epon 에 각각 고정한 다음 조직표본을 제작하였다.

실험 동물은 6군개 군으로 구분하여 대조군, pH 3.0군, pH 1.5군으로 구분하였고 각 군에 pepsin을 첨가한 군과 첨가하지 않은 군을 구분하였으며, 각 군은 최소 4마리 씩으로 하였다.

점액 섬모운동을 관찰하기 위한 실험에는 잡종성견을 이용하였다. 일단 펜토탈 소디움을 정맥주사하여 전신 마취한 후 경부 기관의 가장 아랫쪽에 기관 절개창을 제작하고 이곳을 통해 삽관하여 기도를 유지한 다음 그 상방쪽의 기관을 노출시켜 정중앙 절개를 시행하여 기관 내벽을 노출하였다. 여기에 대조군인 생리 식염수, 그리고 pH 3.0 과 pH 1.5 의 합성위산에 펩신을 첨가한것과 첨가하지 않는 것으로 구분하여 각각 10분씩 세척시킨 후에 점막에 직접적인 손상이 가해지지 않도록 주

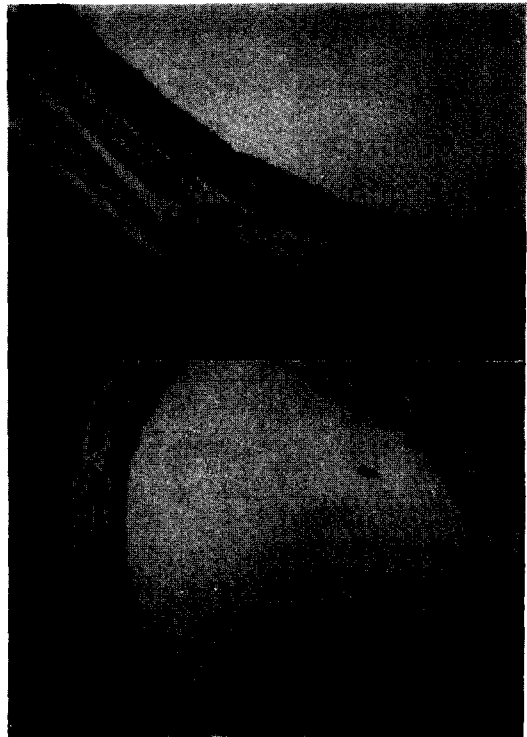
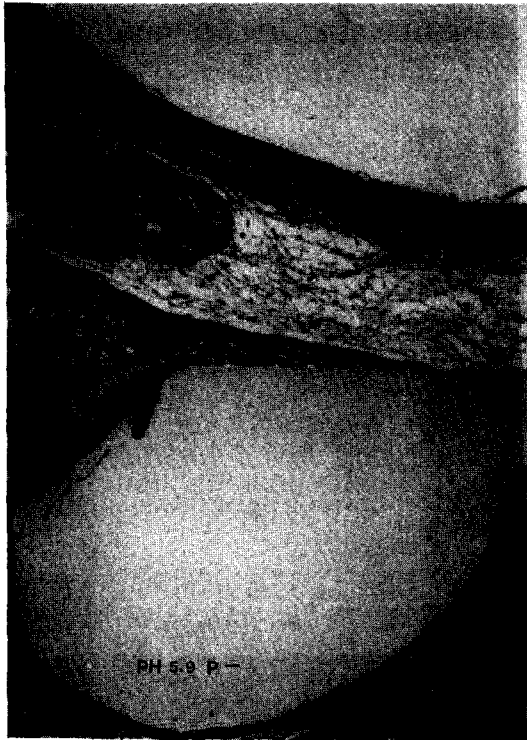


Fig. 1 Microscopic findings of cross-sectioned trachea of rabbits with irrigating solution of pH 5.9 without pepsin and with pepsin. Respiratory epithelium is well preserved. Upper. Original magnification X 200 Lower. Original magnification X 100

의하면서 기관내 저류된 합성위액을 제거한 후 methylene blue를 건조하여 만든 분말소량을 기관 점막에 묻히고 1cm를 이동하는데 소요되는 시간을 측정하였다.

결 과

pH 5.9를 이용한 대조군에서는 pepsin 첨가 유무에 관계 없이 호흡기 점막이 잘 보존되어 있었고 점막의 탈락이나 염증성 반응은 관찰할 수 없었다(Fig. 1). 한편 pH 3.0 군에서는 pepsin 첨가 유무에 관계 없이 점막이 일부에서는 떨어져 나가고 다형핵구 등 염증세포들이 침착되고 부종과 점막하출혈이 있는 것으로 관찰되었다(Fig. 2). 일부 보존된 점막을 전자현미경으로 관찰하여 본 바 섬모 일부가 탈락되고 불규칙하게 배열되어 있으며 세포간 간격이 넓어지는 것으로 보아 세포가 파괴되어 가고 있는 소견을 보였다(Fig. 3). pH 1.5의 pepsin이 첨가되지 않은 군에서는 점막의 심한 궤양 및 탈락, 점막하부 및 심층부의 출혈, 부종 및 염증성 반응, 괴사 등이 pH 3.0군에 비해 저명하였으며 pepsin이 첨가된 군에서도 비슷하게 심한 손상을 보였다(Fig. 4). 그러나 양자간에 조직손상의 차이는 발견할 수 없었다.

편평상피로 피복된 성대점막은 호흡기점막에 비해 점막손상의 정도가 경미하였고 pH 5.9, pH 1.5의 각 실험군간 큰 차이가 없었으며, 편평상피로 피복된 인두 점막도 비교적 잘 보존되어 있었으며 각 실험군 간에 차이가 없었다(Fig. 5).

한편 개를 이용한 점막 섬모운동에 대한 조사에 있어서는 대조군에서는 methylene blue 분말을 1cm 이동 시키는 데 걸리는 시간이 세척 전에는 평균 20초였고 세척 후에는 평균 21초로 별다른 차이가 없었다. 그러나 pH 3.0 군에서는 세척 전

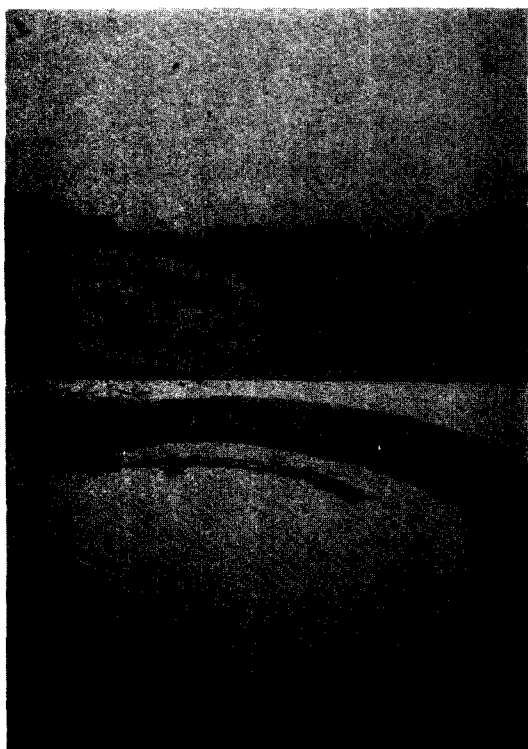


Fig. 2 Microscopic findings of cross-sectioned trachea of rabbits with irrigating solution of pH 3.0 without pepsin and with pepsin. Respiratory epithelium is sloughed in some area. Edema, inflammatory cell infiltration, local submucosal hemorrhage are also seen. Upper. Original magnification X 200 Lower. Original magnification X 100

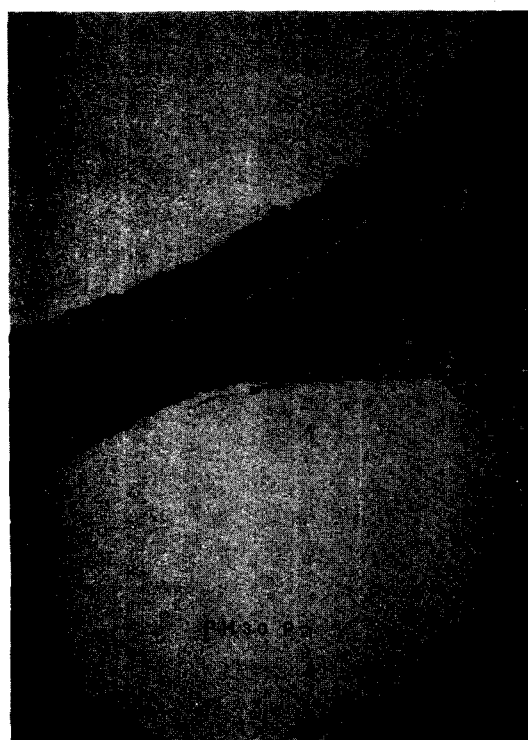


Fig. 3 Electron microscopic findings of tracheal epithelium with irrigating solution of saline and pH 3.0. Cilia seem to be normal appearance and number in control group (A), but loss and irregular arrangement of cilia with widening of intercellular space in pH 3.0 group (B).

의 평균 14초 에서 후에 평균 36초로 점액섬모운동이 현저히 감소되었으며, pH 1.5 군에서는 세척

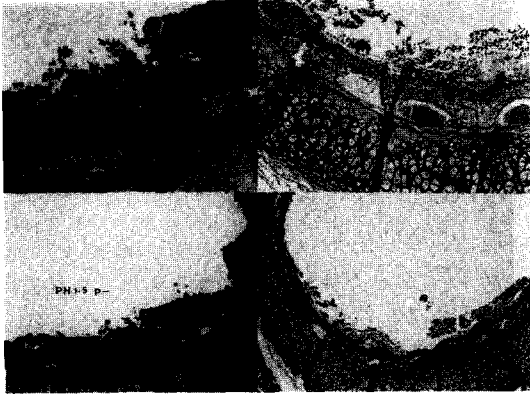


Fig. 4 Microscopic findings of cross-sectioned trachea of rabbits with irrigating solution of pH 1.5 without pepsin and with pepsin. Respiratory epithelium is sloughed out in entire area, and edema, inflammatory cell infiltration, local submucosal hemorrhage are more severe and deeper than in group of irrigating solution of pH 3.0. Upper. Original magnification X 200 Lower. Original magnification X 100

후에 점막섬모운동이 완전히 소실되는 것이 관찰되었다(Table. 1).

고 안

위식도 역류란 구토와는 무관하게 위액이 식도를 통해 역류되는 것으로 이비인후과 영역에 있어서 애성, 만성후두염, 후두육아종, 후두경련, 성문하 협

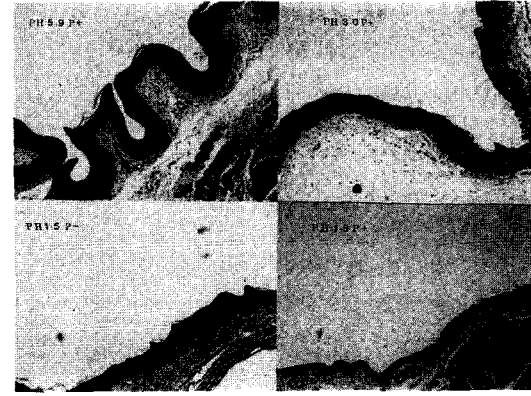
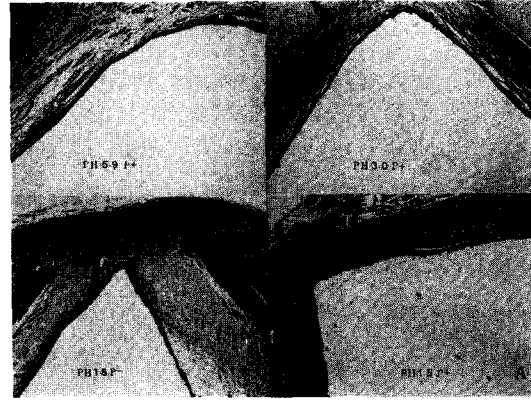


Fig. 5 Microscopic findings of cross-sectioned larynx in vocal folds level of rabbits(A) and of pharyngeal mucosa of rabbits(B) with irrigating solution of pH 5.9, pH 3.0 and pH 1.5. Squamous epithelium is minimally damaged and relatively well preserved in various groups. Original magnification X 100

착, 폐렴, 기관경련, 천식등 다양한 증상이나 질환을 초래하는 것으로 알려지게된 것은 최근 10여년 전의 일이다^{8,17)}.

Bogdasarian과 Olson²⁾은 성문의 뒷쪽의 협착증에 대한 연구에서 위액 역류와의 관련성을 처음 시사하였고 Baine등¹⁾이 만성적인 위식도 역류질환이 있는 환자에서 삼관, 외상, 수술등의 병력이 없이 성문하 협착증이 발생한 증례를 보고한 이래 Little등¹⁹⁾은 성문하 협착환자에서 종래의 치료로는 실패하였으나 제산제나 H₂ 차단제를 투여함으

Table 1. Mucociliary flow rates in the trachea of dogs

Synthetic gastric acid	Before irrigation (time in sec)*	After irrigation (time in sec)*
pH 5.9 p(+)**	17	19
p(-)	23	22
pH 3.0 p(+)	11	31
p(-)	16	40
pH 1.5 p(+)	21	no flow
p(-)	14	no flow

*time in sec : time in seconds to travel 1.0cm

** p(+) : with pepsin

p(-) : without pepsin

로써 치료에 성공하였다고 보고하는등 위액이 후두 및 기관협착증에 깊이 관여할것이라는 주장이 대두되면서 이에 대한 관심이 높아지게 되었다. 그 중에서도 여러 보고자들^{8,19,24)}에 의해 위산의 산도, 단백분해효소 중 대표적인 pepsin, 그리고 위액의 노출빈도 및 기간에 의해 점막손상의 정도가 좌우되는 것으로 알려져있다. 저자들의 경우 실험동물로써 토끼를 선택한 관계로 위액을 충분한 양으로 채취할수가 없고 소량 채취된것이라고 하더라도 pH치가 쉽게 변화하여 pH조정이 곤란한 관계로 위산을 산도에 따라 제작하였다. 그리고 pepsin은 대부분의 포유동물인 인간, 돼지, 개, 토끼등에서는 비록 면역학적으로는 차이가 있기는 하지만 화학적으로는 동일하다는 것에 근거하여^{14,23)} Gaynor등⁶⁾과 같은 방법으로 합성위액을 제작하여 사용하였다.

Wynne등²⁴⁾은 생쥐를 이용한 실험에서 pH 1.5의 위산 0.1 ml정도 극소량을 기도내로 흡인 시켰을때 24-48시간째 점막이 탈락된채로 재생의 흔적이 없다가 72시간째 재생이 완료된다고 보고하였다. 본 실험에서도 이를 근거로 하여 실험조작 후 1일 내지 2일째 도살하여 조직표본을 제작하였다. Borowiecki등³⁾은 개에서 diamond bur를 이용하여 성하부 점막에 손상을 주었을 경우에는 협착없이 치유가 되나 윤상연골까지 손상을 주었을

때 비로소 협착이 초래되는 것으로 보고하였는데, Little등¹⁹⁾은 이들과 동일한 방법으로 점막에 손상을 준후에 위액을 2일에 한차례씩 수차례 반복하여 발라 주었을 경우에는 협착이 초래되며 연골까지 손상을 준후 위액을 발라 주었을 때는 협착이 더 심하게 온다고 보고하였다.

본 연구에서는 후두 및 기관의 점막에 아무런 손상을 주지 않은 상태에서도 위액으로 세척시켰을때 협착이 초래된 사실로 미루어 기관삽관으로 후두나 기관에 점막 손상이나 연골 노출등의 기존의 손상이 있었을 경우 여기에 위액이 접촉되었을때는 협착이 더 쉽게 초래될 것으로 추정된다. 1993년 Grillo등¹⁰⁾은 선천적인 원인뿐만아니라 후천적으로도 삽관을 포함한 외상이나 의인성 또는 염증질환등이 선행되지 않고 조직학적으로 섬유화된 조직으로 기관의 점막의 고유층이 비후되고 점액선의 배출관이 막혀 있으면서 연골의 파괴는 없는 증례를 특발성 후두기관협착이라고 보고하였는데, 본 실험에서 처럼 선행된 기관 점막손상 없이 위액에 노출되었을 경우도 위식도 역류에 의한 협착증일 가능성도 있다고 추정된다.

Gaynor등⁶⁾은 토끼를 이용한 실험에서 pH 4.0과 pH 1.4의 위산에 pepsin을 첨가하여 기관을 세척하였을때 기관의 손상정도를 세척시간과 산도에 비례하여 손상정도가 심하고 산에 의한 직접적인 화상과 pepsin의 효소작용에 의해 손상이 초래한다고 발표하였는데 산도가 강할수록 조직변화가 심한 것은 본 실험결과와 일치된다. 다만 저자들의 경우 pepsin의 역할을 구명해 보기위해 pepsin을 첨가한 것과 첨가하지 않고 산으로만 세척한 것을 구분하여 보았을때, 조직 손상의 정도에 별다른 차이가 있지 않는 것으로 보아 일차적인 조직손상은 위산에 의한 것으로 판단되며 위산에 의해 이미 점막상피가 파괴된 상태에서 pepsin이 단백분해효소로서 더 이상의 손상을 어떻게 초래하는지 아니면 Wynne등²⁴⁾의 보고처럼 pepsin이 정상적인 창상의 치유과정을 방해하거나 지연시키는 작용을 주로 하는지에 대해서는 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

본 연구에서 밝혀진 바와 같이 점막중에서도 인두 및 성대부위의 편평상피는 성문하부와 기관의

섬모원추상피에 비해 저항이 강한 사실은 실제로 위식도 역류가 발생하더라도 편평상피로 덮힌 식도나 인두에는 아무런 영향을 미치지 못하더라도 기도로 흡인되어 기관점막을 손상시킬수 있는 가능성을 뒷받침한다고 하겠다.

Klainer등¹⁶⁾은 개에서 최소한의 cuff압력으로 기관의 섬모가 형태학적으로 많이 파괴된다고 보고하였고, Wynne등²⁴⁾도 위액이 기도내로 흡인되었을 경우 점액 섬모 운동에 장애를 초래하여 세균의 청결작용과 국소면역이 저하되어 2차감염이 조장될 수 있다고 하였다. 본 실험에서도 기관점막을 위액에 10분정도 비교적 단시간 노출시 육안적으로는 점막이 잘 보존된 것 처럼 보이나 실제로 pH 3.0군에서는 점액 섬모 운동이 저하되고, pH 1.5군에서는 완전히 소실된 것으로 미루어 보아 기관점막의 고유기능인 섬모운동에 의한 청결작용의 손실되는 것으로 보인다. 특히 삼관 cuff에 의한 압력으로 점막 손상을 이미 받은 상태에서는 위액의 접촉에 의해 조직 손상이 더 잘 일어나고, 여기에다 섬모운동의 저하까지 초래되면 2차 세균감염이 쉽게 속발되고 결국은 연골막염으로 이어져 협착이 쉽게 초래된 것으로 사료된다. 따라서 이러한 가능성이 있는 환자들에 있어서는 기관협착을 미리 예방하는 것이 무엇보다도 중요하다고 하겠다.

임상적으로 Gynor등⁸⁾은 ICU환자들에서 하인두의 pH를 측정한 본 결과 40%에서 pH가 4.0 이하로 떨어지는 것을 관찰하였다. 특히 중환자실의 환자들은 여러 약제들을 사용하기 때문에 이들 중에서 어떤것이 하부 식도괄약근의 긴장력을 저하시키고, 또 이 환자들에서는 삼관이나 기관절개 튜브를 통해 자주 분비물을 흡인하게 되는데 이때 상대적으로 복압을 상승시켜 위 식도 역류를 조장할 수 있을 뿐만아니라 무의식 환자들인 관계로 튜브를 통해 영양공급을 하기 때문에 위와 식도 문합부가 항상 열려 있는 관계로 위액이 식도를 통해 역류되기 쉽다고 한다¹⁸⁾.

또 이들 환자들은 식도의 운동이 저하되고 자발적인 연하운동이 안되기 때문에 식도로 역류된 산을 타액으로 중화시키는 능력이 떨어진다고 하며⁹⁾, 의식이없는 환자에서는 상부 식도 괄약근인 윤상인두근의 역류에 대한 후두나 기관의 보호능력이

감소된다고 한다¹⁵⁾. 기도삼관등에 의해 기관점막이 손상된 상태에서 이처럼 여러 인자들이 복합적으로 작용하여 위식도 역류가 발생하기 쉽다고 할 수 있다.

본 실험에서 위액이 기관으로 흡인되었을 경우 기존의 후두 및 기관점막 손상 유무에 관계없이 산도가 강할수록 점막의 손상을 초래하고 이어서 기관 협착증이 초래될 수 있는 가능성이 높은것으로 구명된 만큼 의식이 불명료한 환자에서 기도삼관을 하였을 경우에는 위액이 역류되더라도 후두 및 기관 점막에 손상을 덜 주기 위해서는 적절한 제산제로 처치하여 점막 손상을 적게 주도록 하는 처치가 필요한 것으로 판단된다. 아울러 위액의 분비를 억제하는 치료도 병행하는 것이 좋은 것으로 사료된다. 뿐만아니라 Gray등⁸⁾이 지적한 대로 이미 후두 및 기관 협착증이 있는 환자에서 치료목적으로 수술적으로 후두 기관 재건을 시행한 환자, 특히 stent를 삽입한 환자에서는 위액 역류가 있게되면 육아종 형성과 반흔 형성으로 치료에 실패할 가능성이 있는 만큼 수술 전후에 위식도 역류에 대한 충분한 검사나 처치가 필요하리라고 사료된다.

결 론

가도를 대상으로 합성 위액을 후두 및 기관에 노출하였을 때 초래될 수 있는 조직변화를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 합성 위액은 후두 및 기관 점막에 손상을 초래하며 산도가 강할수록 심한 손상을 초래하였다.
2. 점막손상에 있어서 펩신에 비해 위산이 주된 역할을 담당하였다.
3. 인두 및 후두의 편평상피는 후두 및 기관의 호흡기 점막에 비해 손상정도가 경미하였다.
4. pH가 낮은 위산은 점액 섬모운동의 심한 장애를 초래하였다.

이상의 결과를 미루어 보아 위식도 역류는 후두 및 기관협착에 관여 하는것으로 추정할 수 있고, 또 후두 및 기관 협착증의 치료에 위식도 역류에 대한 적절한 검사 및 처치가 필요할 것으로 사료되었다.

References

1. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE et al.: *Head and neck manifestation of gastroesophageal reflux. Laryngoscope* 93: 175–179, 1983
2. Bogdasarian RS, Olson NR: *Posterior glottic laryngeal stenosis. Otolaryngol Head Neck Surg* 88:765–772, 1980
3. Boroweicki B, Croft CB: *Experimental animal model of subglottic stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol* 86:835–840, 1977
4. Burns HP, Dayal VS, Scott A et al.: *Laryngeal Trauma: Observations on its pathogenesis and its prevention following prolonged orotracheal intubation in adult. Laryngoscope* 89:1316–1325, 1979
5. Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ et al.: *Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg* 184:457–470, 1976
6. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR: *Risk factors predicting laryngeal injury in intubated neonates. Crit Care Med* 11:431–433, 1983
7. Gates GA, Fernandez AT: *Laryngotracheoplasty for acquired subglottic stenosis in infant and children: Experience with six cases. Laryngoscope* 88:1468–1476, 1978
8. Gaynor EB, Norwalk CT: *Gastro-esophageal reflux as an etiologic factor in laryngeal complication for intubation. Laryngoscope* 98:972–979, 1988
9. Gray S, Miller R, Myer CM: *Adjunctive measures for successful laryngotracheal reconstruction. Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:509–513, 1987
10. Grillo HC, Mark EJ, Mathisen DJ et al.: *Idiopathic laryngotracheal stenosis and its management. Ann Thorac Surg* 56:80–87, 1993
11. Hawkins DB: *Glottic and Subglottic stenosis from endotracheal intubation. Laryngoscope* 87:339–346, 1977
12. Hedden M, Ersoz CJ, Donnelly WH et al.: *Laryngotracheal damages after prolonged use of orotracheal tube in adults. JAMA* 207:703–708, 1969.
13. Healy GB: *An experimental model for the endoscopic correction of Subglottic stenosis with clinical applications. Laryngoscope* 92:1103–1115, 1982
14. Hirschowitz BI: *Pepsinogen: Its origins, secretion and excretion. Gastroenterology* 37:475–511, 1957
15. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J et al.: *Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers Gastroenterology* 92:466–471, 1987
16. Klainer AS, Turndorf H, WU W et al.: *Surface alterations due to endotracheal intubation. Am J Med* 58: 674 – 683, 1975
17. Kaufman JA: *The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24–pH monitoring and an experimental investigation of role of acid and pepsin in development of laryngeal injury. Laryngoscope* 101:1–64, 1991
18. Kuriloff DB: *Laryngeal complications of intubation.: GER Laryngoscope* 99:227–228, 1989
19. 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
20. McGovern FH, Fitz–Hugh GS, Edgemon LJ: *The hazards of endotracheal intubation. Ann Otol Rhinol Laryngol* 80:556–

- 564, 1983
21. Papsidero MJ, Pashley NR : *Acquired stenosis of the upper airway in neonates. an increasing problem. Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:512–514, 1980
 22. Strome M, Ferguson CF : *Multiple postintubation complications. Ann Otol Rhinol Laryngol* 83:432–438, 1974
 23. Tayler WH : *Biochemistry of pepsins. In Textbook of Medical Physiology ed. Guyton AC, 5th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 872–873, 1981*
 24. Wynne JW, Ramphal R, Hood CI : *Tracheal mucosal damage after aspiration: A scanning electron microscopic study. Am Rev Respir Dis* 124:728–732, 1981