

만성기침을 동반한 영아에서 상부 식도 24시간 pH 검사의 유용성

인하대학교 의과대학 소아과학교실

김윤희 · 김자경 · 김정희 · 임대현 · 손병관

The Efficacy of Proximal Esophageal 24-hour pH Monitoring in Infants with Chronic Cough

Yun Hee Kim, M.D., Ja Kyoung Kim, M.D., Jung Hee Kim, M.D.
Dae Hyun Lim, M.D. and Byong Kwan Son, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Purpose : Gastroesophageal reflux disease(GERD) is known as one of the most common causes of chronic cough, especially in children. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of parameters from proximal esophageal 24-hr pH monitoring through its comparison with those of distal esophageal 24-hr pH monitoring that we generally use for diagnosis of GERD.

Methods : We performed chest CT scans to find out the cause of chronic cough in infants with no clinical manifestation suggesting GERD. Then, in case that they had air space consolidation in posterior segment of both upper lobes and superior segment of both lower lobes(dependent position), we performed proximal and distal esophageal 24-hr pH monitoring.

Results : The proximal and distal pH monitoring were performed in 17 infants(male 12; female five). The patients with positive pathologic reflux in proximal esophagus were 15 of 17(88.2%) and in distal esophagus were four of 17(23.5%). Reflux index and the total number of reflux episodes were statistically significantly lower in the proximal than in the distal esophagus($P<0.05$). There was no correlation between each parameters of proximal and distal esophageal 24-hr pH monitoring.

Conclusion : This study suggests that proximal esophageal 24-hr pH monitoring can be used as a very useful diagnostic tool in infants with chronic cough in which there are suspicions that it resulted from aspiration due to GERD. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:1242-1247)

Key Words : Chronic cough, Esophageal 24-hour pH monitoring

서 론

위-식도 역류증은 만성 기침의 흔한 원인¹⁻⁴⁾으로서 그 기전이 미세 흡인⁵⁾과 미주 신경과 관계된 반응성 기도 수축⁶⁻⁹⁾으로 알려져 있다. 최근 위-식도 역류 환자에서 상부 식도의 위산 역류와 호흡기 증상과의 관계에 대해 다양한 의견¹⁰⁻²⁰⁾들이 보고되고 있으며 상부 식도에서의 위산 역류를 진단하기 위한 상부 식도 24시간 pH 검사에 대해서도 많은 연구들이 진행되고 있다. 위-식도 역류의 진단에 있어서 하부 식도 24시간 pH 검사에 대한 시행 방법이나 판독 방법 등에 대해 비교적 많은 연구가 있어 왔으나, 상부 식도 24시간 pH 검사의 경우에는 아직 정확한 적용증이 없고, 연령에 따른 정상범위나 시행 방법에 대해서도 확

립된 기준이 없을 뿐만 아니라, 그 신뢰성이나 유용성에 대해서도 많은 논란이 이어지고 있다²¹⁻²⁷⁾.

따라서, 역류로 인한 미세 흡인이 의심되는 만성 기침을 가진 환아들에서 상부 식도 24시간 pH 검사를 시행하여 상부 식도에서의 병적인 위산 역류를 증명하고 그 결과를 일반적인 하부 식도 24시간 pH 검사와 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 3월부터 2003년 2월까지 3주 이상 만성 기침을 주소로 인하대학교병원 소아과에 입원한 1세 이하 영아들 중, 흉부 단순 촬영상 특이소견이 없고 그 원인이 뚜렷하지 않은 환아들에게 흉부 전산화 단층 촬영을 시행한 결과, 양 폐 상엽의 후분절과 하엽의 상 분절, 즉 의존성 위치에서 폐 경화를 보여 역류로 인한 흡인의 가능성이 높은 17명의 환아들을 대상으로 상

접수 : 2003년 8월 13일, 승인 : 2003년 10월 7일

책임저자 : 임대현, 인하대학교병원 소아과

Tel : 032)890-2843 Fax : 032)890-2844

E-mail : Daehyunlim@inha.ac.kr

부와 하부 식도 24시간 pH 검사를 시행하였다.

2. 방법

검사하기 전, 3일 내에 검사 결과에 지장을 줄 수 있는 제산제와 위산 분비 억제제, 그리고 장관 운동 활성제 등은 투여하지 않았으며, 검사 기기로는 Synetics Medical digitrapper MK III를 사용하여 적어도 18시간 이상 pH를 기록하였다.

탐촉자(probe)의 위치는 하부 식도 24시간 pH 검사의 경우에 1세 이하로 키가 1 m 이하인 영아에서는 0.252×신장(cm)+5 cm(코에서 하부 식도 괄약근까지의 길이)의 공식을 이용하여 하부 식도 괄약근의 위쪽 2-3 cm에 위치시킨 후, 흉부 방사선 촬영을 실시하여 위-식도 접합부에서 근위부 2-3 cm 사이로 한번 더 위치를 조정하였다²⁸⁻³¹. 상부 식도 24시간 pH 검사의 경우는 투시경하에 탐촉자를 양측 쇄골 사이에 위치시켰다.

역류의 진단은 하부 식도 24시간 pH 검사로 1991년 Yvan Vandenplas가 보고한 기준치³²로 95 백분위수 이상의 역류를 보이는 경우로, 상부 식도 24시간 pH 검사는 역류지표가 1% 이상인 경우에 병적인 역류로 진단하였다.

분석은 네 가지의 고전적 변수(parameter)를 사용하였다. 즉, 전체 검사 시간 중에서 pH가 4 이하로 떨어지는 시간의 백분율을 관찰하는 역류지표(reflux index), 역류의 빈도를 관찰하는 총 역류 횟수(number of reflux episodes), 식도 내에서의 역류 물질의 청소능(clearing, secondary peristalsis)을 보는 가장 길게 지속된 역류시간(longest reflux episode)과 5분 이상 지속된 역류 횟수(number of reflux episode lasting longer than 5 minutes)를 분석하였다.

통계 방법으로 모든 변수들에 대하여 평균치와 표준편차를 계산하였으며, 분석도구로는 SPSS 10.0을 이용하여 Mann-Whitney U test와 Pearson correlation coefficients를 사용하였고, P-값이 0.05 이하인 경우에 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환아는 17명(남아 12명, 여아 5명)으로 연령은 평균 연령은 4.3개월(4.3±1.8개월)이었다. 평소 위-식도 역류증을 의심할 만한 연하장애나 구토 등의 증상은 없었다.

2. 상부와 하부 식도 24시간 pH 검사에서 위-식도 역류의 진단

상부 식도에서 병적인 위산 역류를 보인 환아는 총 17명 중 15명(88.2%)이었고, 하부 식도에서는 4명(23.5%)으로, 상부 식도에서 이상 소견을 보이는 환아들이 더 많았다(P<0.01). 하부 식도에서 정상 범위의 역류를 보이더라도 상부 식도까지 병적인 역류를 보이는 경우는 13명 중 12명(92.3%)이었다.

3. 상부와 하부 식도 24시간 pH 검사에서 각 변수들의 차이

상부 식도 24시간 pH 검사에서 전체 검사 시간 중에서 역류 지표와 역류빈도가 하부 식도 24시간 pH 검사에서보다 통계적으로 의미 있게 낮았다(P<0.05)(Table 1).

4. 상부와 하부 식도 24시간 pH 검사에서 각 변수들의 상관관계

역류지표, 총 역류 횟수, 가장 길게 지속된 역류시간과 5분 이상 지속된 역류 횟수의 각 변수들 사이에는 통계적으로 의미 있는 상관관계가 없었다(Fig. 1-4).

5. 하부 식도 24시간 pH 검사에서 병적인 위-식도 역류로 진단 받은 군(group 1)과 정상으로 진단 받은 군(group 2)의 상부 식도 24시간 pH 검사 결과의 비교

하부 식도 24시간 pH 검사에서 위-식도 역류로 진단 받은 군(group 1)과 정상으로 진단 받은 군(group 2)의 상부 식도 24시간 pH 검사 결과를 비교했을 때, group 2에서 상부 식도에서

Table 1. PH Monitoring Parameters in the Proximal and Distal Esophagus

	Proximal esophagus		Distal esophagus
Reflux index(% pH <4.0)			
Mean±SD*	4.53±3.57		7.91±4.78
P(distal-proximal)†		0.026	
Number of reflux episodes			
Mean±SD	107.3±78.25		205.18±100.64
P(distal-proximal)		0.006	
Duration of longest reflux episodes			
Mean±SD	10.88±8.69		13.11±9.23
P(distal-proximal)		0.593	
Number of reflux episodes >5 min			
Mean±SD	2.59±2.87		3.82±3.90
P(distal-proximal)		0.321	

*SD: standard deviation, †P(dital sensor data compared with proximal sensor data) Mann Whitney U test

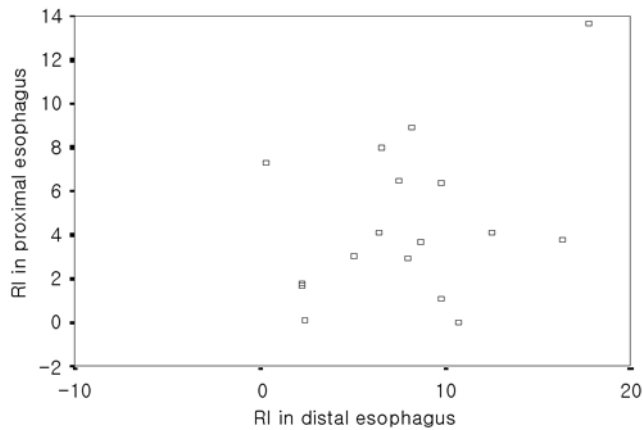


Fig. 1. Relation between reflux index(RI) of proximal and distal 24-hr pH monitoring($P=0.146$).

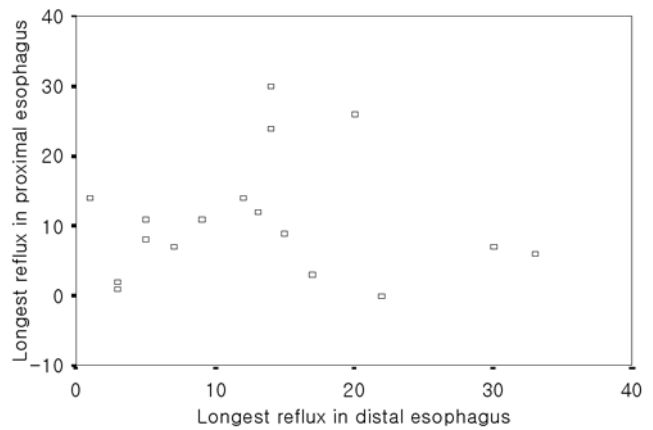


Fig. 3. Relation between duration of longest reflux episodes of proximal and distal 24-hr pH monitoring($P=0.922$).

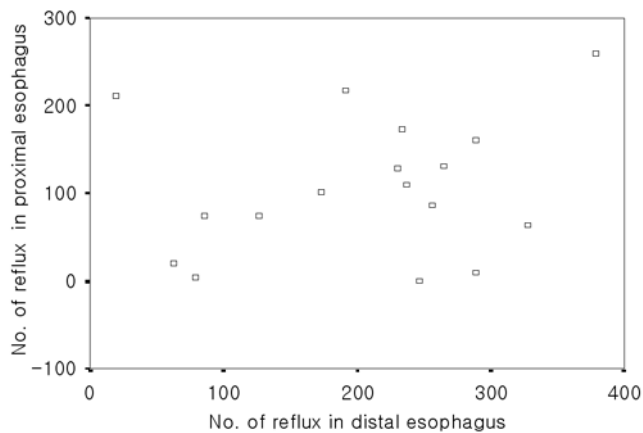


Fig. 2. Relation between number of reflux episodes of proximal and distal 24-hr pH monitoring($P=0.409$).

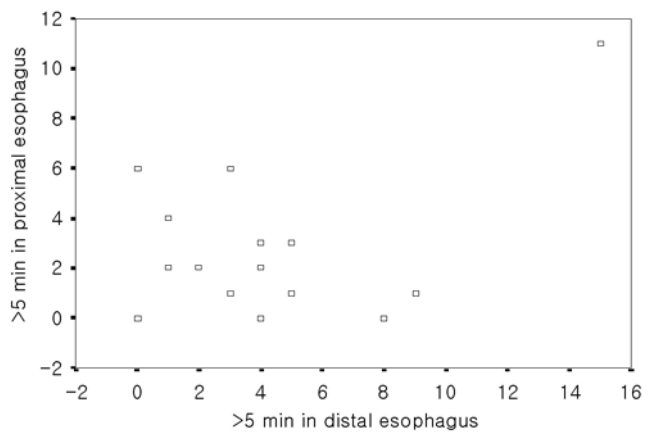


Fig. 4. Relation between number of reflux episodes >5 min of proximal and distal 24-hr pH monitoring($P=0.078$).

의 역류빈도 만이 통계적으로 의미 있는 낮은 값을 나타내었고 ($P<0.05$), 다른 변수들에서는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

고 찰

만성 기침은 3주 이상 지속되는 경우로 정의되고 있으며, 위-식도 역류증은 천식과 후비루 증후군과 더불어 만성 기침의 흔한 원인 중 하나이다¹⁻⁴⁾. 위-식도 역류증은 만성 기침 환자의 10-21%를 차지하고 있으며, 만성 기침이 위-식도 역류의 유일한 증상인 경우도 상당수에 이르는 것으로 알려져 있다^{17, 18)}.

최근에 위-식도 역류와 호흡기 질환 사이에 중요한 상호관계가 있음이 밝혀지고 있으며, 이들의 다양한 복합 기전들은 질병을 진단하고 치료하는데 매우 중요하게 다루어지고 있다¹⁰⁻²⁰⁾. 위-식도 역류에 동반되는 호흡기 증상의 발생 기전으로는 역류된 위의 산성화된 내용물이 폐로 미세 흡입되거나 후두, 기관 등을 직접 자극하여 염증 반응을 일으키거나⁵⁾, 역류로 하부 식도가 산성화되면 이는 구심성 미주신경을 자극하여 반사적으로

후두 및 기관지에 경련을 일으켜 호흡기 증상을 일으킨다는 주장⁶⁻⁹⁾ 등이 있다.

미세 흡인의 경우에 상부 식도까지의 위산 역류가 중요하기 때문에 최근 들어 호흡기나 후두 증상이 동반되는 경우와 같은 비전형적인 역류의 경우에 그 증상의 원인을 규명하기 위해서 상부, 혹은 상부와 하부 식도에서 동시에 식도 pH 검사를 시행하는 연구^{11, 32-36)}들이 있어 왔으나, 그 임상적인 중요성이나 신뢰성에 대해서는 많은 논란이 있다²¹⁻²⁷⁾. 상부 식도 pH 검사의 시행에 있어 제한점은 여러 보고에서 상부 식도에 탐촉자를 위치시키는 방법과 시행 방법이 조사자 마다 차이가 있으며, 아직 상부 식도에서의 생리적인 역류의 정상 범위에 대한 신뢰할 만한 보고가 없다는 점³⁷⁾이다.

따라서 본 연구에서는 일반 폐 촬영에서 정상이었던 만성 기침을 가진 환아들 중 그 원인을 찾기 위해 폐 컴퓨터 단층 촬영을 한 결과, 병변이 대상 환아들의 연령을 감안하면 누워서 지내는 시간이 많으므로, 의존적 위치인 양 폐 상엽의 후 분절과 하엽의 상 분절에 폐 경화가 존재하여 흡인의 가능성이 높은

Table 2. Comparison of Proximal pH Monitoring Parameters between Gastroesophageal Reflux Group(Group I) and Normal Group (Group II) in the Distal Esophagus

	Group I(n=4)(mean ±SD)	Group II(n=13)(mean ±SD)	P(Group 1-Group 2)*
Reflux index(% pH <4.0)			0.865
Proximal	5.40±5.83	4.26±2.86	
Distal	14.3±3.25	5.95±3.18	
P(distal-proximal) [†]	0.083	0.158	
Number of reflux episodes			0.497
Proximal	137.25±106.92	98.08±70.11	
Distal	285.75±66.35	180.38±97.84	
P(distal-proximal)	0.083	0.033	
Duration of longest reflux episodes			0.212
Proximal	8.25±10.78	11.69±8.29	
Distal	21.5±8.34	10.54±8.11	
P(distal-proximal)	0.149	0.777	
Number of reflux episodes >5 min			0.357
Proximal	3.0±5.35	2.46±1.94	
Distal	9.0±4.55	2.23±1.88	
P(distal-proximal)	0.146	0.775	

*P(Group 1 data compared with Group 2 data) Mann Whitney U test

[†]P(dital sensor data compared with proximal sensor data) Mann Whitney U test

환아들을 대상으로 상부와 하부 위식도 24시간 pH 검사를 시행하였다. 일반 폐 촬영에서 정상이었던 이유로는 주로 심장 뒤쪽에 폐 경화가 있어 가려진 것으로 생각하였다. 결과의 판독에 있어서 Vandenplas 등³¹⁾은 총 검사시간 중 하부식도 pH가 4 이하로 떨어진 시간의 비율을 역류율(reflux index, RI)이라고 하였고, 정상아의 95 백분위수 이상에 해당하는 역류율을 가지는 경우를 위-식도 역류증이라고 정의하였다. 영아를 대상으로 한 상부 식도에서의 정상 범위에 대한 보고는 찾을 수 없었다. Dobhan 등³⁶⁾이 건강한 성인 26명을 대상으로 시행한 결과, 역류율이 0.9% 이상일 경우에 총 역류 횟수가 18회 이상일 경우를 병적 역류라 정의하였고, Tomonaga 등³²⁾은 성인을 대상으로 한 역류와 관계된 호흡기 질환의 연구에서 탐촉자를 상부 식도 괄약근의 원위부로부터 1 cm 아래쪽에 위치시켰을 때, 역류율이 1.1% 이상일 경우를 병적인 역류로 정의하였다. 소아를 대상으로 한 연구에서 Baguka 등³³⁾은 역류가 의심되는 소아들을 대상으로 상부 식도 24시간 pH 검사를 시행하여 상부 식도로의 위산 역류가 하부 식도의 역류로부터 영향을 받으므로 하부 식도에서 생리적인 역류를 보이는 군과 병적인 역류를 보이는 군을 각기 구분하여 상부 식도에서의 역류율을 구한 결과는 각각 0.5±0.09%와 6.15±0.96%이었고, 상부 식도까지의 위산 역류 정도는 하부 식도에서의 위산 역류 정도에서 영향을 받는다고 하였다. 하지만 하부 식도 검사에서 정상이었던 몇 명의 환아들에서는 상부 식도까지 위산 역류가 일어난다고 하였다. 그와 같은 연구 결과는 대상이 위-식도 역류증이 의심되는 환아였기 때문에 정상외의 기준으로 삼을 수는 없었으며, 하부 식도에서 정상 역류를 보였던 환아들이 상부식도까지 역류를 보였을 때 그 환아들의 호흡기 증상이 상부 식도 검사에서 역류를 보이지 않았

던 군보다 더욱 심하지는 않았는지 여부에 대해서는 알 수 없었다. Schomaker 등³⁸⁾이 소아를 대상으로 한 연구에서는 탐촉자를 하부 식도 탐촉자의 5 cm 상부에서 위치시킨 후 검사하여 역류율이 2% 이상일 경우에 병적인 역류로 정의하였다.

아직 상부 식도 24시간 pH 검사에 대한 정확한 시행 방법이나 정상기준 등이 확실하지 않기 때문에 본 연구에서는 탐촉자를 투시경하에서 양쪽 쇄골 사이의 상부 식도에 위치 시켜, 상부 식도에서 역류율이 1% 이상일 때를 병적 역류로 정의하였다.

최근 상부 식도 24시간 pH 검사의 임상적인 효용성에 대한 다양한 연구들이 보고되고 있다. 상부 식도까지의 위산 역류가 위-식도 역류증의 증상만 있는 환아들과 호흡기 증상이 동반된 환아들에게서 별 차이가 없다는 보고^{22, 23, 25, 27, 39)}가 있으며, 만성 호흡기 질환이 있는 영아들에서 다른 증상을 가졌을 때보다 상부 식도로의 위산 역류 빈도가 많았다는 보고^{11, 13, 26, 34, 35)}와 같이 각기 상반된 많은 의견들이 제시되고 있다.

본 연구에서는 상부 식도에서 병적인 위산 역류를 보인 환아로는 총 17명 중 15명(88.2%)이었고, 하부 식도에서는 4명(23.5%)으로서 상부 식도에서 이상 소견을 보이는 환아들이 더 많았으며, 하부 식도에서 정상 범위의 역류를 보이더라도 상부 식도까지 병적인 역류를 보이는 경우로는 13명 중 12명(92.3%)으로 흡인이 의심되는 경우에 상부 식도에서의 병적인 위산 역류가 많았다.

하부 식도에서 많은 역류를 보일수록 상부 식도에서도 역류가 많다는 보고들^{34, 37)}이 있었으나, 본 연구에서는 상부와 하부 식도 24시간 pH 검사에서 각 변수들을 비교한 결과, 역류율과 역류 빈도 외의 다른 변수들 사이에서는 차이가 없었고, 각 변수들 사이에서는 의미 있는 상관관계가 없는 것으로 나타났으며,

하부 식도 24시간 pH 검사에서 병적인 위-식도 역류로 진단 받은 군과 정상으로 진단 받은 군의 상부 식도 24시간 pH 검사 결과의 비교에서도 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 대부분의 보고된 연구에서는 이중 채널을 이용하여 동시에 검사를 하였고, 본 연구에서는 상, 하부 식도 각각에서 검사를 시행하였기 때문에 차이가 나타나는 것일 수도 있지만, 하부 식도에서보다 상부 식도에서 더 높은 결과치가 나타난 경우는 없었으며, 식도의 상부로 갈수록 역류율이 감소하고, 또한 하부 식도에서의 역류가 모두 식도 상부에까지 이르는 것이 아니므로 상부 식도에 이르는 역류가 미세 흡인을 일으키는 것과 관계가 있을 것으로 생각된다. 하지만 상부 식도까지 위산 역류가 있다고 해서 흡인이 반드시 일어나는지에 대해서는 알 수 없기 때문에, 만일 실제 흡인이 일어나는 지에 대한 검사를 시행하여 비교해 본다면 흡인이 원인이 되는 만성 기침의 기전을 증명할 수 있을 것이다.

만성 기침을 보이는 영아들에서는 뚜렷한 위-식도 역류의 증상은 없지만 위-식도 역류에 의한 흡인이 의심되는 경우에는 상부 식도 24시간 pH 검사가 유용한 진단 방법으로 시행될 수 있을 것이지만, 상부 식도의 위산 역류에 대한 정상 범위나 시행 방법에 대한 기준이 필요하고, 실제 상부 식도까지 위산 역류가 일어난다고 해도 실제 흡인이 되는지에 대해서는 다른 진단적 방법으로 시행한 결과와의 비교 연구가 필요하다고 하겠다.

요 약

목적 : 다른 특별한 병력이 없는 영아들에서 흡인으로 인한 만성 기침이 의심되는 경우, 상부 식도 24시간 pH 검사를 시행하여, 그 결과를 일반적으로 위식도 역류를 진단하기 위해 시행하는 하부 식도 24시간 pH 검사의 결과치와 비교하여 상부 식도 24시간 pH 검사에 대한 유용성을 평가하고자 하였다.

방법 : 3주 이상의 만성 기침을 주소로 인하대병원 소아과에 입원한 1세 이하 영아들 중, 흉부 단순 촬영상 특이소견이 없고 그 원인이 뚜렷하지 않은 환아들을 상대로 흉부 전산화 단층 촬영을 시행한 결과, 의존성 위치에서 폐 경화를 보여 역류로 인한 흡인의 가능성이 높은 17명의 환아들을 본 연구의 대상으로 하여 상부와 하부 식도 24시간 pH 검사를 시행하였다.

결과 :

1) 대상 환아는 17명(남아 12명, 여아 5명)으로 평균 연령은 4.3개월(4.3±1.8개월)이었다.

2) 총 17명의 환아들 중, 상부 식도에서 병적인 위산 역류를 보인 환아는 15명(88.2%)이었고, 하부 식도에서는 4명(23.5%)으로, 상부 식도에서 이상 소견을 보인 환아들이 더 많았다($P < 0.01$). 하부 식도에서 정상 범위의 역류를 보이더라도 상부 식도에서 병적인 역류를 보이는 경우는 13명 중 12명(92.3%)이었다.

3) 상부 식도 24시간 pH 검사에서 역류지표와 역류빈도가 하부 식도 24시간 pH 검사에서보다 통계적으로 의미 있게 낮았다 ($P < 0.05$). 4) 하부 식도 24시간 pH 검사 결과와 상부 식도 24

시간 pH 검사 결과들 사이에는 상관관계가 없었다.

5) 하부 식도 24시간 pH 검사에 있어서, 위식도 역류로 진단을 받은 군(group 1)과 정상으로 진단을 받은 군(group 2)의 상부 식도 24시간 pH 검사 결과와의 차이를 비교했을 때, group 2에서 상부 식도에서도 역류빈도가 통계적으로 의미 있게 낮았다 ($P < 0.05$).

결론 : 만성 기침을 보이는 영아들에 있어서 뚜렷한 위식도 역류 증상은 없지만 위식도 역류에 의한 흡인이 의심되는 경우에 상부 식도 24시간 pH 검사가 필수적인 진단 방법으로 제시하는 것에 본 연구의 의의가 있다.

참 고 문 헌

- 1) Palombini BC, Villanova CA, Aranjó E, Gastal OL, Alt DC, Stolz D, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84.
- 2) Foroutan HR, Ghafari M. Gastroesophageal reflux as cause of chronic respiratory symptoms. *Indian J Pediatr* 2002;69:137-9.
- 3) Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000;6:108.
- 4) Juchet A, Bremont F, Dutau G, Olives JP. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children. *Arch Pediatr* 2001;3:629-34.
- 5) Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995;50:201-4.
- 6) Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104:1511-7.
- 7) Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? *Chest* 1995;108:1220-7.
- 8) Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994;731-7.
- 9) Spaulding HS Jr, Mansfield LE, Stein MR, Sellner JC, Gre-million DE. Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:516-21.
- 10) Lim PJ, Park JO, Lee DH, Shin SM, Kim DW. Gastroesophageal reflux disease in children with chronic cough. *J Korea Pediatr Soc* 1998;41:234-42.
- 11) Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Rebous-sin DM, Loughlin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997;169:1-16.
- 12) Del Rosario JF, Orenstein SR. Evaluation and management of gastroesophageal reflux and pulmonary disease. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:209-15.

- 13) Zalzal GH, Tran LP. Update on pediatric airway; pediatric gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngo Clin North Am* 2000;33:151-61.
- 14) Yellon RF, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders. *Am J Med* 3:111 Suppl 2001;8A:78-84.
- 15) Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, Hillel A, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2001;5:183-91.
- 16) Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, French CT, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002;121:1132-40.
- 17) Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999; 116:1257-64.
- 18) Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999;28: 181-6.
- 19) Eid NS, Shepherd RW, Thomson MA. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:39-44.
- 20) Donnelly RJ, Berrisford RG, Jack CI, Tran JA, Evans CC. Simultaneous tracheal and esophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1029-34.
- 21) Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hr ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997;92:825-9.
- 22) Choi YC, Moon KR. Clinical significance of dual-probe esophageal pH monitoring in pathological gastroesophageal reflux disease with recurrent respiratory symptoms. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;6:17-23.
- 23) Gustafsson PM, Tibbling L. 24-hour oesophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:91-4.
- 24) Pradeaux L, Gouyon JB, Boggio V, Semama D. Simultaneous recording of pH in the distal and proximal esophagus. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:13-5.
- 25) Cucchiara S, Santamaria F, Minella R, Alfieri E, Scoppa A, Calabrese F, et al. Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1791-6.
- 26) Wo JM, Hunter JG, Waring JP. Dual-channel ambulatory esophageal pH monitoring. A useful diagnostic tool? *Dig Dis Sci* 1997;42:2222-6.
- 27) Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994;106:1793-6.
- 28) Park JO. Gastroesophageal reflux disease in children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;1:19-29.
- 29) American Gastroenterological Association. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterol* 1996;110:1982-96.
- 30) Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:467-71.
- 31) Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatr* 1991;88:834-40.
- 32) Tomonaga T, Awad ZT, Filipi CJ, Hinder RA, Selima M, Tercero F Jr, et al. Symptom predictability of reflux-induced respiratory disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:9-14.
- 33) Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, Troch E, Vandenplas Y. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31: 244-7.
- 34) Arana A, Bagucka B, Hauser B, Hegar B, Urbain D, Kaufman L, et al. pH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:259-64.
- 35) Matthews BL, Little JP, Mcguirt WF Jr, Koufman JA. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring. *Otolaryngo Head Neck Surg* 1999;120:860-4.
- 36) Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993;88:25-9.
- 37) Vincent DA Jr, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 2000; 14:247-54.
- 38) Schomaker T, Pieper D, Lyons H. Is there a role for the proximal pH probe when diagnosing gastroesophageal reflux in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:493.
- 39) Vijayaratnam V, Lin CH, Simpson P, Tolia V. Lack of significant proximal esophageal acid reflux in infants presenting with respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:231-5.