

소아청소년의 위식도역류

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

박 재 옥

Gastroesophageal Reflux Disease in Infants, Children and Adolescents

Jae Ock Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Gyeonggi-do, Korea

Gastroesophageal reflux (GER) defined as passage of gastric contents into the esophagus without symptoms is a common physiologic gastrointestinal problem in infants, children and even in adults. But gastroesophageal reflux disease (GERD) defined as symptoms or complications of GER is a disease entity to find out the reason and treat. After the era of 1970 we have been studying about GERD with the development of diagnostic and therapeutic methods. I already introduced the nature and the fundamental knowledge of GERD in the opening symposium of KSPGHAN in 1998. Now, I will introduce the guidelines for evaluation and treatment of GERD which was recommended by the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition and American Pediatric Association which was published in 2001. And I will introduce progressing subjects and the forecoming issues to be solved in near future. Those are as followings. Does GERD cause otolaryngologic symptoms such as chronic sinusitis and chronic otitis? Is GERD inherited? Can we find out the child who will become GERD in adult life and the way to reduce the incidence of Barrett's esophagus and esophageal cancer? Is long term PPI therapy safe in children? [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 55~71]

Key Words: Gastroesophageal reflux, Infants, Children, Adolescent

서 론

위식도역류는 정상적으로 일어나는 생리적인 역류가 대부분이나 1970년대 이후 위식도역류에 대한 관심이 증가하면서 다양한 증상이 동반됨이 알려지게 되었고 생리적인 역류와 병적인 역류증을 감별하는 진단법이 개발되어 병적인 역류증인 경우에는 치료를 요한다. 하지만 이 질환의 빈도나 공식적인 치료 지침이 없는 실정에서 2001년 북미 소아소화기영양학회에서는 미

국소아과학회와 함께 진단과 치료를 위한 가이드라인을 발표하였다¹⁾.

연자는 1998년 4월에 있었던 대한소아소화기영양학회의 창립 기념 심포지엄²⁾에서 위식도역류에 대한 기초 지식을 소개하였기에 이번에는 북미에서 발표한 진단과 치료를 위한 가이드라인을 소개하고 그 후 발전된 상황과 앞으로의 과제에 대해 논하고자 한다.

역 학

위식도역류는 위 내용물이 식도를 넘어 구인두로 올려 나오는 것으로 증상이 없으며 건강한 영아, 소아뿐만 아니라 성인에서도 일어나는 정상적인 생리 현상이다^{3~5)}. 생리적인 위식도역류는 어른에서는 하루에 평균 45번이며 5분 이상 지속되는 경우는 3.2회, 역류율은 6%로 보고되어 있고⁶⁾ 영아에서는 더 잦아서 하루에 73회까지 정상으로 보며, 5분 이상 지속되는 역류는 1일 9.7회 역류율은 11.7%까지 정상으로 보고되어 있다³⁾. 위식도역류는 하부 식도괄약근이 일시적으로 이완될 때 혹은 복압의 변화에 괄약근이 제대로 적응하지 못하여 일어나며^{7,8)} 위식도역류증은 위내용물이 식도나 구인두로 넘어 와 증상을 나타낼 때를 말한다.

위식도역류증은 미국 성인의 경우 15~20%의 유병률을 보이며 이중 27%가 병원을 찾게 되며 15%는 결근을 하게 된다고 한다. 이 중 34.7%가 약 처방을 받으며 70%는 지속적인 투약이 필요하다고 한다⁹⁾. 영아에서는 첫 3개월에는 50%, 4개월에는 67%, 7개월에는 21%, 10~12개월에는 5%에서 반복적인 구토 증상으로 나타나나 대부분 저절로 좋아져서 12~18개월까지는 증상이 없어지게 되며¹⁰⁾ 10~17세 소아청소년들은 전체 시간 중 5.2~8.2%에서 역류 증상을 느낀다고 한다. 동양인을 대상으로 한 태국에서의 보고를 보면 145명 중 단순한 역류는 2개월에 86.9%로 가장 많았고 4개월에 69.7%, 6개월에 45.5%, 8개월에 22.8%, 1세에는 7.6%로 감소하였으며 이들의 90%는 하루에 1~3번 올랐으며 매일 올려낸 경우는 적었다¹¹⁾. 영아에서는 1세 전에 6~7%가 병원에 와서 치료를 받으며 이 중 1~2%가 진단을 위한 검사를 받게 되며 1% 미만에서 수술적 치료를 받는다고 한다. 소아와 청소년에서의 빈도와 자연경과에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으며 비슷한 증상을 나타내는 질환이 많아 진단과 치료방법이 나이와 증상에 따라 달라져야 한다.

증상(Table 1)

소수의 영아에서만 위식도역류증이 발생하여 식욕 부진, 연하곤란, 연하통, 수유시 등 젖히기, 보챌, 토혈,

Table 1. Complications of Gastroesophageal Reflux

Symptoms	Findings
Recurrent vomiting	Esophagitis
Weight loss or poor weight gain	Esophageal stricture
Irritability in infants	Barrett's esophagus
Regurgitation	Laryngitis
Heartburn or chest pain	Recurrent pneumonia
Hematemesis	Hypoproteinemia
Dysphagia or feeding refusal	Anemia
Apnea or ALTE	
Wheezing or stridor	
Hoarseness	
Cough	
Abnormal neck posturing (Sandifer syndrome)	

Adapted from J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001;32 Suppl 2:1-31.

빈혈이나 체중증가가 불량한 증상 등이 발생한다. 영아에서 역류의 증상은 어른과 달라 식도를 넘어 입으로 역류되며 무호흡, 천명, 영아돌연사 증후군 등 갑자기 위험할 수 있는 다양한 호흡기 양상으로 나타나는 특징이 있다¹²⁾. 그 뿐만 아니라 생명에 위협을 줄 수 있는 만성 호흡기 질환으로 반응성 기도질환, 반복성 천명, 만성 기침, 반복성 폐염 등의 원인이 된다. 학동전기에는 간헐적인 구토 증상이 나타나는데 그 후에는 어른과 같이 만성적인 심와부통증, 재연하를 동반하는 역류증상을 보인다. 연장아에서 식도염이 있으면 연하곤란, 드물게는 Sandifer syndrome을 일으킨다. 식도염이 더 심하면 만성적인 실혈의 결과로 빈혈, 토혈, 저단백혈증, 잠혈반응 등이 동반되며 염증을 치료하지 않으면 반흔이나 협착이 생기고 하부 식도 점막이 악성화 할 수 있는 상피조각인 Barrett 점막으로 변할 수 있다^{13~15)}. 소아에서는 천식 환자에서 위식도역류가 심하며 쇠 목 소리가 잘 동반되고 뇌신경장애아에서는 위식도역류에 의해 반복성 폐염과 치아의 우식성 병변이 혀쪽으로 동반된다. 이비인후적 증상으로 목아픔, 목 청소, 목 씹, 후비루, 인후이물감 등의 인후두역류 증상이 있으며 만성 부비동염, 만성 중이염과도 연관성이 대두되고 있다^{16~18)}.

발생 기전

역류의 발생 기전은 영아나 성인에서 매우 비슷하다. 만삭아에서는 이미 위산의 분비가 완성되어 위산도가 pH≤2 이하로 유지되며, 담즙산과 트립신이 십이지장 내용물에 존재한다. 하부 식도괄약근압은 미숙아에서도 잘 발달되어 있다. 그러므로 위산도, 역류물의 내용, 하부 식도괄약근압 등이 역류의 원인이 된다고 보다는 성인과 영아에서 하부식도 괄약근의 일시적인 이완이 역류를 일으키는 주된 병인이다. 실제로 역류가 일어나는 대부분의 환자에서 하부식도 괄약근압은 정상이며 하부 식도가 위산에 노출되는 시간은 성인과 영아가 같다고 한다^{12,19}.

진단 방법

1. 병력과 진찰 소견

증상과 식도염의 유무와는 연관성이 밝혀지지는 않았으나 토하는 대부분의 영아와 역류와 흉통이 있는 연장아에서는 병력과 진찰 소견으로 진단하여 합병증을 찾고 치료를 시작하기에 충분하다^{1,20}.

2. 상부 위장관 조영술

유문협착, 장이상회전, 열공탈장, 식도협착 등의 해부학적 이상을 가리기에는 유용하나 위식도역류를 진단하기에는 위음성률과 위양성률이 높고 민감도, 특이도, 양성기대치 등이 낮아 위식도 역류의 진단방법으로 적당하지 않다^{1,21}.

3. 식도압력 검사

하부식도 괄약근압은 위식도역류증에서는 낮고, 식도 무이완증에서는 높으며 열공탈장에서는 하부식도 괄약근의 위치가 이동된다. 위식도역류증에서는 하부식도 괄약근의 압력과 폭이 감소되지만 위식도역류증의 진단에 예민한 검사법은 아니다. 하부식도 괄약근의 압력이 매우 감소되어 수술을 요하는 환자를 선별하며 약에 의한 괄약근 압력의 변화(상승: domperidone, cisapride, 저하: xanthine)를 추적하는데 유용하다. 괄약근압이 6 mmHg 이하로 매우 낮으면 역류의 빈도가 증가

하지만 심한 역류 환자라도 괄약근압이 정상인 경우가 66%나 된다^{22,23}.

4. 내시경과 생검

식도를 직접 관찰하므로 식도염의 유무와 심한 정도, 식도협착, Barrett식도 등을 진단할 수 있고 격막, 크론병, 호산구성 식도염, 감염성 식도염 등을 감별 진단하기에 좋다. 식도염의 육안적 소견은 점막의 결손, 궤양, 위막 형성, 반흔, 출혈 등 다양하며 영아에서는 육안적으로는 정상이라도 조직학적 식도염이 흔히 발생하므로 내시경 검사 시 생검을 시행해야 한다.

조직학적 소견을 보면 유두층과 기저세포층의 높이가 상피 세포층의 50~75% 이상, 20~25% 이상으로 각각 증가하는데 산역류에 의한 상피세포의 손상으로 인하여 세포의 재생 속도가 빨라지기 때문이고 그 외 염증 소견으로서 정상 식도 세포에서는 보이지 않는 호중구 및 중성구가 증가하며 혈관의 확장이 관찰된다^{24,25}.

심한 역류증이라고 간주된 환자에서 호산구성 식도염을 감별해야 한다. 호산구성 식도염은 식도에 국한되어 호산구의 침윤이 있고 산 제거 치료에 듣지 않고 기초식이에 반응하는 특정 음식 항원에 대한 지연성 혹은 세포매개성 과민반응에 이차적으로 나타나는 질환이다²⁶. 호산구성 식도염은 소아와 성인 모두에서 발생한다. 소아에서는 오심, 구토, 역류, 상복부 동통, 섭식 곤란 증상이 있으며 어린 아이들은 먹기를 거부하며 청소년들은 연하통을 호소하고, 성인들도 증상은 비슷하나 연하통이 더 흔하며 식도협착과 동반되기가 쉽다. 드물게는 성장장애, 토혈, 가슴앓이, 이물감 등이 있다. 환자의 50%에서 기관지 연축, 알레르기 비염, 아토피피부염 등의 알레르기 증상을 동반한다. 알레르기의 가족력이 있고 여아보다 남아에서 다발한다. 호산구성 식도염의 진단은 식도생검으로만 가능하다. 역류 증상이 있으나 산도 검사가 정상이며 제산 치료에 반응하지 않는 경우에 생검을 시행한다. 상피세포내 비만세포와 호산구 수(>7/HPF) 증가하고²⁷, 기저 세포층의 비후가 심하면²⁸ 알레르기성 식도염을 강력히 시사한다. 역류성 식도염인 경우에는 호산구 수가 적고 세포간 간격이 늘어나는 소견을 보인다²⁹. 산역제 치료는 역류 증상을 일시적으로 호전시키나 조직학적 소견은 되돌이킬 수 없기 때문에 장기적인 효과는 없다. 경구 혹은 국소용

스테로이드에 증상이 좋아지고 식도 점막이 정상으로 돌아오지만 끊으면 다시 증상과 조직학적 이상이 언제나 재발한다. 비만세포 안정제인 cromolyn sodium은 효과가 없으며 leukotriene 수용체 길항제는 증상을 완화시키나 조직학적으로는 효과가 없다. 과민반응의 원인이 되는 음식 항원을 찾아 제거하는 것이 궁극적인 치료 방법이다. 원인이 되는 음식을 제거하면 증상이 없어지나 많은 경우에 원인 음식을 찾는다는 것은 매우 어렵기 때문에 아미노산에 기간을 둔 제품을 이용하게 되는데 이 제품은 맛이 독특하여 먹기 어렵기 때문에 지속적 비위 삽관을 통하여 투여하게 된다. 증상은 10일 이내에 사라지며 4주 이내에 조직학적 소견이 호전된다. 식도의 조직학적 소견이 정상이 된 후에 음식을 개별적으로 단계적으로 투여한다^{30,31}).

5. 동위원소 검사

흡수되지 않는 동위원소인 Technetium sulfur colloid (99m-Technetium)를 섞은 식사를 먹이고 식후 1시간 동안 양와위에서 식도, 위, 폐 등을 스캔하여 역류와 흡인을 확인할 수 있으며 역류의 량보다는 역류의 유무를 가리기에 좋고 비산성 역류도 감지된다는 장점이 있다. 또 동위원소를 삼키게 하여 위에 남아 있는 것을 세어 보므로써 위의 청소능을 측정할 수 있다. 역류시에는 위의 청소능이 느려진다. 역류와 관련된 호흡기 질환을 진단하는 유일한 방법으로 취침시 동위원소를 먹인 후 다음 날 아침 스캔을 하여 폐에 나타난 것을 보면 흡인된 사실이 증명된다. 방사선에 노출될 기회는 적으나 위식도 역류의 진단 방법으로서의 가치는 불명하다³²).

6. 초음파 검사

체액이나 공기방울이 식도에서 발견되면 진단할 수 있으나 식후에만 역류를 증명할 수 있고 조직 손상에 대한 정보는 얻을 수가 없는 단점이 있다³³).

7. 식도 산도 검사

위식도역류증 진단의 표준 방법으로서 진단의 예민도는 87~93.3%이며 특이도는 92.9~97%이다. 산도에 예민한 탐촉자를 식도에 넣어 4~8초 마다 산도를 측정하여 정상 식도 산도(pH=5~7)보다 낮은 pH=4 이하로 15~30초 지속되면 역류가 있다고 기록된다. 비산

성 역류는 기록되지 않는다. 제산제, 위산 분비 억제제나 장관 운동 활성화제 등은 검사하기 3일 전 부터 투약을 중지해야 한다. 탐촉자의 위치가 결과를 좌우하는 중요한 요소인데 식도 길이에서 1/8 만큼 뺀 곳, 즉 식도길이의 87%에 해당하는 곳에 탐촉자가 위치하게 한다. 식도의 길이는 식도 내압을 측정하여 하부 식도 괄약근을 찾아 정하기도 하며 1세 이하로서 키가 1 m 이하인 영아에서는 $0.252 \times \text{신장} + 5 \text{ cm}$ (코에서 하부 식도 괄약근까지의 길이), $0.226 \times \text{신장} + 6.7 \text{ cm}$ (입에서 하부 식도 괄약근까지의 길이) 등의 공식을 이용할 수 있다. 방사선으로 투시하여 탐촉자의 끝이 횡격막 상방 3번째 척추골상에 놓이게 하는 방법도 있다^{2,34,35}).

산 역류의 횡수, 24시간 동안 역류된 시간의 비율(역류율), 5분 이상 지속되는 역류의 횡수와, 가장 긴 역류 시간 등이 산정되나 이 중 역류율이 가장 유용한 자료로서 식도가 산에 반복하여 노출되는 정도를 나타낸다. 위식도 역류는 정상으로도 일어나는 것으로 돌 전의 영아는 11.7%, 0~9세까지는 5.4%, 성인에서는 6%까지 생리적인 역류로 본다⁴). 내시경과 조직학적 소견으로 식도염이 있으면 식도 산도검사도 이상이 있는 경우가 많아 소아의 경우 95%의 일치율을 보이나 위식도역류증이 있다고 모든 환자가 식도염을 동반하는 것은 아니다. 산도검사가 이상이 있는 경우 50%에서 식도염이 있고 심한 정도는 역류율과 비례하지는 않는다^{32,36}). 식도산도 검사의 적응증을 보면 ① 역류증의 증상이 없이 나타나는 인두경련이나 비전형적 흉통의 진단에 ② 이유했을 알 수 없는 반복적인 폐염의 원인 파악에 ③ 바렛식도와 잘 낫지 않는 역류증에서 약의 용량을 정하기 위하여 또는 수술 후 증상이 반복될 때 수술의 효과를 보기 위하여 ④ 무호흡이 역류에 의한다고 생각하나 다른 증거가 없을 때 ⑤ 낫지 않는 호흡기 질환의 진단에 ⑥ 약물치료에 듣지 않는 환자를 수술하기 전에 혹은 위식도 역류증의 진단을 재확인 하려 할 때 ⑦ PPI를 사용하고 있는 경우 용량이 적당한지 확인하기 위하여 시행한다. 그러나 단순히 올려내는 환아는 적응증이 되지 않으며 내시경적, 조직학적으로 역류성식도염이 진단된 경우에는 확인하기 위한 검사가 필요하지 않다^{2,48}).

8. 경험적 치료

고용량의 PPI를 정해진 기간 동안 사용하여 증상이 호전되면 진단할 수 있다. 반응이 없거나 치료 기간이 오래 걸리면 진단적 검사를 시행하여야 한다^{37,38}).

9. 인두기관기관지경

후두부 염증이나 성대 결절과 같은 비식도성 역류증에서 동반되는 소견을 눈으로 보아 진단할 수 있다.

10. 임피던스 검사

식도산도 검사는 하부식도가 위산에 노출되는 역류를 검사하기 때문에 식후 2시간까지 일어날 수 있는 식사에 의한 위산의 중화에 의한 비산성 역류에 대해서는 알 수 없다. 반면에 임피던스 검사는 모든 역류의 방향, 양, 산도를 감지할 수 있어서 연하장애가 있거나 호흡기 증상이 있는 환자에서 역류증을 진단하는 방법으로 특히 유용하다³⁷.

치 료

치료의 목표는 역류를 최소화하거나 없애는 것이며 역류물을 중화시키고 식도 청소능을 향상시켜 식도 점막을 보호하여 환자의 증상을 완화시키는 것이다. 발생한 식도염을 치료하고 호흡기 증상을 예방하며 만성 역류에 의한 기타 증상을 예방하여 정상적인 성장과 체중 증가를 유도하는 것이다. 치료는 생활습관 변경, 약물 치료와 수술적 치료로 나뉜다. 영아와 소아 역류증의 특징인 식도 이상부위에서 일어나는 증상의 치료는 주로 생활습관의 변화이다. 증상이 심하면 약물 투여가 필요하여 우선 장관운동촉진제를 사용하고 위산에 의한 식도나 호흡기의 증상이 있으면 산억제 치료를 하며 호흡기 증상이 심하면 경관 영양과 함께 수술적 요법을 이용하게 된다^{1,40}).

1. 생활습관 변경

1) 영아에서의 식이변화: 분유수유 하는 영아의 소수에서는 우유 알레르기가 있으므로 1~2주간 저알레르기 분유를 먹여보아 증상의 경과를 관찰한다. 분유에 미음을 타서 점성이 증가하면 역류율이 감소하지는 않

지만 산에 노출되는 정도와 구토의 횟수가 감소한다고 한다. 미음을 큰 숟가락으로 한 숟가락을 20 kcal/oz의 분유 1온스에 섞으면 34 kcal/oz가 되며 2온스에 섞으면 27 kcal/oz가 된다. 점성이 증가된 분유는 수유 시 기침을 유발할 수 있다고 하며 역류에 의해 체중증가 불량이 동반되는 경우에는 비위삽관을 통해 밤에 자는 동안 점성이 증가된 분유로 영양을 공급하기도 한다. 유럽에는 식물성 첨가물로 점성이 증가된 분유가 시판되고 있으며 캐나다와 미국에는 쌀미음으로 점성을 증가시킨 상품이 시판되고 있다. 조금씩 자주 먹이면 식후에 일어나는 생리적 역류의 횟수는 증가되나 구토와 산의 역류는 감소한다^{41,42}).

2) 영아에서의 자세 치료: 엎드려 누이면 하부 식도 괄약근이 위내용물 상부에 놓이게 되므로 역류가 감소하고 위배출 시간이 짧아지고 흡인을 감소시키고 열량 소비를 감소시키며 우는 시간을 줄이고 호흡기 질환 예방에 대한 여러 가지 잇점이 있다. 머리를 30도 정도 높게 올리는 것은 큰 도움이 되지 않는다. 하지만 최근 엎드려 누이면 영아돌연사 증후군이 증가한다는 보고가 있으므로 엎드리는 자세는 영아돌연사 증후군의 빈도가 높은 12개월까지는 피하는 것이 좋으며 역류가 심할 경우에는 깨어있거나 식후에만 엎드려 놓고 잘 관찰해야하며 단단한 깔개를 받쳐 엎드려 코를 박아도 숨을 쉴 수 있도록 예방 조치를 해야한다. 영아용 좌석에서의 반양외위는 역류를 악화시킨다. 미숙아에서도 엎드리거나 좌측위가 추천된다고 하며 1세 이상의 소아에서는 아직 연구 자료가 없으나 어른에서와 같이 머리를 높이고 좌측으로 누이는 것이 추천된다^{43~45}).

3) 소아청소년에서의 생활습관 변경: 연장아, 청소년 및 성인에게는 식이의 변화, 금주, 체중감량, 금연 등이 요구된다. 카페인, 초코렛, 신맛 나는 음식, 청량음료, 지방, 토마토 등은 역류를 증가시킨다고 하며 비만, 흡연, 음주 등도 역류를 증가시킨다고 하므로 금하는 것이 좋다^{46~51}).

2. 약물치료

약물로는 1) 위산도를 낮추고 2) 하부 식도 괄약근의 압력을 올리며 위의 배출능을 증가시키는 장관운동촉진제(prokinetic agents)의 두 종류로 나누어 볼 수 있다. 산억제제는 위산을 중화하거나 산분비를 감소시켜 식

도가 산에 노출되는 것을 줄여준다. 장관운동촉진제는 식도 체부의 수축력을 증가시키고, 하부식도 괄약근의 압력을 증가시키고, 하부식도 괄약근의 일시적인 이완의 빈도를 감소시키며 위배출을 촉진시켜서 역류의 양을 감소시킨다. 잘 사용되어지는 약에 대한 정보를 Table 2에 수록한다.

1) 산억제제: 위산분비 억제제로서 히스타민-2-수용체 길항제(H₂RA)와 프로톤펌프억제제(PPI)가 있고 제산제는 위산을 중화시킨다. 효과가 좋고 사용하기가 편하여 제산제 보다는 산분비 억제제가 더 선호되어 사용된다. 일반적으로 PPI가 H₂RA보다 위산 분비 억제 능력이 탁월하며 효과가 오래 지속된다.

(1) 히스타민-2-수용체 길항제(H₂RA); cimetidine, ranitidine, famotidine 등이 있으며 심한 식도염보다는 경한 식도염에서 효과적으로 증상을 경감시키고 상한 식도 점막을 치유한다. 소아에서의 경험은 미란성 식도염에 효과적이고 치료 후 시간 경과에 따라 증상이 호전된다고 한다.

(2) 프로톤 펌프 억제제(PPI); omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole 등이 있으며 역류의 약물

치료에 가장 중요한 역할을 한다. 가장 강력한 산분비 억제제로서 아침 식사 30분 전에 먹는 것이 좋고, 하루에 두 번 먹는 경우에는 저녁 식사 30분 전에 한 번 더 먹으며 식사시간에 최고 약물 농도에 달하게 된다. H₂RA와 같이 투여하면 효과를 감소시킬 수 있다. 사용하고 수일이 지나야 산분비 억제 효과가 나타나며 역류성 식도염과 역류와 관련된 호흡기 증상에 효과적이다. 소아에서 내과적 치료와 수술에 실패한 심한 식도염에 효과가 탁월하고 장기적으로 사용해도 안전하며 소아 특히 1~10세의 경우는 어른보다 대사량이 크기 때문에 다량을 요한다^{52,53}).

“step-up” therapy는 표준량의 H₂RA로 시작하여 효과가 없으면 표준량의 PPI를 사용하며 그래도 호전되지 않으면 고용량의 PPI를 사용하는 방법이며. “step-down” therapy는 고용량의 PPI로 치료를 시작하여 효과가 있으면 표준량의 PPI를 사용하며 표준량의 H₂RA로 유지하며 증상을 완화시키는 치료방법이다. 어른에서는 “step-down” therapy가 경제적이며 효과적이라고 하나 소아에서의 연구보고는 아직 없다¹⁾.

(3) 제산제; magnesium hydroxide와 aluminum hydro-

Table 2. Drugs Demonstrated to be Effective in Gastroesophageal Reflux Disease

Type of medication	Recommended oral dosage	Adverse effects/precautions
Histamine ₂ receptor antagonists		
Cimetidine	40mg/kg/day divided TID or QID (adult dose: 800-1200 mg/dose BID or TID)	rash, bradycardia, dizziness, nausea, vomiting, hypotension, gynecomastia, reduces hepatic metabolism of theophylline and other medications, neutropenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, doses should be decreased with renal insufficiency
Nizatidine	10 mg/kg/day divided BID. (adult dose: 150 mg BID or 300 mg qhs)	headaches, dizziness, constipation, diarrhea, nausea, anemia, urticaria, doses should be decreased with renal insufficiency
Ranitidine	5 to 10 mg/kg/day divided TID (Adult dose: 300mg BID)	headache, dizziness, fatigue, irritability, rash, constipation, diarrhea, thrombocytopenia, elevated transaminases, doses should be decreased with renal insufficiency
Famotidine	1 mg/kg/day divided BID (adult dose: 20 mg BID)	headaches, dizziness, constipation, diarrhea, nausea, doses should be decreased with renal insufficiency
Proton pump inhibitors		
Omeprazole	1.0 mg/kg/day divided qd or BID (adult dose 20 mg qd)	headache, diarrhea, abdominal pain, nausea, rash, constipation, vitamin B12 deficiency
Lanzoprazole	No pediatric dose available (adult dose: 15-30 mg qd)	headache, diarrhea, abdominal pain, nausea, elevated transaminase, proteinuria, angina, hypotension
Pantoprazole	No pediatric dose available. (adult dose: 40 mg qd)	headache, diarrhea, abdominal pain, nausea
Rabeprazole	No pediatric dose available (adult dose: 20 mg qd)	headache, diarrhea, abdominal pain, nausea
Prokinetic		
Cisapride	0.8 mg/kg/day divided QID. (adult dose: 10-20 mg QID)	rare cases of serious cardiac arrhythmia (FDA recommends ECG before administration) beware of drug interactions do not use in patients with liver, cardiac or electrolyte abnormalities (FDA recommends K+, Ca++, Mg++ and creatinine before administration)

Adpated from J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001;32 Suppl 2:1-31.

xide가 있다. 분비된 위산을 중화시켜 복통을 완화시키고 식도염과 호흡기 증상을 치료한다. 다량의 제산제(700 mmol/1.73 m²/일)는 cimetidine 만큼 효과적이라고 하나 영아에서 장기적으로 사용하면 혈중 알루미늄 치가 상승하여 골감소증, 빈혈 및 신경독성이 나타난다. 소아청소년에서는 단기적으로 사용하면 효과적이며 좀 더 강력한 약제가 있으므로 장기적으로 사용하는 것은 권장하지 않는다^{54,55}).

2) 장관운동 촉진제: 이 약은 하부식도괄약근의 압력은 높이지만 역류의 횡수를 줄이지는 못하는 것으로 판명되어 역류의 원인인 일시적인 하부식도 괄약근이 이완되는 횡수는 줄이지 못하는 것 같다. 하지만 식도의 연동과 위배출을 촉진시키므로 사용되어진다. 위식도 역류증에서는 역류성 식도염이 없어도 올림이나 구토 증상이 주로 나타나므로 산역제제가 필요하지 않은 역류증 환자에서 사용된다.

(1) **Cisapride**; myenteric plexus에서 acetylcholine 분비를 촉진시킨다. 4주 사용하여 임상적으로는 구토의 횡수와 양이 줄고, 식도산도 검사를 하면 역류율, 역류 지속시간, 5분 이상 지속되는 역류 횡수 등을 감소시키는 입증되었다. 하지만 cisapride의 대사과정에 필요한 간효소인 P4503A4를 억제하는 항생제를 같이 사용하면 부정맥이 올 수 있기 때문에 주의를 요한다. 이러한 항생제에는 erythromycin, clarithromycin, troleandomycin, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole 등이 있다. cisapride 가 가장 효과적이거나 부정맥이 발생할 수 있으므로⁵⁶ 정확한 량(0.2 mg/kg/dose, qid)과 적응 환자의 면밀한 선별, 금지 약물과의 혼용방지 등으로 정확한 사용규칙이 요구된다. 적응증을 잘 선별하여 구토로 인한 체중증가 불량, 천식이나 호흡기계 증상이 생활습관의 변화나 분비 억제제 치료로 호전되지 않을 때 사용을 고려해 볼 수 있다. cisapride는 현재 한국과 미국 시장에서 사라진 약이지만 가장 효과적인 약물이며 사용할 경우에는 심전도와 혈액 검사(K+, Ca++, Mg++, creatinine)로 관리해야 한다^{1,56,57}).

(2) **Metoclopramide**; cholinomimetic + serotonergic 효과가 복합된 도파민 길항제로서 하부식도 괄약근압을 상승시키고 위 배출능과 식도의 연동 운동을 향상시키나 위식도역류에 미치는 영향은 미약하다. 소아에서는 중추 신경계 부작용(추체 외로 증상)으로 파킨슨반

응, 운동실조 등이 있어 부적당하다⁵⁸).

(3) **Domperidone (Motilium)**; 말초 도파민 길항제(peripheral dopamine antagonist)로서 하부 식도 괄약근압을 상승시키기 보다는 위분문부의 이완을 억제하고 위전정부와 십이지장의 연동 운동을 증가시켜 위배출능을 향진시키므로써 역류를 억제한다. 혈관뇌장벽(BBB)을 통과하지 않기 때문에 신경계 부작용이 적지만 프로락틴을 증가시켜 여성형 유방과 유즙분비를 일으키므로 소아에서의 사용이 제한되고 있다.

(4) **Bethanechol (urecholine)**; cholinergic drug로서 식도괄약근의 압력을 증가시키고 식도 연동운동과 타액 분비를 증가시키지만 위식도역류에 미치는 영향은 불확실하다. 구토의 횡수와 량을 감소시키지만 전신의 평활근을 동시에 수축시키므로 기관지 연축을 자극하는 부작용이 있고 제산제와 비해 월등한 효과는 없다고 한다.

(5) **Baclofen**; gamma-aminobutyric acid type B receptor (GABAB) agonist로서 일시적인 하부식도 괄약근의 이완을 억제하여 역류를 감소시키며 위청소율을 증가시킨다. 구토와 산역류의 빈도를 감소시키고 역류지수를 감소시키지는 못했으나 역류의 원인인 하부식도 괄약근의 일시적인 이완을 겨냥하는 약으로 앞으로 연구할 과제이다^{59,60}).

3) **표면제제(surface agents)**: Sodium alginate (sucralfate)는 알루미늄 복합체로서 역류를 감소시키고 식도점막을 보호하는 겔이다. 어른 환자에서는 비미란성 식도염에서 증상을 감소시키고 점막의 손상을 회복시킨다고 하며 소아에서 사용한 한 가지 보고에서도 cimetidine 만큼 효과적이라고 보고하였으나 안정성과 효과면에서 충분한 보고 결과가 없으며 알루미늄의 독성에 대해 고려하여야 한다⁶¹).

3. 수술적 치료

약물 치료에도 증상이 호전되지 않거나 장기적인 약물 치료를 끊을 수 없는 경우에는 수술적 치료를 고려하여야 하며 Nissen 위저추벽성형술(fundoplication)을 시행한다. 수혜자는 대부분 신경손상이 있는 환자들이며 수술 후 증상이 완전히 없어지는 경우는 57~92%로 보고되고 있다⁶²).

이상 위식도역류증의 기전에 따른 치료에 대하여 도

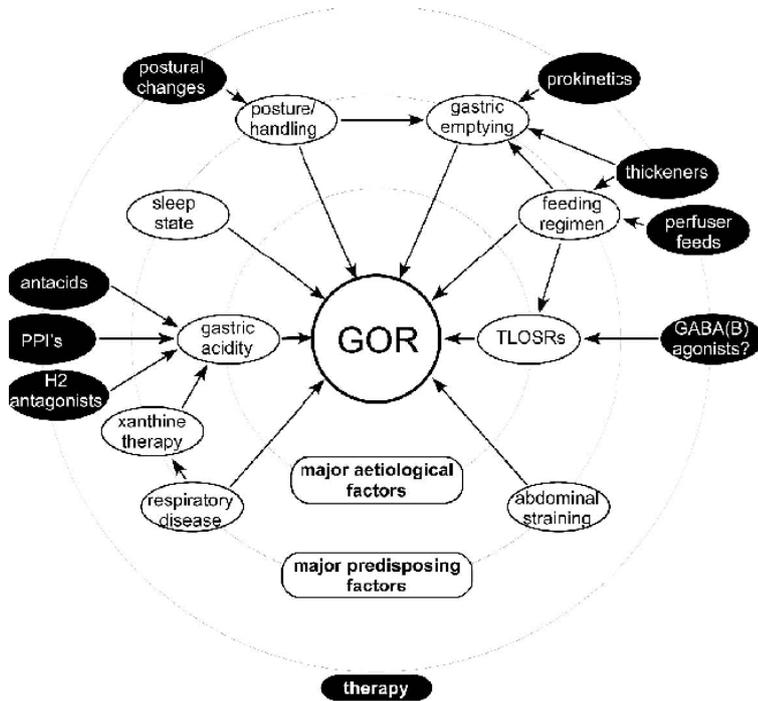


Fig. 1. Current and newer antireflux therapies and the reflux mechanisms they might influence (Adapted from J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37 Suppl 1:17-22).

식으로 표현하였다(Fig. 1).

위식도역류증이 의심되는 환자의 평가와 관리

1. 역류증을 의심하게 하는 구토를 유발하는 질환은 여러 가지가 있으므로 감별하여야 한다 (Table 3).

1) 반복적으로 구토를 하는 2세 이하 영아의 관리: 면밀한 진찰과 문진(Table 4)으로 급성 질환(Table 5)을 감별할 수 있으면 단순한 위식도역류로 진단할 수 있다.

2) 단순한 역류를 보이는 2세 이하 영아의 관리: 건강하게 보이며 체중 증가가 정상이고 자주 올려내는 “happy spitter”를 말한다. 이런 경우에는 환아 관리에 대해 보호자에게 교육하며 확신을 주며 예견되는 경과를 설명한다. 발생할 수 있는 합병증으로 체중증가 불량, 보챌, 수유곤란이나 호흡곤란이 올 수 있음을 설명한다. 우유 알레르기도 같은 증상을 보일 수 있으므로 저알레르기 분유를 1~2주 먹여볼 수 있고, 분유를 걸죽하게 타도록 지도한다. 양와위가 추천되며 약물치료는 효과가 불명하다. 이런 경우에 구토는 12개월경이 되면 호전되는데 18~24개월이 되어도 증상이 심해지거나 호전되지 않으면 상부 위장관 촬영이나 자세한 검

사를 요한다.

3) 반복적인 구토와 체중 증가 불량을 보이는 2세 이하 영아의 관리: 체중증가가 불량하다는 것은 관리를 달리해야 하는 중요한 소견으로서 다른 원인이 없는지 살펴보아야 한다. 칼로리 섭취가 적당한지 확인하기 위해 분유의 농도가 적당한지, 연하 운동은 자유로운지 확인한다. 칼로리 섭취가 적당한 경우라면 구토의 원인을 찾기 위해 CBC, 전해질 검사, bicarbonate, BUN, AST, 크레아티닌, 암모니아, 혈당, 소변검사, 뇨 케톤, 환원당, 선천대사이상 질환으로 갈락토스혈증, 단풍당뇨병을 의심하여 검사하여야 하고 상부위장관 촬영으로 해부학적인 이상 유무를 확인한다. 이상이 없는 경우에는 내과적인 치료와 함께 내시경과 생검을 시행한다. 우선 분유를 걸죽하게 타고, 저알레르기 분유를 먹고 산분비 억제제, 장관운동 촉진제, 복와위 등을 시행한다. 심하면 입원하여 모아의 관계를 관찰하고 내과적인 치료에 대한 반응을 관찰한다. 열량 섭취를 늘리기 위해서 분유의 농도를 증가시키고 경관영양을 시도한다. 수술요법은 고려되지 않으며 체중이 증가하는 경우에는 구토와 역류가 나이가 들면서 차차 감소할 것이 예견된다.

Table 3. Differential Diagnosis of Vomiting in Infants and Children

Gastrointestinal obstruction	Infectious
Pyloric stenosis	Sepsis
Malrotation with intermittent volvulus	Meningitis
Intermittent intussusception	Urinary tract infection
Intestinal duplication	Pneumonia
Hirschsprung disease	Otitis media
Antral/duodenal web	Hepatitis
Foreign body	Metabolic/endocrine
Incarcerated hernia	Galactosemia
Gastrointestinal disorders	Hereditary fructose intolerance
Achalasia	Urea cycle defects
Gastroparesis	Amino and organic acidemias
Gastroenteritis	Congenital adrenal hyperplasia
Peptic ulcer disease	Maple syrup urine disease
Gastroesophageal reflux	Renal
Eosinophilic esophagitis/gastroenteritis	Obstructive uropathy
Food allergy or intolerance	Renal insufficiency
Inflammatory bowel disease	Toxic
Pancreatitis	Lead, iron, Vitamin A or D, medications
Appendicitis	(ipecac, digoxin, theophylline, etc.)
Neurologic	Cardiac
Hydrocephalus, subdural hematoma	Congestive heart failure
Intracranial hemorrhage, mass lesion	

Adapted from J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001;32 Suppl 2:1-31.

Table 4. History in the Child with Suspected Gastroesophageal Reflux Disease

Feeding history	Psychosocial history
Amount/frequency (overfeeding)	Stress
Type (preparation errors)	Family history
Changes	Significant illness
Position/burping	GI (familial pattern to obstructive disorders, celiac)
Behavior during feedings	Other (metabolic, allergy)
choking, gagging, coughing, arching	Growth chart
discomfort, feeding refusal	Length, weight, Head circumference
Pattern of vomiting	Warning signs (see Table 5)
Frequency/amount	
Painful	
Forceful	
Hematemesis	
Association with fever, lethargy, diarrhea	
Past medical history	
Prematurity	
Growth and development (MR/CP/Dev Delay)	
Surgery	
Hospitalization	
Newborn screen (galactosemia, maple sugar urine disease, congenital adrenal hyperplasia)	
Recurrent illness (croup/stridor, pneumonia, wheeze, hoarseness, excessive fussiness/crying, hiccups)	
Apnea	
Inadequate weight gain	

Adapted from J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001;32 Suppl 2:1-31.

Table 5. Warning Signals in the Vomiting Infant

Bilious vomiting	GI bleeding: hematemesis, hematochezia
Forceful vomiting	Onset of vomiting after 6 months of life
Failure to thrive	Diarrhea
Constipation	Fever
Lethargy	Hepatosplenomegaly
Bulging fontanelle	Macro/microcephaly
Seizures	Abdominal tenderness, distention
Genetic disorders (eg: Trisomy 21)	Other chronic disorders (eg: HIV)

Adapted from J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001;32 Suppl 2:1-31.

4) 반복적인 구토가 있고 보채는 2세 이하 영아의 관리: 반복적으로 구토를 하며 보채고 잠을 설치는 영아는 위식도역류에 의한 경우가 많다. 이런 경우에는 경험적으로 두가지 치료방법을 시도해 본다. 저알레르기 분유와 위산분비 억제 치료를 2주 정도 병행하거나 단독적으로 시도해본다. 두 가지 치료에 효과가 없으면 위산분비 억제 치료의 정도를 파악하기 위해 식도산도 검사를 시행하거나 식도염의 진단을 위해 내시경을 시행하여 생검을 시행한다. 이상의 검사가 정상이고 경험적 치료에 반응이 없으면 위식도역류가 원인일 가능성은 낮다.

5) 반복적인 울림과 구토를 보이는 2~18세 소아의 관리: 2세 이후에도 보통 식후에 혹은 힘들 때 반복적인 울림과 구토를 보이지만 성장이 정상인 소아에게는 치료지침이 없다. 이런 경우에는 상부위장관 촬영으로 해부학적인 원인을 배제하여야하고 내시경을 시행하여 생검을 하도록 추천한다. 구토는 지속되나 증상이 없는 경우에는 장관운동 촉진제를 경험적으로 사용해 볼 수 있다. 반응이 좋은 경우의 장기적인 치료는 의사의 주관적인 판단에 맡긴다. 매우 드문 경우지만 약에 대한 반응이 없고 구토가 지속되어 생활에 지장을 주는 경우에는 수술적 치료를 요한다.

2. 흉통이나 심와부 통증을 호소하는 2~18세 소아의 관리

흉통이나 심와부 통증은 식도염의 유무에 상관없이 역류증에 의해 나타날 수 있다. 치료는 어른에서와 같이 생활 태도를 바꾸도록 하고 유발인자를 피하며 H₂RA나 PPI를 2~4주 동안 사용하도록 추천한다. 만약 증상의 호전이 없으면 내시경을 시행하여 생검한다. 증

상이 호전되면 2~3개월 더 치료한다. 치료 종료 후에 증상이 재발하면 식도염의 유무와 심한 정도를 파악하기 위해 내시경을 시행한다. 흉통이 있으면 생활 지수가 떨어지는 중요한 소견이므로 식도염이 없더라도 증상을 완화시키기 위해서 H₂RA나 PPI를 장기간 사용할 수 있다. 식사와 연관된 심와부 복통은 어른에서와 같이 제산제나 H₂RA로 치료할 수 있다.

3. 식도염이 있는 2세 이하의 영아와 2~18세 소아

첫 치료로 생활태도의 변경과 함께 H₂RA나 PPI를 사용한다. PPI를 사용하면 H₂RA 보다 더 빨리 증상이 호전된다. 역류증으로 치료 받아왔던 환자는 PPI를 더 첨가하거나 PPI를 고용량으로 증량한다. 조직학적인 식도염만 있는 영아와 소아에서 치료 효과는 증상의 완화 정도로 판정하지만 식도염이 있는 경우에는 내시경을 시행하여 치유되었는지 확인해야 한다. 완전히 치유된 것을 확인하여야 식도협착, 바렛식도, 식도선암 등의 발생을 예방할 수 있다. 식도협착이나 바렛식도가 있으면 고용량의 장기간의 PPI 치료나 수술적 치료를 고려할 수 있다. 치료에 반응이 없는 경우는 진단이 틀리거나 치료가 부적당한 경우이다. 또 다른 진단으로는 호산구성 식도염을 고려하여야 하며 임상적으로나 조직학적으로 역류성 식도염이 확실한 경우에는 치료 중인 환자에서 식도산도 검사를 하여 고용량의 산역제제가 필요한지 확인할 수 있다. 진단이 확실하지 않을 때에는 치료를 중단한 상태에서 식도 산도 검사를 하여 정상인 경우에는 식도염이 역류에 의한 가능성이 떨어진 다. 수술적 치료를 고려할 때에는 효과, 합병증, 장기적인 약물치료 등과 비교 검토하여 치료 방법을 선택하여야 한다.

4. 먹기를 거부하는 2세 이하의 영아나 연하곤란이 있는 2~18세 소아의 관리

식도염이 있으면 영아, 소아, 성인을 막론하고 연하곤란이나 연하통을 느끼게 되며 구강인두통, 섭식시 나타나는 기침이나 무호흡 등은 구강인두의 해부학적인 원인이나 기능적인 문제를 나타내는 증상이다. 흉통이나 음식이 가슴에 막힌다는 증상은 식도에 문제가 있음을 나타내는 소견으로 역류성 식도염이 흔한 원인 질환이다. 연장아나 청소년이 연하통이나 연하곤란을 호소하는 경우에는 식도협착, 혈관환(vascular ring), 거대식도와 같은 운동성 질환을 확인하기 위하여 바리움 식도조영술로 첫 검사를 시행하며 내시경과 함께 생검을 시행한다. 식도염이 있으면 역류성, 체류 약물성, 호산구성 등의 원인에 따라 치료한다. 병력으로 보아 역류성 식도염이 의심되는 경우에는 첫 검사로 내시경을 시행하며 근거없이 치료하는 것은 추천하지 않는다. 영아에서 수유곤란의 원인은 아주 다양하기 때문에 역류의 경험적인 치료는 추천되지 않는다. 하지만 위식도역류증을 의미하는 증거가 있는 경우에는 단기일의 고식적인 내과적 치료를 고려해야 한다⁶³.

5. 무호흡이나 생명을 위협하는 일이 발생한 2세 이하 영아의 관리

생명을 위협하는 일이란 무호흡, 피부색의 변화(청색증, 창백, 홍조 등), 근력의 변화, 사래들림, 숨막힘 등을 말한다. 이러한 일들은 첫 1~2개월 사이에 다발하며 8개월 이후에는 드물지만 재발할 수 있고 급사할 수 있는 위험성이 있다. 원인으로서는 인위적으로 질식을 시키거나 심장, 대뇌신경 질환, 감염질환, 상기도 폐쇄와 위식도역류증 등이 있다^{64,65}. 역류증 환자에서 생명을 위협하는 일이 발생하는 기전은 위산이 인두, 후두 및 식도에 있는 화학수용체를 자극하여 인두경련이 발생하기 때문이라고 한다⁶⁶. 현재 어느 환자에서 호흡관련 합병증이 오고 급사하리라고 예측할 수 있는 검사 방법은 없다. 역류와 호흡관련 합병증의 내과적 치료 효과에 대한 연구 보고는 거의 없는 실정이나 구토나 산의 역류를 감소시키기 위해서는 걸죽한 분유, 장관운동 촉진제와 위산 분비 억제 치료가 효과적이며 수술적 치료도 반복되는 호흡관련 합병증을 예방할 수 있다고 하나

두 가지 치료법의 우열을 비교한 연구는 없는 실정이다. 대부분 내과적 치료로 증상이 호전되므로 수술은 심한 경우에 시행할 것이다.

6. 천식이 있는 2세 이하 영아나 2~18세 소아의 관리

역류와 천식의 직접적인 연관성은 적지만 역류는 천식의 중증도에 영향을 줄 수 있다고 한다. 기전으로는 위내용물의 흡인으로 인하여 기도의 염증을 직접 악화시키거나(reflux theory) 소량의 위산이 하기도로 흡인되어 기도의 과민성이 증가하기(reflex theory) 때문이라고 한다⁶⁷. 천식 환자의 식도가 산에 노출되면 기도의 과민성이 증가하고 다양한 기도폐쇄가 발생하며 지속성 천식 환자에서 식도산도 검사로 증명되는 역류는 25~75%로 흔히 동반된다^{68,69}. 역류에 대한 장기적인 내과적 치료는 지속적 천식의 증상을 완화시키고 기관지 확장제와 소염제의 사용량을 감소시킨다고 하며 이때 내과적 치료란 투약을 제외한 자세치료, 걸죽한 분유 등을 말하며 장관운동 촉진제나 산억제제를 사용한 효과에 대한 보고는 없다. 성인에서의 연구를 보면 치료 기간이 중요하여 적어도 3개월간 산분비 억제 치료를 하여야 천식 증상이 감소한다고 하였고 역류 증상이 없거나 식도산도 검사가 정상인 경우에는 경험적인 역류 치료는 추천되지 않는다고 하였다⁷⁰. 수술 후에는 효과가 더 확실하여 천식의 빈도와 중증도가 감소하였고 기관지 확장제와 소염제의 사용량을 감소시켰다⁷¹. 천식증상과 역류 증상(흉통, 올려냄)이 공존하는 소아에서 혹은 만성적인 구토나 올려냄과 함께 반복적인 기침과 천명을 호소하는 영유아들에서는 역류에 대한 장기적인 내과적 치료를 추천한다. 지속적 천식이 있으나 역류 증상이 없는 경우에는 역류 치료가 도움이 될 것 같은 소수의 환자에서 식도산도 검사를 추천하며 검사 결과 양성이면 장기적인 내과적 치료를 추천한다. 이런 환자에는 방사선 검사 상 반복적인 폐염을 보이거나, 1주일에 1번 이상 야간 천식을 보이거나, 지속적으로 경구용 스테로이드나 고용량의 흡입용 스테로이드 혹은 일년에 두 번이상의 경구용 스테로이드가 필요하거나, 약을 끊을 수 없는 지속적 천식 환자를 말한다. 현재 천식 환자에서의 역류에 대한 내과적 치료 지침에 대한 근거가 불충분하다. 3개월 간의 강력한 위산분비

억제 치료와 cisapride를 고려하여야 한다. 치료를 시작하기 전에 결과에 대한 판정 요소들을 정하여 치료 과정에서 관리 되어져야 한다. 판정 요소란 흉통과 역류, 천식 증상의 빈도(기침, 호흡 곤란, 천명, 가슴 답답함), 갑자기 악화되는 빈도와 증정도, 야간 증상과 숨을 못쉬는 빈도, 증상 점수, 베타-2 작용물질에 대한 신속한 반응, 연장아에서 폐기능(FEV1, FVC, FEV1/FVC)의 변화, 환자가 느끼는 생활 만족도 등이 있다. 수술을 요하는 경우는 지속적 천식 환자가 반복적인 폐염을 앓는 경우, 천식에 대한 지속적인 투약을 요하면서 지속적인 구도와 같은 비호흡기계 합병증을 보이는 경우, 성장장애와 심한 식도염이 동반된 구토증 환자 등이다.

7. 반복적인 폐염과 동반되는 위식도역류증의 관리

위식도역류와 연관된 흡인성 폐염은 식도염이 없어도 발생할 수 있다. 위식도역류를 반복성 폐염의 원인으로 여기기 전에 먼저 해부학적인 이상, 연하 중에 일어나는 흡인, 이물질이나 면역결핍 등을 고려하여야 한다. 정상아에서 역류와 연관된 흡인성 폐염의 빈도는 알려져 있지 않으나 드물며, 신경근육 질환이 있거나 식도나 후두에 해부학적인 이상이 있는 경우에는 그 빈도가 증가한다. 식도산도 검사가 정상이라도 역류가 원인이 아니라고 판정할 수 없으며 기도 보호 반사에 이상이 있는 경우에는 역류의 횡수가 드물더라도 흡인될 수 있으므로 기도반사 이상 유무를 확인하는 검사를 시행하여야 한다. 기관지경으로 폐를 세척하여 lipid laden alveolar macrophage 를 확인하여야 하는데 삼킬 때 흡인된 것인지 역류로 인해 흡인된 것인지 분간할 수 없다는 단점이 있다⁷²⁾. 의심되는 흡인성 폐염에 있어서 이 검사의 유용성에 대한 연구가 없는 실정이다. 환자의 폐기능이 많이 감소되어 있는 경우에는 수술적으로 치료하여 더 이상의 폐손상을 예방하여야 한다. 이 때 수술의 이점과 합병증 등을 고려하여 결정하여야 하며 폐손상이 미약한 경우에는 내과적 치료를 하고 경과를 관찰하는 것이 원칙이다.

8. 상기도 증상이나 징후를 가진 2세 이하 영아나 2~18세 소아의 관리

성인 역류증 환자에서 기침과 목청소 소리를 내는 호흡기 증상이 있는 경우에는 상부 식도와 인두가 산에

노출되는 양이 증가되었고 소아에서도 인두기관염을 반복해서 앓는 경우 대조군에 비해 역류가 더 많이 일어남이 밝혀졌으며 목이 쉰 아이들에게서 각성시 역류의 빈도가 높다고 보고되었다^{73,74)}. 만성 기침을 하는 영아에서 일시적인 역류를 보인 경우가 있었고 인두부 역류는 성대하 협착의 원인이 되기도 하며 후두연화증 환자에서 빈도가 증가된다고 한다⁷⁵⁾. 인두 증상에 대한 역류 치료의 효과에 대하여 연구한 자료는 없으나 어른의 자료로 미루어 보면 효과를 보기 위해서는 적어도 고용량의 H₂RAs 나 PPIs 로 3개월 이상 길게 치료해야 하며 치료를 중단한 후 증상이 다시 나오는 경우에 역류가 그 증상의 원인이라고 할 수 있다. 결론적으로 만성적 혹은 반복적으로 인두 증상을 보이는 소아에서 역류가 있음이 보고되었으나 입증 방법이 미약하며 우선 인두경으로 해부학적인 원인이 없는지 확인해야 한다.

9. 역류와 동반된 이비인후 증상의 관리

위식도역류증과 천식과의 관계가 밝혀진 것과는 달리 위식도역류증과 반복적인 부비동 질환, 인두염 및 중이염 등의 이비인후적인 질환과의 관계는 아직 불확실하다⁷⁶⁾. 위식도역류증과 연관된 이비인후적인 질환은 후두성과 비후두성으로 나누어질 수 있다. 항역류 치료로 증상이 좋아지면 위식도역류증에 의한 후두 증상 즉, 역류성 후두염, 후두연화증, 성문하 협착, 반복적 크루프, 성대결절 및 육아종 등을 강력히 시사한다. 역류성 후두염을 의심하는 경우 혹은 성문하 협착이 있는 경우 산도를 낮추기 위해 경험적으로 PPI의 3개월간 치료를 시도해 보는 것이 통상적이다. 하지만 비후두성 염증성 질환인 중이염과 만성 부비동염의 경우에는 위식도역류증과의 연관성이 아직 밝혀지지 않아 고식적인 치료가 우선이며 항역류 치료는 보류되어진다.

10. 신경 장애가 있는 2~18세 소아의 관리

신경학적 이상이 있는 환자의 50~80%가 위식도역류증을 앓고 있으며 대부분 증상이 심하여 역류성 식도염, 식도협착, 바렛식도, 성장부진 등의 합병증이 다발하고, 섭식 장애가 있어 영양공급을 위한 튜브가 장착되어 있으므로 역류의 치료가 어렵다. 또, 치아의 우식성 병변이 동반되는데 우식의 정도는 투병 기간, 구도의 빈도, 역류물의 산도, 침의 양과 중화 능력에 따라

좌우된다. 치료의 궁극적인 목표는 역류 증상을 없애고 상한 식도 점막을 치료하며 합병증을 예방하고 장기적인 치유를 시도하는 것으로 수술적 치료와 내과적 치료로 나누어 볼 수 있다. 이런 환자는 항역류 수술을 많이 시행받는다. 수술을 하면 평생 역류증상이 없어야 하나 신경질환이 있는 환자는 신경질환이 없는 환자에 비해 증상의 호전률이 낮고(84.6% vs 94%) 합병증의 발생이 높아 재수술 빈도가 높고(11.8% vs 3.6%), 수술 실패율(25~39%) 및 수술 후 사망률도 높다고 한다⁷⁷⁾. 수술이 실패한 경우에도 장기간 고용량의 PPI 제제를 사용하여야 하는데 중증 이상의 역류 증상을 가진 환자에서 PPI는 소아에서 장기간 투여하여도 안정성이 인정되었으며 신경질환이 있는 환자에게 쉽게 투여할 수 있는 형태로 개발되어 있다^{78,79)}.

앞으로의 과제

앞으로 영아와 소아기 위식도역류증에 대해 해결해야 할 과제가 많다. 아동에서의 빈도와 인종에 따른 빈도가 알려져 있지 않으며 환아의 건강관리에 드는 비용과 환아의 생활만족도가 측정되어 있지 않다. 또, 1) 적은 비용과 정확한 방법으로 비가역적인 병변이 언제쯤 나타나는지 알아내어야 하며 2) 어른에서 역류성 질환이 발생할 수 있는 소아를 가려내어 소아 역류성 질환의 자연경과와 바렛 식도의 빈도, 식도선암의 발생 위험도 등을 연구해야 한다. 실제로 소아기 위식도역류증을 치료함으로써 바렛식도나 식도선암의 발생이 감소할 수 있으며 결국에는 종식될 수도 있으므로 위험도가 높은 소아 인구군을 경제적으로 구분하여 선별해내어 치료하는 미래가 도래할 것이다. 3) 또, 위산분비 억제 치료에 대한 효과와 안정성에 대한 광범위한 연구가 필요하며 영아와 소아의 역류질환에 대한 적절한 치료방침을 세워야한다^{1,9)}.

이러한 과제를 위하여 현재 진행되고 있는 상태를 아래에 소개한다.

1. 위식도역류증은 13번 염색체(13q14)에 의해 유전된다?

소아의 심한 위식도역류증은 13번 염색체(13q14)에 의해 유전된다는 설이 유력하다⁸⁰⁾. 위식도역류증의 증

상 즉, 올려냄, 열공탈장, 역류성 식도염, 바렛 식도, 식도선암 등도 가족적으로 발생한다는 설이 유력하다. 올려냄 증상은 스웨덴에서 발표한 것을 보면 비만이나 알코홀 이용과 관계없이 일란성 쌍생아(31%)에서 이란성 쌍생아(6%)보다 더 많이 발생하였다. 대조군에 비해 바렛식도 환자의 부모나 형제자매에서 역류질환의 증상이 거의 2배 많았고(46% : 27%), 식도 선암 환자의 부모나 형제자매에서 역류증의 증상이 많았다(43% : 23%). 2000년에 심한 소아의 역류증에 연관된 유전자가 13번 염색체에 있다고 발표하였으나 그 후 심한 역류증과 역류의 표현형과의 연관성이 입증되지 않았다. Barrett's Esophagus Genomic Study Group에서는 바렛 식도와 식도선암의 발생에 관계되는 염색체의 위치를 발견하였고 역류 증상등과 열공탈장의 발생에 관계되는 염색체를 각각 발견하였다. 현재 역류질환과 그 합병증의 발생은 가족적으로 발생한다는 설이 유력하며 앞으로 더 연구할 가치가 있다^{81~84)}. Martin 등⁸⁵⁾이 호주에서 연구한 보고에서는 역류와 같은 위식도역류와 관련된 증상을 첫 2년 동안 90일 이상 경험한 영아들은 9세에 위식도역류 증상을 더 잘 나타내었다고 한다. 또, 모친에서 위식도역류의 병력이 있으면 영아기에 잘 울리며 9세 때의 위식도역류 증상과도 연관이 있다고 밝혀져 위식도역류증 또는 위식도역류와 관련된 증상의 장기적 위험성에 유전적 요소가 있음을 시사한다.

2. 성인이 되어 심한 역류증 환자가 될 예비 환자를 소아기에 감별하여 조기에 치료하면 예방할 수 있을까?

소아의 위식도역류증은 청소년과 성인의 위식도역류증의 위험 요소로 밝혀졌다. 하지만 이 질환의 자연 경과를 보여주는 좋은 연구 자료가 없으며 심각한 장기간에 걸친 합병증을 동반할 수 있는 환아를 가려낼 수 있는 자료도 없다. 위식도역류증에 대해서 볼 때 장기간의 위험에 놓일 환자를 가려내기 위해 산, 펩신, 프로테아제, 담즙 등에 의한 식도의 손상이 언제 발생하여 불가역적으로 진행되는지 가려내어야 한다. 즉, 위역류물과 환자 개인의 관계에서 만성적 식도 점막의 손상을 초래하는 기전이 있는지 혹은 어느 시점에서 치료를 해야 이미 예견된 합병증의 발생을 줄일 수 있는지 알아내어야 한다. 더욱이 반복되는 손상과 복구에 의해 일

어나는 비정상적인 세포 변화가 언제 널리 퍼져 불가역적으로 되는지 알아내어야 한다. *H. pylori* 감염과의 관계는 아직 논란의 대상으로 역류에 대한 영향에 대해 더 많은 연구가 필요하다⁸⁶⁾. El-Serag⁸⁷⁾ 등은 소아기 위식도역류증 환자의 청소년기와 성인기를 추적한 결과 80%에서 이전 12개월 동안 속쓰림과 동반된 혹은 단독적인 산역류 증상을 적어도 매 달 경험함을 알아 내었고 이 중 23%에서는 적어도 매 주 경험함을 보고하였다. Waring 등⁸⁸⁾은 성인 역류 환자들은 비역류성 성인보다 소아기 위식도역류증 증상을 더 경험하였다고 보고하였고 최근 Kaijser⁸⁹⁾ 등은 위식도역류증의 만성화 경향과 암발생의 위험성을 후향적으로 연구하여 3,364명의 미숙아 그리고/혹은 부당경량아에서 식도선암의 발생은 미숙아군에서 7배 높았고 2,000 g 미만의 부당경량아에서 11배 높았다고 하여 만성적으로 소아기에 발증하는 위식도역류증과 식도선암 발생의 위험성은 연관이 있을 것으로 사료된다. 이것으로 보아 소아기에 발생하는, 특히 미숙아와 부당경량아에서 발생하는 위식도역류증의 치료 방침에 대한 대책이 세워져야 할 것이다. 식도폐색이나 기관식도루가 있는 소아에서 위식도역류증과 그 합병증의 발생률이 높아 수술 후 35~58%에서 위식도역류증이 발생함이 보고되었고 소아기에 식도폐색이나 기관식도루로 수술한 병력이 있는 환자에서 바렛식도나 식도선암이 발생한 경우가 보고되고 있으나 이런 환자에서 장기간 치료 해야하는 지는 더 연구할 과제이다.

여러 연구들로 보아 위식도역류증은 때때로 성인기까지 임상적으로 뚜렷한 증상이 없으나 평생 지속되는 합병증을 동반할 수 있는 만성 질환이라는 가설이 성립된다. 또, 위식도역류증은 소아기에 발생한 후에 완전히 사라지지 않고 있다가 좀 더 심한 성인기 합병증의 예보 인자가 될 수 있다고 볼 수 있다⁹⁰⁾.

3. 합병증 발생의 위험이 높은 경우에 PPI를 장기적으로 안정적으로 사용가능한가?

PPI 치료는 소아와 성인에서 모두 유효하다. PPI는 H₂RAs 보다 효과적이며 대부분의 환자에서 미란과 증상을 완화시킨다. PPI를 5년 이상 장기간 사용한 경우에도 안전하고 효과적임이 소아와 성인 모두에서 입증되었으나 만성적인 위식도역류증과 연관된 합병증의

발생 위험이 있는 소아 환자는 효과적인 양질의 산역제 치료를 조기에 시작해야 하므로 광범위한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for Evaluation and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32 Suppl 1:1-31.
- 2) 박재욱. 소아의 위식도역류성 질환. *대한소아소화기영양학회지* 1998;1:19-29.
- 3) 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. *Pediatrics* 1991;88:834-40.
- 4) Vandenplas Y, Sacre-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220-4.
- 5) Gustafsson PM, Tibbling L. 24-hour oesophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:91-4.
- 6) Quigley EM. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1071-5.
- 7) Werlin SL, Dodds WJ, Hogan WJ, Arndorfer RC. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1980;97:244-9.
- 8) Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children [see comments]. *Gastroenterology* 1997;113:399-408.
- 9) Colletti RB, Lorenzo CD. Overview of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2003;37 Suppl 1:7-11.
- 10) Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:569-72.
- 11) Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, Junjana C, Chamnongpakdi S. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: A 1-year cohort study in Thai infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34: 63-7.
- 12) Oreste SR. Infantile Reflux: Different from Adult

- Reflux. *Am J Med.* 1997;103(5A):114S-119S.
- 13) Werlin SL, D'Souza BJ, Hogan WJ, Arndorfer RC. Sandifer syndrome: an unappreciated clinical entity. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:374-8.
 - 14) Herbst JJ, Johnson DG, Oliveros MA. Gastroesophageal reflux with protein-losing enteropathy and finger clubbing. *Am J Dis Child* 1976;130:1256-8.
 - 15) Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:345-64.
 - 16) Tumgur G, Ersin N, Oncag O, Hilmioğlu S, Aydogdu S. Oral and dental manifestations of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;45:E48.
 - 17) Rozmanic V, Velepich M, Ahel V, Bonifacic D, Velepich M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:278-80.
 - 18) Groome M, Cotton JP, Borland M, McLeod S, Johnston DA, Dillon JF. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2007;117:1424-8.
 - 19) Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37 Suppl 1:17-22.
 - 20) Deal L, Gold BD, Gremse DA, Winter HS, Peters SB, Fraga PD, et al. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptom frequency and severity in infants and young children: Development and initial validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:178-85.
 - 21) Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring [see comments]. *Am J Roentgenol* 1994;162:621-6.
 - 22) Comen S. Gastric acid secretion and lower esophageal sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med* 1975;293:897-9.
 - 23) Thurer RL, Demeester TR, Johnson LF. The distal esophageal sphincter and its relationship to gastroesophageal reflux. *J Surg Res* 1974;16:418-23.
 - 24) Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
 - 25) Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whittington PF. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990;98:1408-14.
 - 26) Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
 - 27) Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic(allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:20-6.
 - 28) Steiner SJ, Kemek M, Fitzgerald JF. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:506-9.
 - 29) Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: A major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:510-5.
 - 30) Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10 year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
 - 31) Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-41.
 - 32) Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol* 1988;18:311-3.
 - 33) Naik DR, Moore DJ. Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1984;59:366-79.
 - 34) Vandenberg Y. Oesophageal pH Monitoring for Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:1-208.
 - 35) Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long term pH metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;93:85-90.
 - 36) Biller JA, Winter HS, Grand RJ, et al. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr* 1983;103:215-8.
 - 37) Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough [see comments]. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131-8.
 - 38) Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:15-20.
 - 39) Buono RD, Wenzl TG, Rawat D, Thomson M. Acid and

- Nonacid Gastro-oesophageal Reflux in Neurologically Impaired Children: Investigation With the Multiple Intraluminal Impedance Procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:331-5.
- 40) Orenstein SR. Management of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in infants and children. *Am J Med.* 2000;108 Suppl 4a:139-43.
- 41) Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987;110:181-6.
- 42) Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:554-6.
- 43) Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, Aceti A, Fadella G. Body position and gastroesophageal reflux in premature neonates: Evaluation by combined pH-impedance monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:E50-E51.
- 44) Meyers WF, Herbst JJ. Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1982;69:768-72.
- 45) Skadberg BT, Morild I, and Markestad T. Abandoning prone sleeping: effect on the risk of sudden infant death syndrome [see comments]. *J Pediatr* 1998;132:340-3.
- 46) Vandenplas Y, De Wolf D, Sacre L. Influence of xanthines on gastroesophageal reflux in infants at risk for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1986;77:807-10.
- 47) Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. The effect of decaffeination of coffee on gastroesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:483-6.
- 48) Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988;83:633-6.
- 49) Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JL, Little AG. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1999;44:2290-4.
- 50) Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1785-90.
- 51) Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 1987;258:2077-9.
- 52) Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: Medical treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 1:41-2.
- 53) Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:520-9.
- 54) Tsou VM, Young RM, Hart MH, Vanderhoof JA. Elevated plasma aluminum levels in normal infants receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics* 1991;87:148-51.
- 55) Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatrics* 1996;97:413-6.
- 56) Lewin M, Bryant R, Fenrich A, Grifka R. Cisapride-induced long OT interval. *J Pediatr.* 1996;22:279-81.
- 57) Van Eygen M, Van Ravensteyn H. Effect of cisapride on excessive regurgitation in infants. *Clin Ther* 1989;11:669-77.
- 58) Kearns GL, Butler HL, Lane JK, Carchman SH, Wright GJ. Metoclopramide pharmacokinetics and pharmacodynamics in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:823-9.
- 59) Omari TI, Benniga MA, Sansom LB, Butler RN, John MB, Davidson GP. Effect of baclofen on esophageal motility and gastro-oesophageal reflux in children with gastro-oesophageal reflux disease. A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:468-74.
- 60) Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002;50:19-24.
- 61) Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989;86:73-6.
- 62) Rothenberg SS. Experience with 220 consecutive laparoscopic Nissen funduplications in infants and children. *J Pediatr Surg* 1998;33:274-8.
- 63) Mathisen B, Worrall L, Masel J, Wall C, Shepherd RW. Feeding problems in infants with gastroesophageal reflux disease: a controlled study. *J Paediatr Child Health* 1999;35:163-9.
- 64) Tirosh E, Kessel A, Jaffe M, Cohen A. Outcome of idiopathic apparent life-threatening events: infant and mother perspectives. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:47-52.
- 65) Steinschneider A, Richmond C, Ramaswamy V, Curns A. Clinical characteristics of an apparent life-threatening event (ALTE) and the subsequent occurrence of prolonged apnea or prolonged bradycardia. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:223-9.
- 66) Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr* 1979; 95:763-8.
- 67) Malfroot A, Dab I. Pathophysiology and mechanisms of

- gastroesophageal reflux in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1995;11:55-6.
- 68) Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990;65:1255-8.
- 69) 임관주, 박재욱, 이동환, 신상만, 김동원. 만성 기침 환자에서 발견된 위식도 역류. *소아과* 1998;41:1234-42.
- 70) Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
- 71) Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999;116:766-74.
- 72) Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: lipidladen alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:86-9.
- 73) Contencin P, Narcy P. Gastropharyngeal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1028-30.
- 74) Gumpert L, Kalach N, Dupont C, Contencin P. Hoarseness and gastroesophageal reflux in children. *J Laryngol Otol* 1998;112:49-54
- 75) Halstead LA. Gastroesophageal reflux: a critical factor in pediatric subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:683-8.
- 76) Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;22:249-56.
- 77) Diaz DM, Gibbons TE, Heiss K, Wulkan ML, Ricketts RR, Gold BD. Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 1844-52.
- 78) Pashankar D, Blair GK, Israel DM. Omeprazole maintenance therapy for gastroesophageal reflux disease after failure of fundoplication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:145-9.
- 79) Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:398-404.
- 80) Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW, Wang X, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000;284:325-34.
- 81) Post JC; Ze F, Ehrlich GD. Genetics of gastroesophageal reflux. *Current Opinion in All Clin Immune* 2005;5:5-9.
- 82) Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002;122: 55-9.
- 83) Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51: 323-8.
- 84) Orenstein SR, Shalaby TM, Finch R, Pfueter RH, Devandry S, Chensny LJ, et al. Autosomal dominant infantile gastroesophageal reflux disease: Exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2725-32.
- 85) Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109(6): 1061-7.
- 86) Gold BD. Outcomes of pediatric gastroesophageal reflux disease: in the first year of life, in childhood, and in adults...oh, and should we really leave *Helicobacter pylori* alone? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(Suppl. 1):33S-9S.
- 87) El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, Rabeneck L. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:806-12.
- 88) Waring JP, Feiler MJ, Hunter JG, Smith CD, Gold BD. Childhood gastroesophageal reflux symptoms in adult patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:334-8.
- 89) Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekblom A. Preterm birth, low birth weight, and risk for esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:607-9.
- 90) Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.