

인후두역류질환 환자에서 8주 간의 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 역류성 인후두염의 증상지수 및 소견점수의 변화양상에 대한 연구

단국대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
김 윤 호 · 조 일 권 · 이 상 준 · 정 필 상

Change of Reflux Symptom Index(RSI) and Reflux Finding Score(RFS)
after 8 Weeks Medication with Proton Pump Inhibitors(PPIs)
in Laryngopharyngeal Reflux patients.

Yun Ho Kim, MD, Il Kwon Cho, MD, Sang Joon Lee, MD, Phil-Sang Chung, MD

*Department of Otolaryngology-Head & Neck surgery,
Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea*

Background and Objectives : Proton pump inhibitors(PPIs) improve the symptoms of laryngopharyngeal reflux(LPR). But there is little reports about the changes of each items in reflux symptom index (RSI) and reflux finding score (RFS) after PPIstreatment. The purpose of this study is to analyze the changes of pre- and post-treatment score in each RSI and RFS items after 8 weeks medication with proton pump inhibitors in laryngopharyngeal reflux patients.

Methods : Prospective study. Among the patients who had visited the department of otolaryngology from January 2007 to December 2008, 91 patients who had shown scores greater than 13 on the RSI and/or 7 on the RFS were studied. All patients received PPIs once daily before breakfast for 8 weeks. RSI and RFS were assessed at initial, four weeks and eight weeks after medication.

Result: All RSI items were improved ($p < 0.05$). The globus sense followed by throat clearing, heartburns and hoarseness showed high initial RSI score than other items. And globus sense, throat clearing, hoarseness and heartburn were improved significantly more than others items. But only posterior commissure hypertrophy of RFS was improved significantly more than others items.

Conclusion: Empiric PPIs therapy reduced the RSI scores and more effective for symptoms such as globus sense, throat clearing, hoarseness and heartburn among suspected LPR patients. In RFS, only posterior commissure hypertrophy has improved significantly. However, the changes of each categories of RFS were minimal (average: 0.16), therefore clinical significance is restricted in RFS.

Key Words: Proton pump inhibitor Laryngopharyngeal reflux

후두 이물감, 기립시 역류 등의 증상을 주로 호소하며, 급·만성 후두염, 후두협착, 재발성 후두경련, 성문하 협착 등과 같은 이비인후과적 문제를 일으키는 질환으로 이비인후과 외래 방문환자의 10~20%를 차지할 정도로 임상적으로 흔한 질환이다.¹⁻³⁾ 인후두역류증의 진단을 위해 여러 진단 방법이 이용되나 각 검사들은 진단 능력에서 어느 정도의 한계를 가지고 있으며, 특히 인후두역류증의 확진 검사로 알려져 있는 이중 탐침 24시간 산도 검사는 시간과 비용이 많이 들며, 높은 위양성율로 인하여 최근에는 치료약물의 적정성 여부를 평가하는 목적으로 시행하는 추세이다.^{4, 5)} 때문에 자세한 문진과 이학적 검사를 통해 인후두역류증이 의심되는 경우, 생활방식의 개선 교육과 함께 내과적 약물치료를 경험적으로 시행하는 경우가 흔하다.⁶⁾ 이중 양성자 펌프 억제제의 경우, 가장 효과적으로 위산 분비 억제를 시키는 약물로 최근 연구에서 인후두역류증의 치료에 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며 치료효과의 판정에 있어 증상 및 후두소견의 변화를 가장 많이 사용하고 있다.^{2) 7-8)} 그렇지만 개개의 증상별, 후두소견별로 치료반응에 관한 연구는 충분히 이루어지지 못하고 있다.

이에 저자들은 인후두역류증 환자에서 8주 간의 양성자 펌프 억제제의 사용을 통해 그 사용 효과를 알아보는 동시에, 증상 별 그리고 후두 소견 별로 호전의 정도를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

2007년 1월부터 2008년 12월까지 본원 외래를 방문하여 LPR의 증상인 잦은 목청소, 애성, 후두 이물감, 위산역류, 연하곤란, 만성적 기침 및 흉통 등의 증상을 호소하는 환자를 대상으로 역류증상 설문조사(Reflux symptom index; RSI)⁷⁾를 시행하였다. RSI는 환자 본인에 의해 이전의 작성내용과 비교하면서 작성하도록 하였으며, 설문지의 구성은 9가지 질문에 대하여 생활에 지장을 주는 정도에 따라 0점에서 5점까지 여섯 단계로 답하게 하여 총합 최저 0점에서 최고 45점으로 하였다(Table 1). 후두 내시경 소견은 전문의가 직경 7 mm 각도 70° 후두 내시경으로 측정하여 후두내시경소견점수(Reflux

finding score; RFS)⁸⁾ 양식에 기입하였다. 양식은 성문하 부종, 성대 부종, 성대전정 폐색(obliteration), 전반적 후두 부종, 발적, 후교련 비대, 끈끈한 후두 내 점액, 육아중/육아조직 등의 유무 등의 항목이 포함되어 있으며, 총합 최저 0점에서 최고 26점으로 하였다(Table 2). 초기 RSI가 13점 이상이거나 RFS가 7점 이상인 두 가지 중 하나 이상 만족하는 환자를 대상으로 양성자 펌프 억제제를 8주 간 복용⁹⁾하도록 하며 4주 마다 RSI와 RFS를 시행하였다.

전체 91명의 대상 환자 중 남자 46명, 여자 45명이었으며, 평균 연령은 50.8 ± 10.2세 이었다. 모든 환자에서 8주 간 RSI를 3번 측정하였으며, RFS가 3회 측정된 환자는 50명이었으며, RSI가 13점 이상⁷⁾인 환자는 82명, RFS가 7점 이상⁸⁾인 환자는 38명이었으며, 두 가지 모두 만족하는 경우는 29명 이었다. 치료효과의 판정으로 위해 RSI와 RFS의 총합의 점수변화와 각 항목별로 변화양상에 대하여 조사하였다. 또한 총합의 변화량과 비교하여 각 항목별로 변화의 정도를 비교 분석하여 상대적으로 반응이 높은 항목(good response)과 반응이 낮은 항목(bad response)으로 분류하였다. 통계처리는 SPSS for Windows(Release 12.0K)를 사용하였고 통계학적 유의성은 *p* value 0.05를 기준으로 평가하였다.

III. 결 과

1. Reflux Symptom Index (RSI)

양성자 펌프 억제제(PPIs) 복용에 따른 RSI의 변화는 복용 전 19.9 ± 7.2에서 4주 치료 후 15.7 ± 7.5, 8주째에는 12.2 ± 7.8로 감소하였으며, 양성자 펌프 억제제 복용 전과 4주째, 복용 4주째와 8주째의 감소는 모두 통계적으로 유의하였다(Fig. 1).

RSI 각 항목별로 양성자 펌프 억제제 복용 전 가장 점수가 높았던 항목은 후두 이물감(3.9 ± 0.6)이었으며, 잦은 목청소(3.0 ± 0.9)와 애성(2.5 ± 0.8) 순이었고, 연하곤란(0.9 ± 0.8)이 가장 점수가 낮은 항목이었다. 양성자 펌프 억제제 복용 4주째, 호전소견을 보이는 증상은 후두 이물감, 애성, 흉통, 호흡곤란이었으며, 8주째 증세의 호전을 보인 것은 후비루, 만성기침, 연하곤란이었으며, 이는 모두 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 2).

Table 1. Questionnaire for assessment of reflux symptom index(RSI)

인후두위산역류질환 증상 기록지							
이름: _____		성별: M / F		나이: _____			
최근 한 달간 환자분께 다음의 증상들이 얼마나 문제가 되었습니까? 그 정도에 동그라미 해주세요.							
체점기준	0	전혀 문제 되지 않았다.					
	1	약간 있지만 문제되지 않는다.					
	2	약간 있어서 가끔 문제가 된다.					
	3	중등도 있고 문제가 된다.					
	4	심하여서 생활에 지장을 준다.					
	5	아주 심하여서 심각한 지장을 준다.					
목소리가 쉬거나 불편하다(Hoarseness)		0	1	2	3	4	5
흡-흡-하면서 목을 가다듬거나 잦은 헛기침을 한다(Throat clear)		0	1	2	3	4	5
목에 가래가 있거나, 코 뒤에서 농이 넘어온다(Throat mucus)		0	1	2	3	4	5
음식이나 음료를 삼키기가 곤란하다(Difficulty swallowing)		0	1	2	3	4	5
식사후 또는 누웠을 때 기침이 난다(Coughing after meals)		0	1	2	3	4	5
숨쉬기(호흡이)가 곤란하거나 숨이 막힌 경우가 있다(Breathing difficulties)		0	1	2	3	4	5
기침으로 인해 불편감을 느낀다(Annoying cough)		0	1	2	3	4	5
목에 뭔가 걸려 있거나 뭔가 붙어 있는 것 같다(Throat sensations)		0	1	2	3	4	5
속쓰림 또는 소화불량, 가슴통증, 신물 오름이 있다(Heartburns)		0	1	2	3	4	5

Table 2. Data fill-up sheet for assessment of reflux finding score (RFS).

Reflux Finding Score (RFS)						
이름: _____		성별: M / F		나이: _____		
Pseudosulcus(infraglottic edema)	0 absent	2 present				
Ventricular obliteration	0 absent	2 partial		4 complete		
Erythema / hyperemia	0 absent	2 arytenoid only		4 diffuse		
Vocal fold edema	0 absent	1 mild	2 moderate	3 severe	4 polypoid	
Diffuse laryngeal edema	0 absent	1 mild	2 moderate	3 severe	4 obstructing	
Posterior commissural hypertrophy	0 absent	1 mild	2 moderate	3 severe	4 obstructing	
Granuloma / granulation tissue	0 absent	2 present				
Thick endolaryngeal mucus	0 absent	2 present				

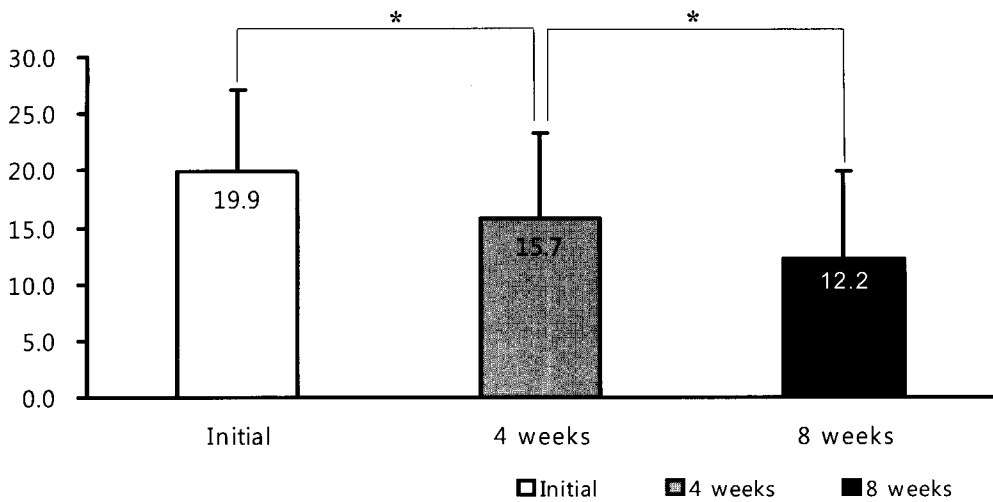


Fig. 1. The reflux symptom index (RSI) of 91 persons. The RSI score of 4 weeks significantly decreased compared with initial RSI. And RSI of 8 weeks significantly decreased compared with RSI of 4 weeks.
* $p < 0.05$

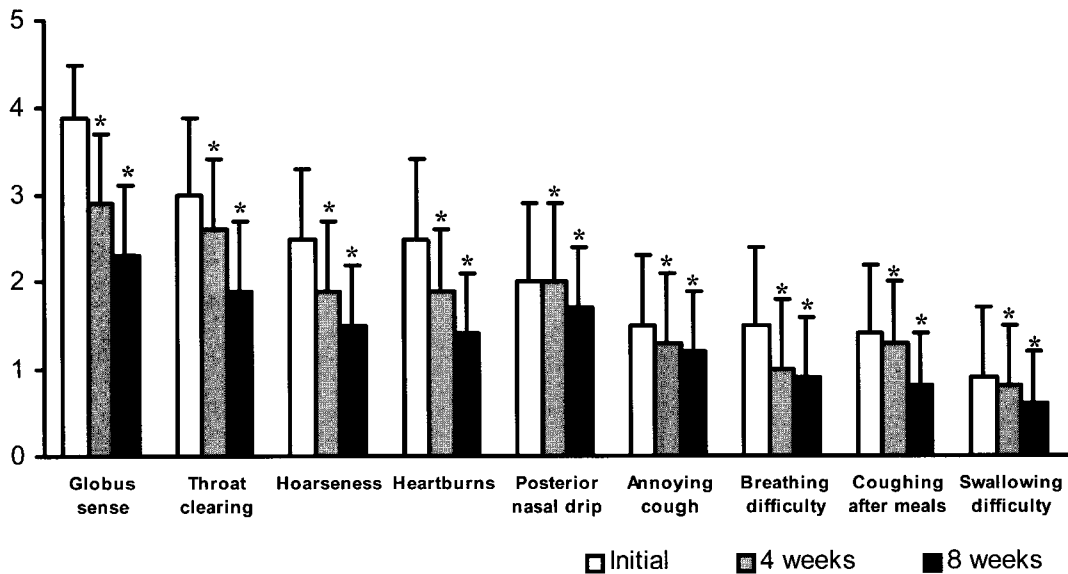


Fig. 2. The changes in each items of RSI (compared with initial score). Globus sense, throat clearing, hoarseness and breathing difficulty significantly decreased with PPIs for 4 weeks. In contrast, posterior nasal drip, annoying cough, cough after meal and swallowing difficulty significantly decreased with PPIs for 8 weeks
* $p < 0.05$

양성자 펌프 억제제 복용 8주 제, RSI 항목의 평균 감소 정도는 0.84 ± 0.6 였다. 각 항목별 감소 정

도를 전체 평균 감소폭과 비교한 결과 후두 이물감 (1.69 ± 0.8), 흉통(1.18 ± 0.7), 잦은 목청소($1.16 \pm$

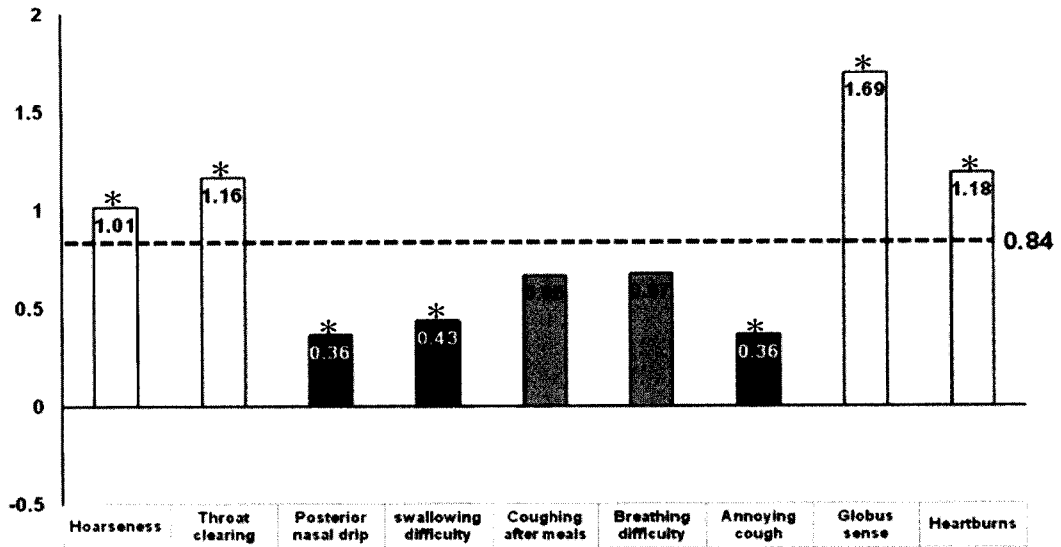


Fig. 3. The changes in each category of RSI (compared with average reduction rate : 0.84). Globus sense, heartburn, throat clearing and hoarseness significantly revealed higher reduction with PPIs for 8 weeks. In contrast, Posterior nasal drip, annoying cough and swallowing difficulty showed significantly lower reduction score.

* p < 0.05

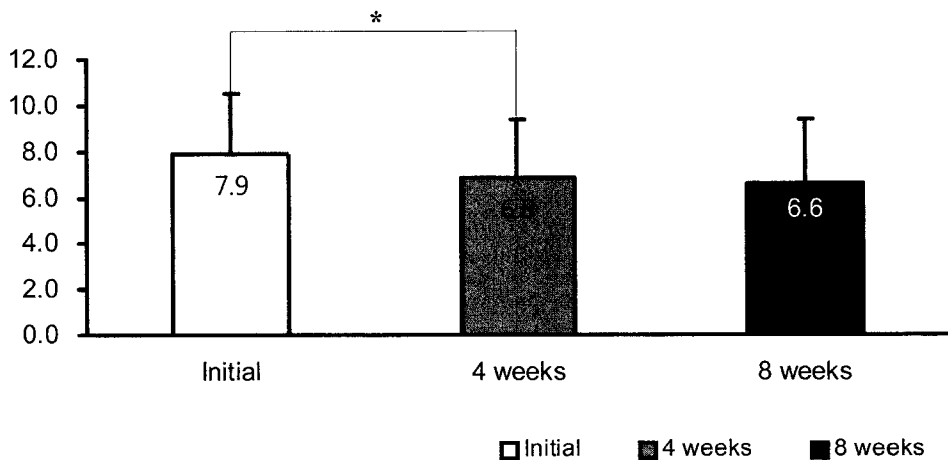


Fig. 4. The reflux finding score (RFS) of 50 person. The RFS score of 4 weeks significantly decreased compared with initial RFS. But RFS of 8 weeks did not significantly decreased compared with RSI of 4 weeks.

* p < 0.05

0.9), 애성(1.01 ± 0.6)의 4개 항목은 감소폭이 유의하게 큰 것을 알 수 있었으며, 후비루(0.36 ± 0.2),

만성 기침(0.36 ± 0.3), 연하곤란(0.43 ± 0.4)의 3개 항목은 그 감소폭이 유의하게 작았다(Fig. 3).

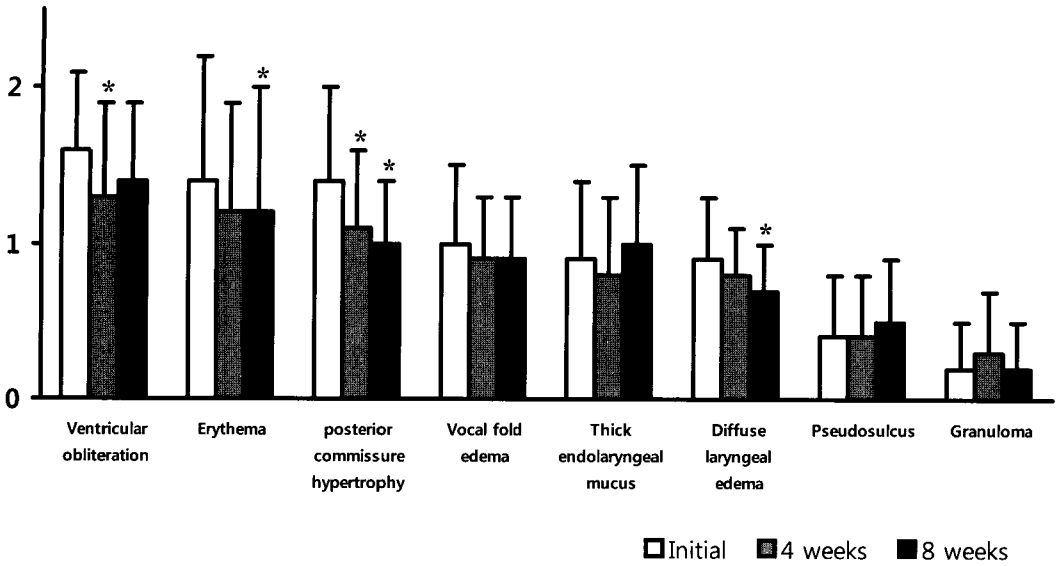


Fig. 5. The changes in each category of RFS (compared with initial score). Ventricular obliteration and posterior commissure hypertrophy significantly decreased with PPIs for 4 weeks. In contrast, erythema and diffuse laryngeal edema significantly decreased with PPIs for 8 weeks.

* $p < 0.05$

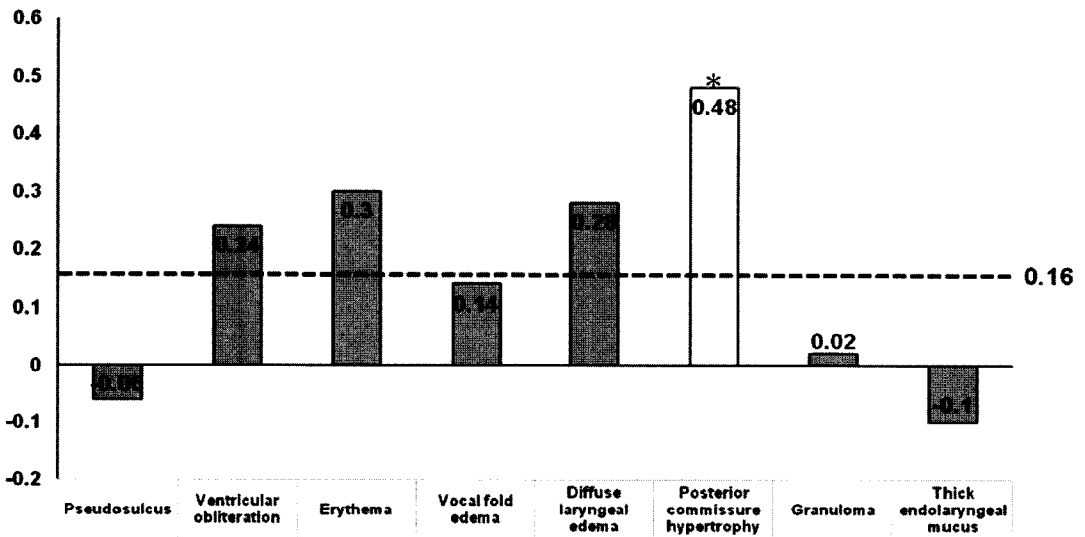


Fig. 6. The changes in each category of RFS (compared with mean reduction rate : 0.16). Only posterior commissure hypertrophy showed significantly higher reduction with PPIs for 8 weeks.

* $p < 0.05$

2. Reflux Finding Score (RFS)

양성자 펌프 억제제 복용에 따른 RFS의 변화는 복용 전 7.9 ± 2.6 에서 4주 치료 후 6.8 ± 2.7 , 8주째에는 6.6 ± 3.1 로 감소하였으며, PPIs 복용 전과 4주째는 유의하게 감소하는 소견을 보였으나 4주째와 8주째 감소 정도는 유의하지 않았다(Fig. 4).

양성자 펌프 억제제 복용 전, RFS 항목 중 가장 점수가 높았던 항목은 상대전정 폐색(1.6 ± 0.5)이었으며, 후두 발적(1.4 ± 0.8)와 후교련 비대(1.4 ± 1.0)순이었고, 후두 육아종(0.2 ± 0.3)이 가장 낮은 점수를 나타내고 있었다. 양성자 펌프 억제제 복용 4주째, 호전을 보이는 후두 소견은 상대전정 폐색, 후교련 비대였으며, 8주째에 호전을 보인 것은 후두 발적과 후두 부종으로 이는 모두 유의하게 호전되는 소견을 보였다(Fig. 5).

양성자 펌프 억제제 복용 8주째, RFS 항목의 평균 감소 정도는 0.16 ± 0.12 이었다. 각 항목별 감소 정도를 전체 평균 감소폭과 비교한 결과 후교련 비대(0.48 ± 0.18)만이 감소폭이 유의하게 큰 것을 알 수 있었다(Fig. 6).

IV. 고 찰

인후두위산역류증은 이비인후과를 방문하는 환자의 3분의 2가 관련이 있을 정도로 흔하게 볼 수 있는 질환으로 위산 역류의 정도에 따라 단계적 치료가 필요하다. 식이 및 생활 습관의 개선이 전제가 되어야 하며, 증상이 경할 경우에는 제산제의 투여, 중등도의 증상일 때는 H_2 수용체 차단제와 위장관 운동촉진제의 혼합투여, 중증의 증상에서는 양성자 펌프 억제제와 위장관 운동촉진제의 혼합투여가 유용한 것으로 알려져 있으며, 내과적 치료에 반응이 없는 경우는 외과적 치료도 필요할 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

또한 인후두위산역류증상(LPR)은 위식도위산역류증(GER)에 비하여 직립자세에서 흔하며, 식후에는 흔하지 않은 것이 특징으로 인후두부위는 위산에 대한 보호기능이 부족하여 소량의 위산에도 심각한 증상이 발현될 수 있으며, 치료기간이나 실패율도 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다.³⁾

현재까지 알려진 인후두위산역류증의 치료 약

제로 가장 효과적으로 알려진 양성자 펌프 억제제는 1980년대 처음 소개되었으며, 위의 벽세포(parietal cell)에서 최종적으로 위산의 분비에 관여하는 효소인 H^+-K^+ ATPase 효소를 억제하여 위산 분비를 억제하는 것으로, 일반적으로 H_2 수용체 차단제보다 위산의 분비를 더 강력하게 억제하는 것으로 알려져 있다.^{11, 12)} 최근 연구에 의하면 인후두위산역류증에서 양성자 펌프 억제제의 효과에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 위식도위산역류 질환을 가지고 있는 환자 중 만성 기침을 호소하는 환자를 대상으로 H_2 수용체 차단제와 위장관운동촉진제를 병합 투여 하였을 때보다 양성자 펌프 억제제와 위장관운동촉진제를 병합 투여하였을 때 더 효과적인 치료효과를 나타내며¹³⁾, 또한 인후두역류증 환자에서 일반적으로 최소 8주 이상의 양성자 펌프 억제제 투여를 권하고 있다.¹⁴⁾

인후두위산역류증의 확진은 이중 탐침 24시간 산도측정 검사이나 그 효용성에서 문제가 많으며^{4, 5)} 1~3달 간의 경험적 양성자 펌프 억제제 치료가 인후두위산역류증이 의심되는 환자에서 비용대비 효과적인 인후두위산역류증의 초진방법 사용되고 있다.⁹⁾ 본 연구에서도 임상적으로 인후두위산역류가 의심되며 RSI가 13점 이상이거나 RFS가 7점 이상인 환자를 대상으로 경험적 양성자 펌프 억제제를 8주 간 사용하여 RSI와 RFS의 변화양상에 대하여 알아보려고 하였다.¹⁵⁾

인후두위산역류증의 진단하기 위한 기본 자료로써 RSI와 RFS는 타당도와 신뢰도가 이미 검증되어있으며, 현재 널리 사용되고 있다.^{7, 8)} 그러나 후두내시경을 통한 RFS는 증상의 호전여부를 잘 반영하지 못하는 동시에 검사자간의 신뢰도가 높지 않은 것으로 알려진 반면¹⁶⁾, RSI는 환자 본인에 의한 설문 조사로 주관적인 방법이지만 약물 치료에 의한 증상 호전 정도를 비교적 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 이에 저자들은 RSI의 경우 양성자 펌프 억제제 사용에 따른 RSI 총합의 호전 정도가 복용 4주째 그리고 4주에서 8주째, 모두 의미 있는 결과를 보였으며, 그 호전되는 정도도 첫 4주째 4.2 ± 2.1 , 4주에서 8주 사이에 3.5 ± 1.8 가 호전되는 것을 알 수 있었다. 그리고 상대적으로 유의하게 호전도가 높았던 항목은 후두 이물감, 흉통,

짙은 목청소, 애성이며, 호전도가 낮았던 항목은 후비루, 연하곤란, 식후 기침 등으로 기존의 연구결과와 비슷한 결과를 보였다.⁹⁾

그러나 RFS의 경우, 양성자 펌프 억제제 복용 4주째 까지 유의하게 감소하는 소견을 보였으나, 4주에서 8주 사이에는 유의하게 감소하는 소견을 관찰할 수 없었다. 또한 그 총합의 호전 정도가 첫 4주째 1.1 ± 0.8 , 4주에서 8주 사이는 0.2 ± 0.18 로 그 감소폭 자체가 크지 않은 것을 알 수 있었으며, 후교련 비대(0.48 ± 0.18) 만이 상대적인 감소도가 높았던 항목이었다. 그러나 감소의 절대적인 값이 작아(0.16 ± 0.12) 통계적 유의성은 있지만, 임상적 의의에 대해서는 제한적일 것으로 판단된다. 다만 추적관찰기간이 2개월로 짧아 6개월까지 치료시 RFS의 다른 항목에서도 유의하게 나올 가능성이 있으나 치료 효과를 판정하는데 있어 RSI보다는 덜 민감한 지표로 판단된다.¹⁷⁾

V. 결 론

인후두위산역류증이 임상적으로 의심되며 후두이물감, 흉통, 짙은 목청소, 애성의 증상으로 주로 호소하는 환자 군에서 경험적 양성자 펌프 억제제의 사용이 효과적임을 알 수 있었다. RFS의 경우, 인후두위산역류증의 호전을 판단하는데 RSI에 비해 임상적 의미가 적을 것으로 판단되며 향후 인후두위산역류증 환자의 호전 정도를 판단함에 있어 RFS의 해석에 주의가 필요할 것으로 생각된다.

중심단어 : 양성자 펌프억제제, 인후두역류

References

1. Chen MY, Ott DJ, Koufman JA. *Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121:168.*
2. Ford CN. *Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. Jama 2005;294:1534-40.*
3. 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.*
4. Ahn CM, Kim MR, Chung DH. *The Comparative study on the efficacy of ranitidine and rabeprazole in reflux laryngitis. Korean J Otolaryngol 2003; 46:513-9.*
5. Metz DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. *Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:41-6.*
6. Chung MK, Min JY, Oh JW, Jeong HS, Baek JH, Son YI. *The Efficacy of 4-week Short-term Therapy with Proton Pump Inhibitor as an Initial Treatment Regimen for the Patients with Laryngopharyngeal Reflux. Korean J Otolaryngol 2005; 48:796-800.*
7. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice 2002;16:274-7.*
8. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope 2001;111:1313-7.*
9. Reichel O, Dressel H, Wiederanders K, Issing WJ. *Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;139:414-20.*
10. Jung KW, Jun BS, Ko SH, Kwon KH, Kwon SY. *Clinical study for Efficacy and Safety of Rabeprazole Sodium(Pariet®) in the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux(LPR) Disease.Korean J Bronchoesophagol 2004;10(2):35-42.*
11. Skoutakis VA, Joe RH, Hara DS. *Comparative role of omeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Ann pharmacother 1995; 29:1252-62.*
12. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, et al. *A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis.*

NEJM 1995;333:17:1106-10.

13. Irwin RS, Richter JE. *Gastroesophageal reflux and chronic cough. Am J Gastroenterol* 2000;95:8: S9-14.
14. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. *Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J* 2002;81:10-3.
15. Bove MJ, Rosen C. *Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:3:116-23.
16. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. *The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. Laryngoscope* 2002;112:6:1019-24.
17. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. Laryngoscope* 2001; 111:6:979-81.