

위식도역류질환과 인후두역류질환의 대한 최신지견

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

우 정 수

Update of Pathophysiology in GERD/LPR

Jeong-Soo Woo

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The pathophysiology of Gastroesophageal reflux disease (GERD) has been known that it is developed when the offense-primarily the gastric acid-pepsin content of the refluxate-overcomes a 3-tiered esophageal protective defense consisting of anti-reflux mechanisms, luminal clearance mechanisms, and tissue resistance. Laryngopharyngeal reflux (LPR), which is known as an extrasophageal variant of GERD, has been considered to be developed by transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR), direct mucosal injury by gastric contents, more sensitive mucosa compared to esophagus, and absence of buffering effect and aggravation of the injury due to pepsin. However, hypothesis of the pathophysiology in both entities are numerous and still lack of understanding for being a theory. There is no conflict that understanding the pathophysiology is necessary for resolving the problems of these diseases and numerous studies and results have been releasing. This review could provide clinicians dealing with GERD and LPR with applicable new information and help for overcoming the clinical obstruction.

Korean J Bronchoesophagol 2010;16:83-90

KEY WORDS Gastroesophageal reflux disease · Laryngopharyngeal reflux · Pathophysiology.

서 론

위식도 역류질환(GERD)과 인후두 역류(LPR)의 병태생리에 직간접적으로 연관된 해부학적 부위를 열거해보면 중심이 되는 위, 식도와 아래로는 십이지장과 위로는 식도의 증상으로 표현되는 인후두, 부비동, 그리고 중이강에까지 이른다. 그러므로 GERD와 LPR의 병태생리를 논할 때 어느 한 가지 해부학적 부위나 생리현상의 이상 만으로는 모든 임상양상을 이론적으로 설명할 수 없어서 이 질환들이 인류에 소개된 이후로 많은 이론들이 제시되어 왔고 지금도 새로운 가능성과 가설들을 기반으로 한 연구결과들이 쏟아지고 있다. 이에 현재까지도 그 이론적 근거와 신뢰성을 인정받고 있는 병태생리를 정리하고 최근에 집중적으로 연구되고 있으며 연구자들간의 공감대가 형성되어 새로운 이론으로 정

립되어 가고 있는 정보들을 소개하고자 한다.

역류 물질

역류된 내용물에는 위산과 단백분해효소인 펩신과 트립신, 그리고 침장액과 담즙이 포함되어 있고 이들은 위장의 점막에 유해하며 GERD와 LPR 질환을 유발시키는 원인 물질이 된다.

위산은 낮은 산도와 이온의 불균형을 통하여 세포 손상을 일으키지만 아주 강한 산도의 위산(pH<2)이 아니라면 손상의 정도는 경미할 수 있다.¹⁾ 즉, 생리적인 위산의 역류가 존재하고 역류된 위산이 모든 경우에 증상을 유발하지는 않는다. 역류가 상부식도에 가까울수록, 이전 역류에 비해 산도의 하강폭이 클수록, 역류된 위산의 양이 많고 식도에서의 청소시간(acid clearance time)이 길수록, 누적된 위산노출시간이 길수록, 그리고 역류된 내용물에 가스가 존재할수록 증상이 유발된다.^{2,3)} 상부 식도로의 역류는 정상인에 비해 식도염을 가진 환자군에서 많았으며 역류물의 부피와

논문접수일: 2010년 11월 29일 / 심사완료일: 2010년 12월 11일
교신저자: 우정수, 152-703 서울 구로구 구로동길 97
고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화: 02-2626-1297 · 전송: 02-868-0475
E-mail: diakonos@korea.ac.kr

위산에의 노출시간, 그리고 식도염의 정도와 비례한다. 상부 식도로의 역류가 증상의 유발에 더욱 민감한 이유는 상부 식도로의 역류일수록 더 많은 식도의 부분이 감각(sensitization)되어서라는 것과 상부 식도가 하부 식도에 비해 기계적 화학적 자극에 더 민감하다라는 것으로 설명된다.⁴⁾

단백분해효소들은 세포 표면을 소화시키거나 세포탈락을 촉진함으로써 손상을 주는데, 펩신은 위산과 함께 직접적인 세포손상과 세포간극의 파괴를 통하여 heartburn과 식도염을 일으키는 주 원인물질이다.

담즙 또한 세포막과 세포간 결합에 세척작용을 하거나 세포막의 친유상태(lipophilic state)를 변질시킴으로써 점막을 투과하거나 세포막 구조를 해체하고 세포기능을 방해함이 생체 연구를 통해 밝혀졌다.^{5,6)} 그러나 역류질환자와 정상인의 위장내 담즙의 농도 차이가 없고 위산이 함께 존재할 때 식도점막의 손상정도와 연관이 있으나 췌장액이나 담즙 단독으로 식도염이 유발되는지는 아직 불명확한 상태이다.

위식도 연접부 (Gastroesophageal Junction)

위 식도 연접부는 해부학적으로 하부식도 괄약근(LES), 횡격막의 crura와 gastric sling으로 구성되어 있는데 유해한 역류물질에 대한 첫번째 방어선에 해당되며 아세틸콜린에 의해 정상 압력이 유지된다. LES의 resting pressure의 저하와 괄약근의 길이가 짧아지는 경우는 낮 동안과 식후에 가장 심하며 호흡, 위에 작용하는 중력, 체위, 호르몬, 약제 그리고 음식에 따라 생리적으로 발생할 수 있다.^{7,8)} 보통의 resting pressure는 15~30 mmHg로 위내 압력보다 높게 유지되지만 6 mmHg 미만으로 낮아지게 되면 역류가 발생된다.⁹⁾ 그러나 LES의 낮은 압력은 위식도역류질환자에서는 소수에서만 확인되고 식도염이나 협착, 그리고 Barrett's 식도 같은 역류의 합병증과 연관이 있지만 상부소화관의 근위부로 역류를 가능하게 하는 주된 기전이 되어 이후두 역류질환의 발생에 중요한 역할을 담당한다.^{10,11)} LES내에 감각 신경 전달물질(Substance P)이 비정상적으로 분비되어 LES의 이완이 발생할 수 있는데, 결국 LES의 이완은 LES로의 tonic cholinergic excitation의 중단과 non-adrenergic-non-cholinergic pathway의 활성을 통한 억제적 상호작용으로 이루어진다.¹²⁾

위가 팽창하게 될 때 위의 근위부에 위치한 긴장과 신장(extension)을 감지하는 수용체들이 활성화되고 신경전달체계를 통한 미주신경반사(vago-vagal reflex)에 의한 일시적인 LES의 이완(TLESR)이 발생한다.^{13,14)} 이는 식후 1~3시간

사이에 발생하는 정상 생리반응으로 10~35초간 유지되고 연하작용이나 식도의 연동운동과는 무관하다.⁷⁾ 대부분의 역류가 이 때 발생되어 TLESR이 역류질환의 초기 발병에 큰 역할을 담당함이 알려졌다.^{15,16)} 그러나 모든 TLESR이 역류를 동반하지 않으므로 그 빈도가 증가하거나 TLESR동안의 산 역류 빈도가 증가하는 것이 병적인 역류가 발생하는데 필요하다. 횡격막의 crura에도 미주신경의 감각분지와 운동신경분지가 분포하고 있음이 밝혀져서 미주신경반사에 직접적인 영향을 받게되므로 이론적으로 TLESR에 영향을 줄 수 있다.¹⁷⁾ Atropine과 morphine 그리고, 신경전달물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)은 TLESR의 빈도를 낮추고 metabotropic glutamate receptor 5(mGluR5)와 nitric oxide(NO)는 TLESR의 빈도를 높이는 역할을 한다.¹⁸⁻²⁰⁾ 뿐만 아니라 TLESR의 빈도는 술과 담배, 그리고 음식물에 의해 영향을 받는다. 이런 미주신경반사와 관여되는 신경전달물질의 규명을 통하여 TLESR을 억제하려는 치료적 노력의 일환으로 GABA 수용체를 자극하거나 mGluR5를 억제하려는 시도가 가능해졌다. 그러나 역류질환자에서 정상인에 비해 TLESR의 빈도가 많다는 연구들이 있는 반면 차이가 없다는 연구들도 있어 TLESR을 진단하는 방법과 해석에 대한 논란이 있다.²¹⁾ 즉, 연하작용이나 연동운동과 연관되어 발생하는 역류나 LES의 압력저하로 인한 역류가 연구마다 TLESR의 범주에 일관되게 포함되지 않았고 이를 측정하는 식도내압검사(Manometry)의 기준도 달라서 개선된 검사법의 개발이 필요하다. 또한 TLESR이 일어날 때에는 흡기시 횡격막 crura의 선택적인 수축억제, 하부 식도의 환상근(circular muscle)의 억제와 종주근(longitudinal muscle)의 수축이 함께 발생하므로 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

식도열공을 통한 탈장(Hiatal hernia)은 LES가 횡격막의 crura로부터 상부로 이동되는 것으로 정상적인 항역류 기전을 파괴시키는 주범이다. 미만한 환자에 발생할 가능성이 높고, paraesophageal type과 역류와 직접 연관된 sliding type으로 구분된다. 비록 많은 수의 역류질환자에서 관찰되지는 않으나 LES의 기능을 저하시켜 TLESR을 촉진하고 식도의 연동운동을 방해하여 위산 청소기능의 장애를 유도하며 위산에의 노출 시간을 연장시킴으로써 역류질환의 유지와 심한 역류질환의 발생에 관여한다.

식도점막손상

역류질환은 non-erosive form과 erosive form으로 나누어 지는데, 두 형태는 서로 다른 질환군이라는 의견과 non-erosive form이 진행되어 erosive form이 된다는 의견이 공

존하며 식도 점막의 손상 또한 역류질환의 원인인지 결과인지는 확실하지 않다.

식도는 역류에 대한 두번째 방어벽으로 역류된 위산의 효과적인 청소와 점막의 방어작용을 통하여 손상에 대한 방어가 이루어진다. 식도 내로 역류된 위산부피의 약 90%가 연동운동을 통한 기계적인 청소를 통하여 제거되고 나머지는 타액성분 중의 bicarbonate에 의한 화학적 중화를 통해서 이루어진다.²²⁾ 역류질환자에서 식도 연동운동의 저하가 발견되었으나 위산으로 인한 손상의 결과인지 손상의 원인인자인지는 아직 알 수 없다.²³⁾ 또한 위산의 청소에 소요되는 시간이 역류질환자에서 2~3배 길고 역류물질의 부피가 클수록 위산 청소의 장애가 발생할 수 있다.⁸⁾

내시경 검사 상 식도염이 없는 역류질환(Non Erosive Reflux Disease, NERD)자의 증상을 설명하는 위산에 대한 식도점막의 과민성은 아직 원인을 알 수 없지만 점막방어와 신경전달 체계의 이상이 설명을 가능하게 한다. 인체의 식도는 위나 십이지장과는 달리 잘 구성된 점막층이 없으며 식도 내에 bicarbonate 분비선의 수도 상대적으로 적고 PGE₂ (Prostaglandin E₂), EGFR(Epithelial Growth Factor Receptor), TGF(Transforming Growth Factor)- α , mucin, 그리고 HSP(Heat Shock Protein)-27 등의 발현이 증가되어 있어 이들이 중요한 점막방어 인자이거나 손상 후 자연 회복을 가능하게 한다는 연구들이 있지만 이런 방어물질들의 인위적인 결핍을 유도한 후에도 위산에 의한 손상이 발생하지 않아서 이들의 방어작용은 크지 않은 듯하다.²⁴⁾ 결과적으로 점막상피세포의 전단계 방어는 위산에 의한 점막손상에 효과적인 대응이 되지 못한다.

식도점막의 상피를 방어하는 자체의 구조로 세포막의 불친수성인 phospholipid bilayer, 세포간 결합과 glycoconjugate, 세포와 세포사이의 buffer, 세포 밖으로 산을 배출시키는 이온펌프, 그리고 타액성분 중의 EGF를 통한 세포 재생이 있다. 그러나 역류물질에 의해 손상을 받게되면 세포의 측면을 통한 투과도가 높아져 세포간 공간이 산성화가 되고 더 많은 역류물질들이 점막을 통과하여 감각신경의 말단에 도달하게 된다. 측면 세포막은 산의 투과에 더욱 민감하여 세포내 산도가 높아지고 이에 따라 세포내 칼슘이 NaK₂Cl co-transport를 활성화함으로써 osmolytes와 수분이 세포내로 유입되어 세포 부종, 세포막의 파괴, 염증세포의 유입과 free radical의 생성으로 인한 추가적인 세포손상으로 진행된다.

점막상피 이후의 방어기전에는 풍부한 혈류공급이 중요한데 이는 산을 중화시키는 bicarbonate가 혈액내에 포함되어 있을 뿐만 아니라 oxygen, 염증세포와 식세포(phago-

cytic cell)들이 유해 물질들의 소멸에 중요한 역할을 하기 때문이다. 식도 내로 위산이 역류되어 점막에 노출된 후 식도 혈류의 증가는 역류 이후에 점막상피 이후의 방어기전은 오히려 강화됨을 반영한다.

식도에 가해지는 유해 자극의 감지는 미주신경의 감각분지와 척수감각신경(nociceptor)에 의해 이루어지는데 미주신경의 감각분지는 반응 역치가 낮아서 TLESR과 같은 생리적인 반사와 기능에 주로 관여하는 반면, 척수감각신경은 생리적인 반응에도 관여하여 정상인의 생리적인 위산역류의 신호를 대뇌 피질(subliminal domain)에 기억하지만 주로는 조직손상의(nociceptive) 경로를 담당한다.²⁵⁾ 역류질환자의 통증 역치가 정상인에 비해 위산뿐 아니라 생리식염수에도 낮은 결과를 보여 전반적인 식도의 과민성이 역류질환자에 있음을 알 수 있다.^{26,27)} 아테노신이 선택적으로 vagal-esophageal nociceptor를 활성화함으로써 heartburn을 감지함이 최근의 동물실험을 통하여 밝혀졌고 비만세포(mast cell)로부터 분비되는 염증반응의 매개물들도 nociceptor를 자극한다.²⁸⁾ 식도내의 신경분포의 변화가 통증의 역치를 낮추는데 기여함으로써 NERD 환자의 heartburn이 설명된다.^{29,30)} 또한 척수감각 신경의 과흥분을 통하여 식도의 과민성을 설명하기도 하여 식도에 분포하는 말초신경뿐 아니라 중추신경의 감작(central sensitization)도 역류질환자의 증상유발의 기전에 한 몫을 하고 있다.³⁰⁾ 하부 식도에 비해 상부 식도의 통증 역치가 N-methyl-D-aspartate receptor dependant process에 의해 더 낮음을 설명하여 역류질환의 진단에 역류의 위치도 중요한 기준이 될 수 있음을 알 수 있다.³¹⁾

위

소장으로의 위 내용물 배출이 지연(Delayed gastric emptying)되면 산성화된 위 내용물이 남아있는 시간이 길어져 위의 팽창이 발생하고 TLESR의 빈도를 높일 수 있다. 즉 위 내용물의 배출 지연으로 식후 역류질환이 발생할 수 있고 역류질환자의 10~33%에서 위 내용물의 배출 지연이 발견되었으나 인과관계의 명확한 규명이 필요하다.

식후에 위 상부에 존재하는 높은 산도의 구역을 Acid pocket이라고 하여 음식물이 존재하지 않아서 위산에 대한 완충효과가 없는 부분이 역류질환자에서 정상인에 비해 더 길고 식도열공 탈장환자에서는 더 길어져서 높은 산도의 위액을 담고 있는 확장된 저장고 역할을 하여 심한 역류질환의 발생 기전을 설명하기도 한다.³²⁾

위산 노출시간의 연장

역류질환자에서 정상인에 비해 pH 4 미만의 위산에 대한 노출시간이 길고 TLESR의 빈도가 높다는 주장에 근거한다면 이를 통해 항역류기전의 장애가 초래될 수 있다.^{33,34)} 역류질환자에서 위산에 노출시간을 연장시키는 요인들로 Delayed gastric emptying, Hiatal hernia, High gastroesophageal pressure gradient, 그리고 LES relaxing factors의 유리가 있다.³³⁾ 그러나 역류질환자들중에도 정상적인 위산노출시간을 보이는 경우가 상당수 있어서 역류질환의 발생을 설명하는데 한계가 있다.

수면 중 역류

수면 동안에는 역류에 의한 손상으로부터 식도나 식도 외의 방어기전이 약화되고 다른 기전들을 통하여 산에 노출되는 시간이 연장된다. 역류의 빈도는 적으나 깨어있을 때에 비해 총 역류 시간이 더 길다. 깨어 있을 때에 발생하는 직립시 역류는 시간도 짧고 쉽게 소멸되지만 수면 중 발생하는 역류는 길고 서서히 소멸되어 더 심한 형태의 GERD가 발생하며 식도 외 증상의 발현과도 연관된다.^{35,36)}

이차적 역류질환

선행 질환으로 인해 이차적으로 역류질환의 발생이 가능한데, Zollinger-Ellison syndrome에서의 산 분비 증가, 피부경화증(Scleroderma)같은 결합조직질환, 궤양과 협착으로 인한 위 배출구의 폐쇄, 위 정체나 경련, 근육-신경계 질환, 그리고 소장운동의 저하로 인한 위 내용물 배출의 지연, 임신, 비만, 위 내용물의 부피 증가에 따른 위 배출구의 이완 장애 등으로 인한 복압 상승, 식도열공 탈장(Hiatal hernia), 그리고 말기 폐질환자에서 식도전장의 운동부전과 더욱 낮은 흉강내압으로 인한 복압과의 압력차이 증가가 알려져 있다.^{37,38)}

손상된 식도 점막내의 염증매개물질

역류질환에서 분자수준의 변화가 염증의 육안적 그리고 현미경학적 변화에 선행하는 것이 잘 알려져 있음에도 식도의 염증반응에 대한 연구와 그 정보는 놀랍게도 많지 않다. 식도 점막 내에 염증 매개물질의 존재가 역류질환에 비특이적임에도 불구하고 대부분의 연구는 proinflammatory cytokines의 일부인 IL-1 β , IL-6, IL-8 등을 중심으로 이

루어져 왔다.

IL-8은 강력한 chemoattractant로 백혈구와 다른 비면역세포를 활성화시킨다. 식도의 내시경적, 조직학적 병변의 심한 정도와 연관되고 역류질환의 재발을 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁹⁻⁴¹⁾ IL-1 β 는 역류질환이 있는 점막과 근육층에 발현이 증가되나 하부 식도에 국한적이고 IL-6의 증가가 선행된다.⁴²⁾ 그 밖에 TNF(tumor necrotic factor) mRNA와 IL-10, IL-4도 염증의 조절에 중요한 역할을 한다.^{43,44)} PAF(platelet activating factor)는 특히 호산구의 유도물질로서 위산에 노출된 식도 점막과 만성 식도질환자의 근육층에서 발현이 증가된다.⁴⁵⁾ 점막에서 분비된 PAF가 하부식도 괄약근의 근육 수축을 억제함과 동시에 식도의 근육층으로부터 IL-6, H₂O₂, 그리고 IL-1 β 의 분비를 순차적으로 유도하여 아세틸콜린의 유리를 억제함으로써 근육 수축의 억제를 강화한다. 활성 산소(Reactive Oxygen Species, ROS)물질인 H₂O₂가 역류질환자에서 증가되어 있고 다양한 종류의 항산화물질들이 결핍되어 있음이 보고되었다.⁴⁵⁻⁴⁸⁾ 또한 역류질환에서의 염증반응은 면역세포들만이 관여하는 것이 아니라 상피세포, 간질세포, 그리고 내피세포 등의 비면역세포들도 염증반응의 시작과 유지에 적극 기여한다는 주장도 제기되었다.⁴⁹⁾

조직학적 변화

역류질환의 임상양상이 Non erosive reflux disease(N-ERD)부터 육안적인 식도염과 그 합병증(궤양, 협착, 출혈, Barrett's 식도, 식도 선암)에 이르기까지 다양하므로 역류질환에 특이적인 소견을 규명하기가 쉽지 않다. 최근의 Review에서 내시경 검사 상 육안적 이상이 없는 역류질환자 중 최소한 2/3에서 현미경적 점막이상이 발견되었으며, 이상 소견으로 세포간극의 확장(Dilation of Intercellular Space, DIS), 상피 기저세포의 비후와 유두상 신장(papillary elongation), 그리고 염증세포의 침윤을 보고하였다.⁵⁰⁾ 이런 조직학적인 변화 SMS 식도의 다른 질환들에서도 관찰할 수 있어서 역류질환에 비특이적임에도 불구하고 점막상피의 비후가 여전히 역류질환의 중요한 조직학적 소견으로 여겨지고 있는데, 기저세포층의 비후가 상피전체 두께의 15% 이상 일 때로 정의되며 2/3이상으로 두꺼워지면서 유두상 신장을 보이는 경우는 심한 역류질환이 있음을 반영한다. 염증세포의 침윤 역시 식도염의 진단조건을 충족하는 소견이지만 식도염에 특이적이지는 않다. 최근 말초혈액 내 호산구 수의 증가가 점막손상의 정도와 연관이 있다는 흥미로운 보고도 있다.⁵¹⁾ 세포간극의 확장은 전자현미경 소견상 세포간격이

0.47~2.4 μm 이상인 경우로, 특히 기저세포층에서 관찰되고 광학현미경 상에는 불규칙한 세포간격, 세포막의 불균일한 분리와 세포간 접촉반(desmosome)의 이완과 탈락이 역류질환의 초기 손상을 증명하는 기준이 되고 산 억제치료에 반응하여 정상으로의 회복이 가능하다.^{50,52-55} 이 세포간극의 확장을 통하여 역류된 유해물질들이 점막을 투과하고 감각신경의 말단 수용체에 직접 접촉함으로써 증상을 유발한다는 이론을 뒷받침한다. 그러나, 세포간극의 확장 역시 위산이 아닌 자극에 의해서도 유발되어 역류질환에 특이적이지 않으며, 생리적인 역류가 빈번한 하부식도 검체에서의 소견은 의미가 없고 상부 식도에서의 검체 소견이 높은 민감도와 특이도가 규명된다면 역류질환의 유무를 구별하는데 유용할 것이다.⁵⁶

인후두 역류질환

상부식도 괄약근이 인후두 역류질환의 경우에 추가로 고려해야 할 해부학적 부위이다. 갑상인두근(Thyropharyngeus muscle), 윤상인두근(Cricpharyngeus muscle)과 경부식도의 근위부(proximal cervical esophagus)로 구성되며 미주신경과 설인신경, 그리고 교감신경의 지배를 받는다.⁵⁷ 생리적으로 연하시에 설골상부 후두외근들의 작용으로 윤상연골이 전상부로 이동하면서 상부식도 괄약근이 이완되어 음식물이 식도로 넘어가게 되며, 전신마취, 수면, 흡연, 그리고 페퍼민트의 섭취 등에 의해서도 이완된다. 반면 후두 점막이나 하부 식도가 물리적 화학적 자극을 받게 되면 상부식도 괄약근의 압력은 높아지게 된다.⁵⁷⁻⁵⁹ 최근 연구에서 인후두 역류질환의 발생에 기체 형태의 역류물질과 기체와 액체가 혼합된 역류물질의 형태가 모두 가능한데 이는 상부식도 괄약근이 분사기 기능을 하여 인후두로의 위산 분무가 가능함이 제기되었다.⁶⁰ 상부식도 괄약근에 관련된 반사로는 후두-상부식도 괄약근 반사와 인두-상부식도 괄약근 반사가 있는데, 역류로 인한 염증이나 선천적인 결함으로 인후두 점막 감각 수용체의 장애와 지각 감소가 두가지 반사작용의 부전을 초래하여 인후두 역류질환이 발생한다는 주장도 있다.⁶¹⁻⁶³

일반적으로 알려진 인후두 역류질환에서의 증상 발현 기전은 역류물질에 의해 직접적인 점막의 손상과 점액섬모운동의 장애를 초래하여 후두점막의 궤양, 점막하 및 심부 조직의 출혈, 염증반응, 조직괴사, 미주신경을 통한 반사 증상(Referred symptom), 그리고 하부 식도의 감각신경과 후두에 분포된 운동신경을 경로로 하는 후두 반사이다.^{64,65} 그러나, 인후두 점막의 손상과 증상을 일으키는 기전은 위

식도 연접부위에서의 역류로 인한 설명이 쉽게 적용되지 않고 또한 인후두 역류 증상의 정도와 후두 및 식도 내시경의 정도가 일치하지 않아 내시경적 소견을 통한 증상의 경중을 예측할 수 없다.

위식도 역류질환과 인후두 역류질환은 위내용물이 역류됨으로 인한 결과이며 서로 관련된 질환으로 여겨져 왔다. 그럼에도 지금까지 알려진 두 질환의 병태는 서로 크게 다른데 이는 시간이 경과함에 따른 질환의 양상들이 확연하게 구분되기 때문이다. 이런 양면성으로 인하여 인후두 역류질환이 위식도역류질환의 일부인지 독립된 질환인지에 대한 논란이 여전히 있지만 최근 진행된 일련의 연구결과들은 점점 인후두 역류질환이 독립된 질환임을 말해주고 있다.

위식도 역류질환과 다른 질환임을 생각하게 하는 점들을 살펴보면 우선, 위식도 역류질환의 역류는 규칙적이고 누운 상태, 즉 주로 밤에 발생하지만 인후두 역류는 직립 상태에서 서와 낮 시간에 가장 흔하다.^{59,66,67} 인후두 역류환자의 대부분은 식도의 위산 청소기전이 정상이며 식도 내 산의 양이 위식도 역류질환자의 식도에 비해 상대적으로 적어서 위식도 역류질환자의 특징적인 증상인 heartburn이 종종 없다.^{59,68} 위식도 역류 질환자의 식도 상피내에는 CA-III의 발현이 증가되어 있는 반면 인후두 역류환자에서는 발현 증가가 관찰되지 않아 역류물질에 대한 방어 기능이 소실되어 질환이 발생할 수 있다.⁶⁹ 후두 점막은 식도점막에 비해 두께가 얇고 역류물질에 의한 손상에 더 민감하다. 즉, 산과 활성화된 펩신에 대한 방어력이 부족하여 약산(pH 3~6.5)에 의해서도 충분히 역류질환이 발생할 수 있을 뿐 아니라 식도에 있는 연동운동이 인후두에는 없고 타액과의 접촉이 식도에 비하여 상대적으로 적어 bicarbonate에 의한 완충작용을 통한 위산 청소기전이 없다.^{59,70} 인후두 역류에서는 위식도 역류질환에서와 같은 생리적인 경우와 병적인 경우를 구분하는 명확한 방법과 합의가 이루어지지 않고 있지만 역류의 횟수와 역류물질에의 노출 시간이 중요하다는 것에는 의견일치가 있다.⁷¹

인후두역류 환자의 인후두 점막 상피내에 CD+8 입파구가 증가되어 있고 major histocompatibility complex (MHC) molecule이 존재하며, 펩신이 존재함으로써 carbonic anhydrase isoenzyme III(CA-III)와 squamous epithelial stress protein(Sep 70), 두 가지의 후두점막을 보호하는 단백질의 결핍을 유도하여 인후두 역류질환을 유발한다는 설과 위식도 역류질환에서 염증체 이상이 발견되어 유전적 질환의 가능성이 제기 된 반면 인후두 역류질환에서는 타액내의 EGF가 감소되어 있어서 점막손상 후의 재생이 상대적으로 부족할 수 있고 이는 유전적인 결핍이라는

주장이 있다. 하지만 실제로 선천적인 것인지 아니면 후천적인 것인지는 아직 알 수 없다.⁷²⁻⁷⁵⁾

인후두 역류질환은 언제나 위식도역류에 의한 것이 아니며 이를 일으킬 수 있는 새로운 식도질환이 존재한다는 주장이 있다. 산을 분비하여 인후두 내로 역류를 유발하는 하나의 식도 질환으로, Cervical inlet patch(CIP) 또는 Hetrotopic gastric mucosal patch of the esophagus라고 불리며, 대개 상부식도 특히 상부식도 괄약근 위치에서 3 cm 이내에 ectopic gastric mucosal patch가 존재한다. 많은 임상들이 아직 모르고 있고 인후두 역류환자에서도 진단되고 있지 않다. 점막의 종류에 따라서 산 분비도 가능하며, 상부식도 괄약근에 근접한 위치 때문에 작은 양의 약산이라도 인후두 역류 증상의 유발이 가능하다. 대부분의 CIP환자에서 식도염의 내시경적 소견이나 증상이 없고 천식이나 만성폐쇄성 폐질환 등의 다양한 기도질환과 연관성이 있다.^{76,77)}

후두점막의 각 부위별 산과 펩신에 의한 손상의 민감도는 성문하부가 가장 민감하고 후성문연합부가 가장 저항이 크다는 주장이 있는 반면, 후방 후두가 유해물질에 의한 손상에 가장 민감한데 후두의 다른 부위에 비해 TGFβ-1이 증가되어 있고 FGF-2(fibroblast growth factor 2)가 감소되어 있는 것과 연관이 있다는 보고도 있어 아직 추가 연구가 필요하다.

지금까지 알려진 위식도 역류질환과 인후두 역류질환의 병태 생리 및 발병 기전에 대한 가설들을 살펴본 바와 같이 관련된 해부학적 부위와 구성 요소들이 매우 다양하고 광범위할 뿐 아니라 발현되는 임상 양상도 다양각색이기 때문에, 제기된 어느 한 기전이나 하나의 병태 또는 하나의 해부학적 이상이 두 역류질환의 발생 기전을 완벽하게 설명하거나 임상양상에 대해 모두 만족할 만한 해답을 제공하지 못하고 여러가지 요인들의 상호 보완과 공존 또는 길항작용을 통해서만이 가능하다. 아직도 하나의 기전이라고 평가되기에는 추가적인 연구가 더 요구되는 인후두 점막의 방어인자 감소 혹은 결핍 등의 규명이나 유전적 요인에 대한 연구, 생리적인 인후두 역류 또는 인후두 내시경 검사 상 정상인 인후두 역류증상을 호소하는 환자에 대한 기준 마련, 증상의 경중을 반영할 수 있는 객관적인 증거, 답즙이나 체장액이 인후두 점막에 미치는 영향, 그리고 인후두와 주변부의 다른 질환과의 연관성 등의 규명을 위한 끊임없는 질문과 그 답을 구하는 과정이 요구된다.

REFERENCES

1) Snow JC, Goldstein JL, Schmidt LN, Lisitza P, Layden TJ. Rabbit esophageal cells show regulatory volume decrease: ionic basis and effect of pH. *Gastroenterology* 1993;105:102-10.

2) Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006;55:313-8.

3) Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MP, Rizzi M, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus *Gut* 2008;57:443-7.

4) Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD)-An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.

5) Tack J, Bisschops R, Koek G, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. Dietary restrictions during ambulatory monitoring of duodenogastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2003;48:1213-20.

6) Xu XR, Li ZS, Zou DW, Xu GM, Ye P, Sun ZX, et al. Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. *Can J Gastroenterol* 2006;20:91-4.

7) Storr M, Meining A, Allescher HD. Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2000;18:93-102.

8) Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, ed. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, pp498-516, 1998.

9) Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:S3-9.

10) De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:241-6.

11) Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Transient lower oesophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:503-9.

12) Vardouniotis AS, Karatzanis AD, Tzortzaki E, Athanasakis E, Samara KD, Chalkiadakis G, et al. Molecular pathways and genetic factors in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:795-801.

13) Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:s14-25.

14) Penagini R, Carmagnola S, Cantù P, Allocca M, Bianchi PA. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2004;126:49-56.

15) Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020-8.

16) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94:73-80.

17) Young RL, Page AJ, Cooper NJ, Frisby CL, Blackshaw LA. Sensory and motor innervation of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology* 2010;138:1091-101.

18) Penagini R, Allocca M, Cantù P, Mangano M, Savojardo D, Carmagnola S, et al. Relationship between motor function of the proximal stomach and transient lower oesophageal sphincter relaxation after morphine. *Gut* 2004;53:1227-31.

19) Hirsch DP, Tiel-Van Buul MM, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Effect of L-NMMA on postprandial transient lower esophageal sphincter relaxations in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 2000;45:2069-75.

20) Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Review article: drugs interfering with visceral sensitivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders--the clinical evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:633-51.

21) Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel

- options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:s91-102.
- 22) Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: esophageal epithelial resistance. In: Castell DO, Richter JE, eds. *The Esophagus*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:421-33.
 - 23) Achem AC, Achem SR, Stark ME, DeVault KR. Failure of esophageal peristalsis in older patients: association with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2003;98:35-9.
 - 24) Rourk RM, Namiot Z, Sarosiek J, Yu Z, McCallum RW. Impairment of salivary epidermal growth factor secretory response to esophageal mechanical and chemical stimulation in patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:237-44.
 - 25) Shaker R. Gastroesophageal reflux disease: beyond mucosal injury. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S160-2.
 - 26) Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, et al. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:S112-7.
 - 27) Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, et al. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-oesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:891-5.
 - 28) Dickman R, Pastricha PJ, Winston J, Shenoy M, Hernandez D, Fass R. Patients with non-erosive reflux disease (NERD) demonstrate upregulation of TRPV1 receptors in the distal esophagus as compared to the other GERD groups. *Gastroenterology* 2006;4:M2002.
 - 29) Sarkar S, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG, Aziz Q. Perceptual wind-up in the human oesophagus is enhanced by central sensitisation. *Gut* 2006;55:920-5.
 - 30) Yang M, Li ZS, Xu XR, Fang DC, Zou DW, Xu GM, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:292-9.
 - 31) Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology* 2004;126:683-92.
 - 32) McColl KE, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut* 2010;59:430-1.
 - 33) Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman MJ, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Vol 1. Philadelphia: Saunders, pp599-622, 2002.
 - 34) Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:584-8.
 - 35) Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1191-6.
 - 36) Orr WC, Allen ML, Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. *Am J Gastroenterol* 1994;89:509-12.
 - 37) Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med* 2003;70:S4-19.
 - 38) Sweet MP, Herbella FA, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, et al. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006;244:491-7.
 - 39) Isomoto H, Nishi Y, Wang A, Takeshima F, Omagari K, Mizuta Y, et al. Mucosal concentrations of proinflammatory cytokines and chemokines at gastric cardia: implication of *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1063-8.
 - 40) Yoshida N, Uchiyama K, Kuroda M, Sakuma K, Kokura S, Ichikawa H, et al. Interleukin-8 expression in the esophageal mucosa of patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:816-22.
 - 41) Isomoto H, Inoue K, Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:410-1.
 - 42) Cheng L, Cao W, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Acid-induced release of platelet-activating factor by human esophageal mucosa induces inflammatory mediators in circular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:117-26.
 - 43) Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg* 1998;22:382-9.
 - 44) Wirtz S, Neurath MF. Mouse models of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:1073-83.
 - 45) Cheng L, Cao W, Fiocchi C, Behar J, Biancani P, Harnett KM. Platelet-activating factor and prostaglandin E2 impair esophageal ACh release in experimental esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:418-28.
 - 46) Lee JS, Oh TY, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, et al. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants. *Mutat Res* 2001;480-481:189-200.
 - 47) Oh TY, Lee JS, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. *Free Radic Biol Med* 2001;30:905-15.
 - 48) Sihvo EI, Salminen JT, Rantanen TK, Rämö OJ, Ahotupa M, Färkkilä M, et al. Oxidative stress has a role in malignant transformation in Barrett's oesophagus. *Int J Cancer* 2002;102:551-5.
 - 49) Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:571-81.
 - 50) Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4-16.
 - 51) Banki F, Flanagan P, Zehetner J, Armstrong A, Hagen JA, Joshi A, et al. Progressive mucosal injury in patients with gastroesophageal reflux disease and increasing peripheral blood eosinophil counts. *Arch Surg* 2010;145:363-6.
 - 52) De Hertogh G, Ectors N, Van Eyken P, Geboes K. Review article: the nature of oesophageal injury in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:S17-S26.
 - 53) Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207-16.
 - 54) Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, Missale G, Cengia G, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
 - 55) van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-8.
 - 56) Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel AM, Stolte M, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus* 2007;20:232-8.
 - 57) Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;4:785-802.
 - 58) Shaker R, Lang IM. Reflux mediated airway protective mechanisms against retrograde aspiration. *Am J Med* 1997;103:S64-73.
 - 59) 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 la-

- ryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:S1-78.
- 60) Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1000-10.
 - 61) Shaker R, Hogan WJ. Reflex-mediated enhancement of airway protective mechanisms. *Am J Med* 2000;108:S8-14.
 - 62) Aviv JE, Liu H, Parides M, Kaplan ST, Close LG. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1000-6.
 - 63) Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax* 2005;60:488-91.
 - 64) Rival R, Wong R, Mendelsohn M, Rosgen S, Goldberg M, Freeman J. Role of gastroesophageal reflux disease in patients with cervical symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:364-9.
 - 65) Bauman NM, Sandler AD, Schmidt C, Maher JW, Smith RJ. Reflex laryngospasm induced by stimulation of distal esophageal afferents. *Laryngoscope* 1994;104:209-14.
 - 66) Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:32-5.
 - 67) Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1114-6.
 - 68) Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
 - 69) Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004;114:2129-34.
 - 70) Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;184:S10-4.
 - 71) Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:177-82.
 - 72) Rees LE, Pazmany L, Gutowska-Owsiak D, Inman CF, Phillips A, Stokes CR, et al. The mucosal immune response to laryngopharyngeal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1187-93.
 - 73) Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* 2007;117:1036-9.
 - 74) Hu FZ, Donfack J, Ahmed A, Dopico R, Johnson S, Post JC, et al. Fine mapping a gene for pediatric gastroesophageal reflux on human chromosome 13q14. *Hum Genet* 2004;114:562-72.
 - 75) Eckley CA, Michelsohn N, Rizzo LV, Tadokoro CE, Costa HO. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:401-6.
 - 76) Eryuksel E, Dogan M, Golabi P, Sehitoglu MA, Celikel T. Treatment of laryngopharyngeal reflux improves asthma symptoms in asthmatics. *J Asthma* 2006;43:539-42.
 - 77) Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru T, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1453-7.