

REVIEW ARTICLE

위식도역류질환의 최근 동향

김지현, 김범진¹, 김상욱², 김성은³, 김연수⁴, 성혜영⁵, 오태훈⁶, 정인두⁷, 박무인³;
대한소화기기능성질환·운동학회 위식도역류질환 및 식도기능 연구회

연세대학교 의과대학, 중앙대학교 의과대학¹, 전북대학교 의과대학², 고신대학교 의과대학³, 한림대학교 의과대학⁴, 원광대학교 의과대학⁵,
인제대학교 의과대학⁶, 울산대학교 의과대학⁷ 내과학교실

Current Issues on Gastroesophageal Reflux Disease

Jie-Hyun Kim, Beom Jin Kim¹, Sang Wook Kim², Sung Eun Kim³, Yeon Soo Kim⁴, Hye Young Sung⁵, Tae-Hoon Oh⁶, In Du Jeong⁷
and Moo In Park³; The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility GERD and Esophageal Function Research Committee

Departments of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul¹,
Chonbuk National University Medical School, Jeonju², Kosin University College of Medicine, Busan³, Hallym University College of Medicine,
Chuncheon⁴, Wonkwang University College of Medicine, Iksan⁵, Inje University College of Medicine, Seoul⁶, University of Ulsan College
of Medicine, Ulsan⁷, Korea

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common problems in gastrointestinal disorders. With the increase in our understanding on the pathophysiology of GERD along with the development of proton pump inhibitors, the diagnostic and therapeutic approaches to GERD have changed dramatically over the past decade. However, GERD still poses a problem to many clinicians since the spectrum of the disease has evolved to encompass more challenging presentations such as refractory GERD and extraesophageal manifestations. This has led to significant confusion regarding the optimal approach to these patients. This article aims to discuss current issues on GERD. (*Korean J Gastroenterol* 2014;64:127-132)

Key Words: Gastroesophageal reflux; Pathophysiology; Diagnosis; Therapeutics

서 론

위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 임상에서 접할 수 있는 흔한 위장관질환 중 하나이다. 수년 동안 병태생리에 대한 이해와 함께 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 개발로 GERD의 진단과 치료에 많은 변화와 발전이 있어왔다. PPI는 현재까지 GERD 치료의 근간이며 가장 효과적인 약물치료로 GERD 치료 정복을 가능하게 하는 듯 보였지만, 불응성 GERD 및 식도 외 증상 등 여러 가지 해결해야 할 사안이 여전히 존재하고 있다. 따라서, 이번 논고에서는 GERD의 최근 이슈가 되고 있는 사항들을 중심으로 다루보고자 한다.

본 론

1. 병태생리(pathophysiology of GERD)

GERD는 복잡한 다인성(multifactorial) 질환으로서, 위식도역류 현상의 과도한 발생, 역류물에 대한 식도의 청소능 저하, 역류된 위액의 산성도 증가, 식도나 식도 상부점막의 역류물에 대한 증가된 민감도 등에 좌우된다. 따라서, 이와 관련된 병태생리학적 요소들이 GERD 발생에 있어 기본이 된다. 즉, 주변의 해부학적 변형없이 하부식도조임근(lower esophageal sphincter, LES)의 기능장애에 의한 발생기전으로서 제시되는 대표적 두 가지 기전인 낮은 LES압과 일시적 LES 이완(transient relaxation of LES, TLESR), 해부학적 변형

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박무인, 602-702, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea.

Tel: +82-51-990-5061, Fax: +82-51-990-3005, E-mail: mipark@kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

기전 중 대표적인 열공허니아(hiatal hernia), 식도배출장애, 복압증가, 내장 과민성, 점막 방어 인자 손상, 중추 감각(central sensitization), 정신적 요소 등은 대표적으로 알려진 GERD의 병태생리학적 기전이다. 최근 대두되는 기전 중 하나가 산주머니이다.

대부분 역류는 식후에 발생하고 이는 TLESR을 조장하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 음식이 위산을 중화시킬 것이라는 일반적 예측과는 반대로 식사 초기에도 위산 역류는 발생한다.¹ 이를 설명할 수 있는 기전이 산주머니이다.

Fletcher 등²은 위산이 음식물 위에 부유하며 이 위산이 LES가 이완될 때 식도로 역류하는 저장고 역할을 한다는 것을 최초로 보여주었다. 즉, 식후에 위식도접합부 약 2 cm 근처에 산도가 높은 구역이 있음을 발견하였으며, 이와 같은 산주머니가 존재하여 식후에 위의 산도보다 역류물의 산도가 더 낮은 이유를 설명할 수 있다고 하였다.² GERD 환자와 건강인을 비교하였을 때 GERD 환자들의 산주머니 범위가 더 넓고 산주머니의 근위부 경계가 위식도접합부에 더 가깝다고 보고되었다.³

또한, 산주머니와 GERD 발생 증가에는 열공허니아의 존재와 횡격막에 대한 산주머니의 상대적 위치가 중요하게 작용한다. 즉, 산주머니가 열공 입구로 확장되어 있거나 횡격막 위로 위치하게 되면 산주머니는 역류물의 주소스가 되어 산역류를 5배 이상 증가시키게 된다.^{1,3} 게다가 열공허니아의 크기가 큰 경우에는 열공양이 위산의 저장고 역할을 하게 되어 삼킴 또는 헉주기 하는 동안 식도로 재역류가 일어날 수 있게 한다. 이는 식후 LES 이완이나 열공허니아가 있는 환자들에서 LES압이 낮을 때 위산역류의 위험도가 증가하는 기전을 설명한다.

2. 진단 검사

1) 식도역류검사(reflux monitoring)

식도역류검사는 보행성식도산도 및 임피던스 산도검사가 대표적 검사법이다.

(1) **진단적 정확도:** 보행성식도산도 검사는 식도 pH 감소를 측정함으로써 식도 내 비정상적인 산 역류를 감지하고 증상과의 연관성을 동시에 볼 수 있으나, PPI를 사용하면서 역류검사를 시행하면 대부분 역류가 비산역류로 바뀌어 식도 내 비정상적인 산노출은 드물기 때문에 임피던스 산도검사를 시행해야 진단적 민감도를 올릴 수 있다. 임피던스 산도검사는 식도 내 물질의 이동에 따른 카테터 센서 간의 전기저항의 변화를 측정함으로써 이동 방향(역류 또는 연하), 물질의 성상(가스, 액체, 혼합) 및 pH까지 동시에 측정할 수 있다. 따라서 비산 역류(pH≥4.0)와 증상과의 연관성을 부가적으로 분석할 수 있으므로 진단적 민감도가 고전적인 산도검사보다 10-20% 더 높다.⁴

(2) **제한점:** 하지만, 이와 같은 역류검사는 모든 역류를 측

정하기 어렵고 역류 에피소드와 증상이 항상 일치하지 않으므로 진단적 한계가 있으며, 임피던스 산도검사 결과에서 측정된 역류의 횡수나 비산역류를 목표로 한 치료의 유용성에 대한 임상적 근거도 아직 부족한 실정이다. 따라서, 대한소화기 기능성질환 운동학회 임상진료 지침 가이드라인에서는 침습적인 역류검사의 임상적 유용성을 고려하여 선택적으로 시행할 것을 권고한다.⁵

(3) **적응증:** 역류 모니터링 검사가 도움이 되는 경우는 다음과 같다. ① 항역류 수술 전 식도염이 없는 전형적 증상을 가진 환자에서 비록 경험적 PPI 치료가 반응을 보이더라도 위약 효과로 인해 위양성 소견을 보일 수 있으므로 침습적 항역류 수술을 시행하기 전 병적인 역류의 존재를 객관적으로 증명하기 위해 권장한다. ② PPI 치료에 반응이 없는 불응성 GERD의 경우 지속적인 위산 역류, 증상과 연관성을 보이는 비산 역류, 역류와 관계없는 기능성 가슴쓰림의 감별진단을 위해 시행할 수 있다. ③ 심인성 원인이 배제된 비심인성 흉통의 경우 PPI 치료에 반응이 없을 때 감별 진단을 위해 우선적으로 시행해 볼 수 있다. ④ 만성 기침, 후두염, 천식 등 GERD와 연관성은 있으나 인과 관계가 불확실한 식도 외 증상의 경우 식도역류검사의 시행이 도움이 될 수 있다. 2013년 미국소화기병학회(American College of Gastroenterology, ACG) 가이드라인에서는 전형적 GERD 증상이 동반되지 않은 식도 외 증상 환자에서 PPI 경험적 치료 전에 역류검사를 먼저 시행할 것을 권장하고 있다.⁶ 하지만, 2007년 ACG 역류검사 가이드라인에서는 역류검사가 PPI 치료 반응도를 예측할 수 없으므로 먼저 경험적 약물치료 후 반응이 없는 경우에만 역류 연관성을 배제할 목적으로 식도역류검사를 시행할 것을 권장하고 있어 이는 아직까지 논란의 여지가 있다.⁷ ⑤ GERD 확진 후 산분비억제제 치료 효과를 평가하기 위해 시행해 볼 수 있는데, 이는 불응성 식도염이나 협착이 있는 경우 시행할 수 있다.

(4) **주의사항:** 식도역류검사 방법에는 산도검사와 임피던스 산도검사가 있고 산도검사에는 카테터 기반 검사와 무선 Bravo 산도검사가 있는데, 검사 시간이 길수록 진단적 민감도는 올라갈 수 있으나 침습적 검사임을 고려하여 일반적으로 카테터 기반 검사는 24시간, 무선 산도검사는 48시간 동안 시행하는 것이 권장된다.⁸ 검사 시행 중 식이(신과일이나 신음료수는 제외)나 활동을 제한해서는 안 된다.

역류검사 시행 전 PPI 지속 사용에 대해서 합의된 가이드라인은 없다. ACG 가이드라인에서는 전문가 의견에 근거하여 검사 전 GERD 기능성(임상양상, 열공허니아 여부, 경험적 PPI 치료에 대한 반응)을 고려하여 결정할 것을 권고하고 있다.⁶ 검사 전 GERD의 가능성이 낮고 약물 중단 후 시행한 역류검사에서 음성이면 GERD를 배제할 수 있다. 검사 전 가능성이

높은 경우에는 약물치료를 지속하면서 임피던스 산도검사를 시행함으로써 충분한 위산분비 역제가 이루어지는지 평가할 수 있어 약물치료 효과나 약물 순응도를 평가할 수 있다. 동시에 증상을 동반하는 비산역류를 감지하여 역류 연관성 분석을 시행할 수 있다.

2) 식도내압검사(esophageal manometry)

식도내압검사는 선형으로 배열된 카테터의 압력 센서를 통해 식도 및 LES 압력 세기를 측정하는 검사법으로 특히 고해상도 식도내압검사(high-resolution manometry, HRM)는 고식적 식도내압검사에 비해 전체 식도의 압력을 한번에 가시화할 수 있고 식도조임근도 쉽게 확인할 수 있어 더 많은 정보에 대한 용이한 해석을 가능하게 하였다.⁹ GERD에서 식도내압검사는 병태생리학적 운동 현상을 분석하고 연구함에 있어 효과적일 수 있다.¹⁰ 즉, LES 기저 압력과 열공허니아 및 식도 연동 운동 상태를 파악한 후 식도의 압력과 관련된 더 정제된 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, GERD 환자들에서 식후 TLESR 이완이 산 역류와 더욱 연관이 있다는 것과 TLESR이 일어나기 3분 내로 위 내(intragastric) 압력이 상승한다는 것을 HRM을 통해 입증하였다.¹¹ 식도 열공허니아의 진단도 내시경에 비해 HRM이 특이도 및 위양성률 측면에서 우월하였으며,¹² 또한 HRM에서 호기말 낮은 LES 압력이 PPI 치료에 반응하지 않는 불응성 GERD 환자들에서 더욱 빈번히 관찰되는 것도 HRM을 통해 알 수 있었다.^{13,14}

식도 운동저하(hypomotility)는 GERD의 병태생리 중 하나인데, HRM을 통해 GERD 빈도와 식도운동저하 정도의 분석이 용이하다. 즉, HRM은 식도 평활근을 두 분절로 나누어 평활근 수축을 더욱 상세하게 보여줄 수 있는데, 근위부 평활근은 대부분 부교감신경의 영향을 받고 원위부 평활근은 대부분 억제신경의 영향을 받는다. HRM에서 두 분절 사이의 이행대(transitional zone) 결손이 GERD를 포함한 식도 운동저하와 연관이 있는 것으로 확인되었고, 이행대의 결손과 비례하여 GERD 빈도와 식도 운동저하의 정도가 증가하였다.^{15,16}

3) 내시경 검사

위산 역류로 인한 식도 점막의 손상은 GERD의 필수 진단요건이 아니며, 가슴쓰림과 위산 역류와 같은 전형적인 증상과 PPI 사용 후 증상이 호전되는 반응만으로도 진단이 가능하다. 캐나다 합의 및 ACG, 아시아-태평양 지역 권고안의 내용을 종합해 보았을 때, 내시경은 다른 기질적인 질환을 배제하고, 위식도 역류에 의한 식도 점막의 손상 및 합병증을 직접적으로 관찰하기 위한 목적으로 권고된다.¹⁷⁻¹⁹

Los Angeles 분류(LA 분류)는 미란성 식도염에서 가장 많이 사용되고 있는 미란 등급으로 미란의 등급이 높을수록 식도 점막의 위산 노출 정도가 심하고, 이로 인한 합병증이 높은 것으로 알려져 있으나 미란의 정도와 증상 경중의 일치도는 낮

다. 생검은 바렛 식도나 이형성증(dysplasia)이 의심되는 경우에 시행한다. 미국의사회(American College of Physicians)의 임상 지침에서는 5년 이상 만성적 위식도 역류증상을 호소하는 50세 이상의 남자에서 바렛식도 선별을 위한 내시경을 권고하고 있다.²⁰ 이후 바렛식도에 대한 ACG의 내시경 권고 사항은 아래와 같다.⁶ 즉, 조직검사에서 이형성이 없는 바렛식도는 1년 이후 재검에서 이형성이 없는 것이 다시 확인되면 이후 3년마다 내시경 추적을 권고하며, 저도 이형성에서는 처음 진단 후 6개월에 내시경을 추적하고 이후 1년 간격으로 시행하도록 한다. 또한 고도의 이형성에서는 확실한 내시경 ablation이나 수술 치료 고려를 권고한다.⁶

3. 약물치료

GERD의 약물치료는 병태생리에 기반을 둔 위산 중화 약물, 항역류 장벽기능 강화 약제, 점막 저항과 회복 강화 약물, 감각능 조절 약물로 나누어 볼 수 있으며 최근 대두되는 병태생리 기전인 산주머니와 관련된 약물치료가 있다. GERD의 주치료제인 PPI에 반응이 없는 불응성 환자에서 여러 병태생리 기전에 근거한 약물들이 연구되고 있으나 아직은 이에 대한 연구결과가 제한적이며 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

1) 위산 중화 약물

가장 기본적인 치료 약제로 PPI가 대표적인 약물이다. 최근에 사용 가능한 이중 지연 방출식 PPI (dual delayed release PPI)인 dexlansoprazole은 한 연구에서 lansoprazole에 비해 미란성 식도염 치유에 우월하다고 보고되었으나 가슴쓰림 조절에 대해서는 차이를 보이지 않았다.²¹

PPI 교체 투여는 환자마다 감수성의 다양함을 근거로 실제 임상에서 빈번히 이루어지고 있으나 이를 뒷받침하는 연구는 제한적이다. 표준용량의 lansoprazole에 반응하지 않는 GERD 환자를 대상으로 실시한 이중 맹검 무작위 대조 연구에서 보면 두 배 용량의 lansoprazole을 투여하거나 esomeprazole로 교체하여 투약한 경우 약 20%에서 증상의 개선을 보였으나 용량을 증가한 군과 다른 PPI로 교체 투여한 군 간의 차이는 보이지 않았다.²²

2) 항역류 장벽기능 강화 약제

위산 중화제는 위산을 중화시키는 역할을 하지만 실제 역류를 방지하지는 못한다. 한 연구에서 보면 PPI를 투여한 뒤 산성 역류는 45%에서 3%로 감소한 반면 비산성 역류는 오히려 55%에서 97%로 증가되었으며, 가슴쓰림 증상은 산 중화에 반응이 있으나 역류증상은 산 중화에도 반응이 없음을 보고하였다.²³ 역류를 방지하기 위한 약물치료는 TLESR의 발생 기전이 삼킴에 의해 유도되지 않고 위팽창에 의한 혈관-미주 신경반사(vaso-vagal reflex)를 통해 일어나게 됨을 근거로 이

를 조절하기 위한 여러 신경전달 물질이 연구되었다.

GABA-B agonist인 baclofen은 경직 치료제로 사용되는 약제로 PPI 치료에 불응성 GERD 환자에서 baclofen 5-20 mg 1일 3회 복용이 시도되고 있으나, 구역, 졸림, 어지러움과 같은 부작용이 문제점으로 제기되며 장기 치료성적에 대한 자료가 아직 없는 실정이다.²⁴ 새로운 약제 중 하나가 metabotropic glutamate receptor-5 antagonists (mGluR5)로서 이는 말초에 분포되어 있는 mGluR5가 구심성 미주신경을 조절하여 TLESR을 조절함을 근거로 개발되었다. mGluR5 제제인 ADX10059는 치명적인 간독성으로 사용되지 못하고, 부작용을 줄인 AZD2066이 개발되었으나 아직 연구 중이다.²⁵

3) 점막 저항과 회복 강화 약물

식도의 연동운동을 증가시켜 청소능을 강화시키는 위장운동촉진제(prokinetics)와 상피세포의 회복 기전을 증가시키는 약물이 사용될 수 있다.

미국에서 유일한 위장운동촉진제인 metoclopramide는 LES압을 증가시키며 위배출능을 향상시키고 식도의 연동운동을 증가시켜 GERD 치료에 도움이 된다는 이론적 근거는 있으나 실제 연구결과에서는 식도의 산 노출 감소나 청소능 증가효과가 뚜렷하지 않고 증상 개선에 효과가 없었다. 다른 위장운동촉진제인 domperidone, itopride, mosapride들도 GERD 치료 효과에 있어 아직까지 일부 제한적 결과만 보고되고 있다.²⁶

PPI 치료에 불응성인 GERD 환자에서 식도상피세포 사이 간격이 증가되어 있다는 결과를 기반으로 식도상피세포의 회복을 강화시키는 점막 회복 강화 약물이 사용될 수 있다.²⁷ Rebamipide는 내재성 프로스타그란딘의 생산을 증가시켜 세포보호 항궤양 치료제로 사용되는 약물로서 경증의 미란성 식도염 환자들에서 GERD 재발이나 불응성 GERD 환자에서 의미 있는 증상 호전이 보고되기도 하였다.^{28,29}

4) 감각능 조절 약물

역류에 의한 증상 유발의 최종 단계는 식도 점막의 통각수용체 활성화와 구심성 신호 전달, 신호에 대한 대뇌피질의 지각 이상이다. 식도 통각조절 수용체 중 가장 중요하게 여겨지는 수용체가 transient receptor potential vanilloid receptor 1 (TRPV1)으로 TRPV1 길항제에 대한 연구들이 이루어지고 있다. 또한, 내장기관 과민성과 관련된 약제들로서 항우울 약제인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor), 침(acupuncture), 최면 치료(hypnotherapy)와 같은 시도들이 이루어지고 있다.³⁰⁻³²

5) 산주머니 조절 약물

위장운동촉진제와 alginates가 산주머니 조절에 도움이 될 수 있다. 위장운동촉진제는 산주머니를 원위부로 위치시킴으로써 식후 산역류 발생을 줄일 수 있다.^{33,34} Alginates는 천연 다당류 중합체로서 위산에 접촉 후 저밀도 겔 형태의 방어층

을 형성하며, 산주머니의 위치를 위 원위부로 하강시켜 위내 용물이 역류하는 것을 방지한다.

4. 수술 및 내시경 치료

1) 수술 치료

항역류 수술의 목표는 LES의 복원이며 최근에는 복강경을 이용한 최소침습수술로서 위저부주름술이 시행되고 있다. 항역류 수술 후 성공적인 효과를 위해서는 적응증에 맞는 환자 선정이 중요하다. 항역류 수술의 적응증은 첫째, 내과적 치료에 반응하지 않는 GERD의 합병증이 발생하는 경우로 예를 들어, 협착, 흡인 또는 폐렴의 재발 등이다. 둘째, 최대 용량의 약물치료 투여에도 증상이 지속되는 경우, 셋째로는 증상이 있는 식도주위허니아(paraesophageal hernia), 넷째는 PPI를 중단하기를 원하는 경우, 마지막으로 산역제 치료에 부작용으로 투여가 힘든 경우이다.³⁵ 적응증에 맞게 선택되어 기술적으로 잘 수술된 경우 증상 조절의 만족도는 90% 정도로 보고되고 있다.³⁵

최근 복강경을 이용하여 LES 기능을 확대시키는 기기 삽입이 개발되어 연구 중이다. 대표적인 두 가지는 magnetic bead를 LES에 위치시키는 Linx 시스템(Torax Medical Inc., Shoreview, MN, USA)과, EndoStim (EndoStim BV, Hague, Netherlands)과 같은 전기자극기(electrical stimulator)를 삽입하는 방법이다.³⁶

2) 내시경 치료

현재 내시경 치료로 가능한 방법은 EsophyX 장치(Endogastric Solutions, Redwood, WA, USA)와 Stretta 시스템(Mederi Therapeutics Inc., Greenwich, CT, USA)이다.³⁵ EsophyX 장치는 내시경을 통하여 경구로 절제없는 위저부 주름술(transoral incisionless fundoplication) 시행을 위해 고안된 것이며, Stretta 시스템은 고주파를 이용해서 LES 근육을 리모델링함으로써 LES의 항역류 장벽으로서의 기능을 재건하는 장치이다. 이와 같은 내시경 치료는 단기간 증상 호전에 대한 보고들은 있으나 아직 증상 호전의 장기 성적이 낮다는 문제점이 있다.³⁵

결 론

이번 논고에서는 GERD의 최근 이슈가 되는 사항들에 대해 다뤄보았으며, 이를 통하여 병태생리 중 산주머니(acid pocket)의 임상적 중요성, 불응성 GERD에서 최적의 진단 접근방법, 진단이 불분명한 환자들에게 근거있는 순차적 검사들, 비산성 역류의 임상적 중요성, GERD에서 내시경적, 수술적 접근 방법 및 떠오르는 약물치료에 대해 정답을 제시할 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441-451.
2. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-783.
3. Boeckstaens GE, Rohof WO. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:15-25.
4. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
5. Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, et al; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:195-218.
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328.
7. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-685.
8. Cool M, Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2317-2323.
9. Gyawali CP. High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(Suppl 1):2-4.
10. Mello M, Gyawali CP. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:69-87.
11. Frankhuisen R, Van Herwaarden MA, Scheffer RCh, Hebbard GS, Gooszen HG, Samsom M. Increased intragastric pressure gradients are involved in the occurrence of acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:545-550.
12. Khajanchee YS, Cassera MA, Swanström LL, Dunst CM. Diagnosis of Type-I hiatal hernia: a comparison of high-resolution manometry and endoscopy. *Dis Esophagus* 2013;26:1-6.
13. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011;25:2943-2949.
14. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, et al. Preoperative diagnostic work-up before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg* 2013;217:586-597.
15. Ghosh SK, Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Oesophageal peristaltic transition zone defects: real but few and far between. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1283-1290.
16. Kumar N, Porter RF, Chanin JM, Gyawali CP. Analysis of intersegmental trough and proximal latency of smooth muscle contraction using high-resolution esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:375-381.
17. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults: update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19:15-35.
18. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.e5.
19. Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:8-22.
20. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;157:808-816.
21. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation— results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:731-741.
22. Fass R, Murthy U, Hayden CW, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1595-1603.
23. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1956-1963.
24. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002;50:19-24.
25. Rohof WO, Lei A, Hirsch DP, et al. The effects of a novel metabotropic glutamate receptor 5 antagonist (AZD2066) on transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux episodes in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1231-1242.
26. Hershovici T, Fass R. Gastro-oesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitor therapy. *Drugs* 2011;71:2381-2389.
27. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-850.
28. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci* 2010;55:3393-3398.
29. Adachi K, Furuta K, Miwa H, et al. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1609-1617.
30. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1662-1667.
31. Dickman R, Schiff E, Holland A, et al. Clinical trial: acupuncture

- vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1333-1344.
32. Jones H, Cooper P, Miller V, Brooks N, Whorwell PJ. Treatment of non-cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut* 2006;55:1403-1408.
 33. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boeckstaens GE. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012;61:1670-1677.
 34. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1585-1591.
 35. Kim D, Velanovich V. Surgical treatment of GERD: where have we been and where are we going? *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:135-145.
 36. Rodríguez L, Rodríguez P, Gómez B, et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy* 2013;45:595-604.