

종 설(Review)

비미란성 역류 질환

강원대학교 의학전문대학원 내과학교실

김태석 · 박성철 · 이성준

Nonerosive Reflux Disease

Tae Suk Kim, Sung Chul Park, and Sung Joon Lee

Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea.

Nonerosive reflux disease (NERD) is a distinct presentation of gastroesophageal reflux disease (GERD). NERD is commonly defined as the presence of classical GERD symptoms in the absence of esophageal mucosal erosions/breaks on upper endoscopy. Within the spectrum of GERD, the pathophysiological and clinical characteristics distinguishing NERD and erosive esophagitis remain a matter for debate. Recent research on NERD has focused on understanding the pathophysiology and natural history. Given the increased incidence of NERD in Korea, we reviewed the concept of NERD and its relationship to GERD and functional gastrointestinal disorders. (Korean J Med 2015;88:27-34)

Keywords: Nonerosive reflux disease; Gastroesophageal reflux disease; Heartburn

서 론

위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위의 내용물이 식도로 역류하면서 발생하는 질환이다[1]. 서구에서는 20% 정도로 상당히 높은 유병률이 보고되는 질병으로[2], 우리나라에서는 유병률이 11.8-17.3%로 보고되나[3,4], 서구화된 생활 습관으로 인해 향후 현재보다 증가할 것으로 예측된다. 위식도 역류 질환에 대한 Motreal International Consensus [1]와 기능성 위장관 질환에 대한 로마 기준 III [5]의 도입으로 위식도 역류 질환 중 비미란성 역류 질환의 개념은 변화하게 되었으며, 그 정의도 계속해서 진보하고 있

다. 위식도 역류 질환의 높은 유병률 및 역류 질환과 과민성장증후군과의 강한 연관성은 비미란성 역류 질환의 영향에 기인한다. 최근까지 위식도 역류 질환이라 하면 미란성 식도염을 떠올리게 되는데, 그 이유는 점막 염증의 치유가 식도염 치료의 객관적인 지표로 느껴지기 때문이다. 비미란성 역류 질환은 점막 병변이 없음에도 불구하고 위식도 역류 질환과 유사한 삶의 질 감소가 관찰되므로, 단순히 가벼운 역류성 질환으로 치부할 수는 없다. 더구나 비미란성 역류 질환은 산억제를 통한 증상 조절이 미란성 식도염보다 어렵다. 본고에서는 비미란성 역류 질환의 개념과 위식도 역류 질환 및 기능성 위장관 질환의 관계에 대하여 살펴보고자 한다.

Correspondence to Sung Joon Lee, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 200-722, Korea

Tel: +82-33-258-2405, Fax: +82-33-258-2404, E-mail: joon617@kangwon.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

정의

위식도 역류 질환에 대한 정의는 1999년 Genval 워크숍 보고[6]에서 처음으로 범세계적으로 인식된 이후 2005년 Motreal International Consensus의 정의까지 크게 변화하지 않았다. 위식도 역류 질환은 통상적으로 상부위장관 내시경 소견에 따라 Barrett식도, 미란성 식도염 및 비미란성 역류 질환의 범주로 분류하지만, 위식도 역류 질환을 가진 대부분의 환자가 내시경에서 이상소견이 관찰되지 않는다. 비미란성 역류 질환은 내시경 음성 역류 질환이라는 용어로도 불리고 있으며, 내시경 검사에서 식도 점막의 손상 없이 역류와 관련된 불편한(troublesome) 증상이 있는 경우로 정의되고 있다. 위식도 역류 질환의 내시경 소견은 일반적으로 경계가 분명한 함몰이나 발적인 점막결손(mucosal break)을 기준으로 한 Los Angeles (LA) 분류법을 적용하여 구분하게 된다[7]. 비미란성 역류 질환에 대하여 정상 내시경 소견과 함께 미세변화형 식도염(minimal change esophagitis)의 개념이 등장하면서 진단에 혼란이 있는 것이 사실이다[8]. 일반적으로 하부 식도 점막의 미세변화 병변은 점막 결손으로 간주하지 않으므로, 증상이 있는 환자에서 미세변화 병변은 비미란성 식도염의 범주에 포함된다고 할 수 있다. 우리나라와 아시아의 경우 비미란성 역류 질환이 위식도 역류 질환의 절반 이상을 차지하며, 미란성 식도염도 경미한 점막 결손을 보이는 형태가 많다[9]. 특히 우리나라에서는 보험 급여 기준에 따른 치료 약제의 사용과 관련하여 그 논란이 가중된 측면이 있다. 일부 보고에서 미세변화가 위식도 역류 질환과 상관성이 있음을 시사하고 있지만[10], 미세변화형 식도염은 진단 시 미세변화에 대한 관찰자들 간의 일치도에 대한 논란이 크며, 국내에서 이루어진 연구에서도 42명의 환자를 대상으로 내시경 전문의 18명과 수련의사 22명의 판독 일치도 수준은

0.364로 매우 낮은 것으로 알려졌다[11].

비미란성 역류 질환은 24시간 보행성 식도산도 검사에서 역류에 대한 증상과의 연관성에 대한 평가를 통해 구별하여 진단할 수 있다(Table 1) [12]. 비미란성 역류 질환 환자에서 24시간 보행성 식도산도 및 임피던스 검사를 해 보면 많은 환자들은 연장된 산 노출 시간을 나타낸다. 반면, 일부 다른 환자들의 경우 산 노출 시간은 정상 범위 내이지만 산 역류와 증상이 일시적인 상관관계를 나타낸다. 후자의 환자들은 과거 로마 기준 II [13]에서 가슴쓰림증으로 분류되었지만 현재의 로마 기준 III [2]에서는 비미란성 역류 질환으로 분류하고 있다. 가슴쓰림 증상을 호소하는 환자가 정상 내시경 소견과 정상 산 노출 시간을 보이면서 증상과 산 노출 간에 연관성이 없을 경우에는 정의상 위식도 역류 질환이 아니며, 따라서 비미란성 역류 질환으로 고려될 수 없다. 그러므로 기능성 가슴쓰림증 환자는 증상이 위식도 역류에서 기인하지 않기 때문에 비미란성 역류 질환 분류에서 제외되었다. 로마 기준 III에서는 기능성 가슴쓰림증을 ‘위식도 역류 질환이 없는 복장뼈 뒤쪽의 불쾌감’으로 한정하며 그 정의를 명확히 했다[2].

역학

역류 증상을 갖고 있는 모든 사람이 의사의 진료를 받는 것이 아니므로 비미란성 역류 질환의 유병률을 확인하는 것은 쉽지 않다. 또한 역류 증상을 갖고 있는 환자의 1/3에서 절반까지는 내시경 검사상 특이적인 점막 결손이 발견되지 않는다[14-16]. 역류 증상은 일반적으로 흔하며 미국의 Olmsted county 지역사회연구 보고에 의하면 19.8%가 가슴쓰림 및 역류 증상을 일주일에 적어도 한 번 경험한다고 한다[17]. 위식도 역류 질환의 정확한 빈도를 확인하기는 어렵지만 관련된 두 연구에서 1,000 person-years당 5명으로 보고했다[18,19]. 일반인들을 대상으로 하여 역류 증상의 유병률을 분석한 중

Table 1. Differentiation of patients with reflux symptom [12]

	Erosive esophagitis	Barrett's esophagus	NERD			Functional heartburn
			Acid reflux related	Weakly acid related	Nonacid related	
Distal esophageal acid exposure	Increased	Increased	Increased	Not increased	Not increased	Not increased
Correlation of symptom	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Symptom relief from PPIs	Good	Good	Good	Moderate	Poor	Poor

NERD, nonerosive reflux disease; PPIs, proton pump inhibitors.

단적 연구에서는 위식도 역류 질환의 빈도가 과거 20년 동안 지속적으로 증가하고 있다고 보고했다[20]. 또한 스웨덴 지역공동체 안에서 비미란성과 미란성 역류 질환의 유병률을 함께 조사한 Kalixanda 연구에 따르면 역류 증상은 40%에서, 미란성 식도염은 15.5%에서 동반되었다. 또한 식도염 환자의 약 30%의 환자가 무증상이며 역류 증상을 가진 환자의 75%가 비미란성 역류 질환이었다[21]. 일본에서 시행한 유사한 연구도 위식도 역류 질환의 유병률이 17.9%로 이들 환자의 61%를 비미란성 식도염 환자로 보고하였다[22]. 2008년 우리나라에서 발표된 논문은 전국 40곳의 건강검진센터에서 내시경 검사를 시행 받은 25,536명을 대상으로 하였으며, 이 중 2,019명(8%)은 미란성 식도염이 진단되었고 비미란성 역류 질환의 유병률은 약 4% (996명)였다[23]. 비미란성 역류 질환의 비율이 상대적으로 낮게 조사된 이유는 역류 증상이 없는 미란성 식도염의 유병률이 높은 우리나라의 임상적 특징이 반영됐기 때문인 것으로 보인다[24]. 역류 증상에 근거하여 진단된 1,161명의 위식도 역류 질환 환자들 중에서 내시경상 미란성 식도염이 있는 비율은 14% (165/1,161)에 불과했다.

임상적 특징

동일한 집단 내에서 미란성과 비미란성 역류 질환의 임상적 특징을 비교한 연구는 흔치 않은데, 이는 아마도 기능성 가슴쓰림증이란 혼란 변수를 명확히 구별하기 힘들었기 때문일 것이다. 이전의 몇몇 보고에서 비미란성 역류 질환 환자는 미란성 식도염 환자보다 여성이 많고 마른 경향이 있으며, 식도열공탈장은 적게 동반되고 *Helicobacter pylori*의 유병률은 높다고 하였다[25,26]. 국내 보고에서는 비미란성 역류 질환의 위험인자로 여성, 40세 미만이거나 60세 이상의 나이, 체질량 지수 23 미만, 월 급여 1,000달러 미만, 공복혈당 126 mg/dL 이상, 흡연, 구부린 자세로 일하는 경우 등이 제시되었다[23].

병태생리

증상 및 점막 손상과는 별도로 위식도 역류 질환의 정의를 충족하기 위해서는 식도 안으로 위 내용물의 역류가 존재해야 한다. 바꿔 말하면, 식도 점막 안으로 위산과 접촉됨을 증명하거나 증상과 역류의 연관성에 의해 정의가 입증되어야 한다. 어떤 사람들은 ‘증상과 점막 손상을 동시에 경험’

하는데 어떤 사람들은 ‘증상 없는 점막 손상’ 혹은 ‘점막 손상 없는 증상’만을 경험하는지에 대한 이유는 명확하지 않다. 이에 대해 위 내용물의 식도 점막 근위부 접촉, 역류 구성 성분, 역류에 의한 손상에 대한 식도 점막 감수성 및 자극에 대한 식도 감각신경과 연관된 대뇌피질부의 인식 차이 등이 원인으로 작용하는 것으로 잠정적으로 설명될 수 있다.

위 내용물의 역류에 대한 식도 점막의 노출 양상

식도 운동 질환과 식도열공탈장 모두 미란성 식도염에서 비미란성 식도 질환보다 빈번히 관찰된다[27,28]. 이것은 미란성 식도염 환자에서 식도의 산 청소 능력이 감소되어 있다는 의미를 포함한다. 위산 분비량에 있어서는 비미란성 역류 질환이 미란성 식도염과 비교해 차이가 나지 않지만[29], 바렛식도와 비교하면 미란성 식도염에서 24시간 산 역류 빈도가 적으며, 누운 상태, 서 있는 상태를 비롯한 전체 기간 동안의 식도 산 노출도 적다[30]. 그러나 세 군 간의 산 노출 시간에 상당한 중복이 있다[31,32]. 총 산 노출 시간은 비미란성 역류 질환에 비해 미란성 식도염에서 더 많지만[33], 비미란성 역류 질환 환자는 산 노출이 식도 전체를 통해 균일한 분포를 보이므로 역류가 비례적으로 보다 근위부까지 확대되는 양상을 보인다[34]. 또한 비미란성 역류 질환의 증상 발현은 산 역류의 식도 근위부로의 이동에 기인한다고 보고되었다[35]. 임피던스 검사에 따르면 정상군보다 비미란성 역류 질환 환자에서 더 많은 근위부 역류를 나타내었다[36]. 더구나 산 역류의 근위부로의 진행은 산 억제에 반응하지 않는 증상을 가진 위식도 역류 질환 환자에서의 증상 자극과 연관성을 보였다[37].

역류 증상 발현의 인지

비미란성 역류 질환의 증상 발현 원인은 현미경적 미세염증, 내장 과민성 및 지속되는 식도 수축 등으로 추정하여 설명할 수 있다[38]. 산 노출은 식도 점막세포 간 연결을 손상시켜 세포 간 공간 확장(dilated intercellular space, DIS)을 유발하여 식도 투과성을 증가시키며, 그 결과 역류된 산이 점막 아래로 침투하여 화학민감성 수용기에 쉽게 도달한다[39]. DIS는 미란성 및 비미란성 역류 질환 모두에서 관찰되나 특이도가 부족하며 무증상군의 30%에서도 발견된다. DIS의 일부는 산을 억제시키는 치료로 퇴행하게 된다. 반면에 DIS는 담즙산과 스트레스에 의해 증폭될 수 있으며, 스트레스 단독으로도 식도 투과성을 증가시켜 산 노출에 영향을 받는

DIS를 유발하기도 한다. 이들 연구는 역류 증상 발현에 스트레스와 산 노출이 가지는 복잡한 연관성을 시사한다[40].

진단

미란성 역류 질환, 비미란성 역류 질환 및 기능성 가슴쓰림 증의 구별

비미란성 역류 질환의 진단을 위해서는 우선 역류로 인한 증상을 확인해야 한다. 역류 증상을 확인 후 상부위장관 내시경 검사를 통해 식도 손상을 확인한 경우에는 미란성 식도염으로 진단한다. 상부위장관 내시경 검사에서 이상소견을 발견하지 못한 경우는 앞서 언급한 대로 비미란성 역류 질환에 해당되므로, 이에 대한 진단을 위해서는 추가적인 검사가 필요하다. 비미란성 역류 질환은 증상-역류 연관성 평가를 동반한 24시간 보행성 식도산도 검사를 통해 감별이 가능하다. 내시경 광학 기술의 진보는 진단적 감수성을 향상시킬 수 있다. 진단을 위해서는 24시간 보행성 식도산도 검사, 식도내압 검사, 산 관류 검사, 식도 조영술, 임피던스 산도 검사, 무선 24시간 보행성 식도산도 검사 등이 사용될 수 있다.

상부위장관 내시경 검사

비미란성 역류 질환과 미란성 식도염 환자 사이에는 산 노출의 양상에 있어 상당한 정도의 중복이 존재한다. 따라서 비미란성 역류 질환에서도 산 노출에 의한 점막 변화가 너무 미미해 일반 내시경으로 발견할 수는 없지만, 점막 변화가 일어날 수 있다고 추정하는 것이 가능하다. Sharma 등[41]은 협대역 내시경(narrow band imaging, NBI)과 확대 내시경을 이용해 일반 내시경에서 보이지 않는 역류 질환의 소견을 찾을 수 있다는 가정 하에 연구를 한 결과, 식도 점막의 다양한 미세변화를 관찰해 역류 질환과의 연관성을 입증하였다. 역류 증상을 가진 53명의 환자와 정상 대조군이 일반 내시경과 NBI를 시행 받았으며, 정상 대조군에 비해 환자군은 유두 속 모세혈관고리(intrapapillary capillary loop)와 미세미란(microerosion)이 더 많이 관찰되었다. 최근 논문에서는 NBI를 통한 관찰 결과, 위식도 역류 질환 환자에서 정상군에 비해 미세미란, 유두 속 모세혈관고리 등이 유의한 빈도로 높게 관찰되었으나, 위식도 역류 질환의 아형들 간에는 유의한 차이가 없음을 보고했다[42]. 국내 연구에서는 미세변화형 식도염의 진단에서 관찰자 간 일치도의 차이를 개선

할 수 있는 방법으로 NBI를 이용한 내시경 검사를 제안하기도 했다[43]. 최근에 내시경 광학 기술의 발전으로 NBI 이외에도 자가형광 영상 내시경 autofluorescence image, I-scan, 공초점 현미경 내시경(confocal endomicroscopy) 등의 영상증강 내시경(image enhanced endoscopy)을 이용하게 되어 위식도 역류 질환의 진단에 있어 기존의 백색광 내시경의 한계를 극복하기 위한 새로운 시도가 기대된다. 그러나 NBI와 같은 영상증강 내시경을 이용한 연구들은 단일 국가에 국한된 연구들이 대부분이며, 진단 기준도 연구자들 간에 상이하므로 이를 통한 위식도 역류 질환의 진단에는 논의가 필요할 것으로 보인다.

24시간 보행성 식도산도 검사 및 임피던스 검사

24시간 보행성 식도산도 검사는 위식도 역류 질환이 임상적으로 강력히 의심되나, 상부위장관 내시경 검사에서 이상소견이 발견되지 않는 경우에 진단을 위해 널리 사용되는 검사이다. 그러나 비미란성 역류 질환에 대한 검사의 민감도는 25-50% 정도로 알려져 있고[44], 검사의 특성상 도관의 인후부두 자극으로 인해 일상 활동에 영향을 미치게 되어 위음성 결과가 나올 수 있다. American college of gastroenterology의 진료 지침에 의하면 비미란성 역류 질환의 진단을 위해 처음부터 24시간 보행성 식도산도 검사를 시행하는 것은 적절하지 않으며, 내시경 검사에서 정상이면서 내시경적 또는 외과적으로 항역류 수술을 시행하기 전에 비정상적 산 노출을 증명하거나 치료 목적의 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor) 사용에도 증상이 호전되지 않는 경우에 검사 시행을 권고하고 있다[45]. 24시간 보행성 식도산도 검사는 역류 질환의 진단에서 민감도가 떨어져서 논란이 되어 왔지만, 최근 임피던스 검사를 같이 시행하여 진단율을 높이고 있다. 기존의 24시간 보행성 식도산도 검사는 비산성(nona-cid) 물질의 역류를 측정하지 못한 한계가 있다[46]. 그러나 임피던스 검사는 산뿐만 아니라 기존의 24시간 보행성 식도산도 검사의 제한점이었던 약산성과 비산성 물질의 노출도 측정할 수 있어 증상과의 연관성에 대한 입증을 가능하게 했다. 따라서 이 검사를 통해 비미란성 역류 질환과 기능성 가슴쓰림증의 구분이 가능하게 되었다. 실제 임상에서는 내시경 소견이 정상인 역류 증상을 가진 환자들을 ‘산 역류 비미란성 역류 질환(증가된 산 역류)’, ‘약산 역류 비미란성 역류 질환(증상 연관을 보이는 약산 역류: 과민성 식도)’, ‘비산

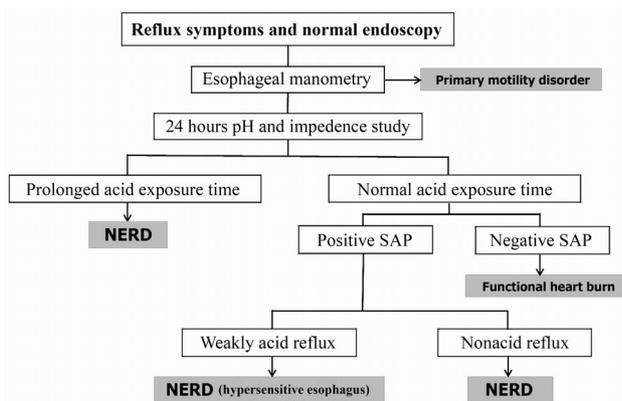


Figure 1. Diagnostic algorithm for patients with reflux symptoms and normal endoscopy (modified from Chen et al., 2013 [12]). NERD, nonerosive reflux disease; SAP, symptom association probability.

역류 비미란성 역류 질환(증상 연관성을 보이는 비산 역류), ‘기능성 가슴쓰림증(증상과 역류가 연관이 없음)’으로 분류하여 진료할 수도 있다(Fig. 1) [12]. Zerbib 등[47]은 역류 증상을 가진 환자에 대한 후향적 연구에서 양성자펌프억제제를 투여 받던 환자군에서 약산 또는 비산 역류와 증상의 연관성을 입증하였다. Bredenoord 등[48]은 양성자펌프억제제를 투여 받지 않은 역류 증상 환자에서 기존 24시간 보행성 식도산도 검사에 임피던스 산도 검사를 추가했다니 증상과 역류 발현의 연관성이 62.5%에서 71%로 증가했고, 산억제제로 치료 중이 아니더라도 약산 역류를 가진 비미란성 역류 질환 환자는 비교적 적은 것으로 보고했다. 이들 두 연구에서 보여주듯이 24시간 보행성 식도산도 검사와 임피던스 검사를 동시에 시행하면 기능성 가슴쓰림증으로 진단되는 경우를 줄임으로써 역류성 식도염의 진단율을 높일 수 있다. 또한 24시간 보행성 식도산도 검사 및 임피던스 검사는 양성자펌프억제제 치료에 반응하지 않은 환자에서 비산 역류와 약산 역류의 역할을 규명하는 데 유용하다.

자연사

위식도 역류 질환에 대한 전향적 연구가 드물고 진단 기준이나 치료가 표준화되지 않아서 정확한 자연사를 예측하기는 어렵다. 그러나 대체적으로 비미란성 역류 질환에서 미란성 식도염으로 진행하거나 앞에 언급한 두 질환에서 바렛 식도로 진행하는 것은 이례적인 것처럼 보인다. Progression of gastroesophageal reflux disease (ProGERD) 연구에서는 역류

증상을 가진 5,000명의 환자들을 내시경 검사 후에 2년 동안 전향적인 관찰을 했다[49]. Quigley [50]는 비미란성 역류 환자의 25%가 낮은 등급(lower grade)의 미란성 식도염(LA 등급 A, B)으로 진행했는데, 진행된 경우가 다소 많은 것은 초기에 기존 내시경으로 미란을 구분할 때 정확도가 떨어졌기 때문이라고 부분적으로 설명하고 있다. 치료 후에는 비미란성 역류 질환 및 낮은 등급의 식도염 환자의 단지 2.2%만이 보다 심한 식도염(LA 등급 C, D)으로, 또한 그들 중 1.9%만이 바렛식도로 진행하였다. 그러나 자연사를 논하기에는 2년간의 기간이 짧으므로 보다 장기간의 연구가 필요하다.

치료

위약대조군 연구에서 양성자펌프억제제를 통해 위산을 억제하면 미란성 식도염의 96%가 8주 안에 치유된다고 보고되었다. 또한 양성자펌프억제제는 이들 환자의 증상을 완화하는데 효과적이지만 치료 반응도는 점막 치유율보다 10-15% 정도 떨어진다[51]. 비미란성 역류 질환의 증상 조절은 미란성 식도염보다 어려워 치료 반응도는 더 낮은 것으로 보고된다(37% vs. 56%) [52]. 그러나 이들 연구에서 비미란성 역류 질환의 진단이 표준화되지 않았고, 모집 대상군에서 24시간 보행성 식도산도 검사를 통한 증상과 역류의 연관성 분석이 되지 않아 기능성 가슴쓰림증 환자를 배제할 수 없었다. 따라서 기능성 가슴쓰림증 환자를 제외한 비미란성 역류 질환 환자에서 치료에 대한 실제 반응이 더 낮을지는 명확하지 않다. 비미란성 역류 질환 환자들을 대상으로 단일 약제를 통한 치료에서는 하루 1회 omeprazole 20 mg, 10 mg 및 위약군으로 4주간 치료 경과 시 각각 46%, 31%, 13%의 환자들이 증상의 호전을 보였다. 치료 효과와 관련된 인자로는 하부 식도의 위산 노출 정도가 심한 경우를 들 수 있는데, 하부 식도의 위산 노출 정도가 심할 때 양성자펌프억제제 치료가 더욱 효과적으로 나타나 미란성 식도염과는 차이가 있다[53]. 약물치료의 방법 중 장기간 치료로 간헐적 요법(intermittent therapy)과 필요시 요법(on-demand therapy)도 효과적이라는 연구가 있으며[54], 이는 비미란성 역류 질환이 완만한 질병 경과를 취하기 때문이라고 짐작해 볼 수 있다[49,55]. 우리나라에서는 초기 치료를 위해 양성자펌프억제제 표준 용량을 최소 4주 이상 투여하도록 권장하고 있다[56]. 비미란성 역류 질환의 수술적 치료인 항역류 수술은 최근에는 복강경을 이용한 수술이 주로 이루어지고 있으며, 약제에 대한 치료

반응이 좋으면서 장기간의 약제 복용에 대한 방편으로 시행되는 경우 증상 개선이 우수하다는 보고가 있으나[57], 수술에 대한 위험성과 장기간 성적에 대해 국내에서의 임상 결과가 아직 부족하므로 환자 개인별 특성에 따른 접근이 필요하다.

결 론

우리나라에서 위식도 역류 질환의 유병률은 증가하는 추세이며, 이와 함께 비미란성 역류 질환의 유병률도 증가할 것으로 예상된다. 위식도 역류 질환의 정의는 오랜 기간 정립되어 왔고 전 세계적으로 합의되었지만, 비미란성 역류 질환의 정의는 보다 유동적인데 이는 기능성 위장 질환에 대한 로마 기준의 진보에 기인한다. 비미란성 역류 질환은 현재 기능성 가슴쓰림증을 제외하고 위식도 역류 질환의 경계안에 속해 있지만, 그 정의는 진단 기술의 발전에 따라 계속해서 변화할 것이다. 과거에는 비미란성 역류 질환은 시간이 경과하면서 미란성 식도염으로 발전할 수 있는 연속적인 질병 상태로 여겨졌으나, 최근에는 각각 서로 다른 병인을 가지는 것으로 알려지고 있다. 또한 치료 및 증상 면에서도 서로 다른 임상경과를 취하는 것으로 보인다. 이러한 이유로 미란성 식도염과 비미란성 역류 질환에 대해 구분하여 접근할 필요가 있다. 그리고 조기 위암에 대한 선별 검사로 상부 위장관 내시경에 대한 접근이 수월한 우리나라의 현실을 감안했을 때, 진단을 위한 점막 손상에 대한 통일된 기준이 필요할 것으로 보인다. 또한 고령 인구의 증가 등을 고려했을 때 비미란성 역류 질환의 자연사에 대한 장기간 대규모 코호트 연구가 필요하다. 특히 위식도 역류 질환 환자의 아형군에 대한 다양한 연구에서 기능성 가슴쓰림증은 확실하게 제외되어야 비미란성 역류 질환을 제대로 이해하게 될 것으로 생각한다.

중심 단어: 비미란성 역류 질환; 위식도 역류 질환; 가슴쓰림증

REFERENCES

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based

- consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920; quiz 1943.
2. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:3-8.
3. Yoo SS, Lee WH, Ha J, et al. The prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:306-312.
4. Hwang JK, Kim J, Hong SG, et al. A prospective multicenter study on the prevalence and symptoms of erosive reflux esophagitis in secondary and tertiary hospitals in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:283-291.
5. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: new standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:237-241.
6. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval workshop report. *Gut* 1998;44:S1-S16.
7. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
8. Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H, Sugaya H, Hiraishi H, Terano A. Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 Suppl 2:19-26.
9. Kaminski DL, Codd JE, Sigmund CJ. Evaluation of the use of the median arcuate ligament in fundoplication for reflux esophagitis. *Am J Surg* 1977;134:724-729.
10. Takubo K, Honma N, Aryal G, et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:159-163.
11. Lee JH, Lee JS, Rhee PL, et al. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:197-203.
12. Chen CL, Hsu PI. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:653989.
13. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II1-II5.
14. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-717.
15. Fujiwara Y, Higuchi K, Shiba M, et al. Differences in clinical characteristics between patients with endoscopy-negative reflux disease and erosive esophagitis in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005;100:754-758.
16. Okamoto K, Iwakiri R, Mori M, et al. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adult subjects. *Dig Dis and Sci* 2003;48:2237-2241.
17. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ

- 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
18. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:751-760.
 19. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a medicaid population. *Pharm Res* 2001;18:1367-1372.
 20. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:17-26.
 21. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275-285.
 22. Mishima I, Adachi K, Arima N, et al. Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1005-1009.
 23. Kim N, Lee SW, Cho SI, et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:173-185.
 24. Cho YK, Kim GH, Kim JH, et al. Diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:279-295.
 25. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD study group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-124.
 26. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis-a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-914.
 27. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3 Suppl):S2-S7.
 28. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2054-2059.
 29. Ho KY, Kang JY. Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1186-1191.
 30. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-545.
 31. Shapiro M, Green C, Faybush EM, Esquivel RF, Fass R. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:321-329.
 32. Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Pathophysiological characteristics of the various forms of gastro-oesophageal reflux disease: Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? *Dig Liver Dis* 2006;38:643-648.
 33. Emerenziani S, Cicala M, Zhang X, et al. Effect of oesophagitis on proximal extent of gastro-oesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:459-464.
 34. Dickman R, Bautista JM, Wong WM, et al. Comparison of esophageal acid exposure distribution along the esophagus among the different gastroesophageal reflux disease (GERD) groups. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2463-2469.
 35. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:253-258.
 36. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006;55:313-318.
 37. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008;57:156-160.
 38. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:383-392.
 39. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-1028.
 40. Farré R, De Vos R, Geboes K, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007;56:1191-1197.
 41. Sharma P, Wani S, Bansal A, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007;133:454-464.
 42. Lv J, Liu D, Ma SY, Zhang J. Investigation of relationships among gastroesophageal reflux disease subtypes using narrow band imaging magnifying endoscopy. *World J Gastroenterol* 2013;19:8391-8397.
 43. Lee YC, Lin JT, Chiu HM, et al. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2007;66:230-236.
 44. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-545.
 45. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328; quiz 329.
 46. 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.
47. 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.
 48. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 453-459.
 49. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-2462.
 50. Quigley EM. Getting categorical on GERD. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1130; author reply 1131.
 51. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:79-94.
 52. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
 53. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:974-979.
 54. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407.
 55. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-1909.
 56. Lee JH, Cho YK, Jeon SW, et al. Guidelines for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:57-66.
 57. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD003243.