

Optimal Regimen and Period for the Treatment of Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease

Yun Jae Lee, Min Kyu Kwak, Ji Hun Eom, Yong Bae Ji, Chang Myeon Song, and Kyung Tae

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

인후두 역류증의 약물요법에 적절한 약제 및 치료기간의 선택

이윤재 · 광민규 · 엄지훈 · 지용배 · 송창면 · 태 경

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Background and Objectives Various drugs can be used for treatment of laryngopharyngeal reflux disease (LPRD). However, the optimal medical treatment regimen is still controversial. This study was performed to determine the optimal medical treatment regimen and duration for LPRD.

Subjects and Method We studied 172 patients who were diagnosed as LPRD by reflux symptom index (RSI) or reflux finding scores (RFS). The study group was divided into 4 groups according to the medication regimen: proton pump inhibitor (PPI), PPI and prokinetics, PPI and H₂ blocker, and double dose PPI groups. All patients took medicines for 3 months or more. Clinical remission was defined as 70% improvement of initial RSI scores.

Results 36 (20.9%) patients were prescribed PPI only, 65 (37.8%) patients PPI with prokinetics, 51 (29.6%) patients PPI with H₂ blocker, 20 (11.6%) patients double dose PPI. Pretreatment with RSI and RFS did not differ among the four groups. RSI was improved after one month of medication in all of the groups. RSI and RFS tended to decrease during the treatment in all groups (p for trend <0.001). The mean clinical remission time was 2.3 months in patients receiving PPI alone, 2.6 months in PPI and prokinetics group, 2.5 months in the PPI and H₂ blocker group and 1.8 months in the double dose PPI group. About 70% of patients reached clinical remission within 3 months.

Conclusion PPI with or without prokinetics or H₂ blocker is effective treatment for LPRD, and the appropriate duration of medication seems to be about 3 months. Double dose PPI can be used for those whom normal dose PPI is ineffective.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(10):698-702

Key Words Laryngopharyngeal reflux · Proton pump inhibitor · Reflux finding score · Reflux symptom index.

Received April 16, 2014
Revised June 18, 2014
Accepted June 18, 2014
Address for correspondence
Kyung Tae, MD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Hanyang University
College of Medicine,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu,
Seoul 133-792, Korea
Tel +82-2-2290-8585
Fax +82-2-2293-3335
E-mail kytat@hanyang.ac.kr

서 론

인후두 역류증(laryngopharyngeal reflux, LPR)은 구역이나 구토 없이 위의 내용물이 인후두로 역류하는 현상으로 정의되며 인후두 역류질환(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)은 인후두 역류가 임상증상과 인후두의 형태학적인 변화 등의 합병증을 동반하는 경우를 말한다. 인후두 역류증

은 과도한 위산 분비로 인해 위산의 식도 역류가 발생하여 식도의 자극과 염증으로 하부식도 괄약근의 기능저하가 초래되거나 역류된 위산이 식도에 머무르는 시간이 길어짐으로써 발생할 수 있다.^{1,2)} 국내의 보고에 따르면 이비인후과 외래 신환 5명 중 1명이 인후두 역류질환을 의심할 수 있는 증상이나 신체 검사 소견을 보이며, 음성 관련 질환을 주소로 방문하는 신환의 절반 이상에서 인후두 역류질환을 의심할 수 있는 소

견이 관찰된다.³⁻⁵⁾ 이후두 역류질환의 진단은 환자의 이후두 역류에 의한 증상과 이후두내시경상 역류성 이후두염의 소견, 시험적 위산억제 약물치료에 대한 반응, 이중 탐침 24시간 산도측정검사 등의 소견을 종합하여 내려진다.⁶⁾ 치료방법으로 식생활 개선 등의 생활 습관의 변경과 함께 증상의 경중에 따라 제산제, H₂ 수용체 차단제, 위장관 운동 촉진제, 양자펌프 억제제 등이 선택된다. 하지만 아직까지 적절한 약제 선택이나 용량, 투여기간에 있어서 통일된 지침은 없는 실정이다. 이에 저자들은 이후두 역류질환 환자의 치료에서 적절한 약물과 치료기간에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2007년 3월부터 2011년 9월까지 이후두 역류 관련 증상을 주소로 본원 이비인후과를 방문한 환자 중 이후두 내시경 및 역류증상 설문조사를 시행하여 측정된 역류소견점수(reflux finding score, RFS), 역류증상점수(reflux symptom index, RSI)를 통해 이후두 역류질환으로 진단된 환자 172명을 대상으로 하였다. 과거력상 내원 한 달 이내 이후두 역류증 관련 약물 복용력이 없고, 내시경 검사를 포함한 이비인후과 영역의 신체 검사를 통해 비·부동염, 편도염, 폐질환, 경추질환 및 동반된 전신질환이 없는 경우로 대상 환자를 제한하였다. RFS는 이후두내시경 소견에서 Belafsky 등⁷⁾이 제안한 8개 항목(성문하 부종, 후두실 폐색, 후두발적, 성대부종, 미만성 후두 부종, 후교련 비후, 후두 육아종, 후두내 객담)에 따라 총점 0점에서 26점으로 평가하였으며, RSI는 Belafsky 등⁷⁾이 제안한 10가지 증상에 대하여 0~5점으로 평가하던 것을 평가의 용이성을 위해 0~3점으로 변형하여 총점 0에서 27점으로 평가하였고 RSI 합계 점수가 5점 이상 또는 하나의 항목이라도 매우 심한 증상을 호소하는 경우와 RFS 점수가 8점 이상인 성인을 이후두 역류증 환자로 진단하였다.⁴⁾

환자군은 투여 약제 종류에 따라 양자펌프 억제제 단독투여군(단독투여군), 양자펌프 억제제와 위장관 운동 촉진제 병합투여군(병합투여군A), 양자펌프 억제제와 H₂ 수용체 차단제 병합투여군(병합투여군B), 양자펌프 억제제 두 배 용량군(두 배 용량군) 등 4군으로 분류하였다. 단독투여군, 병합투여

군A, 병합투여군B의 환자는 치료자가 임의로 선택하였으며 두 배 용량군은 양자펌프 억제제 단독투여 또는 위장관 운동 촉진제나 H₂ 수용체 차단제를 병합하여 최소 3개월 이상 치료하였으나 증상의 호전이 미미하거나 없었던 환자를 대상으로 선정하였다. 양자펌프 억제제는 lansoprazole 30 mg/day 또는 esomeprazole 40 mg/day를 사용하였으며 H₂ 수용체 차단제는 ranitidine HCL 300 mg/day, 위장관 운동 촉진제는 mosapride 15 mg/day를 사용하였다. 매달 각 군의 RSI와 RFS의 점수변화로 이후두 역류증의 호전 여부를 판정하였고, 약제 투여 전과 비교하여 RSI가 70% 이상 호전된 경우를 임상적 관해의 기준으로 설정하였다. RSI와 RFS는 normality plot test를 통하여 정규성 검정을 하였고, 정규분포를 따르지 않는 경우는 비모수 검정을 시행하였다. 치료군별 비교는 Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) software(v18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 one-way analysis of variance(ANOVA), Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test, Friedman test, chi-square test 방법을 이용하였으며, *p*값 0.05 미만을 유의하다고 판정하였다.

결 과

전체 172명의 대상 환자는 남자 72명, 여자 100명, 평균 나이 53±11세였으며 단독투여군은 36명, 병합투여군A는 65명, 병합투여군B는 51명, 두 배 용량군은 20명이었다. 네 군 사이에 성비와 연령 분포는 통계적 차이가 없었다. 단독투여군, 병합투여군A, 병합투여군B, 두 배 용량군의 치료 전 RFS 평균 값은 각각 11.28, 10.72, 11.43, 10.20으로 유의한 차이가 없었고(*p*=0.35, one-way ANOVA) RSI 평균 값은 각각 6.25, 6.91, 6.00, 5.10으로 단독투여군, 병합투여군A, 병합투여군B 사이에는 유의한 차이가 없었으나 두 배 용량군은 다른 세 군과 비교하여 유의하게 낮았다(*p*<0.05, one-way ANOVA)(Table 1). 두 배 용량군의 양자펌프 억제제 두 배 용량 치료 이전의 평균 약물 치료기간은 5.4개월이었다. 치료 후 RSI 값은 모든 군에서 치료 1개월 후부터 치료 전보다 유의하게 감소하였고 이후 매월 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 2). 치료 후 RFS 값은 병합투여군A에서 치료 1개월부터 차이를 보였고 나머지

Table 1. Characteristics of the PPI, PPI and prokinetics, PPI and H₂ blocker, double dose PPI groups

	PPI (n=36)	PPI+prokinetics (n=65)	PPI+H ₂ blocker (n=51)	PPI double (n=20)	<i>p</i>
M:F	11:25	25:40	31:20	5:15	0.591*
Age	54.53±12.46	52.89±10.17	51.76±12.18	53.10±10.98	0.676†
Initial RSI	6.25±3.54	6.91±3.28	6.00±3.08	5.10±2.57	0.025†
Initial RFS	11.28±4.75	10.72±3.51	11.43±4.22	10.20±4.12	0.359†

*statistically significant (chi-square test), †statistically significant (one-way analysis of variance). PPI: proton pump inhibitor

Table 2. The change of reflux symptom index according to medical treatment

	Pretreatment		1 month		2 months		3 months		p^s for trend
	Mean \pm SD		Mean \pm SD	p^*	Mean \pm SD	p^+	Mean \pm SD	p^+	
PPI	6.25 \pm 3.54	—	3.08 \pm 2.42	<0.001	2.13 \pm 1.33	<0.001	1.92 \pm 1.73	0.021	<0.001
PPI+prokinetics	6.91 \pm 3.28	—	3.44 \pm 2.59	<0.001	2.36 \pm 2.24	<0.001	2.06 \pm 2.15	0.018	<0.001
PPI+H ₂ blocker	6.00 \pm 3.08	—	3.43 \pm 3.10	<0.001	2.26 \pm 1.08	0.002	1.96 \pm 1.45	0.002	<0.001
PPI double	5.10 \pm 2.57	—	4.15 \pm 1.50	0.035	3.21 \pm 1.32	0.029	2.24 \pm 1.21	0.027	<0.001

* p value of comparison between pretreatment and 1 month, p^+ value of comparison between 1 month and 2 months, p^s value of comparison between 2 months and 3 months (Wilcoxon matched-pairs signed-rank test), p^s statistically significant (Friedman test). PPI: proton pump inhibitor, SD: standard deviation

Table 3. The change of reflux finding score according to medical treatment

	Pretreatment		1 month		2 months		3 months		p^s for trend
	Mean \pm SD		Mean \pm SD	p^*	Mean \pm SD	p^+	Mean \pm SD	p^+	
PPI	11.28 \pm 4.75	—	11.08 \pm 1.48	0.119	9.69 \pm 1.28	<0.001	9.36 \pm 1.05	0.032	<0.001
PPI+prokinetics	10.72 \pm 3.51	—	10.17 \pm 2.36	0.002	9.28 \pm 2.15	<0.001	8.94 \pm 2.03	0.034	<0.001
PPI+H ₂ blocker	11.43 \pm 4.22	—	11.12 \pm 3.43	0.372	9.27 \pm 2.50	0.002	8.92 \pm 2.07	0.042	<0.001
PPI double	10.20 \pm 4.12	—	10.00 \pm 2.10	0.219	8.43 \pm 1.73	0.015	8.00 \pm 1.69	0.045	<0.001

* p value of comparison between pretreatment and 1 month, p^+ value of comparison between 1 month and 2 months, p^s value of comparison between 2 months and 3 months (Wilcoxon matched-pairs signed-rank test), p^s statistically significant (Friedman test). PPI: proton pump inhibitor, SD: standard deviation

Table 4. Frequency of clinical remission according to medical treatment

	1 month		2 months		3 months		4 months		5 months	
	n (%)	p^*	n (%)	p^*	n (%)	p^*	n (%)	p^*	n (%)	p^*
PPI	8 (22.2)		20 (55.6)		25 (69.4)		27 (75.0)		29 (80.6)	
PPI+prokinetics	11 (16.9)	0.134	32 (49.2)	0.874	44 (67.7)	0.257	52 (80.0)	0.122	53 (81.5)	0.161
PPI+H ₂ blocker	10 (19.6)		22 (43.1)		34 (66.7)		35 (68.6)		39 (76.5)	
PPI double	6 (30.0)		14 (70.0)		15 (75.0)		16 (80.0)		17 (85.0)	
Total	35 (20.3)		88 (51.2)		118 (68.6)		130 (75.6)		155 (90.1)	

* p value of comparison among PPI, PPI with prokinetics and PPI with H₂ blocker. Statistically significant (chi-square test). PPI: proton pump inhibitor

군에서는 2개월째부터 호전되었다(Table 3). 모든 그룹에서 RSI, RFS 값이 치료가 진행될수록 통계적으로 유의하게 호전 경향이 있었다.

임상적 관해에 도달한 비율은 단독투여군, 병합투여군A, 병합투여군B, 두 배 용량군에서 3개월째에 각각 69%, 68%, 67%, 75%였고 5개월까지 치료를 지속하였을 때 각각 80%, 81%, 76%, 85%였으며 각 군 사이에 임상적 관해에 도달한 비율을 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다(Table 4). 한편 각 군에서 임상적 관해에 도달하는 평균 기간은 각각 2.3개월, 2.6개월, 2.5개월, 1.8개월이었다.

고 찰

인후두 역류질환 환자는 생활습관의 개선, 식이교정에 대한 교육과 더불어 약물 치료를 함께 병행하여 치료할 수 있다. 과거에는 증상의 정도에 따라 다양한 약물과 치료가 단계별로 권장되기도 하였으나, 현재는 양자펌프 억제제가 약물치료의

근간을 이루고 있다.⁸⁾

양자펌프 억제제의 작용기전에서 위벽세포내의 위산분비를 완전히 차단하여 전체 위산분비를 감소시키므로 다른 약제에 비하여 근본적인 치료 효과를 얻을 수 있다. 비록 양자펌프 억제제의 효용성에 대해서 다양한 이견이 존재하나,⁹⁾ 많은 연구에서 양자펌프 억제제 치료로 역류증상의 호전을 보여 최근 인후두 역류질환의 초치료로 널리 사용되고 있는 추세이다. 그 밖에도 H₂ 수용체 차단제나 위장관 운동촉진제, 위점막보호제 등을 보조적으로 사용하기도 하며 이에 대한 많은 임상연구가 진행되었다.¹⁰⁻¹²⁾

위장관 운동촉진제 단독 요법이 H₂ 차단제 단독 요법보다 인후두 역류질환의 증상완화에 보다 높은 효과가 있다는 보고도 있지만,¹⁰⁾ 최근 많은 보고에서 위장관 운동촉진제 단독 요법이 인후두 역류질환 환자의 증상개선에 유의한 효과를 나타내지 못하고 양자펌프 억제제와 병합치료한 경우에도 증상의 경감 및 유지에 양자펌프 억제제 단독 요법과 차이를 보이지 않는다고 보고되고 있다.^{11,12)}

H₂ 수용체 차단제는 위벽세포에 있는 H₂ 수용체에 히스타민이 결합하여 위산의 분비를 촉진시키는 경로를 차단하여 위산 분비를 억제한다. 이 약제는 초기에는 인후두 역류질환의 치료에 있어서 효과가 입증되어 1차 선택 약제로 사용되어 왔지만 2005년에 시행된 대규모 전향적 코호트 연구에서 양자펌프 억제제 단독치료와 H₂ 수용체 차단제와 양자펌프 억제제 병합치료군 간에 증상 개선에 유의한 차이가 없음이 보고되어 그 역할이 많이 줄어들고 있다.¹³⁾ 하지만 양자펌프 억제제로 치료받는 환자에서 수면 중 위산 과다 분비로 인한 기상 후 증상을 줄이는 데 효과가 있다는 보고도 있어 양자펌프 억제제와 함께 H₂ 수용체 차단제를 야간에 복용하는 것이 인후두 역류질환의 증상 개선에 도움을 줄 수 있다고 보고되었다.¹⁴⁾

아직 표준화되지 못한 인후두 역류질환의 약물치료를 정립하고자 Ford⁶⁾는 2005년 인후두 역류질환의 접근과 치료 알고리즘을 제안하였고, 국내에서는 2011년 대한이비인후과학회에서 인후두 역류질환 표준진료지침서를 발표하였으나, 여전히 임상에서는 의사의 경험적 치료에 의존하고 있는 실정이다.

본 연구에서는 적절한 치료법을 알아보기 위해 양자펌프 억제제 단독 투여뿐만 아니라 양자펌프 억제제와 H₂ 수용체 차단제 및 위장관 운동개선제의 병합투여, 양자펌프 억제제의 두 배 용량 투여 군으로 나누어 RFS와 RSI로 치료 효과를 알아보려고 하였다. 후두내시경을 통한 RFS는 인후두 역류질환 환자에서뿐만 아니라 일반적인 후두의 염증성 질환에서도 수치가 높게 나타날 수 있고 증상의 호전여부를 잘 반영하지 못하는 동시에 검사자 간의 신뢰도가 높지 않은 것으로 알려진 반면,¹⁵⁾ Belafsky 등¹⁶⁾에 의하여 개발된 RSI는 환자 본인에 의한 설문 조사로 주관적인 방법임에도 불구하고 약물치료에 의한 증상 호전 정도를 비교적 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.^{17,18)}

인후두 역류질환의 증상이 뚜렷한 경우, 초치료로서 양자펌프 억제제의 4주간 단기투여로 만족할 만한 증상개선의 효과가 있음이 보고되기도 했지만¹⁹⁾ 일반적으로 인후두 역류질환에서는 위식도 역류질환보다 더 적극적이고 장기간의 치료를 필요로 한다는 연구 결과들이 많다.²⁰⁾ 본 연구에서 양자펌프 억제제 단독치료와 양자펌프 억제제와 H₂ 수용체 차단제 및 위장관 운동 촉진제의 병합치료를 비교하였을 때, 모든 치료 군에서 치료 첫 1개월 후부터 RSI의 의미 있는 호전이 있었으나 각 군에서 RSI 수치 감소 추세는 유의한 차이를 보이지 않았다. 저자 및 다른 연구자의 이전 연구에서 치료 전 대비 RSI가 50% 이상 호전된 경우를 치료 성공의 유효기준으로 삼았던 것을 참고하였으며, 본 연구에서는 그 기준을 강화하고자 치료 전과 비교하여 RSI의 70% 이상 호전을 임상적 관해의 기준으로 삼았으며,^{17,18)} 임상적 관해에 도달하는 평균

기간은 1.8개월부터 2.6개월까지로 증상 호전을 위해 장기간의 치료가 필요함을 알 수 있었다. RFS는 양자펌프 억제제와 위장관 운동촉진제 병합투여군을 제외한 모든 군에서 치료 2개월 후부터 유의한 호전을 보였다. 이 결과로 인후두 역류질환의 신체 검사 소견이 호전되는 데는 증상개선보다 더 오랜 치료 기간이 필요하다고 생각할 수 있으며 이는 충분한 정도의 후두내시경 소견의 개선을 위해서는 장기간의 지속적인 투약기간이 필요하다는 기존의 연구와 부합하는 결과였다.^{15,16)}

본 연구에서 치료 전 RSI가 양자펌프 억제제 두 배 용량 투여 군에서만 유의하게 낮은 값을 보였는데 이는 두 배 용량 투여 전 이미 양성펌프 억제제를 투여한 과거력으로 인후두역류의 증상이 어느 정도 호전된 때문인 것으로 생각되며, 두 배 용량 이전에 일반용량의 양자펌프 억제제로 치료 시작하기 전의 RSI 평균 값은 5.78 ± 1.69 로 다른 군과 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.68$, one-way ANOVA). 이전의 연구에서 치료에 반응을 보이지 않은 경우에 용량을 두 배로 증량하거나 치료기간을 연장하여 증상의 호전을 얻을 수 있다고 알려진 바와 같이 본 연구에서도 양자펌프 억제제 용량을 두 배로 증량한 뒤 증상의 호전을 확인할 수 있었다.¹³⁾

본 연구에서 모든 군에서 평균 치료 3개월 이내에 70% 가까이 임상적 관해에 도달한 것으로 나타났고 치료를 계속 하였을 때 치료 5개월째에는 80% 가량의 임상적 관해율을 보였다.

결론적으로 인후두 역류질환의 치료에서 양자펌프 억제제 단독투여, 위장관 운동촉진제나 H₂ 수용체 차단제의 병합투여 모두 효과적 이었으며 치료 효과에 유의한 차이는 없었으며, 대부분의 환자에서 증상이 약물 치료 3개월 정도에 호전되어 최소 3개월 정도의 지속적 치료가 필요한 것으로 사료된다. 기존의 양자펌프 억제제 치료에 반응이 없는 경우 양자펌프 억제제 용량을 두 배로 증량하거나 치료기간을 늘리는 것이 효과적이라 생각한다.

REFERENCES

- Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. Pathophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(1):17-24.
- Shin KS, Tae K, Jeong JH, Jeong SW, Kim KR, Park CW, et al. The role of psychological distress in laryngopharyngeal reflux patients: a prospective questionnaire study. *Clin Otolaryngol* 2010;35(1):25-30.
- Choi HS. Laryngopharyngeal reflux disease. The 2ND digestive disease research lecture. Korea University Digestive research institute; 1999.
- Oh JH, Ji YB, Song CM, Jung JH, Jin BJ, Tae K. Correlation between ambulatory 24 hour dual probe pH monitoring and reflux finding score, reflux symptom index in the laryngopharyngeal reflux. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(11):706-10.
- Tae K, Lee YS, Kim SY, Jung JH, Lee SH, Park YW, et al. The diagnosis of laryngopharyngeal reflux: the role of esophageal mucosal biopsy. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;49(1):79-84.

- 6) Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005;294(12):1534-40.
- 7) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001;111(8):1313-7.
- 8) Berardi RR. A critical evaluation of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Manag Care* 2000;6(9 Suppl):S491-505.
- 9) Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. *Cleve Clin J Med* 2010;77(5):327-34.
- 10) Choi HS, Ko JW, Kim KM, Kim KH, Kim MS, Kim YM, et al. Efficacy profile of cisapride in laryngopharyngeal reflux (LPR)-related symptoms (open multicenter case study & open multicenter case study between cisapride & ranitidine). *J Korean Logo Phon* 1998; 9(2):115-27.
- 11) Hsu YC, Yang TH, Hsu WL, Wu HT, Cheng YC, Chiang MF, et al. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(2):171-9.
- 12) Tutuian R, Mainie I, Allan R, Hargreaves K, Agrawal A, Freeman J, et al. Effects of a 5-HT(4) receptor agonist on oesophageal function and gastro-oesophageal reflux: studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(1):155-62.
- 13) Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005;115(7):1230-8.
- 14) Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122(3):625-32.
- 15) Castell DO. Future medical therapy of reflux esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1986;8 Suppl 1:81-5.
- 16) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001;111(6):979-81.
- 17) Ahn CM, Kim MR, Chung DH. The comparative study on the efficacy of ranitidine and rabeprazole in reflux laryngitis. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2003;46(6):513-9.
- 18) Tae K, Lee YS, Jeong JH, Park IB, Lee SH, Kim KR. The changes of reflux symptoms and laryngoscopic findings in treatment of patients with laryngopharyngeal reflux. *J Korean Logo Phon* 2005;16(1):15-8.
- 19) Chung MK, Min JY, Oh JW, Jeong HS, Baek CH, 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-Head Neck Surg* 2005;48(6):796-800.
- 20) Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Cornerstone* 2003;5(4):32-8; discussion 39-40.