

胃食道逆流疾病之處置現況

廖思嘉¹ 葉宏仁^{1,2} 柯忠旺¹ 連漢仲¹ 張繼森^{1,3}

¹ 台中榮民總醫院 胃腸科

² 國立陽明大學醫學院

³ 中山醫學大學

摘要

在世界許多國家，胃食道逆流疾病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 的發生率逐年上升，台灣也是如此，幽門桿菌感染的減少以及代謝症候群的增加是目前認為重要的原因。胃食道逆流疾病診斷上以症狀包括心口灼熱及胃酸逆流為主，胃鏡及 24 小時食道酸鹼值檢測可作為輔助診斷的工具。隨著逆流性食道炎的增加，針對胃食道逆流疾病的治療也獲得重視，目前仍舊是以氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor, PPI) 為主要治療的藥物，至於服用多少劑量及治療期間須要多久必須視病況作調整。長期服用是否會有副作用，也值得重視。此外，長期發生胃食道逆流疾病是否導致巴雷氏食道 (Barrett's esophagus) 及食道腺癌的發生率因此隨之增加，是未來值得注意的重要課題。

關鍵詞：胃食道逆流疾病 (Gastroesophageal reflux disease)
逆流性食道炎 (Reflux esophagitis)
巴雷氏食道 (Barrett's esophagus)

前言

近年來世界各國的臨床研究，均指出胃食道逆流疾病的發生率逐年增加，甚至超越消化性潰瘍，成為消化道系統中最常見的疾病。以往認為胃酸逆流才會診斷認為是胃食道逆流疾病，近來發現喉嚨發炎、氣喘、慢性咳嗽也有相關。長期逆流性食道炎的影響之下，導致食道炎症病變 (如糜爛、潰瘍、出血、纖維化甚至食道狹窄)，甚至產生惡性傾向的巴雷氏食道以及食道腺癌的病變。因此，臨床醫師除了對胃食道逆流疾病及早診斷並且與以適當的治療，

是控制食道炎不可或缺的，甚至找出危險因子提早做預防，更是目前認為的重要課題。

定義

所謂的胃食道逆流疾病的定義，依據蒙特婁定義 (Montreal definition)，是指胃中的內容物逆流至食道而導致不適的症狀或併發症的一種情形¹。逆流性食道炎 (reflux esophagitis, RE) 則是指食道黏膜組織發炎或破損，依據洛杉磯分類將食道發炎的嚴重度分成 A 到 D 四個等級² (Figure 1)。胃食道逆流疾病不一定伴隨有逆流性食道炎，對於內視鏡底下無食道炎的胃食道

逆流疾病，我們稱為非糜爛性逆流疾病 (Nonerosive reflux disease, NERD)。胃食道逆流疾病定義當中特別強調因逆流的症狀導致生理上不適的情形，診斷上主要依據其相關症狀來判斷，至於胃鏡底下發現逆流性食道炎則可作為輔助診斷的工具。針對非糜爛性逆流疾病加上對氫離子幫浦阻斷劑治療反應不佳的病患，24 小時

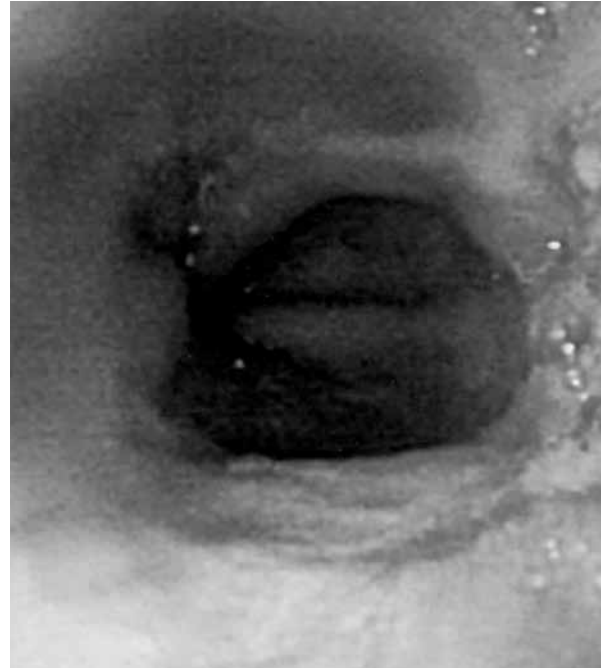
食道酸鹼值檢測則可做為確認食道逆流的檢測工具。

發生率

胃食道逆流疾病在世界各地有不同的發生率。逆流性食道炎的發生率在亞洲國家與西方國家相比仍然偏低，然而在過去二十年間其



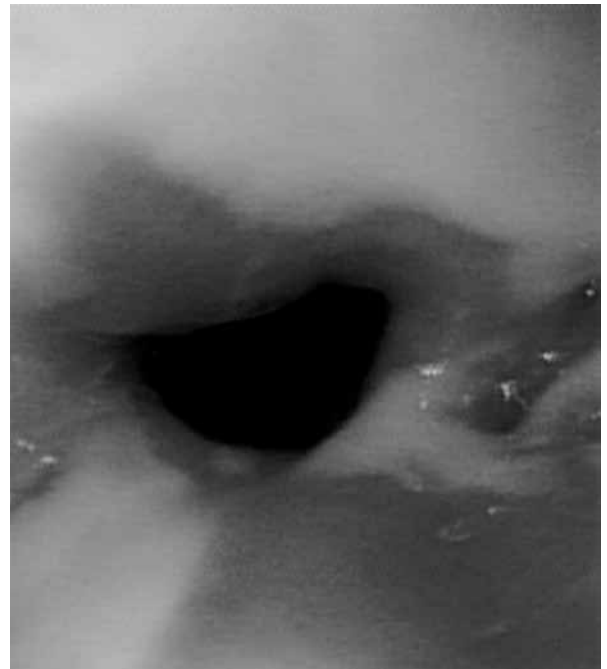
Grade A



Grade C



Grade B



Grade D

Figure 1. 逆流性食道炎依據洛杉磯分類分成 A 到 D。

發生率在大部份亞洲各國均呈現逐年上升的趨勢³。台灣的情形也是如此，根據不同年份所作的研究有不同的發生率，過去只有 2-5% 的盛行率，到近幾年研究發現增加至 12%，在某些醫學中心針對體檢民眾調查盛行率甚至高達 20% 以上，研究發現年齡、男性、肥胖及食道裂孔疝是重要的危險因子⁴⁻⁹ (Table 1)。根據台灣近幾年的上消化道內視鏡檢查結果分析，發現逆流性食道炎的比例增加，增加的部分主要是輕度的食道炎 (洛杉磯分類 A 及 B)。至於食道炎增加的確切原因目前仍不清楚，目前認為年紀大、男性、種族、家族史、高社經地位、身體質量指數提高及抽菸是危險因子。另外有研究發現認為與短暫的下食道括約肌一過性鬆弛 (transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR) 也與身體質量指數 (body mass index, BMI) 及腰圍大小有關¹⁰⁻¹²，也可說明肥胖與胃食道逆流疾病相關的原因。

症狀

胃食道逆流疾病的症狀可以區分成典型及非典型症狀，典型的症狀包括心口灼熱 (heartburn) 及胃酸逆流 (acid regurgitation)，非典型症狀包括吞嚥困難、胸痛、睡眠障礙、喉炎、呼吸道症狀如氣喘等。在美國，約有 40% 的成年人會有心口灼熱的情形及有 20% 的人每週至少發生一次胃灼熱或胃酸逆流¹³；在亞洲各國則相對較低，大概只有 5% 左右，其發生頻率仍有逐年增加的趨勢。然而亞洲人對於心口灼熱的定義有不同的看法，也有可能因此低估發生的

頻率。

胃食道逆流疾病的症狀可區分成食道症狀及食道外症狀，食道外症狀如喉頭炎及咳嗽 (figure 2)。診斷上依據症狀表現，當病患同時有心口灼熱及胃酸逆流的情形時，則有超過 90% 的診斷率¹⁴。另外，在台灣，除了典型症狀外，食道外症狀如氣喘及睡眠障礙也並不少見¹⁵⁻¹⁸。但是，症狀的嚴重度是無法用來預測逆流性食道炎的狀況¹⁹。

另一方面，值得注意的是，逆流性食道炎在老年人的症狀表現，典型症狀如心口灼熱及胃酸逆流較為少見，反而是以非典型症狀的表現為主，如食慾不振、體重下降、貧血及吞嚥困難等，這是在臨床判斷上值得注意的²⁰。

與巴雷氏食道之關係

在長期胃食道逆流的刺激下，會使得食道表皮細胞反覆受到胃酸侵蝕而發炎，而使正常食道的鱗狀上皮細胞變形為柱狀上皮細胞，變成所謂的巴雷氏食道，這是屬於病理上的診斷，在內視鏡下巴雷氏食道會呈現舌狀的柱狀上皮延伸，但若是只有內視鏡底下懷疑尚未有病理確認，則稱作為內視鏡疑似食道化生 (endoscopically suspected esophageal metaplasia, ESEM)。目前使用 Prague C&M criteria 來評估巴雷氏食道 (Figure 3)²¹，主要是評估內視鏡底下疑似食道化生的周長 (C) 及延伸長度 (M) 與胃食道交口之距離，來說明巴雷氏食道的情形。

目前依據一些回溯性及大規模族群的研究

Table 1. 台灣逆流性食道炎的盛行率

作者	年份	病人數	發生率	危險因子
Yeh C, et al.	1997	464	14.5%	男性、年齡 (50-60 y/o)
Chang CS, et al.	1997*	2044	5%	男性、高 BMI
Lin BR#, et al.	2002*	521	24.6%	男性、高 BMI、食道裂孔疝
Lee YC, et al.	2006*	4600	18.4%	男性、高 BMI
Lien HC, et al.	2009*	3946	12.6%	高 BMI、年齡 (> 40 y/o)
Chua CS, et al.	2009*	4206	10.5%	高三酸甘油酯、腹圍
Wang FW, et al.	2010*	572	12.2%	男性、高 BMI

* physical check-up subjects, #38.3% no symptom.

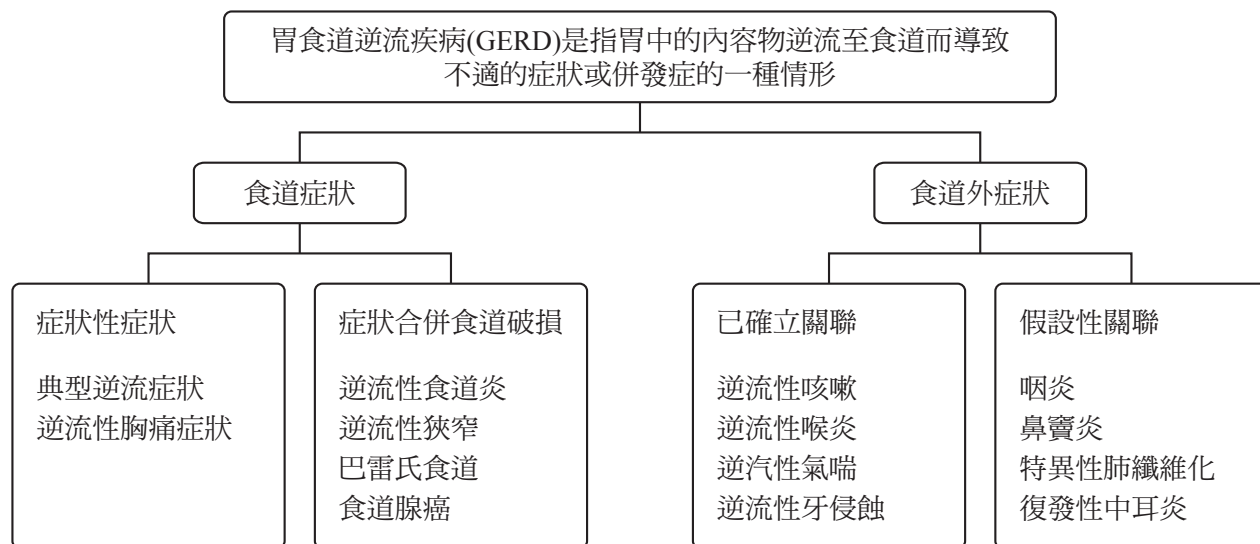


Figure 2. 蒙特婁定義胃食道逆流疾病。

報告認為巴雷氏食道是屬於癌前病變，將導致未來演變為食道腺癌的機率增加，但相關的前瞻性研究仍然缺乏。在過去三十至四十年間歐美各國隨著胃食道逆流疾病的增加，食道腺癌的發生率也隨著大大增加 300 到 500%；但是根

據台灣及亞洲各國的報告，發現雖然目前巴雷氏食道的發生率逐漸增加中，在有胃食道逆流疾病的病患約有 1-3% 的發生率，其中食道裂孔疝、長期胃食道逆流、代謝症候群及年紀是危險因子^{10,22-24}，但是與歐美各國相比比例仍然偏低^{10,25-28}。在亞洲食道腺癌的發生率的變化各國並不一致，在台灣近 20 年仍舊是以鱗狀細胞癌增加較為明顯，而食道腺癌發生率仍然偏低且發生率並未明顯改變²⁹。目前巴雷氏食道與食道腺癌間的關係，仍需更多相關研究來佐證，因此針對有巴雷氏食道的病患建議應定期追蹤內視鏡檢查。

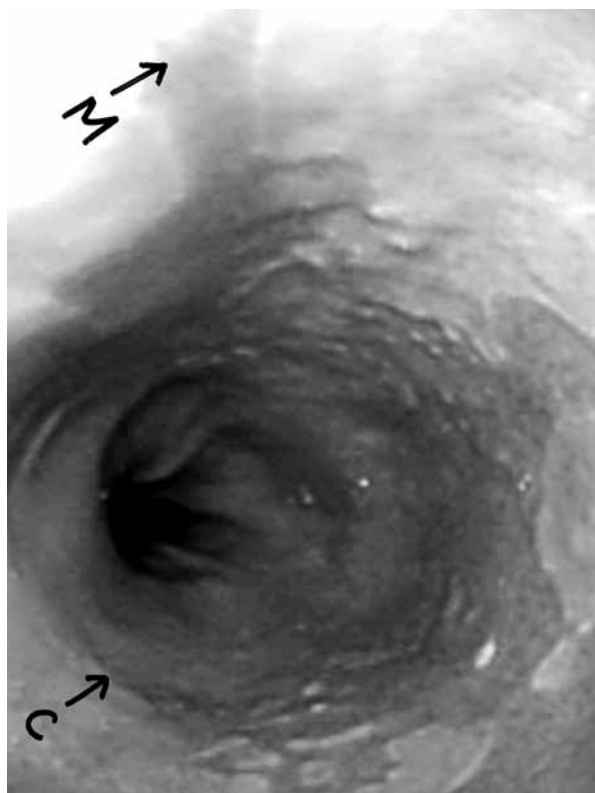


Figure 3. 巴雷氏食道使用 Prague C&M criteria 來評估，內視鏡底下疑似食道化生的周長 (C) 及延伸長度 (M) 與胃食道交口之距離。

進程

根據國外的 ProGERD 的研究，發現胃食道逆流疾病的臨床進展在不同發炎程度等級之間並非單純只是分類上的疾病，而是會隨著時間各等級之間是會相互轉變的，研究發現在兩年的追蹤當中，有 5.8% 的機會會由輕度逆流性食道炎 (洛杉磯分類 A 及 B) 轉變成重度逆流性食道炎 (洛杉磯分類 C 及 D)³⁰。國內的研究也認為食道黏膜受損程度之間是會相互轉變的，發現有代謝症候群的人有較高的比例發炎程度會進展成較嚴重的情形，建議應該針對有危險因子的人包括男性、抽菸及肥胖者等應加以篩檢並預防發生食道炎¹¹。

與幽門桿菌的關係

幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 被認為是導致胃癌的重要危險因子，主要是它所引發的一連串發炎反應，導致腫瘤的形成。幽門桿菌感染的致病力及預後結果的影響與它的 phenotype 有關，大致上是以有無 *cag pathogenicity island* (屬於一個與致病力有關的基因序列，其中 *cagA* 則是其中之一) 分成兩種。若是 *cagA positive H. pylori*，其致病力較強且有較高的機會造成 *noncardiac gastric adenocarcinoma*，但卻較不易造成 *cardiac gastric adenocarcinoma* 及逆流性食道炎³¹。

然而根據幽門桿菌的機轉，它本身並不會影響胃食道交界的功能及下食道括約肌的壓力，對於食道黏膜也未證實會有直接的影響，因此幽門桿菌如何與胃食道逆流疾病的產生會有關係，目前理論認為在胃竇為主的幽門桿菌 (*antrum-predominant H. pylori*) 會影響 *somatostatin secreting D cells*，而導致胃酸的分泌增加，形成以胃竇為主的胃炎及十二指腸潰瘍，胃酸增加因此使胃食道逆流疾病的機會增加，殺菌後胃酸會減少，胃食道逆流疾病的機會便下降；若是以胃底為主的幽門桿菌 (*corpus (fundus)-predominant H. pylori*) 影響的是 *gastrin* 的增加，胃酸分泌反而是減少，導致 *hypochlorhydria* 及胃黏膜萎縮，因此殺菌後胃酸分泌反而會增加，使胃食道逆流疾病發生上升。但是關於幽門桿菌與胃食道逆流疾病的關係，目前文獻仍有許多不確定，也缺乏足夠的證據證實清除幽門桿菌是否會產生或加重胃食道逆流疾病的症狀或是加重逆流性食道炎，國內外近幾年的研究仍舊未有定論³²⁻³⁵。

根據亞太醫學會的建議，消化性潰瘍在亞洲仍是常見的疾病，加上在臨床上的表現容易與胃食道逆流疾病混淆，以及有胃食道逆流疾病的人有長期使用氫離子幫浦抑制劑的可能性，若伴隨幽門桿菌感染則會增加萎縮性胃炎的機會。所以建議因胃食道逆流疾病而執行上消化道內視鏡檢查時，最好同時檢查是否感染有幽門桿菌，並且加以治療清除³⁶，國內目前針對這

部分，也認為針對長期服用氫離子幫浦抑制劑的病患，予以清除幽門桿菌是可以減緩胃黏膜萎縮及腸化生的癌前變化³⁷，針對這類病患可以考慮治療清除幽門桿菌。

治療

胃食道逆流疾病是一種慢性復發性進行性疾病，其治療方法主要包括生活型態調整、內科藥物治療及外科治療三個部分。由於近幾年來研究發現，代謝症候群不論是在症狀發生及逆流性食道炎的進展均為重要的危險因子，生活及飲食方式的調整則是胃食道逆流疾病患者必須率先執行的方式。

一、生活型態調整

針對胃食道逆流疾病的症狀控制，首先建議調整生活型態，包括減輕體重、飯後避免立刻躺下、睡覺時將床頭抬高、避免穿太緊的衣服、避免暴飲暴食及太過刺激的食物 (如太辣、油膩、薄荷、巧克力及碳酸飲料等) 等。根據最近的系統性回溯資料分析結果，減輕體重及睡覺時將床頭抬高對於胃食道逆流疾病症狀的控制較為有效³⁸，至於其他生活型態的調整的控制效果仍需更多研究的結果來佐證。對許多人而言在執行上十分困難，尤其是減輕體重及飲食控制，目前仍舊建議以不嚴重影響生活品質的前題下盡量控制執行。

世界上肥胖人口增加，同時胃食道逆流疾病的病患也隨之增加，胃食道逆流疾病與肥胖成正相關在許多流行病學的研究報告上證實，高身體質量指數是增加胃食道逆流疾病的危險因子，目前認為這是因為肥胖會增加胃食道交界壓力以及導致食道裂孔疝等有關。下食道括約肌一過性鬆弛被認為是胃食道逆流疾病的重要機轉，在胃食道逆流疾病的病患會有明顯增加的情形並且伴隨胃酸逆流的情形，在針對腹式肥胖但無胃食道逆流疾病的病人研究發現飯後的下食道括約肌功能的 *TLESR* 及胃酸逆流明顯增加，因此可以證實肥胖引起胃食道逆流疾病的原因³⁹。在其他研究也證實腹式肥胖與逆流性食道炎的產生有關，並且發現在這些肥胖的病患接受減重手術後，可以改善逆流性食道炎

及相關症狀⁴⁰⁻⁴¹。

二、內科藥物治療

(一) 內科藥物

目前針對胃食道逆流疾病仍然是以氫離子幫浦抑制劑效果最好，促腸胃蠕動藥物 (prokinetic drugs) 則可作為輔助治療的藥物，而制酸劑及 H₂ 受體拮抗劑可做為控制偶發的心口灼熱症狀的藥物。同時研究也發現不僅是針對胃食道逆流疾病的症狀，還有食道黏膜的修復，氫離子幫浦抑制劑的效果皆優於 H₂ 受體拮抗劑。使用氫離子幫浦抑制劑四週後，有 60% 心口灼熱的症狀可獲得緩解⁴²；曾有研究顯是針對食道外症狀在服用兩倍劑量對於慢性咽喉炎及慢性咳嗽可部分獲得緩解⁴³，根據美國消化系醫學會的建議，針對胃食道逆流疾病引起的慢性咳嗽及喉炎，考慮使用兩倍劑量的氫離子幫浦抑制劑二到四週的治療，然而對於胃食道逆流引發的氣喘目前尚無治療上的建議。同時研究也發現肥胖的病患在使用氫離子幫浦抑制劑八週的治療有較低的比例達到持續症狀緩解 (sustained symptomatic response, SSR)⁴⁴⁻⁴⁵，有嚴重食道炎且肥胖的病患，在使用氫離子幫浦抑制劑治療針對食道黏膜癒合速度會較差。

S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) 是肝內 p450 的酶系統，氫離子幫浦抑制劑大部分是藉由此酶來代謝。CYP2C19 的基因型分成 PM (poor metabolizer) 及 EM (extensive metabolizer)，EM 包括 homologous (HomoEM) 及 heterologous (HeteroEM) 兩型，氫離子幫浦抑制劑在 EM 的基因型作用下，會加速代謝而使效果下降，PM 則反之。因此研究認為，使用較高劑量的氫離子幫浦抑制劑針對 EM 的病患，可以較快達到持續症狀緩解 (SSR)。

(二) 氫離子幫浦抑制劑與骨質疏鬆的關係

如前所述，胃食道逆流疾病是個會進展的疾病，也是個容易復發的疾病，從過去的研究發現診斷逆流性食道炎的病人追蹤 7 年，有將近 31% 的人仍需要天天服用氫離子幫浦抑制劑來控制，尤其是一開始內視鏡診斷為重度食道炎及有食道裂孔疝為危險因子⁴⁶。但是長期服用氫離子幫浦抑制劑會有導致骨質疏鬆的疑慮，

發生原因與下列機轉有關。首先，胃酸分泌受到抑制，可能會引起副甲狀腺素功能亢進，導致高胃泌素 (hypergastrinemia)，而使骨質密度下降；其次，氫離子幫浦抑制劑會抑制胃酸分泌，在胃酸減少 (hypochlorhydria) 的情況下，可能會影響鈣質吸收，使骨質密度下降而增加骨折的風險；另外，氫離子幫浦抑制劑會使骨頭酸化導致破骨細胞 (osteoclast) 功能受到抑制，影響骨頭 remodeling 造成骨密度下降；但這些機轉目前仍未受到證實。長期服用氫離子幫浦抑制劑是否會導致骨質疏鬆，根據回溯性的資料分析⁴⁷⁻⁴⁹，有些認為長期使用並不會增加骨質疏鬆及髖關節骨折的風險，但有研究發現在已經有骨折風險的病人上在使用氫離子幫浦抑制劑即使只有 1 年仍會增加髖關節骨折風險。研究也認為氫離子幫浦抑制劑使用越久，發生骨質疏鬆性骨折 (osteoporotic fracture) 及髖關節骨折的風險越高⁵⁰，目前建議針對使用氫離子幫浦抑制劑的病人若已經有骨折風險，應考慮及早補充鈣片及維他命 D，因此對於長期服用的病患應考慮是否能減量或依需要使用的方式治療。

(三) 非糜爛性逆流疾病的治療

針對非糜爛性逆流疾病的病患，這類病患大部分有典型的胃食道逆流疾病的症狀如心口灼熱，在胃鏡底下雖然沒有食道炎的發現，但是由於食道黏膜對於酸的逆流反應十分敏感，建議病患進行 PPI test (使用氫離子幫浦抑制劑治療兩週)，或安排 24 小時食道酸鹼值檢查，若呈陽性反應，這類病患對於氫離子幫浦抑制劑是有效的，建議患者服用氫離子幫浦抑制劑，可先服用 4-8 週，視情況可逐步減量，再視症狀恢復情況決定短期連續治療或依症狀需要服用 (on demand therapy) 或是維持治療 (maintenance therapy) 或是停藥。若呈陰性反應，表示病患雖然有心口灼熱的症狀，但是症狀的發生與酸的逆流無關，也許是食道對於化學性或物理性刺激特別敏感，發生機轉認為與臟器敏感 (visceral hypersensitivity) 有關，將這類病患歸類為功能性心口灼熱 (functional heartburn)，這類病患對於氫離子幫浦抑制劑有一部分有效，建議依病患臨床情況，決定後續治療。

(四) 氫離子幫浦抑制劑治療無效的治療

但胃食道逆流疾病患者對於氫離子幫浦抑制劑治療無效的話，應該進一步考慮到：

1. 診斷上是不是功能性心口灼熱
2. 藥物服用方法是否適當
3. 是否按時服藥 (compliance)
4. 症狀發作時間 (多半在夜間)
5. 各種氫離子幫浦抑制劑生物利用度 (bioavailability) 的不同有不同的效果
6. 對於藥物代謝速度不同影響效果 (CYP2C19 的 EM 者代謝快, PPI 效果下降)
7. 食道炎癒合速度較慢 (如肥胖者)
8. 膽汁逆流導致症狀
9. 合併有精神方面的問題
10. 其他疾病, 如食道遲緩不能 (achalasia)、食道癌、食道狹窄或其他原因導致食道炎等

處理上, 首先生活型態的調整 (如戒菸、戒酒、減重等等) 是非常重要的, 並且建議病患應該在早餐前 30 分鐘服用氫離子幫浦抑制劑, 可以達到最大藥物效果。夜間發作可以考慮睡前加 H₂ 受體拮抗劑輔助控制症狀。針對功能性心口灼熱的臟器敏感引起的疼痛, 可依病患臨床情況, 考慮使用精神科抗憂鬱劑的用藥如三環抗憂鬱劑或 SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor) 來控制。並且針對 EM 或肥胖患者, 考慮增加氫離子幫浦抑制劑的劑量以控制病人的症狀⁴⁵, 增加 prokinetic drug 去控制膽汁逆流造成的症狀。若是有 alarm symptom (如消化道出血、體重減輕、嘔吐、吞嚥困難, 或有家族史) 的患者, 考慮進行內視鏡檢查, 以排除其他疾病的可能。

三、外科治療

胃食道逆流疾病若考慮停用氫離子幫浦抑制劑或產生嚴重併發症如出血、食道狹窄、巴雷氏食道, 或某些藥物治療無效者, 應考慮外科抗逆流手術治療, 術後對於症狀控制效果不錯, 但長期追蹤發現有極高的比例症狀會再復發及需再度服用氫離子幫浦抑制劑⁵¹。此外, 利用內視鏡治療法也能用來改善逆流, 其中包括有內視鏡縫合 (endoscopic suture)、內視鏡褶疊術 (endoluminal plication)、黏膜下充填注

射術 (submucosal bulking) 以及射頻電燒灼術 (radiofrequency Stretta procedures), 但這些方法之長期有效度仍無足夠之臨床證據, 目前仍建議在設計良好的臨床試驗之下執行。

結語

在台灣, 胃食道逆流疾病在過去這幾年發生率一直增加, 這與飲食習慣的西化、肥胖及生活型態的改變, 以及有可能和幽門桿菌的減少有關, 因此在診斷上除了依據典型症狀來判斷外, 一些非典型症狀也值得提高警覺, 除了利用內視鏡診斷判定逆流性食道炎的程度外, 也必須考慮 NERD 的可能性。生活型態的調整及適當的氫離子幫浦抑制劑是控制胃食道逆流疾病的重要治療。至於須長期控制服用藥物來控制胃食道逆流疾病的病人, 仍須日後依國人特徵進行長期研究, 以訂定治療準則。

參考文獻

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20; quiz 1943.
2. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
3. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 17-26.
4. Chang CS, Poon SK, Lien HC, et al. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 668-71.
5. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, et al. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 798-804.
6. Yeh C, Hsu CT, Ho AS, et al. Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 702-6.
7. Wang FW, Tu MS, Chuang HY, et al. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1320-4.
8. Chua CS, Lin YM, Yu FC, et al. Metabolic risk factors associated with erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1375-9.
9. Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, et al. Increasing prevalence of erosive esophagitis among Taiwanese aged 40 years and above: a comparison between two time periods. *J Clin*

- Gastroenterol 2009; 43: 926-32.
10. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-9.
 11. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58: 174-81.
 12. Chung SJ, Kim D, Park MJ, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008; 57: 1360-5.
 13. Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 259-72.
 14. Knipschild P. Symptoms in gastro-oesophageal reflux. *Lancet* 1990; 335: 971.
 15. Chen CL, Lin HH, Chen MC, et al. Dyspeptic symptoms and water load test in patients with functional dyspepsia and reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 28-32.
 16. Hsu JY, Lien HC, Chang CS, et al. Abnormal acid reflux in asthmatic patients in a region with low GERD prevalence. *J Gastroenterol* 2005; 40: 11-5.
 17. Chen CL, Robert JJ, Orr WC. Sleep symptoms and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 13-7.
 18. Yi CH, Hu CT, Chen CL. Sleep dysfunction in patients with GERD: erosive versus nonerosive reflux disease. *Am J Med Sci* 2007; 334: 168-70.
 19. Lin BR, Wong JM, Yang JC, et al. Limited value of typical gastroesophageal reflux disease symptoms to screen for erosive esophagitis in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 299-304.
 20. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1537-42.
 21. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-9.
 22. Chang CY, Lee YC, Lee CT, et al. The application of Prague C and M criteria in the diagnosis of Barrett's esophagus in an ethnic Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 13-20.
 23. Kuo CJ, Lin CH, Liu NJ, et al. Frequency and risk factors for Barrett's esophagus in Taiwanese patients: a prospective study in a tertiary referral center. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1337-43.
 24. Chen MJ, Lee YC, Chiu HM, et al. Time trends of endoscopic and pathological diagnoses related to gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: eight years single institution experience. *Dis Esophagus* 2010; 23: 201-7.
 25. Chang SS, Lu CL, Chao JY, et al. Unchanging trend of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in Taiwan: a 15-year experience in a single center. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 735-40.
 26. Yee YK, Cheung TK, Chan AO, et al. Decreasing trend of esophageal adenocarcinoma in Hong Kong. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2637-40.
 27. Fernandes ML, Seow A, Chan YH, et al. Opposing trends in incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a multi-ethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1430-6.
 28. Goh KL, Wong HT, Lim CH, et al. Time trends in peptic ulcer, erosive reflux oesophagitis, gastric and oesophageal cancers in a multiracial Asian population. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 774-80.
 29. Lu CL, Lang HC, Luo JC, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 269-74.
 30. 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: 2457-62.
 31. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1878-82.
 32. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086-100.
 33. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, et al. Meta-analysis: the relationship between Helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 279-89.
 34. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-13; quiz 1006, 1014.
 35. Yang YJ, Sheu BS, Chang WL, et al. Increased body mass index after H. pylori eradication for duodenal ulcer predisposes to erosive reflux esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 705-10.
 36. 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.
 37. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1642-9.
 38. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-71.
 39. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132: 883-9.
 40. Tai CM, Lee YC, Tu HP, et al. The relationship between visceral adiposity and the risk of erosive esophagitis in severely obese Chinese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2010; [Epub ahead of print]
 41. Tai CM, Lee YC, Wu MS, et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on gastroesophageal reflux disease in morbidly obese Chinese patients. *Obes Surg* 2009; 19: 565-70.
 42. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of

- erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 575-83.
43. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, et al. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 82-8.
44. Sheu BS, Cheng HC, Chang WL, et al. The impact of body mass index on the application of on-demand therapy for Los Angeles grades A and B reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2387-94.
45. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, et al. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1046-52.
46. Chang CS, Yang SS, Ko CW, et al. Predictive factors of the long-term outcome in reflux esophagitis in a low-prevalence gastroesophageal reflux disease region. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1131-5.
47. Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 93-101.
48. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765-71.
49. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896-904.
50. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319-26.
51. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Long-term management of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: results of a prospective, randomized clinical trial. The Nordic GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 879-87.

The Management of Gastroesophageal Reflux Disease: An Update

Szu-Chia Liao¹, Hong-Zen Yeh^{1,2}, Chung-Wang Ko¹,
Han-Chung Lien¹, Chi-Sen Chang^{1,3}

¹*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine;
Taichung Veterans General Hospital, Taiwan;*

²*National Yang-Ming University, Taiwan;*

³*Chung Shan Medical University*

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) has increased worldwide in recent years, which may be explained by that facts that *Helicobacter pylori* infection is decreasing and metabolic disorders are becoming pervasive. The diagnosis of GERD can be easily made based on typical symptoms, such as heartburn and acid regurgitation, while the pathological changes require endoscopy or ambulatory esophageal pH monitoring to confirm. Lifestyle modification and the prescription of a proton pump inhibitor (PPI) are the key points for the management of GERD; however, the optimal dosage, duration, and potential side effects of long-term PPI use remain controversial. Moreover, the relationship between long-term GERD and the risk of Barrett's esophagus-associated adenocarcinoma is elusive; these uncertainties appear to vary from country to country and thus require further longitudinal studies targeting at the Taiwanese population. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 381-390)