

인후두역류증의 병태생리학

한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
주 형 로

Pathophysiology of Laryngopharyngeal Reflux Disease(LPRD)

Hyung Ro Chu, MD

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

서 론

위식도역류질환(gastro-esophageal reflux disease [GERD])과 인후두역류질환(laryngopharyngeal reflux disease [LPRD])은 위산과 펩신(pepsin)에 대한 점막 상피의 반복적인 노출로 인한 점막 방어기전의 파괴가 원인이라고 알려져 있으나, 정확한 병태생리학적 기전이나 분자(molecular) 단계의 기전에 대해서는 논란이 많은 실정이다.^{1,2)} 특히 후두의 경우 역류의 정도와 점막 손상의 정도 사이의 직접적인 연관 관계에 대해서도 확립된 것이 없다.³⁾

점막의 방어기전은 위액(gastric juice) 역류로 인한 자극이 증가되면 손상 받게 된다. 이때 역류되는 위액의 구성(composition)은 발병 기전에서 중요하다.⁴⁾ 연구보고에 따르면, 정상 상태에서 위산 단독으로는 심각한 점막 손상을 유발하지 않지만, 높은 산도에서 펩신(pepsin)에 노출되면 점막의 손상 정도와 빈도가 증가한다고 알려져 있다.⁵⁾ GERD에서 역류로 인한 식도의 손상은 경도의 미란성 식도염에서부터 궤양, 협착 또는 장이형성증(intestinal metaplasia ; Barrett's esophagus) 등으로 나타난다.⁶⁻⁹⁾ 이는 후두도 식도와 유사한 자극에 노출되면, 동일

한 기전에 의해 염증 및 궤양이 유발될 수 있다는 것을 의미한다.

LPRD와 GERD의 기전 및 역류의 형태

일반적으로 LPRD 환자는 가슴앓이(heartburn) 증상이 없다. 1980년대 후반부터 24시간 이중 탐침 산도 측정기(ambulatory 24-hr double probe pH monitoring)가 이비인후과 영역에서 LPRD의 진단을 위해 사용되었다. 하지만 임상 연구 결과에서 확진을 위한 검사로서의 가치는 높지 않다. 그 이유는 LPRD가 의심되는 환자의 50% 정도만이 산도 검사에서 이상소견을 보였으며, 이는 후두 병변에 대한 원인이 위액의 역류 때문이 아닐 수도 있으며 반대로는 검사의 신뢰도에 문제가 있을 수 있음을 나타낸다(Table 1).¹⁰⁻²¹⁾

LPRD의 발생 기전은 GERD와는 다른 점이 있다. LPRD 환자에서는 주간에 발생하는 기립성 역류가 주를 이루며, GERD에서는 야간에 누운 자세에서 발생하는 역류가 특징적이다. 증상은 GERD에서 오랜 기간 동안 위산에 의한 노출을 호소하거나, 식도의 운동장애, 식도의 산중화기능의 지연 등이 있지만, LPRD는 그렇지 않다.^{6,7,19)} 이러한 증거들을 바탕으로, GERD의 일차적 원인은 하부 식도괄약근의 장애이며, LPRD는 상부 식도괄약근의 장애가 일차적 원인이라 할 수 있다. 두 질환의 기전과 임상 양상의 차이는 각각 다른 증상들의 발현으로 나타나게 되며, 두 가지 병변을 모두 갖고 있는 경우도 있지만, 대

교신저자 : 주형로, 150-950 서울 영등포구 대림1동 948-1
한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (02) 829-5217 · 전송 : (02) 842-5217
E-mail : hrchu@hallym.ac.kr

Table 1. Abnormal 24-hour pH monitoring in patients with suspected reflux laryngitis

Source	Number	Distal	Proximal	Pharyngeal	Overall
Katz et al. ¹⁰⁾	7/10	7	–	7	70%
Ulualp et al. ¹¹⁾	5/20	–	–	15	75%
Shaker et al. ¹²⁾	12/12	N/A	N/A	12	100%
Havas et al. ¹³⁾	8/15	6	2	–	53%
Metz et al. ¹⁴⁾	6/10	N/A	N/A	–	60%
Little et al. ¹⁵⁾	168/222	90	–	78	76%
Chen et al. ¹⁶⁾	365/735	170	–	195	50%
Wiener et al. ¹⁷⁾	12/15	9	–	3	80%
McNally et al. ¹⁸⁾	6/11	6	–	–	55%
Ossakow et al. ¹⁹⁾	26/38	26	–	–	68%
Wilson et al. ²⁰⁾	17/97	17	–	–	18%
Koufman et al. ²¹⁾	24/32	24	–	7	75%
Cumulative	656/1217	54%	–	48%	54%

부분의 LPRD 환자들은 GERD로 인한 병변이나 증상을 갖고 있지 않다는 점도 간과해서는 안 된다(Table 2).¹⁾

후두 점막의 세포생물학적 특성과 병태생리

후두는 식도에 비하여 위액 역류에 대한 손상에 매우 민감한 것으로 알려져 있다.^{6,22)} 실험적으로, 일주일에 3회 정도의 역류에 의해서도 후두 점막은 심한 손상을 받을 수 있다.⁶⁾ 반면, 식도 점막은 24시간 동안 50회까지의 역류도 정상 범위에 속한다. 결과적으로, 후두는 식도에 비하여 100배 이상 손상 받기 쉽다.^{6,23)}

후두에는 위산이나 펩신에 대한 특별한 방어막 기전이나 방어막이 존재하지 않는다.^{24,25)} 식도는 식도의 연동운동과 함께 타액의 중탄산염(bicarbonate)이 역류로 인해 높아진 식도의 산도를 중화시켜주는 작용을 할 뿐 아니라, 식도 점막에 존재하는 자체의 방어기전과 중탄산염 생산 기능이 위산에 의한 점막 손상으로부터 보호작용을 한다.²⁵⁾

LPRD와 GERD는 각각 후두와 식도 점막이 산과 펩신에 노출되면서 발생한다. 실제로 조직 손상은 위산 단독으로 보다는 활성화된 펩신에 의해 더욱 심각하게 나타난다.⁵⁾ 그러나 펩신이 활성화되기 위해서는 어느 정도의 산도가 요구된다. 식도에서는 pH 4.0 이하에서 펩신에 의한 세포 손상이 발생하는 반면, 후두에서는 pH 5.0 이상에서도 손상이 일어날 수 있다.^{6,26-28)} 결과적으로 식도염이

Table 2. Summary of the typical differences between GERD and LPRD

	GERD	LPR
Symptoms		
Heartburn and/or regurgitation	++++	+
Hoarseness, cough, dysphagia, globus	+	++++
Findings		
Esophagitis	++++	+
Laryngeal inflammation	+	++++
Test results		
Erosive or Barrett's esophagus	+++	+
Abnormal esophageal pH monitoring	++++	++
Abnormal pharyngeal pH monitoring	+	++++
Esophageal dysmotility	+++	+
Abnormal esophageal acid clearance	++++	+
Pattern of reflux		
Supine (nocturnal) reflux	++++	+
Upright (daytime) reflux	+	+++
Both	+	++
Response to treatment		
Effective of dietary and lifestyle modification	++	+
Successful treatment with single dose PPI	+++	+
Successful treatment with a twice daily PPI	++++	+++

PPI : proton pump inhibitor

Table 3. Carbonic anhydrase isoenzymes

Isoenzyme	Cellular location	Tissue distribution
I	Cytoplasmic	Erythrocyte, esophagus, gastric mucosa, ileum and jejunum, pancreas
II	Cytoplasmic	Erythrocyte, gut epithelia, pancreas, liver, gallbladder, kidney, eye, salivary gland
III	Cytoplasmic	Skeletal muscle, erythrocyte, esophagus, kidney, lung
IV	Cytoplasmic	Lung, kidney, cardiac muscle, esophagus, intestine, liver, eye, pancreas, gallbladder
VA	Mitochondrial	Gastric mucosal, intestine, liver.
VB	Mitochondrial	Pancreas, kidney, salivary gland, spinal cord, heart, skeletal muscle, liver
VI	Secreted (glycoprotein)	Salivary gland, serum
VII	Cytoplasmic	Salivary gland, brain (mouse)
VIII*		Brain (mouse)
IX	Membrane-associated	Pancreas, gastric mucosa, intestine, gallbladder, cervical/ pancreatic/ colorectal/ and renal cell carcinoma
XI*	Secreted	
XII	Membrane-associated	Kidney, salivary gland, intestine, pancreas, colorectal and renal cell carcinoma
XIV	Membrane-associated	Kidney, brain, heart, lung, liver, colon, urinary bladder, spinal cord

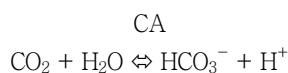
* : Carbonic anhydrase-related protein. Not known catalytic activity

발생할 정도로 심한 역류가 아니더라도, 후두의 세포생물학적 특성으로 인해 LPRD가 발생할 수 있는 것이다. 이와 같은 후두 점막의 손상에 대한 민감성은 임상에서 LPRD의 진단과 치료에 중요한 고려 요소가 될 수 있다.

Carbonic anhydrase

식도의 내부 방어기전에서 가장 중요한 것 중 하나가 중탄산염(bicarbonate)의 분비이다. 식도의 중탄산염 생산능과 분비능은 타액에 의한 산 중화능력을 증가시키게 된다. 중탄산염은 점막 세포 안팎에서 산도를 조절하여 내부 방어기전으로 역할을 하게 된다.²⁹⁻³¹⁾

Carbonic anhydrase(CA)는 산도 조절과 이산화탄소의 운반에 중요한 효소이다. 이 효소는 포유동물의 조직 도처에 존재하면서 이산화탄소의 가역적 합수화(reversible hydration) 과정에서 촉매작용을 한다.



현재까지 CA의 활성형 동종효소(active isoenzyme)로는 11개가 밝혀져 있으며 각각은 활성도, 억제제에 대한 감수성과 조직 내의 분포에 있어 서로 다른 특성을 가

지고 있다(Table 3).²⁶⁾

식도 상피에는 CA 동종효소 중 CA I부터 CA IV가 존재한다.³²⁾ 상피 내에서 동종효소들의 분포는 효소의 활성과 관계한다. 높은 활성도를 갖는 CA II와 CA IV는 상기저세포층(suprabasal cell layer)에 위치하며, 낮은 활성도를 갖는 CA I와 CA III는 기저세포층(basal cell layer)에만 분포한다. 정상적인 식도점막에서의 CA 동종효소들의 분포와 분비는 점막의 병적 상태에 따라 변화하게 되는데, 이러한 변화는 위액 역류로 인한 점막손상에 기인한 적응반응이다.³³⁾ 식도에서 CA 동종효소들의 역할은 이론적이고 추정적인 면이 있지만, 이온 교환 기전에 작용하여 중탄산염의 형태로 점막 방어를 중요한 역할을 하는 것은 분명해 보인다. 즉, CA 동종효소들에 의한 산의 중화는 더 나아가 펩신의 활성도를 급격히 저하시키게 된다. 일련의 산 중화 과정들은 후두 방어기전에서도 작용할 것이라고 생각할 수 있다.

Axford 등²⁶⁾은 후두 상피에서 CA 동종효소의 발현과 분포에 대한 연구를 시행하였다. 성대와 피열간(interytenoid)에서 조직 생검을 하여 Western blotting과 면역형광검사로 CA의 존재를 확인하였다. 성대 조직에서는 CA I과 II가 대부분에서 발견되었지만 CA III는 발견되지 않았으며, 피열간 조직에서 일부 존재를 확인할 수 있

었다. 이 결과는 CA I에서 IV까지 네 가지의 효소가 존재하는 식도점막과는 달리 두 가지의 효소만이 존재하는 후두 점막이 식도에 비하여 CA에 기인하는 위액 역류에 대한 완충작용이 상대적으로 미약한 증거가 된다고 하였다. 피열간 조직에서는 CA III가 상당하게 존재하고 있었는데, 이는 임상적 특성으로 설명되고 있다. 먼저, 피열간 점막의 과증식은 LPRD의 병적 소견 중 하나지만, 이 부위의 변화는 특별한 합병증을 유발하지 않는다. 또한 원발 상피세포암종(squamous cell carcinoma)의 경우, 피열간에는 발생하지 않는다는 점에서, CA III가 역류에 대한 조직의 손상을 보호하는 작용을 하고 있다고 하였다. CA III에 대한 다른 주장으로는, CA III의 발현이 식도염이나 Barrett씨 식도염, 선암종(adenocarcinoma)에서 높은 것을 확인하여 CA III이 악성변환(malignant transformation)을 일으키는 원인 중 하나로 추정하기도 한다.^{34,35)}

LPRD 환자의 후두상피에서 CA III 발현에 대한 다른 연구에서도 정상 후두상피에 대한 연구와 동일하게 성대나 후두강(ventricle)에서는 발현이 없었고, 피열간에는 존재함을 확인하였다.³⁶⁾ 이 결과는 후두 점막의 방어 기능에서 CA III가 중요한 인자로 작용함을 의미한다.

E-cadherin

E-cadherin은 상피 세포의 부착성 접합부(adherent junction)에 존재하는 중요한 세포 접착분자(cell adhesion molecule)로, 상피 세포의 안정성을 유지하는데 중요한 역할을 한다.^{37,38)} 이것은 세포의 발생, 염증조직으로의 세포이동과 세포의 분화 및 탈분화(dedifferentiation)와 연관되어있다.^{39,40)} 점막 상피의 안정성 유지와 방어벽 작용을 하는 E-cadherin이 파괴되면 질병이 발생할 수 있다. 역류 질환에서 펩신은 세포간 접촉을 유지시키는 세포 내 구조물들을 섭취(digest)하여 상피로부터 표면 세포들의 탈락시켜, 자극이 지속되면 세포접합이 손상되면서 마침내는 점막 상피의 방어벽이 파괴된다.^{41,42)}

Johnston 등²⁷⁾은 LPRD 환자에서 후두 생검을 하여 E-cadherin의 하향조절(down regulation) 관찰하고, E-cadherin이 후두 상피 방어벽의 상태를 알 수 있는 표지분자(molecular target)라고 제시하였다. 그러나 E-cadherin의 발현이 일차적인 것인지, 아니면 산화성 펩신이나 LPRD와 관련된 염증반응에 의한 이차적인 것이

지는 논란이 있다.

LPRD 환자에 대한 조직 생검의 다른 연구에서는 E-cadherin과 함께 CA III와 펩신의 발현과 존재를 측정하였다.⁴³⁾ 정상 대조군과의 비교 결과에서, 세포 내에서 펩신은 LPRD 환자에서만 검출되었으며, E-cadherin의 발현은 LPRD군에서 감소하였고, CA III는 성대의 점막에서는 검출되지 않았다. 이는 E-cadherin과 CA III의 감소 또는 하향 조절과 함께 펩신의 존재는 LPRD의 병인과 연관이 있으며, CA III 발현의 감소와 E-cadherin의 하향조절이 세포 방어벽 파괴의 중요한 원인으로 추정하고 있다.

MUC gene

점액(mucus)은 점막 세포에서 분비되는 생물학적 물질들의 혼합물로, 점막 표면에 존재하면서 점막을 보호하는 작용을 한다. 점액은 약 95%의 수분, 3%의 단백질과 당단백(glycoprotein), 각 1% 정도의 지질(lipid)과 전해질(electrolyte) 구성되어 있으며, 신체 부분에 따라 정확한 조성은 다르다.⁴⁴⁾ 점액소(mucin)는 점액소 유전자의 구성에 의해 결정되는데, MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6와 같은 젤형성(gel-forming) 유전자와 MUC1, 3, 4와 같은 막결합형(membrane-bound) 유전자가 있다.⁴⁵⁾ 신체 각 부위의 점막 조직에 존재하는 점액은 특징적인 점액소 유전자 발현을 통하여 고유한 점액 성분을 갖게 되는데, 위장관 점액은 젤형성 점액소로 구성되고 식도는 세포막과 연관된 점액소로 형성된 점액에 의해 보호된다.^{46,47)}

현재까지 후두에 대한 MUC 유전자의 발현은 잘 알려져 있지 않다. 하지만, 후두의 점액도 점막의 상태에 따라 일정 점액소 유전자가 특징적인 생리적 기능을 수행하며, 그 중 일부는 LPRD와 같은 위액 역류에 의한 자극에 대한 항한 보호작용을 담당할 가능성이 있다.

후두 상피와 상피 하층의 섬유조직 생검을 통한 점액소 분자의 분포와 발현에 대한 연구에서, 정상 인체 후두에서는 MUC5AC와 MUC4가 모두 발현된 반면 LPRD 환자의 조직에서는 MUC5AC의 발현 없이 MUC4만이 발현되었다.²⁷⁾ 이 연구 결과는 LPRD로 인한 염증 변화가 점액소 유전자의 발현에 영향을 미치게 되고, 결과적으로 MUC5AC의 하향조절이 발생함을 확인할 수 있었

다. 하지만 점액소 유전자 발현의 변화가 전체적인 점막 방어작용에 또는 후두의 다른 질병의 발생에 어느 정도 영향을 미치는 지에 대한 것은 좀더 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결 어

후두 상피는 위액 역류에 대해 식도 상피와는 다른 반응을 나타내며, 손상에 더 예민한 것으로 알려져 있다. 후두 점막에 존재하는 펩신과 함께 점막 방어작용과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 CA 동종효소, E-cadherin, 점액소 유전자(MUC)의 존재와 발현에 대한 변화와 분포는 LPRD의 병인 규명에 중요한 정보가 될 수 있다. LPRD 환자에서 역류와 관련된 염증 병변에서, 생화학적 검사를 통한 펩신의 존재 여부는 객관적이고 비침습적(noninvasive)인 진단 검사로서의 가능성을 보여주며, 세포생물학적 병인의 지속적인 연구는 새로운 치료적 접근 및 치료제의 개발에 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 인후두역류 · 위식도역류 · Carbonic anhydrase · E-cadherin · MUC gene.

REFERENCES

- 1) Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002; 81 (suppl 2):7-9.
- 2) Orlando RC. Pathogenesis of Gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003;326:274-8.
- 3) Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richer JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002;16:564-79.
- 4) Lanás A, Royo Y, Ortego J, Molina M, Sainz R. Experimental esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits mimicking human reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1999;116(1):97-107.
- 5) Tobey NA, Koves G, Orlando RC. HCl-induced cell edema in primary cultured rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1997;112(3):847-54.
- 6) 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 laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101 (suppl 53):1-78.
- 7) Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Am Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(12):1114-6.
- 8) Bell NJ, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1992;33 (1):118-24.
- 9) Bremner RM, Crookes PF, DeMeester TR, Peters JH, Stein HJ. Concentration of refluxed acid and esophageal mucosal injury. *Am J Surg* 1992;164(5):522-6.
- 10) Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990;85(1):38-40.
- 11) Ulualap SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(5):672-7.
- 12) Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995;109 (5): 1575-82.
- 13) Havas T, Huang S, Levy M. Posterior pharyngolaryngitis: double blind randomized placebo controlled trial of proton pump inhibitor therapy. *Aust J Otolaryngol* 1999;3:243-6.
- 14) Mets DC, Childs ML, Ruiz C, Weinstein GS. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(1):41-6.
- 15) Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997;169:1-16.
- 16) Chen MY, Ott DJ, Casolo BJ, Moqhazy KM, Koufman JA. Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(5):460-2.
- 17) Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, Cooper JB, Richter JE, Castell DO. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989;84(12):1503-8.
- 18) McNally PR, Maydonovitch CL, Prosek RA, Collette RP, Wong RK. Evaluation of gastroesophageal reflux as a cause of idiopathic hoarseness. *Dig Dis Sci* 1989;34(12):1900-4.
- 19) Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96(4):387-92.
- 20) Wilson JA, White A, von Haacke NP, Maran AG, Heading RC, Pryde A, et al. Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(6):405-10.
- 21) Koufman JA, Wiener GJ, Wallace CW. Reflux laryngitis and its sequela. *J Voice* 1988;2:78-9.
- 22) Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94(5 pt 1):516-9.
- 23) DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976;184(4):459-70.
- 24) Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982;83(1 pt 1):69-74.

- 25) Helm JF. *Esophageal acid clearance. Gastroenterology* 1986; 8 (suppl 1):5-11.
- 26) Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, et al. *Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(12):1099-108.
- 27) Johnston N, Bulmer D, Gill G, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, et al. *Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies (Part II). Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(6):481-91.
- 28) Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. *Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. Surgery* 1982;92(2):276-84.
- 29) Tashian RE. *The carbonic anhydrases: widening perspectives on their evolution, expression and function. BioEssays* 1989; 10:186-92.
- 30) Sly WS, Hu PY. *Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. Annu Rev Biochem* 1995;64:375-401.
- 31) Pakkila S, Parkkila A-K. *Carbonic anhydrase in the alimentary tract. Roles of the different isoenzymes and salivary factors in the maintenance of optimal conditions in the gastrointestinal canal. Scand J Gastroenterol* 1996;31(4):305-17.
- 32) Christie KN, Thomson C, Xue L, Lucocq JM, Hopwood D. *Carbonic anhydrase isoenzymes I, II, III, and IV are present in human esophageal epithelium. J Histochem Cytochem* 1997;45(1):35-40.
- 33) Christie KN, Thomson C, Morley S, Anderson J, Hopwood D. *Carbonic anhydrase is present in human esophageal epithelium and submucosal glands. Histochem J* 1995;27(8):587-90.
- 34) Nylnadsted J, Brand K, Jaattela M. *Heat shock protein 70 is required for the survival of cancer cells. Ann N Y Acad Sci* 2000;926:122-5.
- 35) Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Meriin AB, Sherman MY, Morimoto RI, et al. *The chaperone function of hsp 70 is required for protection against stress-induced apoptosis. Mol Cell Biol* 2000;20(19):7146-59.
- 36) Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Kougan J. *Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. Laryngoscope* 2004;114(12):2129-34.
- 37) Takeichi M. *Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science* 1991;251(5000):1451-5.
- 38) Takeichi M. *Morphogenetic roles of classic cadherins. Curr Opin Cell Biol* 1995;7(5):619-27.
- 39) Gumbiner BM. *Regulation of cadherin adhesive activity. J Cell Biol* 2000;148(3):399-404.
- 40) Gumbiner BM. *Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. Cell* 1996;84(3):345-57.
- 41) Salo JA, Lehto VP, Kivilaakso E. *Morphological alterations in experimental esophagitis. Light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study. Dig Dis Sci* 1983; 28(5):440-8.
- 42) Shimono M, Clementi F. *Intercellular junctions of oral epithelium, II. Ultrastructural changes in rat buccal epithelium induced by trypsin digestion. J Ultrastruct Res* 1977;59:101-12.
- 43) Gill GA, Johnston N, Buda A, Pignatelli M, Pearson J, Dettmar PW, et al. *Laryngeal epithelial defense against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;114(12):913-21.
- 44) Larivee O, Levine SJ, Rieves RD, Shelhamer JH. *Airway inflammation and mucous hypersecretion. In: Takishima T, Shimura S, editors. Airway secretion: physiological bases for the control of mucous hypersecretion. New York, NY: Marcel Dekker; 1994. p.469-511.*
- 45) Gendler SJ, Spicer AP. *Epithelial mucin genes. Annu Rev Physiol* 1995;57:607-34.
- 46) De Bolos C, Garrido M, Real FX. *MUC6 apomucin shows a distinct normal tissue distribution that correlates with Lewis antigen expression in the human stomach. Gastroenterology* 1995;109(3):723-34.
- 47) Arul GS, Moorghen M, Myerscough N, Alderson DA, Spicer RD, Corfield AP. *Mucin gene expression in Barrett's oesophagus: an in situ hybridization and immunohistochemical study. Gut* 2000;47(6):753-61.