

二陳湯加味方の 逆流性 食道炎 抑制效果

최빈혜, 광민아, 김대준, 변준석*
대구한의대학교 한의과대학 비계내과학교실

Suppressive Effects of *Yijintang-gamibang* on Reflux Esophagitis

Bin-Hye Choi, Min-A Kwak, Dae-Jun Kim, Joon-Seok Byun

Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, DaeGu Hanny University

Objectives: The object of this study was to observe the suppressive effects of *Yijintang-gamibang* (YJGMB), *Yijintang* being traditionally used in the Korean Medicine for treating various digestive diseases, on the rat reflux esophagitis (RE) as compared with omeprazole, a well-known proton pump inhibitor.

Methods: Three different dosages of YJGMB, 50, 100 and 200 mg/kg, were orally pretreated once a day for 28 days before pylorus and forestomach ligation. Seven groups of 8 rats each were used in the study.

Six hrs after pylorus and forestomach ligation, changes to the stomach and esophagus lesion areas, gastric volumes, acid and pepsin outputs, invasive lesion percentages, fundic mucosa, esophageal submucosa and total thicknesses were measured by histomorphometry. The results were compared with omeprazole 10 and 30 mg/kg treated groups in which the effects on RE were already confirmed.

Results: As results of pylorus and forestomach ligation, marked increases of esophageal and gastric mucosa lesion areas, gastric volumes, acid outputs, pepsin outputs were observed with histopathological changes of RE, such as hemorrhages, ulcerative lesions and edematous changes on the esophageal and fundic mucosa. However, these pylorus and forestomach ligation induced RE were dose-dependently inhibited by treatment of 50, 100 and 200 mg/kg of YJGMB. YJGMB 50 mg/kg showed similar suppressive effects as 30 mg/kg of omeprazole, but more favorable effects were observed as compared with omeprazole 10 mg/kg.

Conclusion: The results suggest that YJGMB showed favorable suppressive effects on the RE induced by pylorus and forestomach ligation. It is therefore expected that YJGMB will show favorable effects on RE as corresponds to the suggestion of traditional Korean medicine. However, more detailed mechanism studies should be conducted in future with the screening of the biological active chemical compounds in herbs.

Key Words : *Yijintang-gamibang*, Reflux Esophagitis, Omeprazole, *Ostreae Testa*

서론

역류성 식도염(reflux esophagitis; RE)이란 위식도 역류질환 중 위산이나 펩신의 역류에 의하여 식도에 궤양이나 미란 등의 식도 상피의 형태학적 병변이 일어난 상태를 말한다¹⁾. 근래에 들어 서구화된

식이와 생활양식, 고령 인구의 증가, 하부식도 괄약근압을 저하시키는 약물사용의 과다로 우리 나라에서도 점차 증가 추세에 있다²⁾.

역류성 식도염의 원인으로는 유문부 협착, 위마비증, 비만, 임신 복수, 조이는 복장, 지방식, 흡연, 약제, 탄산음료, 일과성 하부식도 괄약근(lower esophageal

• Received : 29 May 2010

• Revised : 24 August 2010

• Accepted : 26 August 2010

• Correspondence to : 변준석(Joon-Seok Byun)

대구시 수성구 상동 165 대구한방병원 비계내과학교실

Tel : +82-53-770-2081, Fax : +82-53-764-0566, E-mail : heejuny513@hanmail.net

sphincter: LES)의 이완, 식도 열공허니아 등으로 다양하게 나타나며, 식도로 역류되는 양과 횡수, 식도 점막의 저항성, 위산의 농도, 십이지장 내용물의 역류 등 역류성 식도염 발생에 영향을 주는 인자 또한 다양하게 나타난다³⁾.

역류성 식도염에 대한 치료는 보편적으로 제산제(antacids)나 위장관 운동 조절제(prokinestics)를 많이 사용해 왔다. 이후 histamine type 2 receptor antagonist 및 proton pump inhibitor(PPI) 제제가 보다 효과적인 약물로 소개되면서 많이 사용되고 있다^{4,5)}. 하지만 최근의 위식도 역류질환에 대한 이해와 많은 발전이 있었음에도 불구하고 상대적으로 치료 면에서의 전략은 아직 잘 개발되어 있지 않다. 최상의 치료를 시행하였음에도 불구하고 증상을 조절하기 어려운 경우가 있고, 분명한 병태생리가 없는데도 심한 증상을 호소하고 일반적인 의학적 치료에 반응하지 않으면서 만성화되는 경우가 많다⁶⁾.

한의학적으로 역류성 식도염은 呑酸, 吐酸, 嘈雜, 噎膈, 噯氣에 해당하고 대부분 濕熱이 원인이 된다고 하였다⁷⁾. 《傷寒論⁸⁾》에서는 黃連湯, 半夏瀉心湯을 처방하고, 《東醫寶鑑·噯氣門⁹⁾》에는 二陳湯을 加減하여 치료한다고 기록되어 있다. 二陳湯의 소화기 질환에 대한 약효는 잘 밝혀져 있고¹⁰⁻¹²⁾, 二陳湯에 蒼朮, 神麩, 麥芽 및 黃連을 가미한 二陳湯加味方は 단회 투여 후, 역류성 식도염에 양호한 효과가

인정되었다¹³⁾. 또한 임상적으로 비미란성 위식도 역류질환과 기능성 소화불량증에 二陳湯을 투여하여 증상의 개선을 보인 증례가 보고되었다^{14,15)}. 본 연구에서는 황 등¹³⁾의 연구에서 역류성 식도염에 효과가 인정된 二陳湯加味方에 制酸 效果¹⁶⁾를 가진 牡蠣를 가미하였고, 역류성 식도염에 유효한 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

따라서 본 연구에서는 二陳湯에 蒼朮, 神麩, 麥芽, 黃連, 牡蠣를 첨가한 二陳湯加味方을 28일 간 전 투여한 다음, 유문 및 전위 결찰로 유발된 rat 역류성 식도염에 대한 효과를 대표적인 PPI 제제인 omeprazole 과 비교하여 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 약재

본 실험에 사용된 약제는 약업사(효성약업사, 대구, Korea)에서 구입 후 정선하여 사용하였으며, 二陳湯加味方 2貼 분량의 조성은 Table 1과 같다. 선정된 약제 2貼 분량(68g)을 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후, 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer(PVTFD10A; ilShin

Table 1. Composition of *Yijintang-gamibang* Used in This Study

Korean name	Herbs	Scientific name	Amounts(g)
半夏	Pinella Rhizoma	<i>Pinellia ternate</i> (THUNB.)BREIT.	16
陳皮	Citri Pericarpium	<i>Citrus unshiu</i> MARKOVICH	8
茯苓	Poria	<i>Poria cocos</i> WOLF	8
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	<i>Atractylodes japonica</i> KOIDZ	8
神麩	Massa Medicata Fermentata	-	8
麥芽	Hordei Fructus Germinatus	<i>Hordeum vulgare</i> var. <i>hexastichon</i> ASCHERS.	8
黃連	Coptidis Rhizoma	<i>Coptis japonica</i> (THUNB.), MAKINO	8
甘草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH	4
牡蠣	Ostreae Concha	<i>Ostrea gigas</i> THUNB	4
Total		9 types	72

Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 총 17.00g(수율 약 25.01%)의 진갈색의 물 추출물을 얻은 다음, 4g의 牡蠣를 첨가하여 二陳湯加味方 분말을 만들어, 실험에 사용하였다. 준비한 二陳湯加味方은 -20°C의 냉장고에 보관 후 실험에 사용하였으며, 본 실험에서 사용한 용매인 증류수에 20mg/ml의 농도까지 비교적 잘 용해되었다.

2. 실험동물 및 사양관리

본 실험에 사용된 Rat은 56마리의 수컷 Sprague-Dawley Rats(6-wk old upon receipt, SLC, Japan)를 7일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간 동안 실온 20-25°C와 습도 30-35%로 조절된 사육실에서 Rat용 polycarbonate 사육상자에 5마리씩 수용하여 사육하였고, 조명시간은 12시간(07:00-19:00)으로 조절하였으며, 사료(Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 이중 48마리는 유문 및 전위부 결찰로 역류성 식도염을 유발하였으며, 나머지 8마리는 위수술 정상 대조군(Sham control)으로 사용하였다. 모든 실험동물은 투여 시작일 및 최종 희생일에 18시간 정도 절식을 실시(이 기간에도 음수는 자유롭게 공급하였다)하였으며, picric acid로 개체를 식별하였다. 실험동물은 아래와 같이 군당 8마리씩 7그룹으로 구분하였으며, 본 실험에 사용된 모든 실험동물은 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals¹⁷⁾”에 준하여 취급하였다(Table 2).

3. 二陳湯加味方 및 Omeprazole의 투여

50, 100 및 200mg/kg의 二陳湯加味方을 각각의 농도로 멸균 증류수에 용해시켜 동물 체중 kg 당 10 ml의 용량으로 금속제 Zonde가 부착된 1ml 주사기(syringe)를 이용하여, 유문·전위부 결찰 수술 28일 전부터 매일 1회씩 강제 경구 투여하였으며, 30 및 10mg/kg의 omeprazole(Sigma, MO, USA) 역시 멸균 증류수에 용해시켜, 동일한 방법으로 유문·전위부 결찰 수술 28일전부터 매일 1회씩 강제 경구 투여하였으며 1시간 전에 1회 경구 투여하였다. Omeprazole의 농도는 rat의 유문·전위부 결찰 역류성 식도염에 유효한 효과를 나타내는 것으로 알려진 30mg/kg을 고농도 투여군으로 선정하였으며¹⁸⁾, 용량 상관관계를 확인하기 위해 10mg/kg을 저용량 투여군으로 선정하였다. Sham 대조군과 역류성 식도염 대조군에서는 二陳湯加味方 대신 멸균 증류수만 동일한 방법으로 투여하였다. 본 실험에 사용한 실험군, 투여 schedule 및 용량은 Table 2에 요약하였다.

4. 역류성 식도염의 유발

세 용량의 二陳湯加味方, 두 용량의 omeprazole, 멸균 증류수 최종 투여 1시간 후, 유문·전위부 결찰 수술로 역류성 식도염을 유발하였으며, 역류성 식도염을 유발하기 위해¹⁹⁾, 모든 실험동물은 18시간 이상 절식을 실시하고, 최종 약물 투여 1시간 후, Zoletile mixture(Virbac, France; 25 mg/kg, 복강투여) 마취하에, 백선을 따라 2cm정도 절개하여 개복하고,

Table 2. Experimental Design Used in This Study

	Groups	RE operation* / Test article / Dose(mg/kg/day)
Control	Sham	Distilled water and sham-operated rats
	RE [†]	Distilled water and RE operated rats
Reference	Omeprazole 30	Omeprazole 30mg/kg and RE operated rats
	Omeprazole 10	Omeprazole 10mg/kg and RE operated rats
YJGMB [‡]	YJGMB 200	200mg/kg and RE operated rats
	YJGMB 100	100mg/kg and RE operated rats
	YJGMB 50	50mg/kg and RE operated rats

*RE operation, pylorus and forestomach ligation; [†]RE, reflux esophagitis; [‡]YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts

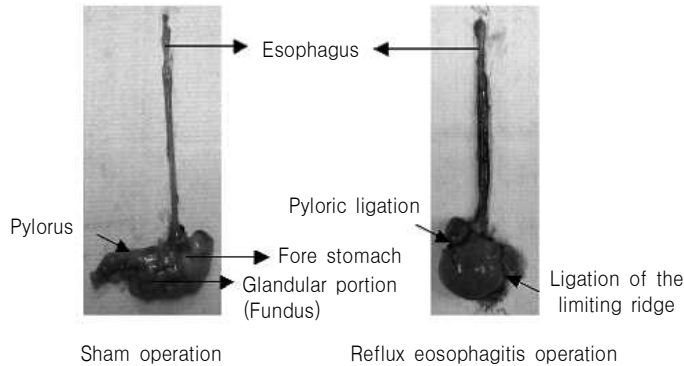


Fig. 1. Preparation of Reflux Esophagitis Model in Rats

위의 대만 및 소만 부위를 노출한 다음 Fig. 1에서와 같이 유문부위를 silk(2-0; B. Braun Surgical S.A., Spain)를 이용하여 결찰하고, 순차적으로 전위와 분문 사이의 limiting ridge 부분을 동일한 방법으로 결찰하였다. 유문 및 전위부 결찰 직후 복강과 피부를 폐쇄하여, 역류성 식도염을 유발하였다. 한편 sham 대조군에서는 동일한 방법으로 위를 노출한 다음 유문부 및 전위부 결찰을 실시하지 않고 동일한 방법으로 창강을 폐쇄하였다. 수술 6시간 후, 안와정맥총에서 약 1ml의 혈액을 채취 한 다음, 모든 실험동물을 경추 탈골로 희생하였다.

5. 체중의 측정

모든 실험동물의 체중을 투여 시작 1일 전, 투여 시작일, 투여 시작 7, 14, 21, 26 일 후, 최종 희생일(유문·전위부 결찰 수술 전)에 각각 전자저울(Precisa Instrument, Switzerland)을 이용하여 측정하였다. 또한 투여시작시의 개체에 따른 체중 차이에 의한 변화를 줄이기 위해, 약물 투여 후 체중 변화인 증체량을 아래의 공식 [1]을 이용하여 산출하였다.

EQUATION [1]. Body weight gain after test article or reference treatment(g)
 = [Body weight at sacrifice - body weight at start of test article or reference]

6. 식도 및 위 점막 손상부위 면적의 측정

모든 실험동물은 유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, 희생하여, 위와 식도를 적출한 다음 10% 중성포르말린(10% buffered formalin; NBF)에 고정시킨 다음 이전의 방법²⁰⁾에 따라 식도와 위에 형성된 병변의 총 면적(mm²/organs)을 각각 10배의 실체현미경(dissecting microscope Nikkon, Japan)하에서 측정하였다.

7. 위 내용물양(Gastric volume)의 측정

Rao와 Vijayakumar¹⁸⁾의 방법에 따라, 유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, Sham 대조군을 제외한 모든 실험동물에서 결찰한 위부분에 형성된 내용물을 수집하여 5분간 2000g에서 원심분리한 다음, 하기의 공식 [2]와 같이 실험동물의 체중 kg으로 환산하였다.

EQUATION [2]. Gastric volume(ml/kg of body weight)
 = (Collected amount of gastric contents × 1000) / Body weight of animal(g)

8. 위산 분비도(Gastric acid output)의 측정

Rao와 Vijayakumar¹⁸⁾의 방법에 따라, 원심분리한 위 내용물에서 0.01 N NaOH와 phenolphthalein 을

발색제로 이용하여 위산분비도를 $\mu\text{Eq}/6\text{hrs}$ 로 측정하였다.

9. Pepsin 분비도의 측정

Sairam 등²¹⁾의 방법에 따라, 원심분리한 위 내용물에서 hemoglobin 을 이용하여 발색제로 이용하여 Pepsin 분비도를 $\mu\text{mol of tyrosine}/6\text{hrs}$ 로 측정하였다.

10. 조직병리학적 관찰

유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, 위기저부(Fundus)의 조직을 분리하여 10% NBF 에 고정한다음, 탈수, 포매를 거쳐 파라핀 block을 준비하고, $3\mu\text{m}$ 의 조직절편을 제작하여 Hematoxylin-Eosin 염색을 실시하여 광학현미경하에서 관찰하였다. 위 점막 두께를 CCD image analyzer(DMI-300, DMI, Korea)를 이용하여, $\text{mm}/\text{crossly trimmed tissues}$ 로 측정하였다. 또한 위벽에서 병변이 침습한 비율(invasive percentages)을 하기의 공식 [3]를 이용하여 산출하였다.

EQUATION [3]. Invasive percentages of lesions(%) = (Length of lesions on the crossly trimmed

fundic walls/total thickness of crossly trimmed fundic walls) $\times 100$

11. 통계처리

모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 다중비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였고, 분산동질성을 Levene test를 실시하여 검증 하였다. 등분산일 경우, one way ANOVA test를 실시한 다음 least-significant differences(LSD) test로 사후 검증을 실시하여 군 간의 유의성을 측정하였다. 비등분산일 경우에는 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test 를 실시하여 유의성이 인정된 경우에는, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W를 실시하여 군간의 유의성을 검증하였다. 모든 통계처리는 SPSS for Windows (Release 14.0K, SPSS Inc., USA)를 이용하여 평가하였으며, 유의 수준은 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 체중 및 증체량의 변화

二陳湯加味方 200mg/kg 투여군에 국한되어, 투여

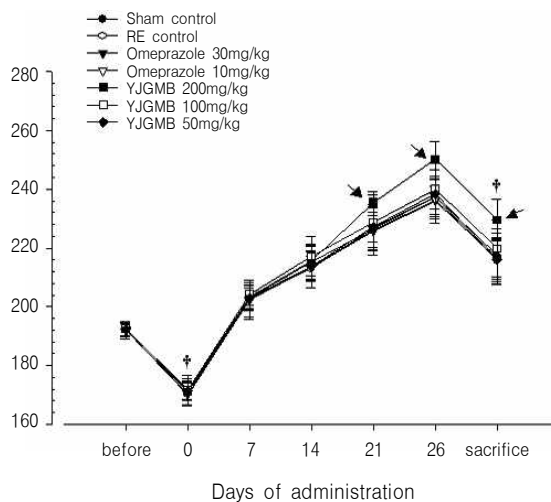


Fig. 2. Changes of Body Weights

21일후부터 역류성 식도염 및 sham대조군에 비해 유의성 있는($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 체중의 증가가 인정되었으며, 투여기간 동안의 증체량 역시 역류성 식도염 및 sham 대조군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 증가를 나타내었다. 한편 二陳湯加味方 100 및 50mg/kg 투여군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군에서는 각각 역류성 식도염 및 sham 대조군과 유사한 체중 및 증체량의 변화를 각각 나타내었고, 역류성 식도염 대조군 역시 전 투여기간 동안 sham 대조군과 유사한 체중 또는 증체량의 변화를 나타내었다(Fig. 2-3).

투여시작일의 절식 후 체중은 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 171.13 ± 4.32 , 170.50 ± 3.66 , 170.13 ± 3.83 , 171.00 ± 4.78 , 171.50 ± 3.38 , 171.75 ± 5.15 및 171.50 ± 3.07 g/rat으로 관찰되었다(Fig. 2).

또한 28일간의 전 투여 후, 최종 희생일의 절식 후 체중은 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 217.63 ± 7.27 , 215.63 ± 7.58 , 216.13 ± 6.75 , 216.88 ± 9.45 , 229.50 ± 6.95 ,

219.88 ± 9.58 및 216.25 ± 7.38 g/rat으로 관찰되었다 (Fig. 2).

따라서 28일간의 전 투여기간 동안의 체중 변화량인 증체량은 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 46.50 ± 5.45 , 45.13 ± 7.40 , 46.00 ± 4.87 , 45.88 ± 8.89 , 58.00 ± 6.63 , 48.13 ± 8.03 및 44.75 ± 6.20 g/rat으로 관찰되었다(Fig. 3).

본 실험의 결과, sham 및 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는 체중의 증가가 二陳湯加味方 200mg/kg 투여군에서 인정되었으나, 두 용량의 omeprazole 투여군에서는 의미있는 체중의 변화는 인정되지 않았다.

2. 식도 및 위 점막 손상부위 면적의 변화

Sham 대조군에 비해 역류성 식도염 유발 대조군에서는 유의성 있는($p<0.01$) 식도 및 위 점막 손상부위 면적의 증가가 인정되었으나, 두 용량의 omeprazole 및 세 용량의 모든 二陳湯加味方 투여군에서는 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 식도 및 위 점막 손상부위 면적의 감소가 인정되었다(Fig. 4-6).

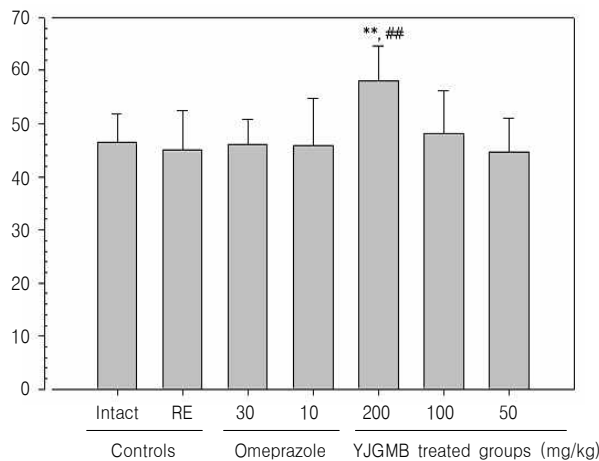


Fig. 3. Changes on Body Weights Gains

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** $p<0.01$ compared with sham control; ## $p<0.01$ compared with RE control.

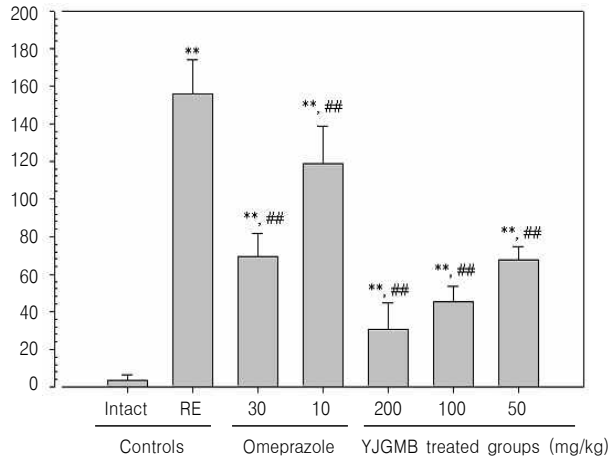


Fig. 4. Changes on the Esophageal Lesion Scores

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** p<0.01 compared with sham control; ## p<0.01 compared with RE control.

역류성 식도염 유발 대조군에서는 식도 점막 손상부위 면적은 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 3.57±2.94, 155.99±18.29, 69.41±12.55, 118.55±20.46, 30.67±14.23, 45.27±8.09 및 67.88±6.63 mm²/esophagus/rat으로 관

찰되었다(Fig. 4).

역류성 식도염 유발 대조군에서는 위 점막 손상부위 면적은 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 3.56±2.80, 49.54±6.33, 21.35±2.48, 33.86±6.57, 11.13±2.90, 16.40±

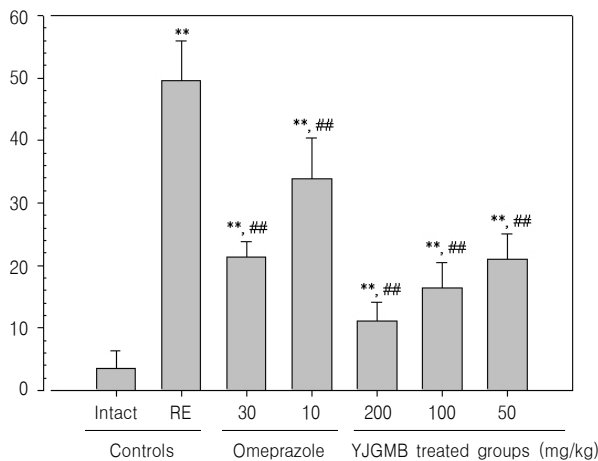


Fig. 5. Changes on the Gastric Lesion Scores

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** p<0.01 compared with sham control; ## p<0.01 compared with RE control.

4.14 및 20.94 ± 4.15 mm/stomach/rat으로 관찰되었다 (Fig. 5).

Sham 대조군에 비해 역류성 식도염 유발 대조군에서는 식도와 위의 충혈과 부종 등 육안적 병변이 나타났고, 이러한 육안적 병변은 두 용량의 omeprazole 및 세 용량의 二陳湯加味方 투여군에서는 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 억제되었다(Fig. 6).

본 실험의 결과, 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 식도 및 위 점막 손상부위 증가 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 식도 및 위 점막 손상부위 증가 억제 효과를 나타내어 용량 의존적인 효과를 보였다.

3. 위 내용물양(Gastric volume)의 변화

Omeprazole 30 및 10mg/kg, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 위 내용물의 감소가 인정되었다(Fig. 7).

위 내용물 함량은 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 12.66 ± 3.11 , 5.94 ± 0.98 , 9.41 ± 1.25 , 3.11 ± 1.04 , 3.87 ± 1.00 및 5.74 ± 1.63 ml/kg of body weights로 관찰되었다(Fig. 7).

본 실험의 결과, 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위 내용물 증가 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 위 내용물 증가 억제

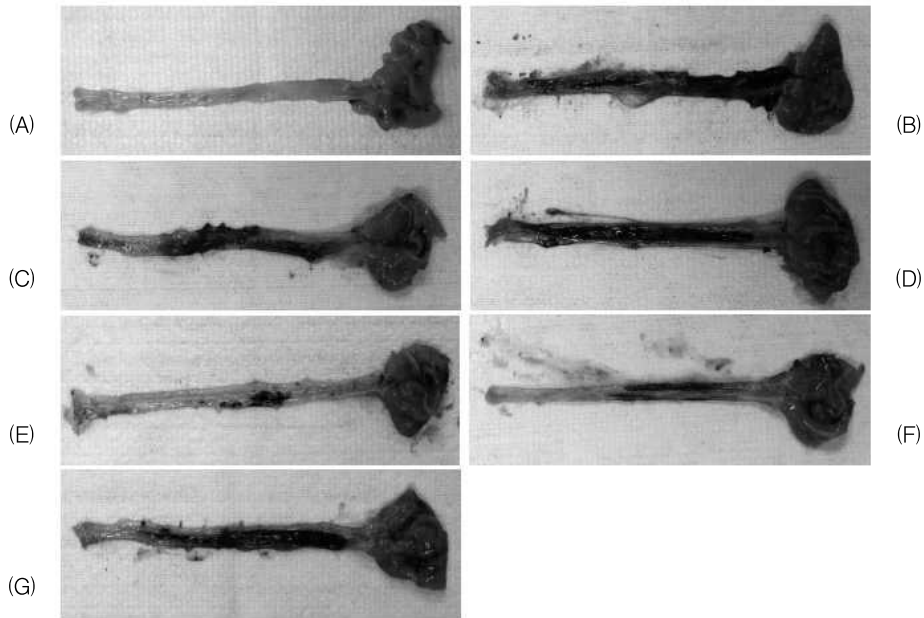


Fig. 6. Macroscopic Appearance of Esophageal and Gastric Damages

- Sham control rats(A)
- RE control rats(B)
- Omeprazole 30mg/kg treated rats(C)
- Omeprazole 10mg/kg treated rats(D)
- YJGMB 200mg/kg treated rats(E)
- YJGMB 100mg/kg treated rats(F)
- YJGMB 50mg/kg treated rats(G)
- YJGMB, *Yijintang-gambang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis

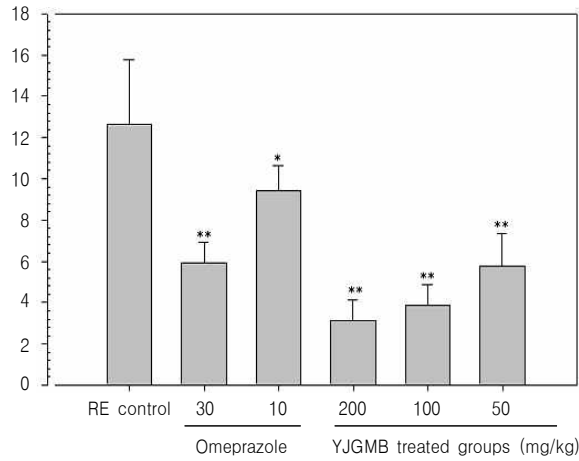


Fig. 7. Changes on the Gastric Volumes

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; * p<0.05 and ** p<0.01 compared with RE control.

효과를 나타내고, 용량 의존적인 결과를 보였다.

4. 위산 분비도의 변화

Omeprazole 30 및 10mg/kg, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 위산 분비 감소가 인정되었다(Fig. 8).

위산 분비량은 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 196.71 ± 20.26 , 85.06 ± 20.46 , 147.58 ± 10.49 , 53.78 ± 11.14 , 65.10 ± 6.37 및 $84.47 \pm 19.78 \mu\text{Eq/hr}$ 로 관찰되었다(Fig. 8).

본 실험의 결과, 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위산 분비

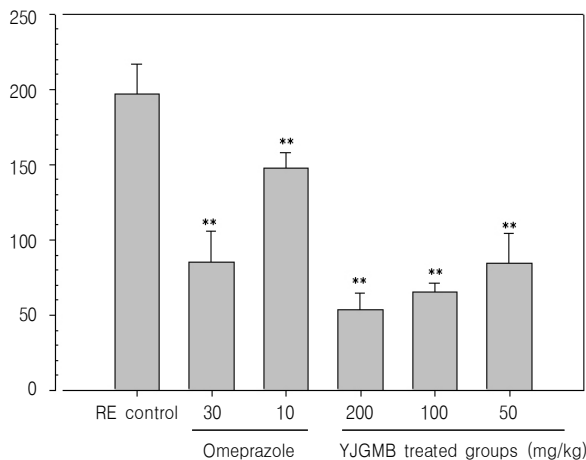


Fig. 8. Changes on the Gastric Acid Output

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** p<0.01 compared with RE control.

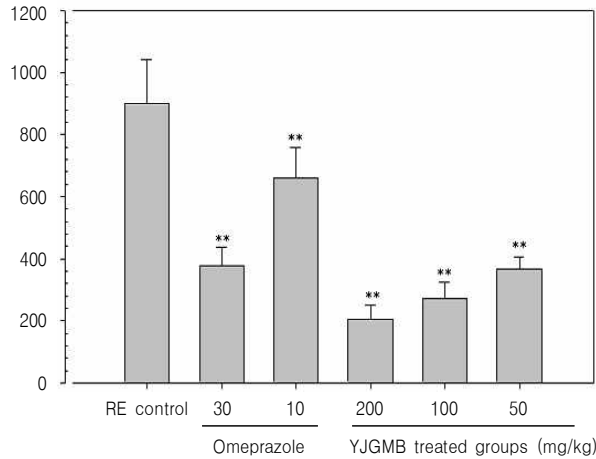


Fig. 9. Changes on the Gastric Pepsin Output

YJGMB, *Yijintang-gambang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** p<0.01 compared with RE control.

억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 위산 분비 억제 효과가 인정되고, 용량 의존적인 결과를 보였다.

5. Pepsin 분비도의 변화

Omeprazole 30 및 10mg/kg, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.01) pepsin 분비 감소가 인정되었다(Fig. 9).

Pepsin 분비량은 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 900.83±141.27, 378.05±58.13, 660.96±98.95, 204.19±45.11, 272.81±53.18 및 365.23±39.98 μmol/6 hrs로 관찰되었다(Fig. 9).

본 실험의 결과, 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 pepsin 분비 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200 mg/kg 투여군에서는 우수한 pepsin 분비 억제 효과를 나타내어 용량 의존적인 결과를 보였다.

6. 조직병리학적 변화

역류성 식도염 유발군에서는 궤양, 염증세포 침

윤, 출혈과 점막의 국소적 탈락과 함께 점막하조직층의 부종성 변화가 인정되었다. 즉, Sham 대조군에 비해 역류성 식도염 유발 대조군에서는 유의성 있는(p<0.01) 병변 침습 비율의 증가가 각각 인정되었으며, 위 분문 점막층의 두께는 유의성 있는(p<0.01) 감소를 나타내었다. 한편 이러한 위 분문 병변은 omeprazole 30 및 10mg/kg, 세 용량의 二陳湯加味方 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 현저한 감소를 나타내었고, 유의성 있는(p<0.01) 병변 침습 비율의 감소 및 위 분문 점막층 두께의 증가가 각각 인정되었다(Fig. 10-12).

위 분문의 병변 침습 비율은 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 2.39±2.50, 74.19±12.23, 25.26±4.29, 38.76±4.23, 12.91±4.56, 21.66±4.49 및 25.32±4.08 %/crossly trimmed fundus로 관찰되었다(Fig. 11).

위 분문 점막층의 두께는 sham 대조군, 역류성 식도염 대조군, omeprazole 30 및 10mg/kg 투여군, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 1785.43±144.67, 942.69±142.54, 1291.84±168.83, 1211.30±132.29, 1594.13±192.57, 1381.44±104.49 및 1296.86±146.31 μm/crossly trimmed esophagus로

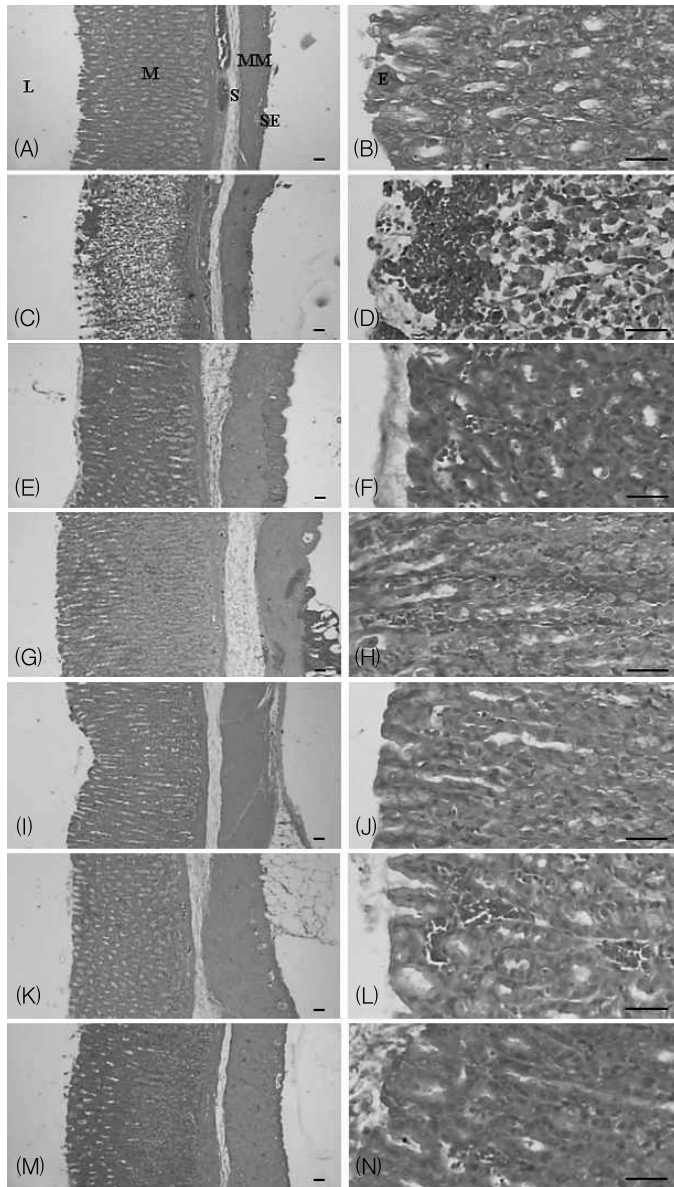


Fig. 10. Histopathological Observations of the Fundus

Sham control rats(A, B)

RE control rats(C, D)

Omeprazole 30mg/kg treated rats(E, F)

Omeprazole 10mg/kg treated rats(G, H)

YJGMB 200mg/kg treated rats(I, J)

YJGMB 100mg/kg treated rats(K, L)

YJGMB 50mg/kg treated rats(M, N)

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; L, lumen; M, mucosa layer; S, submucosa layer; MM, muscle layer; SE, Serosa; E, epithelium; All Hematoxylin-Eosin stain; Scale bars = 80 μ m

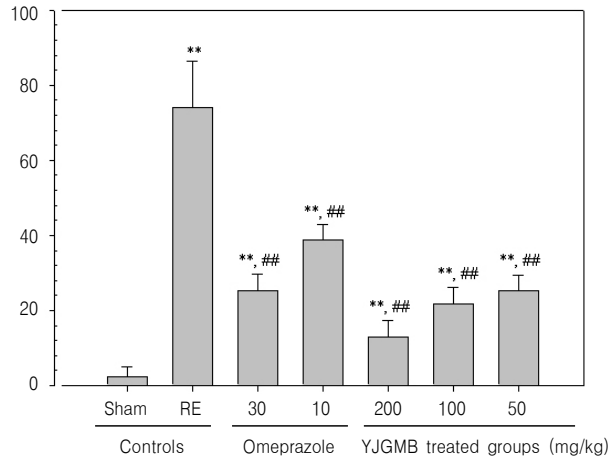


Fig. 11. Changes on the Invaded Lesion Percentages in Fundic Gastric Regions

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** p<0.01 compared with sham control; ## p<0.01 compared with RE control.

관찰되었다(Fig. 12).

본 실험의 결과, 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위 병변 침습 비율 증가 및 위 점막 감소 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 현저한 위 조직병리학적 및 histomorphometrical 변화

억제 효과가 인정되고, 용량 의존적인 결과를 보였다.

고찰

식도염의 원인은 다양하지만 그 중 위액의 역류로 인하여 식도 점막에 발적, 미란 및 소화성 궤양

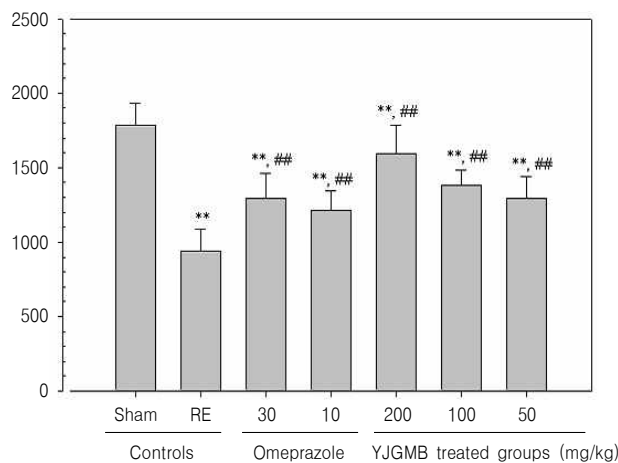


Fig. 12. Changes on the Fundic Gastric Mucosa Thicknesses

YJGMB, *Yijintang-gamibang* aqueous extracts; RE, reflux esophagitis; ** p<0.01 compared with sham control; ## p<0.01 compared with RE control.

을 일으키는 역류성 식도염은 가장 흔히 보는 식도염의 하나이다. 내시경 검사가 보편화되면서 역류성 식도염의 내시경적 진단이 보다 용이해졌고 병의 정도, 병기, 치유 경과의 관찰이 가능해졌다. 위식도 역류질환(Gastro-Esophageal Reflex Disease; GERD)은 위액의 역류에 의하여 반복적인 임상증상이 있고, 위식도 역류에 의해 육안적 혹은 조직학적 변화를 보이는 경우나 혹은 보이지 않는 경우를 모두 포함한다. 역류성 식도염은 위식도 역류의 임상증상과 식도점막에 육안적 혹은 조직학적으로 이에 합당하는 식도염의 소견을 보일 때를 말한다. GERD를 가지고 있는 48~79%의 환자에서 식도염의 조직학적 소견을 발견할 수 있다²²⁾.

역류성 식도염의 치료는 일반적으로 생활습관의 조절(life-style modifications)이 가장 기본적인 치료법이다. 즉, 과식을 피하고, 중력을 이용하여 위식도 역류를 억제하는 방법, 수면제, 칼슘 채널 길항제(calcium channel antagonist) 등의 복용을 금하는 등의 많은 방법이 있다²³⁾. 약물요법으로는 보편적으로 제산제(antacids)나 위 장관 운동 조절제(prokinetics)를 가장 많이 사용해 왔다. 이 후 histamine type 2 receptor antagonist 및 proton pump inhibitor(PPI) 제제가 보다 더 효과적으로 그 증상을 개선시키는 약물로 소개되면서, 많이 사용되고 있다⁴⁻⁵⁾. 그 외 수술적인 방법이 있는데, 수술은 약물 치료에 반응이 없는 경우이거나, 반응이 있어도 지나치게 자주 재발하는 경우 및 합병증(식도 협착, 하부식도 괄약근 이상 등)으로 인한 경우에 사용되나, 여전히 부족한 점이 많다^{5,24)}.

역류성 식도염의 치료에 있어 많이 사용되고 있는 histamine type 2 receptor antagonist 및 PPI 제제는 모두 산 분비를 억제하는 약물로, 위 점막의 벽세포에서의 산 분비량을 줄여 위산 역류시 발생하는 증상을 완화시키며, 손상된 식도 점막을 치유케 하고 합병증을 막아주는 역할을 한다. 그러나 최대 40-60%에 이르는 환자의 경우는 충분한 기간의 산 분비 억제제의 투여에도 불구하고 증상의 완전한 소실이 이루어지지 않으며 오히려 협착이 나 암 등의

합병증이 발생하기도 한다^{4-5,23-24)}. 따라서 역류성 식도염의 한의학적 문헌고찰과 함께 실험적인 연구 및 임상 시험을 통한 치료법의 제시가 필요하다.

역류성 식도염은 한의학적으로 吞酸, 吐酸, 嘈雜, 噎膈, 噯氣에 해당하며⁷⁾, 吞酸, 吐酸 대하여 《黃帝內經 素門 至真要大論²⁵⁾》에 처음으로 ‘諸嘔吐酸 暴注下迫 皆屬於熱’이라 하여 原因을 熱이라 하였으며, 그 후 劉²⁶⁾는 火盛하여 肺金을 抑制치 못하므로 肝이 實하여 吐酸케 된다고 하였고, 李²⁷⁾는 吐酸의 原因을 《內經²⁵⁾》, 何問의 熱이라는 設과는 對照的으로 寒이라고 하였는데, 이에 대하여 後世 여러 醫家들은 寒이라고 한 것은 末, 즉 外候를 본 것이고, 熱이라고 한 것은 本, 즉 內因을 관찰한 것이라 하였다. 嘈雜은 脾胃의 病으로, ‘似飢不飢 似痛不痛 有懊懣 不自寧²⁸⁻²⁹⁾’ 등을 主症으로 하고 兼하여 噯氣, 痞滿, 惡心 證狀이 同伴된다고 하여³⁰⁾ 역류성 식도염과 유사한 임상양상을 보이며, 原因은 胃中痰火, 食積有熱, 思慮傷心, 氣鬱, 脾胃虛寒 등으로 보았으며, 治法에 있어서는 化痰清火, 消食開鬱, 健脾行濕, 溫胃法 等を 使用하였다^{28-29,31)}.

噎膈은 일종의 임상 증상이면서도 복잡하고 어려운 증증으로 대부분 중년 이상의 남성에게 많이 나타나며, 吞咽 障礙가 있어서 음식을 먹을 때 인두나 식도 부위에 정체감이 있는데, 심하면 음식 섭취시 胸內灼痛이 나타나 食入則吐하거나 고형물을 삼키지 못하게 되며, 심할 경우에는 음식을 전혀 먹지 못하면서 白沫이나 赤豆汁의 涎沫을 吐出하게 된다. 서양의학적으로 역류성 식도염, 위궤양, 십이지장궤양, 만성위염 및 소화불량 등으로 발생하는 속쓰림 증상과 관련이 깊다³²⁻³³⁾.

《傷寒論⁸⁾》에서는 ‘傷寒胸中有熱, 胃中有邪氣, 腹中痛, 欲嘔吐者, 黃連湯主之’, ‘陰邪傳裏者, 則留於心下爲痞, 以心下爲陰受氣之分, 與半夏瀉心湯以通其痞’라고 하여 黃連湯, 半夏瀉心湯을 처방하였고 《東醫寶鑑·噯氣門⁹⁾》에는 ‘氣實噯者 食罷 噯轉腐氣 甚則物亦噯 濕熱所致 宜二陳湯 加蒼朮 神麴 麥芽 薑炒黃連’으로 기록되어 二陳湯을 가감하여 치료한다고 기록되어 있다. 二陳湯은 《太平惠民和劑局

方·卷之四 治痰飲附咳嗽篇³⁴⁾》에 수록된 대표적인 燥濕化痰劑로 주로 소화기 질환에 응용되어 왔으며, 燥濕化痰하여 理氣和中하는 效能으로, 主治는 濕痰으로 인한 咳嗽에 痰多色白易咯하고, 惡心嘔吐, 肢體困倦, 혹은 頭眩心悸하여, 舌苔가 白潤하고 脈象이 滑한 증상을 치료하며, 증상에 따라 여러 가지 藥材를 加味한다³⁵⁾.

현재까지 二陳湯의 소화기 질환에 대한 약효는 잘 밝혀져 있고¹⁰⁻¹²⁾, 二陳湯에 蒼朮, 神麩, 麥芽 및 黃連을 가미한 二陳湯加味方은 단회 투여 후, 역류성 식도염에 양호한 효과가 보고된 바 있다¹³⁾. 또한 임상적으로 비미란성 위식도 역류질환과 기능성 소화불량증에 二陳湯加味方을 투여하여 증상의 개선을 보인 증례가 보고되었다¹⁴⁻¹⁵⁾. 본 연구에서는 황등¹³⁾의 연구에서 역류성 식도염에 효과가 인정된 二陳湯加味方에 制酸 效果¹⁶⁾를 가진 牡蠣을 가미한 것으로, 역류성 식도염에 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각된다.

牡蠣은 굴과에 속한 연체동물인 굴(Ostrea gigas Thumb.) 및 같은 속 근연동물의 껍질로서, 약간 차고 무독하며 짠 성질이 있다. 또한 위산의 분비를 억제하는 효과가 있어 위산과다로 인한 위염이나 위 궤양에 응용하기도 한다³⁶⁻³⁷⁾. 또한 박 등의 연구³⁸⁾에서와 같이 굴 패각으로부터 분리된 콘키올린의 항염증 효과도 보고된 바 있다.

二陳湯加味方の 장기간 전 투여에 따른, 역류성 식도염 및 이와 관련된 위 점막 손상에 대한 보호효과를 확인하기 위하여, 유문·전위부 결찰 수술 실시 28일 전부터 二陳湯加味方을 50, 100 및 200mg/kg의 농도로 각각 경구투여하고, 유문·전위부 결찰 수술 6시간 후 모든 실험동물을 희생하여, 식도와 위 손상부위 면적(lesion score:mm²/organs), 위 내용물(gastric volume)의 양, 위산 분비도(gastric acid output), pepsin 분비도, 위 병변의 침습률 및 점막 두께를 각각 histomorphometry 적으로 측정하였다. 二陳湯加味方の 효과는 PPI 계열인 omeprazole 30 또는 10mg/kg 투여군과 비교·평가하였다.

본 실험의 결과, 유문 및 전위부 결찰에 의해 현

저한 식도 및 위점막 병변의 증가, 위 내용물의 증가, 위산 및 pepsin 분비도의 증가와 함께 식도 및 위 분문 점막의 출혈, 궤양 및 부종과 같은 전형적인 역류성 식도염 소견이 이전의 보고들³⁹⁻⁴⁰⁾과 유사하게 인정되었다. 한편 본 실험에서 세 용량 50, 100 및 200mg/kg의 二陳湯加味方 투여에 의해 역류성 식도염 소견이 투여 용량 의존적으로 경감되어, 二陳湯加味方은 역류성 식도염에 유효할 것으로 판단된다.

본 실험의 결과에서 역류성 식도염 및 sham 대조군에 비해 二陳湯加味方 200mg/kg 투여군에서 유의성 있는 체중 및 증체량의 증가가 인정된 점은, 일반적으로 면역활성 물질을 투여시, 체중의 증가가 인정된다고 알려져 있어⁴¹⁻⁴²⁾, 二陳湯加味方の 면역활성 효과와 관련이 있는 것으로 생각된다. 한편 현재까지 본 연구에서 사용한 二陳湯加味方 자체에 대한 면역활성 효과는 보고된 바 없으나, 二陳湯加味方の 구성 성분인 茯苓⁴³⁻⁴⁴⁾, 麥芽⁴⁵⁾ 및 甘草⁴⁶⁾ 등의 면역활성 효과가 비교적 잘 알려져 있다.

식도 및 위점막 병변은 역류성 식도염에 대한 약물의 효과를 평가하기 위한 가장 기본적인면서도 확실한 지표로 사용되어 왔다^{18-20,39)}. 따라서 본 실험에서 50, 100 및 200mg/kg의 二陳湯加味方 투여에서 인정된 투여 용량 의존적인 육안 병변 감소는 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과를 직접적으로 나타내는 증거로 판단되며, 본 실험의 결과 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 육안병변 감소 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 식도 및 위 점막 손상부위 증가 억제 효과를 나타내어 용량 의존적인 효과를 보였다.

역류성 식도염에서 하부식도 괄약근의 기능은 가장 중요한 요소로 지적되어 있는데, 위 내용물양을 측정함으로써 위의 팽창에 의한 하부식도 괄약근 압력의 저하를 알 수 있다. 정상적인 식도의 연동 운동은 식도에 역류된 위 내용물이 위로 제거되는데 매우 중요하며 위식도 역류 환자에서 흔히 연동 운동이 저하되거나 비정상적인 연동 운동을 관찰할 수 있다. 또한 위 내용물이 소장으로 비워지는 시간이

연장되어 위 내용물이 위내에 축적되는 것도 역류성 역류의 원인 중 하나로 생각된다⁴⁷⁾.

위산은 역류성 식도염의 가장 중요한 유발인자 중 하나로⁴⁸⁾, 역류성 식도염 및 이와 관련된 위점막 손상을 치료하기 위해서는 위의 pH 조절이 필수적이다⁴⁹⁾. 특히, 사람과 실험동물에서, histamine H₂-receptor antagonists와 PPI 제제 등 위 분비 억제제에 의해 역류성 식도염의 감소 효과가 이미 잘 알려져 있다⁵⁰⁻⁵¹⁾. 한편 본 실험의 결과에서도 역류성 식도염 유발군에서는 현저한 위 내용물 및 위산 분비항진이 인정되었으나, 세 용량의 二陳湯加味方, omeprazole 투여에 의해 이들 분비항진이 경감되었다. 이러한 효과는 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과를 직접적으로 나타내는 또 하나의 증거로 판단되며, 본 실험의 결과 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위 내용물 및 위산 분비항진 감소 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 위 내용물 및 위산 분비항진 감소효과가 인정되어 용량 의존적인 결과를 보였다.

Pepsin은 위 분문의 주세포에서 분비되는 소화효소의 일환으로 벽세포에서 염산 분비를 촉진하여, 위의 pH를 감소시킨다⁵²⁾. 따라서 Pepsin 분비도는 역류성 식도염의 유발에 매우 중요한 위치를 차지하며, Pepsin의 분비감소는 역류성 식도염 치료에 주효적이 되어왔다⁵³⁻⁵⁴⁾. 한편 본 실험의 결과에서도 역류성 식도염 유발군에서는 현저한 pepsin 분비항진이 인정되었으나, 세 용량의 二陳湯加味方, omeprazole 투여에 의해 pepsin 분비항진이 경감되었다. 이러한 효과는 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과를 직접적으로 나타내는 또 하나의 증거로 판단되며, 본 실험의 결과 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 pepsin 분비항진 감소 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 pepsin 분비 억제 효과를 나타내어 용량 의존적인 결과를 보였다.

역류성 식도염의 조직병리학적 소견은 국소궤양, 염증세포 침윤, 출혈과 점막의 국소적 탈락과 함께

점막하조직층의 부종성 변화가 주 특징이며, 이러한 변화 역시 역류성 식도염에 대한 약효 평가시 매우 유용한 것으로 알려져 있다⁵⁵⁻⁵⁶⁾. 본 실험의 결과에서도 역류성 식도염 유발 대조군에서는 유의성 있는 위 분문에서 병변 침습 비율의 증가가 인정되었으며, 위 분문 점막층의 두께는 유의성 있는 감소를 나타내었다. 위 분문 점막의 감소는 국소적인 점막 탈락에 의한 이차적 변화로 판단된다. 한편 이러한 위 분문의 조직병리학적 병변은 omeprazole, 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 현저한 감소를 나타내었고, 유의성 있는 병변 침습 비율, 위벽 전체의 두께의 변화를 각각 억제하였다. 본 실험의 결과 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위 분문의 조직병리학적 변화가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서 우수한 위 조직병리학적 변화 억제 효과가 인정되어 용량 의존적인 결과를 보였다.

이상의 결과에서 二陳湯加味方は 유문 및 전위부 결찰로 유발된 rat 역류성 식도염에 매우 양호한 효과를 나타내는 것으로 관찰되었으며, 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 역류성 식도염 및 이와 관련된 위 손상 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 더 우수한 억제 효과를 나타내었다. 향후 牡蠣를 비롯한 개별 구성 약재 각각에 대한 효능 및 생리활성을 나타내는 화학성분의 검색과 더불어 다양한 방면으로 기전적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결론

본 연구에서는 전통적으로 소화기계 질환에 이용해온 二陳湯에 蒼朮, 神曲, 麥芽, 黃連 및 牡蠣를 첨가한 二陳湯加味方を 장기 전 투여하여 역류성 식도염 및 이와 관련된 위 점막 손상에 대한 보호효과를 유문·전위부 결찰 수술로 유발된 Rat 역류성 식도염 모델로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체중 및 증체량의 변화: 二陳湯加味方 200mg/kg 투여군에서 sham 및 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는 체중의 증가가 인정되었으나, 두 용량의 omeprazole 투여군에서는 의미있는 체중의 변화는 인정되지 않았다.
2. 식도 및 위 점막 손상부위 면적의 변화: 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 식도 및 위 점막 손상부위 증가 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 식도 및 위 점막 손상부위 증가 억제 효과를 나타내고, 용량 의존적인 효과를 보였다.
3. 위 내용물양의 변화: 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위 내용물 증가 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 우수한 위 내용물 증가 억제 효과를 나타내고, 용량 의존적인 결과를 보였다.
4. 위산 분비도의 변화: 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위산 분비 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 현저한 위산 분비 억제 효과가 인정되고, 용량 의존적인 결과를 보였다.
5. Pepsin 분비도의 변화: 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 pepsin 분비 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서는 현저한 pepsin 분비 억제 효과를 나타내고, 용량 의존적인 결과를 보였다.
6. 조직병리학적 변화: 二陳湯加味方 50mg/kg 투여군에서 omeprazole 30mg/kg 투여군과 유사한 위 병변 침습 비율 증가 및 위 점막 감소 억제 효과가 인정되었고, 二陳湯加味方 100, 200mg/kg 투여군에서 현저한 위 조직병리학적 및 histomorphometrical 변화 억제 효과가 인정되어 용량 의존적인 결과를 보였다.

이상에서 二陳湯加味方 50, 100 및 200mg/kg의

투여에 의해 역류성 식도염 소견이 투여 용량 의존적으로 경감되어, 二陳湯加味方は 역류성 식도염에 매우 유효할 것으로 판단된다. 향후 牡蠣를 비롯한 개별 구성 약재 각각에 대한 효능 및 생리활성을 나타내는 화학성분의 검색과 더불어 다양한 방면으로 기전적인 연구를 더 수행해야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. 박인서. 근거중심의 소화기병학. 서울:군자출판사. 2002:33.
2. Choi MG. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Korea. Korean J Medicine. 2000;58(2):126-128.
3. 전국의과대학교수. Current Medical Diagnosis & Treatment(1). 서울:한우리. 2000.
4. Colin-Jones DG. Histamine-2-receptor antagonists in gastroesophageal reflux. Gut. 1989;30(10):1305-1308.
5. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 1999;94(6):1434-1442.
6. 이상열. 위식도 역류질환의 생물정신사회적 이해와 삶의 질. 대한소화관운동학회지. 2001;7(2):367-374.
7. 全國韓醫科大學 脾系內科學教授共著. 脾系內科學. 서울:圖書出版 東友. 2000.
8. 張機 著. 仲景全書. 大北:集文書園. 1983.
9. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1979:436-438.
10. 김행애. 二陳湯이 白鼠 胃運動 및 胃液分泌에 미치는 影響. 익산: 圓光大學校 大學院; 1990.
11. Choi JW, Lee CH, Ko BM, Lee KG. Effects of Yijin-tang Extract on the Immunoreactive Cells of gastrin, Histamine and Somatostatin in Rats Stomach. Korean J. Oriental Medical Physiology & Pathology. 2001;15(4):554-559.
12. 장태수. 이진탕의 진통 진경 소염 및 GASTRIN 과 UROPEPSIN의 분비에 미치는 영향. 東西醫學. 1982;7(1):46-48.

13. Hwang JY, Kim DJ, Byun JS. Effect of Yijintang-gamibang and Omeprazole Extracts on Reflux Oesophagitis Induced by Pylorus and Forestomach Ligation in Rat. Korean J. Oriental Medical Physiology & Pathology. 2009;23(5): 1073-1079.
14. Oh JH, Kim BS, Lim HY, Kim DW, Choi BH, Hur JI, et al. Three cases report of functional dyspepsia patients who were administered by Lijintang-gamibang. Korean J. Orient. Int. Med. 2005;26(3):641-651.
15. Kim BS, Lim HY, Oh JH, Kim DW, Choi BH, Hur JI, et al. Seven cases of non-erosive gastroesophageal reflux disease who were treated by Lijintang -gamibang and acupuncture. Korean J. Orient. Int. Med. 2005;26(4):926-934.
16. Hong MW. Pharmaceutical investigation of fossil shell *Crassostrea gravitesta eoilensis* Kim et Noda. Korean J Pharmacog. 1973;4(1):9-17.
17. Department of Health, Education and Welfare Publication. National Institute of Health. 1985; 85-23.
18. Rao CV, Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and alpha-tocopherol, an antioxidant vitamin on experimental reflux oesophagitis in rats. Eur J Pharmacol. 2008;589(1/3):233-238.
19. Nakamura K, Ogawa Y, Furuta Y, Miyazaki H. Effects of sodium polyacrylate (PANa) on acute esophagitis by gastric juice in rats. Jpn J Pharmacol. 1982;32:445-456.
20. Nagahama K, Yamato M, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of lafutidine, a novel H₂-receptor antagonist, on reflux esophagitis in rats through capsaicin-sensitive afferent neurons. J Pharmacol Sci. 2003;93(1):55-61.
21. Sairam K, Rao CV, Dora BM, Kumar KV, Agrawal VK, Goel RK. Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Emblica officinalis*: an experimental study. J Ethnopharmacol. 2002; 82(1):1-9.
22. Johnson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Grieff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 1987;58:163-174.
23. Castell DO. Medical therapy for reflux esophagitis: 1986 and beyond. Annals of internal medicine. 1986;104(1):112-114.
24. Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in Veteran. N Eng J Med. 1992;326(12): 786-792.
25. 黃帝內經素問. 서울:成輔社. 1975:685-712.
26. 劉完素. 劉河間三六書. 서울:成輔社. 1976:403.
27. 李杲. 東垣十種醫書. 서울:慶熙大漢醫學院. 1976: 518-519.
28. 龔廷賢. 萬病回春. 서울:杏林書院. 1972:159-162.
29. 張介賓. 景岳全書. 上海:上海科學技術出版社. 1984: 377-381.
30. 李梴. 醫學入門. 서울:翰成社. 1983:455,465, 497.
31. 龔廷賢. 壽世保元. 上海:上海科學技術出版社. 1989: 193-197.
32. 上海中醫學院附屬光醫院 編著. 現代中醫內科手術. 江蘇科學技術出版社. 1996:454.
33. 원광대학교비계내과학교실편. 신비계내과학. 원 광대학교출판부. 1996:191-198.
34. 宋 太平惠民和劑局編. 太平惠民和劑局方. 北京: 人民衛生出版社. 1985:141.
35. 鞠潤範, 金相贊, 朴宣東, 朴性奎, 徐富一, 徐榮培, 申舜植, 李尙仁, 李長泉, 李棣熙, 鄭宗佶, 朱榮丞, 崔湖榮. 方劑學. 서울:圖書出版 永林社. 2008: 528-531.
36. 김창민 외. 중약대사전. 서울:도서출판 정담. 1997.
37. 한의학대사전편찬위원회. 한의학대사전. 서울: 도서출판 정담. 1998.
38. Park SM, Zhao RJ, Lee JR, Lee CW, Kim HJ, Kwon YK, et al. Inhibitory effect of Oyster conchioloin on pro-inflammatory mediator in lipopolysaccharide - activated RAW 264.7 cells. Korean J. Oriental Medical Physiology & Pathology. 2008;22(4):878-883.
39. Nagahama K, Yamato M, Nishio H, Takeuchi K. Essential role of pepsin in pathogenesis of acid reflux esophagitis in rats. Dig Dis Sci. 2006;51: 303-309.

40. Min YS, Bai KL, Yim SH, Lee YJ, Song HJ, Kim JH, et al. The effect of luteolin-7-O-beta-D-glucuronopyranoside on gastritis and esophagitis in rats. *Arch Pharm Res.* 2006;29(6):484-489.
41. Duarte CG, dos Santos GL, Azzolini AE, de Assis Pandochi AI. The effect of the antithyroid drug propylthiouracil on the alternative pathway of complement in rats. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(1):25-33.
42. Pinzone, Fox ML, Sastry MK, Parenti DM, Simon GL. Plasma leptin concentration increases early during highly active antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome, independent of body weight. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3):1-3.
43. Spelman K, Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev.* 2006;11(2):128-147.
44. Chang HH, Yeh CH, Sheu F. A novel immunomodulatory protein from *Poria cocos* induces Toll-like receptor 4-dependent activation within mouse peritoneal macrophages. *J Agric Food Chem.* 2009;57(14):6129-6139.
45. Chan WK, Law HK, Lin ZB, Lau YL, Chan GC. Response of human dendritic cells to different immunomodulatory polysaccharides derived from mushroom and barley. *Int Immunol.* 2007; 19(7):891-899.
46. Cheng A, Wan F, Wang J, Jin Z, Xu X. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fish. *Int Immunopharmacol.* 2008;8(1): 43-50.
47. Gaynor EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:801-808.
48. DeMeester TR, Wernly JA, Bryant GH, Little AG, Skinner DB. Clinical and *in vitro* analysis of determinants of gastroesophageal competence: a study of the principles of antireflux surgery. *Am J Surg.* 1979;137(1):39-46.
49. Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med.* 1999; 159(7):649-657.
50. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JBMJ, Lamers CBHQ, Neils F, Snel P, Meuwissen SGM. Use of omeprazole in the management of reflux oesophagitis resistant to H₂-receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol.* 1989;Suppl 166:88-93.
51. Inatomi N, Nagaya H, Takami K, Shino A, Satoh H. Effects of a proton pump inhibitor, AG-1749 (lansoprazole), on reflux esophagitis and experimental ulcers in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1991;55: 437-451.
52. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*, third edition, Elsevier:Philadelphia, pp 381-411, 2007.
53. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(Suppl 9):14-25.
54. Wang C, Hunt RH. Precise role of acid in non-erosive reflux disease. *Digestion.* 2008;78 (Suppl 1):31-41.
55. Kim JM, Choi SM, Kim DH, Oh TY, Ahn BO, Kwon JW, et al. Combined use of omeprazole and a novel antioxidative cytoprotectant for the treatment of peptic ulcer. Facilitation of ulcer healing in experimental animals. *Arzneimittel Forschung.* 2005;55(7):387-393.
56. Kuroiwa Y, Okamura T, Ishii Y, Umemura T, Tasaki M, Kanki K, et al. Enhancement of esophageal carcinogenesis in acid reflux model rats treated with ascorbic acid and sodium nitrite in combination with or without initiation. *Cancer Sci.* 2008;99(1):7-13.