

二陳湯加味方を 투여한 불응성 위식도역류질환의 증례군 연구

하나연¹, 한가진², 김대준³, 고석재⁴, 박재우⁴, 김진성¹

¹경희대학교한방병원 위장소화내과, ²소림한방병원
³대구한의대학교 한의과대학 한방내과학, ⁴경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Case Series of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Treated with *Lijin-tang-gamibang*

Na-yeon Ha¹, Ga-jin Han², Dae-jun Kim³, Seok-jae Ko⁴, Jae-woo Park⁴, Jin-sung Kim¹

¹Dept. of Digestive Diseases, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

²Soram Korean Medicine Hospital

³Dept. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

⁴Dept. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to investigate the efficacy of *Lijin-tang-gamibang* on refractory gastroesophageal reflux disease (GERD).

Methods: This before-and-after study compared the first medical examination and examination at the end of medical treatment. Twelve refractory GERD patients who visited the Department of Digestive Diseases of Kyung Hee University Korean Medicine Hospital from August 14th, 2017 to October 14th, 2017, were treated with *Lijin-tang-gamibang* for four consecutive weeks. The clinical characteristics of refractory GERD and the efficacy of herbal medical treatment was assessed by questionnaires, the Nepean Dyspepsia Index-Korean version (NDI-K), the Korean Gastrointestinal Symptom Rating Scale (KGSRS), the Numerical Rating Scale (NRS), the Korean version of the Perceived Stress Scale (KPSS-10), the Qi Stagnation Questionnaire (QSQ), the Spleen Qi Deficiency Questionnaire (SQDQ), and the Patient Global Impression of Change (PGIC). Prolonged effects were reported upon the follow-up telephone survey two weeks after treatment.

Results: After treatment with the herbal medicine *Lijin-tang-gamibang*, the clinical characteristics of 12 refractory GERD patients were improved, especially in terms of the most common symptoms of acid regurgitation and heartburn. Each symptom score of NDI-K, KGSRS, NRS, SQDQ, and PGIC showed significant advances. Prolonged effects were reported in NDI-K, NRS and PGIC questionnaires two weeks after treatment.

Conclusions: These results suggest that *Lijin-tang-gamibang* is an effective treatment for refractory GERD.

Key words: refractory gastroesophageal reflux disease, GERD, *Lijin-tang-gamibang*, herbal medicine, case series

1. 서론

위식도역류질환(Gastroesophageal Reflux Disease)

· 투고일: 2017.11.29, 심사일: 2018.01.05, 게재확정일: 2018.01.05

· 교신저자: 김진성 서울시 동대문구 경희대로 23

경희대학교한방병원 위장소화내과

TEL: 02-958-8895

E-mail: oridoc@khu.ac.kr

은 임상에서 흔하게 볼 수 있는 위장관 질환으로 위산 및 위내용물이 식도로 역류하여 나타나는 증상들로 인해서 삶의 질을 저하시키거나 합병증을 유발하기도 하는 질환이다. 최근 우리나라에서 생활의 서구화로 인한 비만 인구의 증가 등으로 그 유병률이 증가하는 추세이다¹.

위식도역류와 관련된 증상은 특징적인 전형적

증상으로 가슴쓰림(heartburn)과 신물이 올라오는 산역류(regurgitation), 비전형적인 증상인 비심인성 흉통, 연하통, 삼킴곤란 등의 식도 증상과 목에 무언가 걸린 듯한 느낌, 만성 기침, 쉼 목소리, 천식 등과 같은 식도 외 증상으로 구분된다².

현재까지 GERD 치료를 위해 표준 치료제인 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, 이하 PPI)가 많이 사용되어왔으나¹, 약 복용 중단 후 재발률이 높고 GERD 환자의 상당수는 PPI를 복용하여도 증상의 호전이 없는데 이를 불응성 GERD라고 하며, 빈도는 정의에 따라 차이가 있을 수 있으나 10~40%로 알려져 있다³.

최근 GERD 환자들이 증가하고 PPI 장기복용시 나타나는 부작용이 있어, 다양한 한의의료기관에서 불응성 GERD에 대한 한약 처방이 활용되고 있으나 이에 대한 임상연구와 근거는 부족한 실정이다.

그 중에서 二陳湯加味方は 《東醫寶鑑》⁴에 기록된 처방으로 胃中鬱火, 膈上稠痰, 飲食鬱成, 濕熱所致가 원인이 되어 생긴 噯氣 및 吞酸에 사용하여 각종 위장관 질환에 다양하게 활용되고 있다. 특히 최근에는 용량의존적으로 역류성식도염 소견을 경감시키며⁵, 비미란성 역류질환 환자를 대상으로 침치료와 병행했을 때 제반 증상의 호전을 보인 연구가 보고된 바 있다⁶.

이에 본 연구에서는 2017년 8월 14일부터 2017년 10월 14일까지 吞酸, 吐酸 등을 주호소로 하여 본원 위장소화내과 외래에 내원한 불응성 GERD 환자 12명에게 4주간 二陳湯加味方を 투여하여 치료 경과를 관찰한 결과, 증상 및 삶의 질을 유의미하게 개선시키고 일정 기간 동안 호전도가 유지되는 것을 확인하였기에 이를 보고하는 바이다.

II. 연구 대상자 및 연구 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 2017년 8월 14일부터 2017년 10월 14일까지 약 2개월 동안 경희대학교 한방병원 위장

소화내과 외래에 내원하여 吞酸, 吐酸, 嘈噯, 噯氣, 惡食, 胸中有物, 嘔吐, 惡心乾嘔 등을 주소로 하며, 2년 이내 본원 또는 타 의료기관에서 위식도역류질환을 진단받아 4주 이상 표준치료를 받았으나 현재 최소 1개월 간 증상을 지속 호소하는 환자 12인을 대상으로 하였다.

본 연구는 의학연구윤리에 대한 헬싱키 선언을 준수하였으며, 경희대학교 한방병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(IRB No. KOMCIRB-170717-HR -022)을 받았다.

2. 연구 대상자의 선정 및 제외 기준

1) 선정 기준

(1) 만 19세 이상 75세 이하의 남녀 대상자
(2) 최근 2년 이내 의사진단을 통해 위식도역류질환으로 진단받은 자(미란성 식도염 및 비미란성 역류질환 모두 포함)

(3) 지난 최소 1개월 간 위식도역류질환으로 인한 다음 증상 중 한 가지 이상을 호소하되, 경증(mild)의 경우 지난 1주에 4일 이상, 중등증(moderate) 혹은 중증(severe)의 경우 지난 1주에 2일 이상인 경우(경증 : 증상이 참을 만하며, 일상생활에 영향이 전혀 없을 경우/중등증 : 증상이 일상생활에 영향을 어느 정도 미치는 경우/중증 : 증상이 일상생활에 심각한 영향을 미치는 경우)

(예, (전형적 증상) 가슴쓰림, 흉부 작열감, 산역류/(비전형적 증상) 소화장애, 상복부 통증, 트림, 오심, 목 이물감, 삼킴곤란, 기침, 쉼 목소리)

(4) 과거 위식도역류질환의 표준치료를 4주 이상 시행하였으나 현재 (3)의 증상이 존재하는 자

2) 제외 기준

(1) 위내시경 및 일반적인 검사(혈액검사, 영상학적 검사 등)상 현재의 임상 증상을 설명할만한 기질적 질환이 있는 자(예, 소화기계 악성종양, 호산구성 식도염 등)

(2) 현재 심각한 기질적 질환을 암시하는 다음의 경고증상을 호소하는 자(예, 중증연하곤란, 토

혈, 심한 체중 감소, 혈변)

(3) 최근 5년 이내 소화기계 종양의 과거력이 있는 자

(4) 허혈성 심질환(협심증, 심근경색)을 진단 받은 자

(5) 임신 중이거나 수유 중인 자

(6) 기타 연구 담당자가 본 연구의 대상으로 부적당하다고 판단한 자

3. 치료 방법

한약 복용 전 신체검사, 병력조사, 가임기 여성의 경우 임신 여부 확인을 위한 소변 검사 및 혈액 검사, 설문지 작성을 완료하였다. 한약을 4주간 복용한 직후에 안전성 평가를 위해 혈액 검사를 시행하였고 설문지를 통해 증상 변화를 관찰하였다. 한약 복용 완료 2주 후에 치료 효과 지속 및 증상 재발 여부를 조사하기 위해 전화 상담을 시행하여 부작용 발생 여부, 병용 약물을 확인하고 증상을 재평가하였다.

선정 및 제외 기준에 합당한 불응성 위식도역류 질환 환자 12명에게 <東醫寶鑑 內傷門 噯氣>⁴에 기록된 二陳湯 加 蒼朮 神麴(炒) 麥芽(炒) 黃連(薑汁炒) 각 1錢을 한 첩 분량으로 하여 두 첩을 하루 두 번 나누어 100 cc씩 아침, 저녁 식후 30분에 4주간 복용하도록 하였다. 사용된 약물 구성은 아래와 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of *Lijin-tang-gamibang* (per one pack)

Herb name	Scientific name	Weight (g/per one pack)
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	8
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	4
白茯苓	<i>Poria Cocos</i>	4
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4
蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	4
神麴(炒)	<i>Massa Medicata Fermentata</i>	4
麥芽(炒)	<i>Hordei Fructus Germinatus</i>	4
黃連(炒)	<i>Coptidis Rhizoma</i>	4
Total amount		36

상기 약제들은 한약재 제조 및 품질관리기준(GMP) 승인 업체로부터 공급받아 원료의 성분 및 잔류농약 검사, 중금속 시험 등을 통해 병원 내 자체적인 품질검사를 진행한 뒤 항온, 항습, 방충시설이 완비된 장소에 보관되었다. 이후 상기 약물 구성을 바탕으로 경희대학교 한방병원 원내에 위치한 조제실과 외래탕전반을 거쳐 자동화된 공정 시스템을 통해 약 2시간 30분 동안 전탕한 후, 환자에게 탕약 4주 분을 한 번에 제공하였다. 연구 종료 후 남은 한약은 치료 종결 방문시 연구 담당자가 회수하여 원내 조제실을 통해 폐기 처리하였다.

4. 평가 방법

초진 상태(Before treatment) → 치료 종결(복용 종료 후 3일 이내, After treatment) → 치료 종결 후 재평가(복용 종료 후 2주, 2 weeks after treatment)의 3단계로 나누어 이하의 설문지를 통해 증상 변화를 조사했다.

1) Nepean Dyspepsia Index-Korean version(이하 NDI-K)

Nepean dyspepsia index는 Talley 등이 개발한 소화불량증 특이적 삶의 질 평가 도구이다⁷. 증상 점수표는 상복부 통증, 상복부 불쾌감 또는 불편감, 상복부 쓰림, 가슴 쓰림, 상복부 경련, 가슴의 통증, 조기 만복감, 위산의 역류, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감, 구역 및 메스꺼움, 트림, 구토, 숨쉬기가 좋지 않음의 15가지 증상에 대해 빈도, 강도 및 괴로운 정도로 나누어 평가하였다⁸.

2) Korean Gastrointestinal Symptom Rating Scale(이하 KGSRs)

Gastrointestinal Symptom Rating Scale은 자주 활용되는 자기보고형 위장관 증상척도로서 문항이 간단하고 상하부 위장관 증상을 모두 포함하고 있으며, 위식도 역류질환에서 타당성이 검증된 바 있다⁹. 본 연구에서는 권 등¹⁰에 의하여 타당도가 검증된 한국어판 위장관 증상척도를 이용하여 연구 대상자의 불편감을 측정하였다. 본래 상부 및 하부

위장관 증상에 관한 총 16개의 항목과 5개의 증상 영역군으로 구성되어 있는데, 본 연구에서는 불응성 GERD와 관련된 역류증상군(흉부작열감, 산역류), 복통군(상복통, 공복시 복통, 구역감), 소화불량군(소화불량, 배소리, 복부팽만, 트림, 가스팽만)의 치료 전후의 각 군별 점수 변화량을 평가하였다.

3) Numerical Rating Scale(이하 NRS)

0점부터 10점까지 11단계로 이뤄져 있는 측정도구인 NRS를 이용하여 증상으로 인한 불편감 정도를 측정하였다.

4) Korean version of the Perceived Stress Scale(이하 KPSS-10)

Cohen 등¹¹에 의해 개발되어 신뢰도와 타당도가 입증된 Perceived Stress Scale을 이 등¹²이 번역하여 타당도와 신뢰도를 검정한 설문지를 사용하여, 지난 1개월 동안 연구 대상자가 지각한 스트레스 경험에 대해 Likert Scale의 5점 척도로써 평가하였다.

5) 기울진단 설문지(Qi Stagnation Questionnaire, QSQ)

氣血水변증을 위한 설문¹³ 중 기울 항목을 채택하여 사용하였으며, 합계 30점 이상자를 기울로 판정하였다¹⁴.

6) 비기허 설문지(Spleen Qi Deficiency Questionnaire, SQDQ)

오 등¹⁵이 개발한 비기허증 진단평가도구를 적용하여 한약 복용 전후의 점수를 비교하였다.

7) Patient Global Impression of Change(이하 PGIC)

대상자는 한약 복용 전에 비해 GERD의 통증 및 불편감이 얼마나 호전되었는지를 스스로 느끼고 7가지 항목 중에서 대답을 골랐다.

5. 통계 분석

대상자의 특성 및 설문지 결과값에 대한 모든 측정치는 Mean±SD 또는 n(%)로 표시하였다. 한약 치료 전후 결과값 비교 시에는 비모수적 방법인

Wilcoxon signed ranks test를 시행하였다. 유의수준은 p-value<0.05로 하였으며, 연구 자료의 통계처리 및 분석은 PASW Statistics 18(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

안전성 평가를 위한 이상 반응의 수집은 혈액 검사 결과값 비교와 환자의 증상 보고 및 연구자의 관찰을 통해 이루어졌다.

III. 결 과

1. 대상자 흐름

총 13명의 대상자가 등록되었다. 이 중 1명(7.7%)의 피험자가 중도 탈락하고 12명이 4주간의 한약 복용을 완료하였다. 중도 탈락 이유는 초진 방문시 혈액 검사에서 비정상적으로 높은 ESR 수치(75)20 mm/hr)가 확인되었기 때문이다.

2. 연구 대상자의 특성

대상자 총 12명 중 남자가 1명, 여자가 11명이었다. 연령 분포는 25세에서 67세까지이며 평균 46.7±15.1세였다. 전체 대상자의 키, 몸무게, BMI(Body Mass Index)의 평균은 160.4±5.6 cm, 59.9±11.5 kg, 23.1±3.2 kg/m²이었다(Table 2).

연구 대상자의 초진시 주호소 증상, 현병력과 약물 복용력 및 기타사항을 아래 표(Table 3)에 정리하였다.

Table 2. General Characteristic of Subjects

	Male	Female	Total
Number	1	11	12
Age	67	44.8±14.4	46.7±15.1
Height (cm)	159.2	160.5±5.8	160.4±5.6
Weight (kg)	64.3	59.4±12.0	59.9±11.5
BMI (kg/m ²)	25.4	22.9±3.2	23.1±3.2

BMI : body mass index

Values are Mean±SD.

Table 3. The State of First Medical Examination

Name	Sex/ age	Symptoms	Present illness	Medication	History of alcohol ingestion
S□□	F/50	Heartburn	2016.11. 내시경 상 GERD 진단	· 레토프라정 · 현재 복용 약물, 치료(-)	N
L□□	F/26	Heartburn Regurgitation Eructation	2017.01. 내시경 상 GERD 진단	· 에소메졸 · 현재 복용 약물, 치료(-)	주2~3회 맥주1병
B□□	F/44	Heartburn Regurgitation Globus	2015.10. 내시경 상 GERD 진단	· 판토라인정 · 현재 복용 약물, 치료(-)	N
P□□	F/56	Heartburn Regurgitation Eructation Cough	2016.09. 내시경 상 GERD 및 mild Gastritis 진단	· 텍실란트 · 현재 복용 약물, 치료(-)	N
C□□	F/32	Heartburn Indigestion Nausea Globus	2016.03. 내시경 상 GERD 및 Gastritis 진단	· 벡시움 · 현재 복용 약물, 치료(-)	주2~3회 맥주3잔
L□□	F/42	Heartburn Regurgitation Indigestion Epigastric pain Eructation Nausea Globus Cough Hoarseness	2016.09. 내시경 상 GERD 진단	· 복용약 미상 · 현재 복용 약물, 치료(-)	주2~3회 맥주 2잔
C□□	F/25	Heartburn Regurgitation Indigestion Epigastric pain Nausea	2015.10. 내시경 상 GERD 및 Gastritis 진단	· 란스톤 · 현재 복용 약물, 치료(-)	주1회 이하 맥주 4잔
L□□	F/33	Regurgitation Eructation	2016.10. 내시경 상 GERD 및 Gastritis 진단	· 잔탁 · 현재 복용 약물, 치료(-)	주1회 이하 맥주 1잔
K□□	F/61	Regurgitation Eructation	2016.03. 내시경 상 GERD 및 Gastritis 진단	· 복용약 미상 · 현재 복용 약물, 치료(-)	N
L□□	F/60	Regurgitation Epigastric pain Regurgitation Nausea	2015.10. 내시경 상 GERD 진단	· 복용약 미상 · 현재 복용 약물, 치료(-)	N
C□□	F/64	Epigastric pain Globus Cough Hoarseness	2015. 가을경. GERD 진단	· 복용약 미상 · 현재 복용 약물, 치료(-)	N
C□□	M/67	Regurgitation Indigestion Eructation	2016. GERD 진단	· 라비에트정 · 4~5년 전부터 고혈압/고지혈증 치료제 복용(코자정/리피딜슈프라정)	N

본 연구에서는 해당 약물의 복용 순응도가 70% 이상인 대상자를 유효성 평가 분석에 포함시켰다. 그 결과 모든 대상자가 순응도 적합 기준을 만족시켰고, 평균값은 94.0%였다.

연구 기간 및 복용 완료 후 2주 동안 새롭게 확인된 특이 이상반응 또는 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

3. 유효성 평가

1) NDI-K의 증상 점수 변화

4주간의 한약 치료 후에 NDI-K의 총 증상점수 뿐만 아니라 15개의 증상 항목 중 상복부 경련과 구역, 메스꺼움, 구토를 제외한 12개 항목에서 점수가 유의하게 감소하였고, 치료 종료 후 2주간의 관찰 기간이 지난 후에도 상복부 경련을 제외한 14개 항목에서 감소된 수치가 유의하게 지속되는 경과를 보였다(Table 4).

Table 4. The Change of Symptom Score of Nepean Dyspepsia Index-Korean Version

Symptoms (0~15)	Before treatment	After treatment	p-value	2 weeks after treatment	p-value
Pain in upper abdomen	3.3±2.9	1.3±1.6	0.032*	0.7±1.6	0.011*
Discomfort in upper abdomen	4.2±3.4	2.0±1.8	0.020*	1.3±1.9	0.021*
Burning sensation in upper abdomen	3.8±3.1	1.8±1.6	0.011*	0.7±1.6	0.004*
Heartburn	3.8±1.5	1.0±1.5	0.012*	0.3±1.2	0.007*
Cramps in upper abdomen	0.7±1.6	0.3±0.8	0.180	0.0±0.0	0.180
Pain or ache in chest	2.7±2.3	0.8±1.3	0.044*	0.0±0.0	0.011*
Inability to finish a regular meal	5.5±4.4	2.8±2.2	0.025*	3.3±2.2	0.020*
Reflux	5.5±3.2	2.4±1.5	0.011*	1.0±1.5	0.003*
Fullness after eating or slow digestion	5.6±4.2	2.7±1.8	0.024*	3.2±2.2	0.016*
Pressure in upper abdomen	3.8±3.3	0.7±1.2	0.017*	0.3±1.2	0.012*
Bloating in upper abdomen	4.7±3.6	1.3±1.6	0.012*	1.6±2.5	0.028*
Nausea	4.2±4.4	1.9±1.7	0.075	1.3±2.1	0.011*
Burping/belching	5.3±3.6	1.4±1.5	0.005*	2.2±2.0	0.005*
Vomiting	1.9±2.7	0.7±1.2	0.078	0.0±0.0	0.039*
Bad breath	2.4±2.4	0.4±0.9	0.019*	0.0±0.0	0.016*
Total symptom score	57.4±39.9	21.5±12.9	0.003*	15.8±10.5	0.002*

Values are Mean±SD.

Wilcoxon signed rank test was used for evaluating differences before and after treatment.

*significant differences before and after treatment, p<0.05.

2) KGSRs의 증상 점수 변화

본 연구에서는 KGSRs의 총 5개의 증상영역군 중에서 불응성 GERD와 관련된 역류증상군(흉부 작열감, 산역류), 복통군(상복통, 공복시 복통, 구역감), 소화불량군(소화불량, 배소리, 복부팽만, 트림, 가스팽만)에 대한 치료 후 설문지 평가를 진행

하였다. 그 결과 역류증상군과 복통군에서 유의한 점수 변화가 있었다(Table 5).

Table 5. The Change of Symptom Score of Korean Gastrointestinal Symptom Rating Scale

Symptom groups	Before treatment	After treatment	p-value
Reflux	5.3±1.3	3.3±1.1	0.03*
Abdominal pain	7.8±2.0	5.1±1.3	0.03*
Indigestion	12.8±3.3	9.2±2.0	0.09
Total symptom score	25.9±6.0	17.6±3.9	0.03*

Values are Mean±SD.

Wilcoxon signed rank test was used for evaluating before and after treatment differences.

*significant before and after treatment differences, p<0.05.

3) NRS, KPSS-10, 기울진단 설문지, 비기허 설문지의 점수 변화

불응성 GERD 환자 12명에 대한 4주간의 한약 치료 후 증상에 대한 NRS의 변화는 5.8±2.2에서 치료 직후 2.3±1.8, 치료 종료 2주 후 2.3±1.1로 통계적으로 유의하게 감소하였다. 비기허 설문지 점수도 175.0±71.4점에서 101.0±53.3점으로 유의하게 감소하였고, 43.18점 이상이면 진단되는 비기허자의 비율은 치료 전 모든 대상자(12명, 100.0%)에서 치료 후 10명(83.3%)으로 약간 감소하는 경향을 보였다. KPSS-10과 기울진단 설문지 점수는 치료 전에 비하여 치료 후에 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의미하지는 않았다.

Table 6. The Changes of Score of Numerical Rating Scale, Korean Version of the Perceived Stress Scale, Qi Stagnation Questionnaire and Spleen Qi Deficiency Questionnaire

	Before treatment	After treatment	2 weeks after treatment	p-value
NRS	5.8±2.2	2.3±1.8 (1)	2.3±1.1 (2)	(1) 0.02* (2) 0.04*
KPSS-10	18.75±3.2	16.0±4.0	-	0.081
기울진단 설문지	34.3±22.9 기울 진단 : 7명(58.3%)	19.1±11.6 기울 진단 : 2명(16.7%)	-	0.109
비기허 설문지	175.0±71.4 비기허 진단 : 12명(100.0%)	101.0±53.3 비기허 진단 : 10명(83.3%)	-	0.03*

Values are Mean±SD.

Wilcoxon signed rank test was used for evaluating before and after treatment differences.

*significant before and after treatment differences, p<0.05.

4) PGIC의 점수 변화

한약 치료 후 모든 대상자(12명, 100%)가 증상이 호전되었다고 답변하였고, 정도에는 다소 변화가 있었지만 치료 종료 후 2주까지도 그 효과가 지속되는 것으로 나타났다(Table 7).

Table 7. The Change of Score of Patient Global Impression of Change

	After treatment	2 weeks after treatment
매우 많이 호전	2 (16.6%)	1 (8.3%)
많이 호전	5 (41.7%)	8 (66.7%)
얼마간 호전	5 (41.7%)	3 (25.0%)
변화 없음	0	0
얼마간 악화	0	0
많이 악화	0	0
매우 많이 악화	0	0

IV. 고 찰

위식도역류질환(Gastroesophageal Reflux Disease, 이하 GERD)은 입상에서 흔하게 볼 수 있는 위장관 질환으로 위산 및 위내용물이 식도로 역류하면서 삶의 질에 안 좋은 영향을 줄 수 있는 불편한 증상 또는 이로 인한 합병증을 야기하는 질환이다¹. 최근 우리나라를 비롯한 아시아 국가에서는 식생활의 서구화로 인한 비만 인구의 증가 등으로 그 유병률이 점차 증가하는 추세이다¹⁶. 한편 건강검진 시행자에서 내시경상 이상 유무에 근거하여 미란성 식도염(erosive esophagitis)은 8%, 비미란성 역류질환(nonerosive reflux disease, 이하 NERD)은 4%의 유병률로 조사되었다¹⁷.

위식도역류와 관련된 증상은 특징적인 전형적 증상으로 가슴쓰림(heartburn)과 신물이 올라오는 산역류(regurgitation), 비전형적인 증상인 비심인성 흉통, 연하통, 삼킴곤란 등의 식도 증상과 목에 무언가 걸린 듯한 느낌, 만성 기침, 쉼 목소리, 천식 등과 같은 식도 외 증상으로 구분된다².

GERD는 복잡한 병태생리를 가진 질환으로 과도한 위식도역류의 발생, 역류물에 대한 식도의 청소능 저하 및 민감성 증가, 역류된 위액의 산성도 증가 등이 GERD를 발생시키는 것으로 알려져 있다. 즉 하부식도조임근(lower esophageal sphincter, 이하 LES)의 기능장애에 의한 낮은 LES압과 일시적 LES 이완, 열공허니아(hiatal hernia)와 같은 구조적 변형, 식도배출장애, 점막 방어인자의 손상, 복압증가, 내장 과민성, 중추 감각, 정신적 인자 등이 GERD의 대표적인 병태생리학적 기전이다¹⁸.

GERD의 약물치료는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, 이하 PPI), 항역류 장벽기능 강화 약물, 점막 저항 및 회복 강화 약제, 감각능 조절 약물, 산주머니 조절 약제로 구분 할 수 있다. 그 중에서 PPI는 GERD의 가장 효과적인 약물치료로 알려져 있다¹⁸.

이처럼 현재까지 GERD를 치료하기 위해 표준

치료제인 PPI가 소개되고 많이 사용되어왔으나¹, 약 복용 중단 후 재발률이 높고 GERD 환자의 상당수는 PPI를 복용하여도 증상의 호전이 없는데 이를 불응성(난치성) GERD라고 한다³. PPI의 용량과 복용기간이 구체적으로 확립된 것은 아니지만 대개 표준용량의 두 배로 4~8주 복용하였으나 증상이나 점막 병변의 호전이 없는 경우를 불응성으로 정의한다². 불응성 GERD의 빈도는 정의에 따라 차이가 있을 수 있으나 10~40%로 알려져 있다³.

불응성 환자에서 식도상피세포 사이의 간격 증가가 발견됨에 따라 점막의 회복을 강화시키는 약물을 사용하는 등 여러 병태생리기전을 기반으로 하는 다양한 약물들이 제시되고 있으나 아직은 이에 대한 근거가 제한적이다¹⁸.

GERD의 증상은 환자의 삶의 질에 영향을 끼치는데, 선행 연구에 따르면 GERD 환자의 삶의 질은 당뇨와 암 환자, 허혈성 심질환과 같은 심각한 질병과 유사하여 하다고 보고되어¹⁹, 치료에 따르는 경제적 손실을 유발하고 활동저하로 인해 생산능력이 저하되어 사회적 문제를 야기할 수 있다.

이처럼 현재 GERD에 대한 PPI의 효과가 제한적이고 장기복용시 나타나는 부작용이 있어, 그 대안으로 한약 단미제제, 한약 처방이 활용되고 있으나 이에 대한 임상연구와 근거는 부족한 실정이다. 특히 표준치료에 반응하지 않는 불응성 GERD를 치료하는 한약제제 및 효과적인 한의약 치료방법의 개발이 중요한 상황이다.

서양의학의 위산과다증, 위십이지장궤양, 소화불량증의 증상과 상응하는 개념으로 한의학에서는 吞酸, 吐酸이 있는데²⁰ GERD의 전형적인 증상과 유사한 점이 많다. 이와 관련하여 한의학적으로 吞酸과 吐酸을 주소로 하고 서양의학적으로 NERD를 진단받은 환자 중에서 病因을 中焦痰火로 변증한 7인의 환자에게 二陳湯加味方を 투여하면서 중간에 2회 침치료를 병행한 결과, acide regurgitation과 heartburn이 50% 이상의 호전율을 보였고 제반

증상도 전반적으로 호전되었으며 치료 종결 후 2개월 내에 증상의 재발이 없거나 있더라도 경미한 수준이었다는 연구가 보고된 바 있다⁶.

二陳湯加味方은 《東醫寶鑑 內傷門 噯氣》⁴에 기록된 처방으로 胃中鬱火, 膈上稠痰, 飲食鬱成, 濕熱所致가 원인이 되어 생긴 噯氣 및 吞酸에 사용하여 각종 위장관 질환에 다양하게 활용되고 있다. 본 연구에서는 噯氣의 원인이 濕熱인 경우 활용되는 二陳湯 처방에 효과 증가를 목적으로 燥濕健脾, 祛風散寒 및 化濁避穢 효능이 있는 蒼朮, 消食和胃하는 神麴, 消食和中하는 麥芽 및 清熱燥濕, 瀉火解毒, 清心除煩 등의 효능이 있는 黃連을 가미한 처방²¹을 12명의 불응성 GERD 환자에게 4주간 투여하였다.

二陳湯加味方에 대한 최근의 실험 연구에서는 용량의존적으로 역류성식도염 소견을 경감시키며⁵, 특히 항산화 효과에 의한 역류성식도염 억제 효과가 우수한 것으로 보고된 바 있다²².

본 연구에서 관찰한 환자 12명은 모두 만 19세 이상에서 75세 이하이며, 최근 2년 이내 의사진단을 통해 GERD로 진단받아 4주 이상 표준치료를 시행하였으나 가슴쓰림, 흉부작열감, 위산역류 등의 증상이 1개월 이상 지속되고 호전이 없는 불응성 GERD 환자였다. 한약 복용 기간 4주, 추적 관찰 기간 2주를 포함하여 약 6주 동안 환자 개개의 증상 변화를 설문지를 통해 평가하였고, 안전성 평가를 위해 한약 복용 전후로 혈액 검사를 시행하였다.

먼저 NDI-K는 소화불량증 특이적 삶의 질 평가 도구로써 다양한 위장관 증상의 빈도, 강도 및 괴로운 정도를 평가하고자 하였다. 그 결과 대부분의 증상 항목에서 유의한 호전이 있었고 추적 관찰 기간 후에도 상기 증상이 악화되지 않고 유지되는 모습을 보였다.

KGSRS는 원래 상하부 위장관 증상을 모두 포함하고 있는 위장관 증상척도이나, 본 연구에서는 GERD와 연관된 역류증상군, 복통군, 소화불량군

의 각 군별 점수를 계산하여 변화량을 평가하였다. 특히 GERD의 전형적인 증상인 흉부작열감과 산역류를 포함한 역류증상군에서 유의미한 호전이 관찰되어 의미 있다고 생각된다. 한편 복통과 소화불량은 GERD의 비전형적 증상으로 환자마다 느끼는 편차가 크기 때문에 한약의 효과가 나타나는 정도가 달랐던 것으로 판단하였다. 상기 결과들은 吞酸과 吐酸을 주스로 타병원에서 NERD를 진단 받은 환자 7인에게 二陳湯加味方과 침치료를 병행한 선행 연구⁶ 결과와 유사한 바가 있었다.

비기허증은 실제 임상현장에서 자주 접할 수 있는 병증 중에 하나로, 소화관 흡수력의 감소와 함께 전신적인 氣虛의 증후를 동반하는 병증이다. 식욕 및 소화기 관련 증상, 체중의 변화 및 기타 전신적인 증상과 연관이 있어 비기허증은 전신쇠약과 식욕부진을 유발하는 다양한 만성 질환에서 찾을 수 있다¹⁵. 본 연구에서는 비기허 설문지를 통해 표준치료에 반응하지 않아 만성적으로 재발하고 지속되는 GERD로 인한 환자의 전신적인 신체 상태를 평가하고자 하였다. 그 결과 한약 치료 후 총 점수가 유의하게 감소하기는 했지만 치료 후에도 비기허로 진단된 환자가 10명(83.3%)으로 여전히 높게 나타났다. 이는 4주간의 한약 복용으로 일시적인 증상 개선은 도모할 수 있었지만, 전신적인 손상에서의 회복을 기대하기에는 치료 및 관찰 기간이 짧았기 때문으로 생각된다.

기울진단 설문지와 KPSS-10은 불응성 GERD 환자의 삶의 질에 영향을 미치는 스트레스에 대한 민감성, 집중도 등과 관련된 정신적인 손상을 평가하고자 한 것이다. 그 결과 두 평가 변수 모두 감소하는 변화를 보였으나 유의성은 관찰되지 않았다. 이는 40점이 만점인 KPSS-10에서 치료 전후 모두 그 값이 20점 이하로 측정되어 그 변화가 크게 반영될 수 없는 한계가 있었던 것으로 생각된다. 한편 치료 전 기울진단 총 점수의 평균이 34.3점에서 치료 후에는 기울진단 기준 점수인 30점보다 이하인 19.1점으로 감소하였고, 기울진단 환자

가 7명(58.3%)에서 2명(16.7%)으로 크게 감소하였다는 점에서 그 의미를 찾을 수 있었다.

마지막으로 NRS와 PGIC를 통해 한약 치료 직후와 추적 관찰 기간 2주 후의 호전도를 개략적으로 평가했을 때, 환자 개인마다 정도에는 차이가 있었으나 상기 증상의 재발은 없거나 있더라도 경미한 수준이었고 치료 효과가 유의하게 지속되는 것을 확인하였다.

연구 도중 환자가 호소하거나 의료진이 판단한 이상 반응 및 부작용은 관찰되지 않았으며, 안전성 평가를 위한 혈액 검사상 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않았다.

치료 기간 중 병용 약물 투여에 관해서는 환자 1명(L□□)이 초진 방문 이후 한약을 처방받아 복용하기 직전에 트림 및 위산 역류 증상이 심해져 양약(알지드엑 1포, 가스프렌정 1Tab)을 복용한 사실이 확인되었으나, 한약 복용을 시작한 이후 그리고 추적 관찰 기간까지 별도의 추가 복용은 보고되지 않았다.

본 연구는 대조군 없는 12명의 소규모 증례군 연구로서 한계점이 존재할 수 있다. 그러나 4주 이상의 표준치료에 반응하지 않고 재발을 반복했던 불응성 GERD의 특성상 二陳湯加味方を 처방하여 GERD의 다양한 증상, 특히 전형적인 증상에 대한 호전을 기대할 수 있어 일상생활에서 환자가 느끼는 신체적 및 정신적인 불편감을 부분적으로 해소시키는 긍정적인 효과를 확인할 수 있었다. 또한 이러한 효과가 한약 치료가 종결된 이후에도 임상 소견의 악화 없이 일정 기간 지속되었다는 점에서 의미가 있다. 따라서 향후 일정 기간의 한약 치료가 불응성 GERD의 임상소견에 미치는 장단기적인 효과를 정량화하여 객관적으로 입증하기 위해서 보다 많은 수의 환자를 대상으로 하는 무작위, 단일맹검 그리고 대조군 연구와 같은 체계적인 임상연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 한약진흥재단 한의표준임상진료지침 개발사업단(HI16C0275) '한약치료기술 공공자원화 사업 정보화단계의 연구'의 지원을 받아 수행한 연구 결과입니다.

참고문헌

1. Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, Jeon SW, Cho YK, Lee KJ, et al. Updated guidelines 2012 for gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60(4):195-218.
2. Nam SJ, Park SC, Lee SJ. Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Med* 2016;91(3):257-63.
3. Lee YC. Management of refractory GERD. *Korean J Med* 2010;78(3):301-8.
4. Heo J. Dongui Bogam. Seoul: Beobinmoonhwasa; 2002, p. 1126-66, 1210-4.
5. Kim HJ, Lim SY, Kwak MA, Kim DJ, Byun JS. Effects of Yijintang-gamibang on Reflux Esophagitis Induced by Pylorus and Forestomach Ligation In Rat. *J Int Korean Med* 2010;31(1):128-41.
6. 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. *J Int Korean Med* 2005;26(4):926-34.
7. Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Tytgat GN, Stanghellini V, et al. Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2):225-35.
8. Cho YK, Choi MG, Kim SH, Lee IS, Kim SW,

- Chung IS, et al. The Effect of Mosapride on Quality of Life in Functional Dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2004;43(3):160-7.
9. Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G. GSRs-a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1998;33(2):129-34.
 10. Kwon SS, Jung HK, Hong JH, Park HS. Diagnostic Validity of the Korean Gastrointestinal Symptom Rating Scale(KGSRs) in the Assessment of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Ewha Med J* 2008;31(2):73-80.
 11. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24(4):385-96.
 12. Lee EH, Chung BY, Suh CH, Jung JY. Korean versions of the Perceived Stress Scale (PSS-14, 10 and 4): psychometric evaluation in patients with chronic disease. *Scand J Caring Sci* 2015; 29(1):183-92.
 13. Terasawa K. A Western medicine practitioner's clinical oriental medicine. Seoul: Jibmoondang; 1998, p. 41-58.
 14. Choi IY, Hang CH, Choi DJ, Jung SH, Shin GJ. A Comparison of Controlled and Uncontrolled Hypertension Groups Regarding Comprehensive Diagnosis of Qi Blood Water and Quality of Life. *J Int Korean Med* 2010;31(4):880-91.
 15. Oh HW, Lee JW, Kim JS, Song EY, Shin SW, Han GJ, et al. Study on the Development of a Standard Instrument of Diagnosis and Assessment for Spleen Qi Deficiency Pattern. *J Korean Med* 2014;35(1):157-70.
 16. Yang SY, Lee OY, Bak YT, Jun DW, Lee SP, Lee SH, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and uninvestigated dyspepsia in Korea: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2008;53(1):188-93.
 17. Kim N, Lee SW, Cho SI, Park CG, Yang CH, Kim HS, 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(2):173-85.
 18. Kim JH, Kim BJ, Kim SW, Kim SE, Kim YS, Sung HY, et al. Current Issues on Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Gastroenterol* 2014; 64(3):127-32.
 19. Han GJ, Leem JT, Lee NL, Kim JS, Park JW, Lee JH. Development of a Standard Tool for Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *J Int Korean Med* 2015;36(2):122-53.
 20. Lew GW, Jang IG, Park DW, Lew BH, Yoon SH. Clinical Study of Dansambohyultang on Tan-San and Jo-Jap. *Kyung Hee Medical* 1986; 2(4):89-95.
 21. Kim DH, Kim HM, Lew JH, Um JY, Kim SH, Yang JH, et al. Korean Medicine Pharmacology. Seoul: Sinilsangsa; 2006, p. 49-53, 115-21, 243-6, 279-82, 561-2, 586, 613-9.
 22. Park K, Kwak MA, Kim DJ, Byun JS. Protective Effects of Yijin-tang-gamibang Aqueous Extracts on Reflux Esophagitis Mediated by Antioxidant Defense Systems. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2010;24(3):416-25.