

위식도역류질환에 대한 반하후박탕의 효과 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

강시은¹⁾ · 김정민²⁾ · 진명호³⁾*

¹⁾ 동의대학교 한의과대학 대학원 박사과정

²⁾ 동의대학교 한의과대학 한방내과학교실 부교수

³⁾ 동의대학교 한의과대학 한방내과학교실 조교수

Effects of *Banhahubak-tang* on Gastroesophageal Reflux Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis

Sieun Kang¹⁾, Kyoungmin Kim²⁾, Myungho Jin³⁾*

¹⁾ Graduate student, Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University

²⁾ Associate professor, Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University

³⁾ Assistant professor, Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University

Abstract

Objectives : This study was designed to investigate the effect of *Banhahubak-tang* on gastroesophageal reflux disease(GERD) through a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials(RCTs).

Methods : RCTs using *Banhahubak-tang* on GERD was searched in databases such as EMBASE, PubMed, MEDLINE, CENTRAL, CNKI, KISS, RISS, ScienceON, and OASIS. RCTs published up to October 8th, 2021 were included. Meta-analysis was performed by synthesizing outcome data, including Total Effectiveness Rate (TER), Reflux Symptom Index(RSI), Reflux Finding Score(RFS), and Incidence of Adverse Reactions. RevMan 5.4 software was used for data analysis. The Cochrane collaboration bias risk assessment scale was used to evaluate the methodological quality of the included studies.

Results : Ten RCTs met the inclusion criteria. The total effective rate was the most commonly used outcome measure. The meta-analysis revealed that the TER in the experimental group was higher than that of the control group(N=2, RR:1.22, 95% CI:1.09 to 1.36, P=0.0004, I²=0%)(N=6, RR:1.22, 95% CI:1.14 to 1.32, P<0.00001, I²=0%)(N=8, RR:1.22, 95% CI: 1.14 to 1.30, P<0.00001, I²=0%). On the other hand, RSI(N=2, MD: -4.29, 95% CI: -4.71 to -3.86, I²=94%), RFS(N=2, MD: -3.28, 95% CI: -3.71 to -2.85, I²=96%), and Incidence of Adverse Reactions(N=5, RR: 0.32, 95% CI: 0.17 to 0.61, I²=0%) in the experimental group were lower than that of the control group.

Conclusion : Treatment with *Banhahubak-tang* was found to be effective on GERD. However the results might be biased because of the poor quality and small sample size of the included RCTs.

• 접수: 2022년 6월 23일 • 수정접수: 2022년 7월 12일 • 채택: 2022년 7월 25일

*교신저자: 진명호, 부산시 부산진구 양정로 62 동의대학교부속한방병원

전화: 051-850-8630, 팩스: 051-867-5162, 전자우편: jimnh@deu.ac.kr

* 이 논문은 2022학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(과제번호 202201580001)

Key words : Gastroesophageal Reflux Disease, *Banhahubak-tang* (*Banxiahoupo-tang*), Systematic Review, Meta-analysis

I. 서론

위식도역류질환(Gastroesophageal reflux, GERD)은 위장 내용물이 역류하여 여러 증상을 유발하거나 기타 합병증을 일으키는 질환으로¹⁾, 흉부 쓰림, 산 역류, 연하곤란, 상복부통증, 소화불량, 수면장애 등이 나타나고, 바렛 식도, 식도 선암, 식도 협착증 등의 합병증이 발생할 수 있다²⁾. 위식도역류질환은 사망률의 증가와 직접적인 관련은 없으나²⁾ 건강과 관련된 삶의 질이 저하될 수 있으며 그 정도가 심할수록 사회적 기능 또한 저하될 수 있다³⁾. 또한 식생활의 변화, 비만 인구 증가 등의 다양한 원인으로 점차 증가하고 있는데⁴⁾, 2020년 건강보험심사평가원의 통계에 따르면 위-식도역류병의 환자 수는 2016년 4,165,789명에서 2020년 4,650,302명으로 증가하였으며, 2020년 통계 상 지난 3년간 양방 외래 진료 중 환자 수가 7번째로 많은 질병이다⁵⁾.

GERD는 한의학에서 “吞酸” “胸痺” “噎膈” “吐酸”에 속하며, 肝胃不和, 痰濕鬱阻, 胃氣虛逆 등의 辨證을 통해 사역산합소반하탕가감, 온담탕가미, 향사육군자탕합선복대자탕가감 등의 처방을 응용한다⁶⁾. GERD에 대한 국내 한약치료 임상 연구를 살펴보면, 윤⁷⁾은 위운동성 장애가 동반된 역류성식도염 환자에 대한 평위산가미방 치험례를, 김 등⁸⁾은 열다한소탕을 이용한 치험례를, 이 등⁹⁾은 식도 열공 탈장을 동반한 GERD 환자에게 대보원전, 삼음전, 오음전을, 임 등¹⁰⁾은 소양인 망음증으로 진단한 역류성식도염에 형방지황탕과 형방사백산을 사용한 연구가 있다. GERD에 대한 체계적 문헌 고찰 연구로는 GERD에 대한 반하사심탕의 효과에 대한 연구¹¹⁾와 이진탕가미방의 효과에 대한 연구¹²⁾, 중국 논문을 중심으로 역류성식도염의 변증과 처방에 대한 연구¹³⁾가 있다.

반하후박탕(*Banhahubak-tang*, 半夏厚朴湯)은 금궤요략(*Jingui Yaolue*, 金櫃要略)에 최초로 수록된 처방으로, 行氣散結하고 降逆化痰하여 매핵기(梅核氣)에 사용되는 처방이다^{4,15)}. 반하(*Pinelliae Rhizoma*), 후박(*Magnoliae Cortex*), 복령(*Poria Sclerotium*), 소엽(*Perillae Folium*), 생강(*Zingiberis Rhizoma*) 5가지

약재로 구성된 이 처방은 GERD의 임상 증상으로 많이 나타나는 인후부 불편감인 매핵기 증상에 상용하는 처방¹⁶⁾임에도 불구하고, 국내에서는 GERD와 관련된 소수의 증례 보고가 대부분이고, 무작위 위약 대조군 임상연구도 보고되지 않았다.

이에 본 연구에서는 위식도역류질환에 대한 반하후박탕의 치료 효과를 평가하고 향후 위식도역류질환에 대한 한의학적 치료 연구에 근거를 마련하기 위해 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 진행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 데이터베이스 및 문헌 검색 전략

논문 검색은 영문 데이터베이스인 EMBASE, PubMed, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), 중문 검색 데이터베이스인 중국학술정보원 CNKI(Chinese National Knowledge Infrastructure Database, including China Academic Journals Full-text Database(CJFD), China Doctoral Dissertations and Masters' Theses Full-text Database(CDMD)), 국내 데이터베이스인 한국학술정보(KISS, Korean Studies Information Service System), 한국교육학술정보원(RISS, Research Information Sharing Service), 국가과학기술정보센터(NDSL, National Discovery for Science Leaders), 전통의학정보 포털(OASIS, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)를 통해 수행하였다.

영문 검색어로는 ‘Laryngopharyngeal Reflux’ ‘Reflux esophagitis’ ‘GERD’ ‘esophagitis’ ‘Banxia Houpu’ ‘Banxia Houpu Tang’ ‘Banhahubak’ ‘Banhahubak-tang’을 활용했다. CNKI의 검색 범위는 medicine&public health 중 Traditional Chinese Medicine, Combination of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine과 Traditional Chinese Medicinal Herbs 항목으로 한정하여 검색 범위를 Title, Keyword, Abstract로 두고 ‘反流性食道炎’ ‘反流性食管炎’ ‘返流性食管炎’

‘食管炎’ ‘逆流性食道炎’ ‘Laryngopharyngeal Reflux’ ‘Reflux esophagitis’ ‘GERD’ ‘esophagitis’ ‘半夏厚朴’ ‘Banxia Houpu’의 검색어를 활용하여 문헌 검색을 실시하였다. 국내 논문 검색은 ‘역류성식도염’ ‘Laryngopharyngeal Reflux’ ‘Reflux esophagitis’ ‘GERD’ ‘esophagitis’ ‘반하후박탕’ ‘반하후박’ ‘Banxia Houpu’ ‘Banxia Houpu Tang’ ‘Banhabubak’ ‘Banhabubak-tang’의 검색어를 활용하였다. 2021년 10월 8일 문헌 검색을 실시하였으며, 출판 연도에는 제한을 두지 않았다.

2. 문헌 및 연구대상 선정 기준

검색된 문헌 중 사람을 대상으로 한 무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)만을 선정하고, 단일군 전후 비교연구, 단행본, 종설논문, 비출판 자료 및 인터넷 자료는 제외하였다.

1) 연구대상 선정 기준

- (1) 위식도역류질환 환자를 대상으로 반하후박탕의 효과를 연구한 논문
- (2) 반하후박탕 단독군과 양약 단독군을 비교한 논문, 반하후박탕과 양약을 병용한 군과 양약 단독군을 비교한 연구
- (3) 반하후박탕가미의 경우 연구 배제 기준에 해당하는 처방이 아니라면 포함시킴

2) 연구대상 배제 기준

- (1) 당뇨병, 기관지천식, 면역질환 약물 복용자, 약성 중양 등 기저 질환을 동반한 환자의 연구
- (2) 반하후박탕과 좌금환, 선복대자탕, 사역산, 황련은담탕 등 다른 처방을 합방하여 중재로 사용한 연구
- (3) 반하후박탕이라고 명시되어 있으나 반하, 후박, 복령, 소엽, 생강 5가지 약재가 포함되지 않았거나 처방 구성을 밝히지 않은 연구
- (4) 인지행동치료, 침치료 등 반하후박탕 외의 다른 치료를 병용한 연구

3. 문헌 선택 및 자료 분석

두 명의 개별적인 연구자가 제목과 초록을 통해 1차

문헌 선별을 진행하였고, 선별된 문헌들은 전문을 검토하여 2차 문헌 선별을 진행하였다. 두 연구자 간 합의를 통해 최종문헌을 선별하였고, 두 연구자의 의견이 일치하지 않을 경우 제3의 연구자 자문을 구해 최종 문헌 선정을 진행하였다.

최종 선별된 문헌들은 두 연구자가 독립적으로 검토하여 연구 설계, 표본 수, 중재방법, 치료 기간 및 결과, 이상반응 등을 분석하였다.

4. 문헌의 질 평가

두 명의 독립된 연구자가 최종 선별된 문헌을 대상으로 질을 평가하였다. 코크란 비뚤림 위험 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 이용하여 비뚤림 위험 분석을 진행하였다. 두 연구자 간 의견이 일치하지 않을 경우 상호 간의 합의 및 제3의 연구자 자문을 통해 합의하였다. 비뚤림 위험 평가 항목으로는 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 그 외 비뚤림 유발요소 총 7가지가 있다. 평가 결과는 ‘높음(High risk of bias)’, ‘낮음(Low risk of bias)’, ‘불확실(Unclear risk of bias)’로 판정하였다^{17,18)}.

5. 메타 분석

최종 문헌의 자료 합성과 분석은 Review Manager (RevMan) 5.4 프로그램을 이용하였다. 이분형 자료는 상대위험도(Risk ratio, RR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI 95%)으로 정리하였다. 연속형 자료는 평균차(Mean Difference, MD)와 95% 신뢰구간(CI)으로 정리하였다. 문헌 간 통계적 이질성(Heterogeneity) 여부는 I^2 test를 이용하여 평가했으며, I^2 값이 50% 이상일 경우 상당한 이질성(Substantial heterogeneity)이 있다고 판단하였다¹⁸⁾.

III. 결 과

1. 문헌 선별

검색된 문헌은 총 65편이었다. 1차적으로 문헌의 제

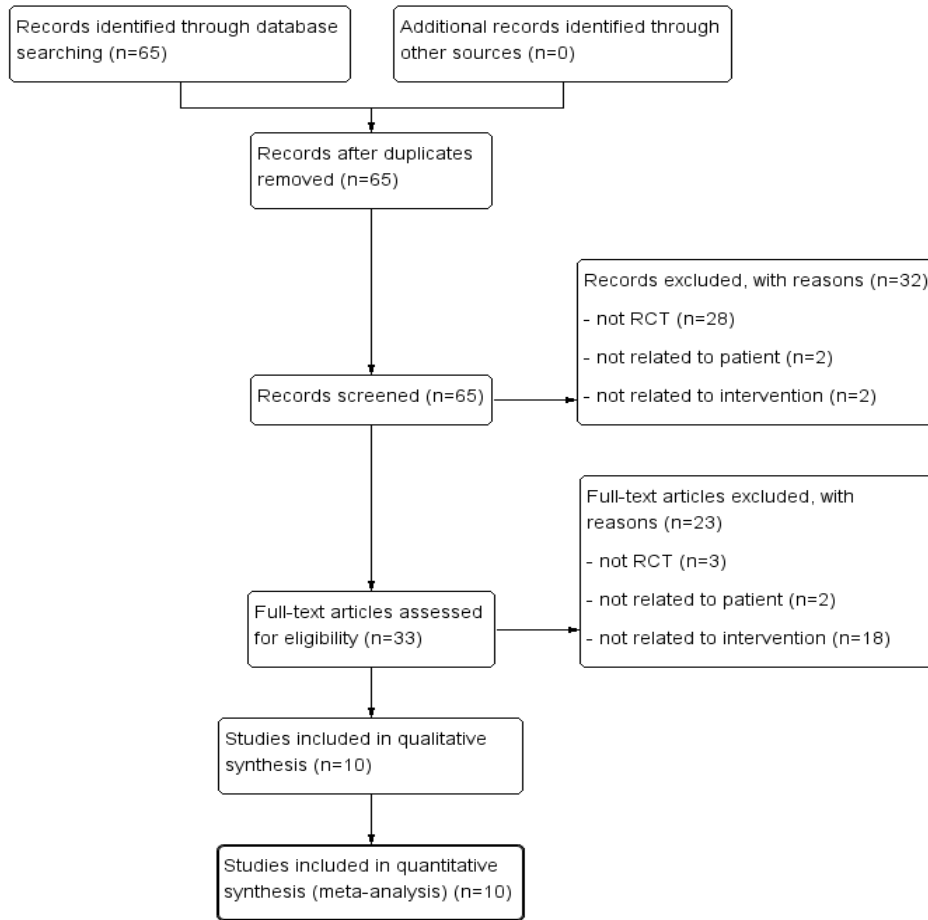


Fig. 1. Flow chart of the selection process.

목과 초록을 검토하였고, RCT가 아닌 문헌이 28개, 위 식도역류질환 환자를 대상으로 한 연구가 아닌 문헌이 2개, 반하후박탕을 중재로 하지 않은 문헌이 2개로, 모두 32편의 문헌이 본 연구의 목적과 일치하지 않아 배제되어 총 33편의 문헌이 선정되었다. 2차적으로는 문헌의 전문 검토를 통해, RCT가 아닌 문헌 3개, 위식도역류질환 외의 질환이 동반된 문헌 2개, 타 처방과 합방한 처방을 중재로 사용한 문헌 13개, 반하후박탕의 구성이 완전하지 않거나 처방 구성을 명시하지 않은 문헌 5개를 배제하여, 총 23개의 문헌이 배제되었다. 그 결과 최종적으로 10편의 연구를 선정하였다(Fig.1).

2. 문헌 분석

1) 연구 설계

최종 선별된 10편의 연구는 모두 중국에서 수행된 RCT 연구로, 위식도역류질환에 대한 반하후박탕 단독

또는 양약 치료와의 병용치료의 효과 연구였다(Table 1).

2) 연구 대상

(1) 진단 및 변증도구

연구 대상 선정 시에 진단 기준으로 《反流性食管診斷及治療指南》^{18,22,26,27)}, 《中華臨床新醫學》⁴⁰⁾ 등의 기준이 제시되었으며, 이외에도 임상증상에 따라 선정 하기도 하였다.

(2) 배제 기준

위장관 출혈, 궤양, 수술 이력, 식도협착, 식도이완불능증, 위축성 위염, 악성 종양 등 기질적 병변이 있는 경우, 기타 중증 전신 질환을 보유 중인 경우, 약물과민자 등을 배제하였다. 또한 정신질환이나 인지기능장애를 가진 경우나 신경안정제나 항불안제를 복용 중인 경우, 임신 및 수유 중인 경우를 배제하기도 하였다^{19,22,23,25-27)}.

Table 1. Summary of 10 Randomized Controlled Trials Included in This Review.

Author (year)	Sample size (M:F) 1) I 2) C	Age average 1) I 2) C	Treatment intervention		Control intervention	Treatment period	Evaluation	Results
			components	Combined treatment				
Bian YY (2021) ¹⁹⁾	80(42:38) 1) 40(22:18) 2) 40(20:20)	1) 47.2±12.4 2) 46.9±11.7	BHH (bid)	Rabeprazole 20mg, qd, before breakfast	Rabeprazole 20mg, qd, before breakfast	2mths	1. RDQ 2. endoscopic grading score 3. SF-36 4. PSQI	1. TG 12.38±3.54 < CG 16.09±4.05 (p<0.05) 2. TG 1.29±0.27 < CG1.60±0.34 (p<0.05) 3. TG>CG (p<0.05) 4. TG>CG (p<0.05)
Chen X (2019) ²⁰⁾	120(81:39) 1) 60(41:19) 2) 60(40:20)	1) 65.85±0.87 2) 65.75±0.97	MBHH (bid)	not applicable	Esomeprazole (40mg, qd)	NR	1. Score of total improvement rate of erosion 2. Adaptive IHB color emphasis combined Naixin scale index	1. TG 100.00% > CG 75.00% (p<0.05) 2. TG < CG (p<0.05)
Lai XL (2019) ²¹⁾	80(39:41) 1) 40(18:22) 2) 40(21:19)	1) 70.2±3.1 2) 69.3±2.7	BHH (qid)	Rabeprazole (20mg, qd)	Rabeprazole (20mg, qd)	2mths	1. TER 2. longest reflux time 3. reflux events 4. adverse reactions	1. TG 95.00% > CG 72.50% (p<0.05) 2. TG 0.56±0.05mins < CG 1.87±0.15min (p<0.05) 3. TG 18.4±2.times < CG 34.4±4.1times (p<0.05) 4. TG 7.50% < CG 10.00% (p<0.05)
Cai S (2019) ²²⁾	100(58:42) 1) 50(28:22) 2) 50(30:20)	1) 44.25 2) 45.44	BHH	Mosapride (5mg, tid before meal) Rabeprazole (10mg, qd)	Mosapride (5mg, tid before meal) Rabeprazole (10mg, qd)	2mths	1. TER 2. TNF-α, IL-6 3. adverse reactions	1. TG 96.00% > CG 78.00% (p<0.05) 2. TNF-α : TG7.58±2.18 < CG10.48±2.12 (p<0.05) IL-6 : TG12.28±2.23 < CG14.68±2.65 (p<0.05) 3. TG 6.00% < CG 24.00% (p<0.05)

Zhang XH (2019) ²³⁾	76(34:42) 1) 42(19:23) 2) 34(15:19)	1) 38.64±10.23 2) 40.74±11.34	BHH (bid, 2hrs after meal)	Rabeprazole (10mg, bid 30 mins before meal) Mosapride (5mg, tid before meal)	Rabeprazole (10mg, bid 30 mins before meal) Mosapride (5mg, tid before meal)	4wks	1. TER 2. RSI, RFS 3. symptom score	1. TG 85.71% > CG 64.71% ($p=0.031$) 2. RSI : TG 13.69±2.62 CG 13.69±2.62 RFS : TG 9.29±3.09 CG 9.24±2.70 3. TG 15.46±8.21 CG 17.23±9.11
Feng SB (2018) ²⁴⁾	88(54:23) 1) 44(33:11) 2) 44(21:12)	1) 41.7±4.1 2) 42.5±3.7	MBHH (bid)	Aluminium Phosphate Gel (20g, 1time/6h.)	Aluminium Phosphate Gel (20g, 1time/6h.)	2wks	1. TER 2. adverse reactions 3. RSI RFS	1. TG 97.7% > CG 86.3% ($p<0.05$) 2. TG 6.8% < CG 20.5% ($p<0.05$) 3. RSI : TG 4.21±1.04 < CG 8.79±1.11 ($p<0.05$) RFS : TG 3.15±0.78 < CG 6.84±1.34 ($p<0.05$)
Huang TW (2018) ²⁵⁾	90(47:43) 1) 45(24:21) 2) 45(23:22)	1) 53±10 2) 54±10	MBHH (bid)	not applicable	Rabeprazole (10mg, bid) Mosapride (10mg, tid)	50ds	1. TER 2. adverse reactions	1. TG 93% > CG 78% ($p<0.05$) 2. TG 4% < CG 20% ($p<0.05$)
Wang LB (2018) ²⁶⁾	80(36:44) 1) 40(19:21) 2) 40(17:23)	1) 41.3±7.5 2) 40.8±7.2	MBHH (before meal)	Rabeprazole (20mg, qd) Mosapride (5mg, tid before meal)	Rabeprazole (20mg, qd) Mosapride (5mg, tid before meal)	4wks	1. TER 2. gastroscopic efficacy	1. TG 92.5% > CG 77.5% ($p<0.05$) 2. TG 87.5% > CG 87.5% ($p<0.05$)
Zhao DM (2015) ²⁷⁾	40(19:21) 1) 20(11:9) 2) 20(8:12)	1) 37.44±10.62 2) 35.76±10.36	MBHH (bid)	Pantoprazole (40mg, bid)	Pantoprazole (40mg, bid)	4wks	1. TER 2. symptom score 3. PPAR γ HIF-1 α	1. TG 85% > CG 75% ($p<0.05$) 2. TG 3.15±0.12 < CG 4.62±0.13 ($p<0.05$) 3. PPAR : TG 1.02±0.20 < 2.09±0.15 ($p<0.05$) HIF-1 α : TG 1.13±0.16 < CG 2.03±0.30 ($p<0.05$)
Feng YH (2014) ²⁸⁾	120 1) 60(32:28) 2) 60(NR)	1) 49(25~69) 2) NR	MBHH (tid)	not applicable	Omeprazole (20mg qd or bid) Mosapride (2.5~5.0mg tid)	4wks	TER	TG 96.7% > CG 78.3% ($p<0.05$)

I : Intervention group, C : Control group, M : Male, F : Female, BHH : *Banhabubak-tang*, MBHH : Modified *Banhabubak-tang*, MBHH : Modified *Banhabubak-tang*, mth : month, wk : week, d : day, NR : Not Reported, RDQ : Reflux Disease Questionnaire, SF-36 : the Short Form-36 Health Survey, PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index, TER : Total Effectiveness Rate, RSI : Reflux Symptom Index, RFS : Reflux Finding Score, TG : Treatment Group, CG : Control Group

Table 2. Composition of the Herbal Preparations Used in 10 Randomized Controlled Trials.

Author (year)	Herbal medicine	Herbal formulas
Bian YY (2021) ¹⁹⁾	Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 10g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 8g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 15g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 10g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 10g
Chen X (2019) ²⁰⁾	Modified Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 9g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 12g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 6g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 15g
Lai XL (2019) ²¹⁾	Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 9g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 12g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 6g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 15g
Cai S (2019) ²²⁾	Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 130g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 45g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 60g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 30g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 75g
Zhang XH (2019) ²³⁾	Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 9g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 12g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 6g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 9g
Feng SB (2018) ²⁴⁾	Modified Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 9g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 12g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 6g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 9g
Huang TW (2018) ²⁵⁾	Modified Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 10g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 10g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 10g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 10g <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 10g <i>Citrus reticulata Blanco</i> (陳皮) 10g <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 10g
Wang LB (2018) ²⁶⁾	Modified Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 10g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 12g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 9g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 9g <i>Citrus reticulata Blanco</i> (陳皮) 10g <i>Sepiae Endoconcha</i> (烏賊骨) 12g <i>Arcae Concha</i> (煨瓦楞子) 12g
Zhao DM (2015) ²⁷⁾	Modified Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 9g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 12g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 6g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 15g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g
Feng YH (2014) ²⁸⁾	Modified Banhahubak-tang	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 10g <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 10g <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10g <i>Perillae Folium</i> (蘇葉) 9g <i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑) 10g <i>Inulae Flos</i> (旋覆花) 10g <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌皮) 10g <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 10g <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10g <i>Clematidis Radix et Rhizoma</i> (威靈仙) 10g <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲) 15g

3) 치료군 및 대조군

(1) 대상자 및 치료 기간

연구 대상자 수는 40명에서 120명으로 다양했으며 평균 87.4명이었다. 치료 기간은 14일에서 60일로 다양했으며 평균 39.6일이었다. 이 중 28일이 4편^{23,26,27,28)}, 60일이 3편^{19,21,22)}, 14일²⁴⁾, 50일²⁵⁾이 각 1편씩 있었다. 치료기간이 명시되지 않은 연구는 1편²⁰⁾이었다.

(2) 치료 방법

선별된 연구는 모두 반하후박탕을 중재로 하였으며, 주증상이나 변증에 따라 약재를 가미하였다. 치료군은 반하후박탕 단독 치료군, 반하후박탕 양약 병용 치료군, 반하후박탕가미 단독 치료군, 반하후박탕가미 양약 병용 치료군으로 분류할 수 있다. 반하후박탕의 기본 구성인 반하, 후박, 복령, 소엽, 생강이 각 연구들에서

사용한 용량과, 기본 구성 외에 가미된 약재들을 정리하였다(Table 2).

(3) 대조군

대조군은 모두 양약 치료군이었다. Bian¹⁹⁾과 Lai²¹⁾의 연구에서는 Rabepazole을 단일제제로 사용하였고, Chen²⁰⁾의 연구에서는 Esomeprazole을, Feng²⁴⁾의 연구에서는 Aluminium Phosphate Gel을, Zhao²⁷⁾의 연구에서는 Pantoprazole을 단일제제로 사용하였다. 4편^{22,23,25,26)}의 연구에서 Mosapride와 Rabepazole 2제제를 복합 사용하였으며, Feng²⁸⁾의 연구에서는 Mosapride와 Omeprazole 2제제를 복합 사용하였다.

4) 평가 지표

선정된 10편의 연구에서 평가 지표로는 총 유효율

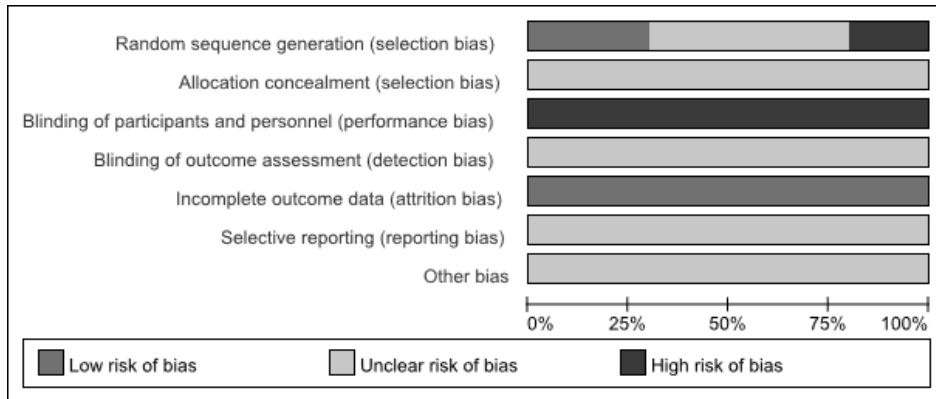


Fig. 2. Risk of Bias graph.

(Total Effectiveness Rate)²¹⁻²⁸, 역류증상지수(Reflux Symptom Index, RSI)^{23,24}, 역류소견점수(Reflux Finding Score, RFS)^{23,24}, 이상반응(Adverse Reactions)²¹⁻²⁵, 임상증상점수(symptom score)²⁷, 위내시경적 유효율(gastroscopic efficacy)²⁶, 내시경 점수(endoscopic grading score)¹⁹, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)¹⁹ the Short Form- 36 Health Survey(SF-36)¹⁹ 등을 활용하였다.

5) 이상 반응

이상 반응은 10편의 연구 중 5편²¹⁻²⁵의 연구에서 언급하였다. 치료군에서는 설사 5건, 현훈 3건, 피로 2건 등의 증상이 있었으며, 대조군에서는 현훈 14건, 설사 13건, 피로 3건, 실면 2건 등의 증상이 있었고, 심각한 부작용은 나타나지 않았다. 이 외의 연구들에서는^{19, 20, 26-28} 이상반응에 대해 언급하지 않고 있다.

3. 비뚤림 위험 평가

선정된 10편의 연구에 대하여 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB)을 이용하여 분석을 시행하였다(Fig. 2, 3).

1) 선택 비뚤림(Selection Bias)

10개의 연구 중에서 무작위 배정 순서 방법에 대하여 언급한 논문은 총 5편^{20, 23, 24, 25, 27}이었다. 이 중 3편^{23, 25, 27}은 난수표법을 사용하였기에 Low risk로 평가

하였고, 나머지 2편^{20, 27}은 각각 치료 약물²⁰과 진료 순서²⁷에 따라 배정하였기에 High risk로 평가하였다. 나머지 5편의 연구에는 무작위 배정 방법이 기술되지 않아서 Unclear risk로 평가하였다. 또한 모든 연구에서 배정순서 은폐에 대한 언급이 없었기에 Unclear risk로 평가하였다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bian YY 2021	?	?	●	?	+	?	?
Cai S 2019	?	?	●	?	+	?	?
Chen X 2019	●	?	●	?	+	?	?
Feng SB 2018	●	?	●	?	+	?	?
Feng YH 2014	?	?	●	?	+	?	?
Huang TW 2018	+	?	●	?	+	?	?
Lai XL 2019	?	?	●	?	+	?	?
Wang LB 2018	?	?	●	?	+	?	?
Zhang XH 2019	+	?	●	?	+	?	?
Zhao DM 2015	+	?	●	?	+	?	?

Fig. 3. Risk of Bias summary.

2) 실행 비뚤림(Performance Bias)

모든 연구에서 사용된 한약과 양약 투여로 확연히 구별되는 중재의 특성상 연구 참여자와 대상자의 눈가림이 불가능하기에 High risk로 평가하였다.

3) 결과 확인 비뚤림(Detection Bias)

모든 연구에서 평가자의 눈가림에 대해 기술되지 않아 Unclear risk로 평가하였다.

4) 탈락 비뚤림(Attrition Bias)

모든 연구의 결과 평가에 연구 대상자가 모두 포함 되었으며 결측치가 없었기에 Low risk로 평가하였다.

5) 보고 비뚤림(Reporting Bias)

모든 연구에서, 유효율 또는 재발률 평가 및 보고에 대해 등록된 프로토콜을 찾을 수가 없었기에 Unclear risk로 평가하였다.

6) 그 외 비뚤림(Other Bias)

모든 연구에서 추가 비뚤림 가능성에 대한 여지가 있으나, 이를 평가할 만한 충분한 정보나 근거가 대부분 존재하지 않아 Unclear risk로 평가하였다.

4. 메타 분석 결과

선정된 10편의 연구를 총 유효율(Total Effectiveness Rate, TER), 역류증상지수(Reflux Symptom Index, RSI), 역류소견점수(Reflux Finding Score, RFS),

이상 반응 발생률(Incidence of Adverse Reactions) 등의 평가 도구에 따라 분류하여 분석하였다.

1) 총 유효율

(1) “반하후박탕 단독치료, 반하후박탕가미 단독치료” vs “양약 단독치료”

포함된 연구는 총 2편이었다. 반하후박탕, 반하후박탕가미 단독 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.22배 높아서 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=2, RR:1.22, 95% CI:1.09 to 1.36, P=0.0004). I²값은 0%로 문헌 간 이질성은 매우 낮았다(Fig.4-1).

(2) “반하후박탕 양약 병용 치료, 반하후박탕가미 양약 병용 치료” vs “양약 단독치료”

포함된 연구는 총 6편이었다. 반하후박탕, 반하후박탕가미와 양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.22배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=6, RR:1.22, 95% CI:1.14 to 1.32, P<0.00001). I²값은 0%로 문헌 간 이질성은 매우 낮았다(Fig. 4-2).

(3) “반하후박탕 단독치료, 반하후박탕가미 단독치료, 반하후박탕 양약 병용 치료, 반하후박탕가미 양약 병용 치료” vs “양약 단독치료”

포함된 연구는 총 8편이었다. 반하후박탕, 반하후박탕가미 단독 치료, 반하후박탕, 반하후박탕가미와 양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.22배 높아서 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=8, RR: 1.22, 95% CI: 1.14 to 1.30, P<0.00001). I²값은 0%로 문헌 간 이질성은 매우 낮았다(Fig. 4-3).

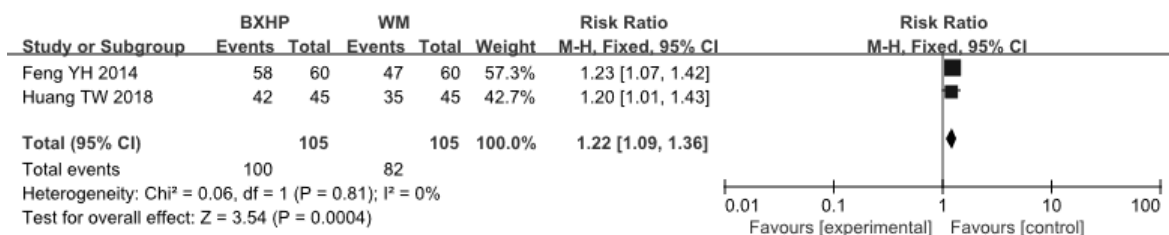


Fig. 4-1. Forest plot of comparison : BHH vs WM, outcome: Total Effectiveness Rate.

BHH : *Banhabak-tang*, WM : Western Medicine

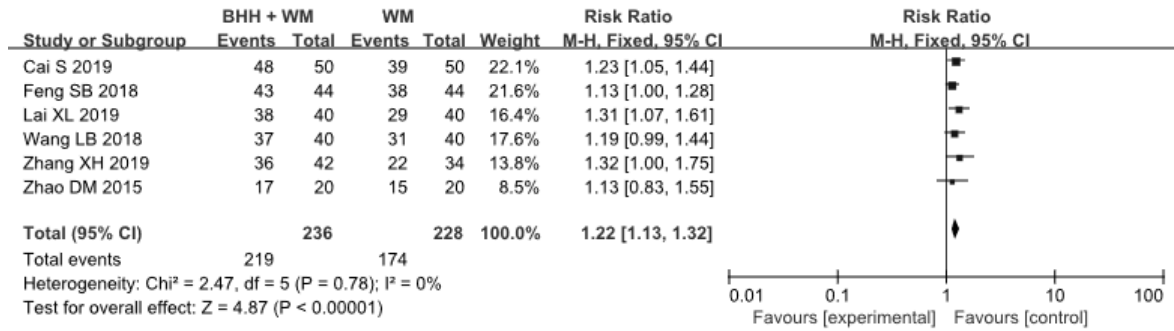


Fig. 4-2. Forest plot of comparison : BHH+WM vs WM, outcome: Total Effectiveness Rate.
BHH : *Banhahubak-tang*, WM : Western Medicine

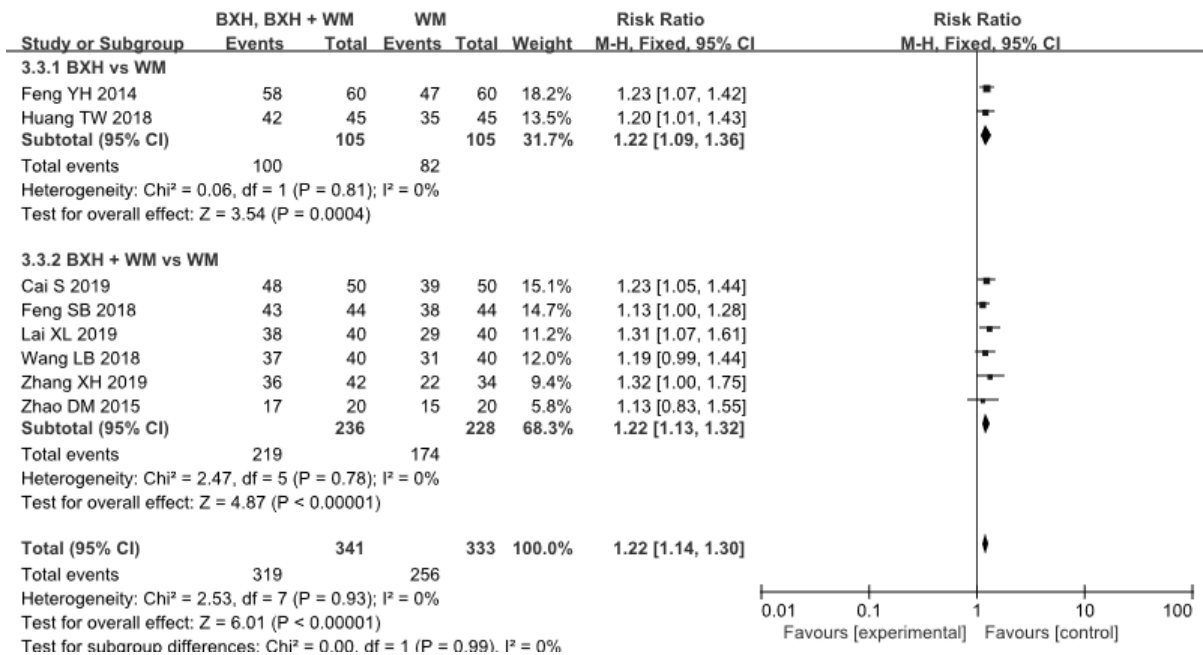


Fig. 4-3. Forest plot of comparison : BHH, BHH+WM vs WM, outcome: Total Effectiveness Rate.
BHH : *Banhahubak-tang*, WM : Western Medicine

2) 역류증상지수(Reflux Symptom Index, RSI)

역류증상지수를 평가한 연구는 총 2편이었다. 반하후박탕, 반하후박탕가미 양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독치료를 시행한 대조군에 비해 치료 후 RSI 수치가 더 낮은 경향을 보였다(N=2, MD : -4.29, 95% CI: -4.71 to -3.86). I²값은 94%로 문헌 간 이질성이 높게 나타났다.

3) 역류소견점수(Reflux Finding Score, RFS)

역류소견점수를 평가한 연구는 총 2편이었다. 반하후박탕, 반하후박탕가미 양약 병용 치료를 시행한 치료군

은 양약 단독치료를 시행한 대조군에 비해 치료 후 RFS 수치가 더 낮은 경향을 보였다(N=2, MD : -3.28, 95% CI: -3.71 to -2.85). I²값은 96%로 문헌 간 이질성이 높게 나타났다.

4) 이상 반응 발생률(Incidence of Adverse Reactions)

이상 반응 발생률을 평가한 연구는 총 5편이었다. 그 중 반하후박탕 단독치료와 양약 단독치료를 비교한 연구는 1편이었으며, 반하후박탕, 반하후박탕가미 양약 병용 치료와 양약 단독치료를 비교한 연구는 4편이었다. 반하후박탕 단독치료 및 반하후박탕, 반하후박탕가미

양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독치료를 시행한 대조군에 비해 이상 반응 발생률이 0.32배로 낮아서 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=5, RR: 0.32, 95% CI:0.17 to 0.61). I²값은 0%로 문헌 간 이질성은 매우 낮았다.

IV. 고 찰

위식도역류질환은 2006년 몬트리올 합의에서 ‘위 내용물의 역류로 인해 불편한 증상이나 합병증이 유발되는 경우’라고 정의하였고¹⁾, 2012년 국내 임상 진료 지침에서도 ‘위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나, 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환’으로 정의하였다²⁹⁾. GERD는 호전과 악화를 반복하는 만성적인 경과를 보이며, 환자의 삶의 질을 저하시키고 여러 가지 합병증을 유발할 수 있다.

치료는 증상을 완화시켜 삶의 질을 향상시키는 것을 목적으로 하며, 생활습관 조절과 함께 약물요법을 병행한다. 양의학적 치료는 산 분비를 억제하는 약물과 위식도 운동에 영향을 주는 약물로 나뉜다²⁾. 산 분비를 억제하는 약물로는 PPI와 H₂ receptor antagonist가 사용된다. 히스타민을 비롯한 각종 기전에 의해 위산 분비 자극이 벽세포로 전달되면 공통적인 마지막 과정이 활성화되어 위산 분비가 이루어지는데, 자극의 종류와 무관하게 위산 분비를 강력하게 억제할 수 있는 것이 PPI다. 이 때문에, 2012년 국내 임상 진료 지침에서는 PPI를 ‘미란성 및 비미란성 GERD 치료에 가장 효과적인 약물’이라고 권고하고 있으며, H₂ receptor antagonist보다 산 분비 억제의 효과가 우수하여 일차 치료제로 사용되고 있다. H₂ receptor antagonist는 히스타민과 유사한 구조를 가지며, 벽세포의 히스타민 수용체에 부착될 수 있도록 만들어진 약제로 히스타민과 경쟁적으로 작용하여 위산 분비를 억제하게 된다. 하지만 이 약제를 1주일 정도 사용하면 히스타민 수용체 이외의 다른 수용체 작용이 상대적으로 증가하여 위산의 분비가 정상화되어 충분한 치료효과를 내지 못하기 때문에, 2012년 국내 임상지침²⁹⁾ 및 WGO 임상진료지침³⁰⁾에서 간헐적인 위산 분비를 억제하여 산 역류 증상 조절에 유용하다고 권고하고 있으나, 장기간 지속적으로 투약 시에는 효과가 떨어지며, 장기간 치료 시에는 PPI에 비해 상대적으로 필요성이 낮다고 보고하고 있다. 이

밖에도 제산제는 위산을 중화시켜 위산의 자극을 줄임으로써 간헐적으로 발생하는 증상의 개선에는 도움이 될 수 있다. 하지만 증상이 지속되는 환자에게는 역할이 제한적이며, PPI와 H₂ receptor antagonist를 널리 사용하는 우리나라에서는 제산제를 1차 치료제로 고려할 필요가 없다³¹⁾.

우리나라에서 위식도역류질환의 일차 치료제로 사용하고 있는 PPI는 장기간 복용 시 폐렴, 골절, 장관 내 감염의 위험이 증가하는 부작용이 발생할 수 있으며, PPI를 사용한 일부에서 어지러움, 두통, 구역, 변비, 설사, 소양감 등이 보고되었다. 또한 치료에 불응성인 경우가 있고, 초기 치료에는 효과가 우수하지만 투여를 중지한 이후에 50~80%가 재발한다고 알려져 있다³²⁾. 또한 H₂ receptor antagonist와 제산제는 위식도역류질환의 장기간 치료 시에는 그 활용도가 낮다고 할 수 있다. 이에 효과적이며, 안전한 한약 치료에 대해 살펴보고자 본 연구를 실시하였다.

반하후박탕은 매핵기를 치료하는 상용 처방이다. 매핵기는 목구멍에 이물감이 있어 꼭 막혀 불편한데, 내뱉을 수도 삼킬 수도 없지만, 음식물을 삼키는 데에는 아무런 장애가 되지 않는 것이 특징이다. 반하후박탕은 行氣散結하고 降逆化痰하는 처방으로 현대 의학에서 咽異感症·癆症·焦慮性神經症·抑鬱症·頑固性失眠·慢性咽喉炎·慢性支氣管支炎·慢性胃炎·食管痙攣 등 氣滯痰阻한 증후에 해당하는 환자를 치료하는데 사용할 수 있다¹⁶⁾. 반하는 辛溫한 약재로 化痰止嘔 燥濕降逆 消痞散結하는 효능이 있으며, 후박은 苦辛하면서 溫하고 芳香이 있는 약재로 燥濕消痰, 下氣除滿하는 효능이 있고, 복령은 甘淡하며 性이 平한 약재로 利水滲濕, 健脾寧心하는 효능이 있으며, 소엽은 辛溫한 약재로 解表散寒, 行氣和胃하고, 생강은 辛微溫하여 解表散寒, 溫中止嘔, 化痰止咳, 解毒하는 효능이 있다³³⁾.

본 연구에서는 위식도역류질환에 대한 반하후박탕의 유효성을 평가하기 위해 무작위 대조군 연구들을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 진행하였다. 최종 선정된 연구는 총 10편으로, 연구 대상과 중재방법 및 치료기간과 결과 등 상세 내용은 Table 1에 정리하였다. Chen²⁰⁾, Huang²⁵⁾, Feng²⁸⁾ 세 편의 연구에서는 한약 단독투여군 양약 단독투여군을 비교하였고, 나머지 7편의 연구에서는 한약과 양약 병용투여군과 양약 단독투여군을 비교하였다. Bian¹⁹⁾, Lai²¹⁾, Cai²²⁾, Zhang²³⁾ 4편의 연구에서는 반하후박탕을 이용하였고, 나머지 6

편의 연구에서는 반하후박탕가미를 이용하였다. 각 처방의 구성은 Table 2에 정리하였다. 이 외에도 5편의 연구^{20,24,25,26,28})에서 변증에 따라 약재를 가미하였다. Chen²⁰)은 肝胃不和者에는 鬱金, 佛手를, 胃熱亢盛者는 石膏, 知母를, 胃陰不足者는 麥門冬, 玉竹를, 痰氣交阻者는 牛膽南星, 蘇葉을, 痰熱結胸者는 黃芩, 瓜蒌을, 瘀滯化熱者는 丹皮 赤芍를 加하였다. Feng²⁴)은 陰虛者는 麥門冬, 木蝴蝶을, 鬱熱者는 黃芪, 葛根, 天花粉을, 氣虛者는 黃芪, 白朮, 貝母를 加하였다. Huang²⁵)은 痰濕過盛엔 竹茹, 瓜蒌를, 脾虛氣弱에 黨蔘, 黃芪를, 血分不足에 赤芍, 當歸를, 血分有熱엔 赤芍g, 牡丹皮, 浙貝母를 加했다. Wang²⁶)은 咽喉不適明顯者는 玉蝴蝶, 連翹를, 惡心嘔吐者는 代赭石, 竹茹를, 胸骨後疼痛明顯에는 玄胡索, 川楝子를, 口苦者는 黃芩, 蒲公英을 加했다. Feng²⁸)은 胸骨後痛에는 檀香, 左金丸을, 脾胃虛寒에는 乾薑 黨蔘를 加했다. 양약 투여는 2편의 연구^{19,21})에서는 Rabeprazole 단일 제제를, Chen²⁰)의 연구에서는 Esomeprazole, Zhao²⁷)의 연구에서는 Pantoprazole, Feng²⁴)의 연구에서는 Aluminium Phosphate Gel을 단일제제로 사용하였다. Feng²⁸)의 연구에서는 Mosapride와 Omeprazole을 복합사용하였으며 4편^{22,23,25,26})의 연구에서 Mosapride와 Rabeprazole을 복합사용하였다. 이 중 Rabeprazole, Omeprazole, Esomeprazole, Pantoprazole은 산 분비를 억제하는 약물 중 PPI에 해당하고, Mosapride는 위식도 운동에 영향을 주는 약물에 해당하며, Aluminium Phosphate Gel은 제산제에 해당한다.

Bian¹⁹)과 Chen²⁰)의 연구를 제외한 대부분의 연구는 총 유효율을 사용하여 치료 효과를 평가하였고, 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의한 높은 치료율을 보였다. Zhang²³)과 Feng²⁴)의 연구에서는 역류증상지수(Reflux Symptom Index, RSI)와 역류소견점수(Reflux Finding Score, RFS)를 사용하여 치료 효과를 평가하였고, 두 항목 모두 치료군이 대조군에 비해 유의하게 낮게 나타나 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 10편의 연구 중 5편²¹⁻²⁵)의 연구에서 이상 반응에 대해 언급하였고 이상 반응 발생률을 평가하였고, 이상반응 발생률은 치료군이 대조군에 비해 통계학적으로 유의미한 낮은 발생률을 보였다. 메타 분석 결과 반하후박탕을 중재로 하였을 때 양약 단독 치료에 비하여 치료 효과가 뛰어나며 이상 반응 발생률이 낮은 것을 확인할 수 있었다.

위에서 살펴본 대로 산 분비를 억제하는 PPI 등의 약물은 장기간 사용할 때 효과가 떨어지며 부작용이 많고, 약을 중단했을 경우 재발률이 높다. 하지만 본 연구의 결과와 같이 PPI 등의 약물만 사용한 경우보다 반하후박탕을 활용한 경우에 치료율이 높았고 부작용도 적게 나타난 것을 볼 때 GERD 치료에 반하후박탕을 사용하는 것에 의의가 있다고 할 수 있다.

본 연구에는 다음과 같은 한계가 있었다.

첫째, 대부분의 논문에서 선택 비뮌림, 결과 확인 비뮌림, 보고 비뮌림 항목에서 비뮌림을 줄이기 위한 방법이 제시되지 않아 비뮌림 위험을 판단하기 어려웠다. 또한 한약 제제의 특성 상 실험 비뮌림 항목에서 연구 참가자 및 대상자의 눈가림을 시행하기가 어렵다는 한계가 크다. 향후 무작위 임상 연구 진행 시 비뮌림을 최소화할 수 있는 방법에 대하여 구체적인 기술이 필요할 것으로 사료된다.

둘째, 본 연구의 분석 대상 문헌의 수는 총 10개로 그 수가 적었고, 각 연구의 연구대상 수가 많지 않고 환자들의 병정 기간과 치료기간이 상이하였으며, 치료 전후 증상 평가 방식과 점수 측정 방식 등 평가 기준이 상세히 기술되어 있지 않았다. 또한 10편의 문헌이 모두 중국에서 중국어로 출판된 문헌으로, 언어 편향이 존재하며 출판 편향의 가능성도 있어 향후 분석을 시행할 필요가 있다.

셋째, 반하후박탕 처방 구성에 추가적으로 변증에 따라 가미되는 약재들이 많았으며 그 대상자 수가 기술되지 않았다. 따라서 치료 전후의 효과가 어떤 기제에 의한 것인지 명확하게 설명할 수 없다는 한계가 있다.

이런 한계에도 불구하고, 본 연구에서 체계적인 문헌 고찰과 메타 분석을 시행한 결과 반하후박탕이 GERD에 대해 유의한 효과가 있음을 확인하였다. 향후 이 결과를 바탕으로 GERD에 반하후박탕을 활용한 한약 처방과 추가적인 약물의 개발이 이루어질 필요가 있으며, 임상 적용 및 임상 진료 지침 개발을 통해 효과적이며 체계적인 치료를 도모할 필요가 있다.

V. 결론

본 연구에서는 위식도역류질환에 대한 반하후박탕의 효과를 분석하기 위해 2021년 10월 8일까지 발표된 문헌을 메타분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 10편의 무작위대조 임상연구가 선정되었고 그 중 한약 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 3편, 한약과 양약 병용 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 7편이었다.
2. 중재 효과 평가 도구로는 총 유효율이 8편으로 가장 많이 사용되었으며, RSI, RFS는 총 2편의 논문에서 사용되었다. 이상반응은 5편의 연구에서 보고되었다.
3. 메타 분석 결과 한약 치료가 양약 치료보다 총 유효율, RSI, RFS에서 통계적으로 유의미하게 높은 치료효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 이상 반응 발생률은 한약 치료가 양약 치료보다 통계적으로 유의미하게 낮은 것으로 나타났다.
4. 분석한 문헌의 수가 적으며 문헌들의 연구 질이 비교적 낮았으며, 평가 항목에 대한 비풀립 위험이 대부분 불확실하다는 한계점이 있었다.

참고문헌

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-1920 ;quiz 1943.
2. Son YW. Clinical Trial Guidelines for Gastroesophageal Reflux Disease Treatment. 2015
3. Yang SY. Dietary related risk factors and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *The Korean Journal of Medicine* 2006;70(6):627-635.
4. Nam SJ. Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *The Korean Journal of Medicine* 2016;91(3):257-263.
5. National Health Insurance Service. HEALTH INSURANCE REVIEW & ASSESSMENT SERVICE, 「National Health Insurance Statistical (2020)」(<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do> <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapHifrqSickInfo.do>)
6. Department of Internal Medicine, National College of Oriental Medicine. *Internal Medicine*. Seoul:Gunja Publishing House;2008:314-318.
7. Yoon SH. A Clinical Case Report of Endoscopic Reflux Esophagitis with Gastric Dysmotility Treated with Korean Traditional Medical Therapy. *Korean J Orient Int Med*. 2016;37(4): 669-77.
8. Kim YH, Kim SY, Hwang MW. A Case Study of Taeumin Patient with Gastro-esophageal reflux disease(GERD) who Treated Successfully with Yeoldahanso-tang(Reduohanshao-tang). *J of Sasang Consitutional Medicine*. 2011; 23(1):132-8.
9. Lee JE, Park JH, Cho HS, Kim JC, Oh SW, Lee SH, et al. A Case Report of Gastroesophageal Reflux Disease(GERD) with Hiatal Hernia. *Korean J Orient Int Med*. 2005;26(1): 244-51.
10. Lim TH, Park HS. 2 Case Reports of Gastroesophageal Reflux Disease Diagnosed as SoyanginMangeum. *J Sasang Consitut Med*. 2015;27(2):297-306.
11. Jung YJ, Kim YJ, Hong SH. A Study Trend for the Effects of Banxia-xixin-tang Decoction (Banhasasim-tang) on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Chinese and Korean Databases over the Last Ten Years. *J Int Korean Med* 2020;41(3):362-413.
12. Kim KH, Lee JH, Cho CK, Yoo HW, Lee YW. The Literatual Study of Yijin-tang-gamibang Effects on Reflux Esophagitis. *Institute of Korean medicine, Daejeon University* 2013; 22(1):119-28.
13. Choi GY, Sun SH, Kim BW, Lee SJ, Oh HS, Han IS, et al. Literature Review on Syndrome Differentiation and Herbal Medicine of Reflex Esophagitis-Focusing on Chinese Journals. *Korean J Orient Med*. 2011;32(1):75-86.
14. College of Oriental Medicine Professor of The Herbal Formula Science. *The Herbal Formula Science*. Seou:Yeongnimsa;2006:382-3.
15. Lee DG. *Geumgweyolyag*. Seoul:Seowondang;

- 2002:292-3.
16. College of Oriental Medicine Professor of The Herbal Formula Science, The Herbal Formula Science. Paju: Gunja Publishing House;2020, p. 893-901.
 17. Wiggins JPT, Altman DG, Sterne JAC, ChapterS: assising risk of bias in included studies, In: Higgines JPT, Green S. Chochrane hand book for systematic rivies of interventions version5,1,0 [updated March 2011]. The cochrane collabo-ration. 2011. Available from:http://handbook.cochrane.org/
 18. Lee JY. Meta-analysis, J Korean Endocrinology 2008;23(6):361-78.
 19. Bian YY. Clinical Study of Banxia Houpu Decoction Combined with Rabeprazole in the Treatment of Reflux Esophagitis, Journal of New Chinese Medicine 2021;53(14):18-21.
 20. Chen X. Clinical observation of modified Banxia Houpu decoction combined with oral esmprazole in the treatment of erosive esophagitis, Con-temporary Medicine 2019;25(25):155-6.
 21. Lai XL. Clinical efficacy of Banxia Houpu decoction combined with rabeprazole in the treatment of reflux esophagitis in the elderly, Strait Pharmaceutical Journal 2019;31(6):147-8.
 22. Cai S. Clinical observation of Banxia Houpu decoction combined with western medicine in the treatment of reflux esophagitis, Chinese Medicine Modern Distance Education of China 2019;17(10):112-4.
 23. Zhang XH. Clinical observation of Banxia Houpu Decoction in the treatment of pharyngeal and laryngeal reflux diseases, Clinical Journal of Chinese Medicine 2019;11(8):50-2.
 24. Feng SB. Clinical observation of Banxia Houpu decoction combined with acid drugs in the treatment of reflux pharyngitis, Clinical Journal of Chinese Medicine 2018;10(28):85-6.
 25. Huang TW. Effect of modified Banxia Houpu Decoction on refractory gastroesophageal reflux disease, Journal of Practical Medical Techniques 2018;25(6):625-6.
 26. Wang LB. Clinical observation on 40 cases of reflux esophagitis with qi stagnation and phlegm obstruction treated with integrated traditional Chinese and Western Medicine, Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethno-pharmacy 2018;27(9):98,99,102.
 27. Zhao DM. Significance of PPAR γ , HIF-1 α in reflux esophagitis and the intervention of Banxiahoupo Decoction, Chinese Journal of integrated traditional Chinese and Western medicine digestion 2015;23(11):783-6.
 28. Feng YH. Effect of modified Banxia Houpu Decoction on reflux esophagitis, Chinese Medi-cine Modern Distance Education of China 2014; 12(23):141-3.
 29. Jung H, 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.
 30. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. World gastroenterology organisation global guidelines : GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease, J Clin Gastroenterol, 2017;51(6):467-78.
 31. Park CH, Lee SK. Gastroesophageal Reflux Disease, Korean J Gastroenterol, 2019;73(2): 70-6.
 32. Kim JR. 2nd Kim's Digestive Diseases, Seoul: Ilchokak, 2008:158-70.
 33. College of Oriental Medicine Professor of The Herbology, The Herbology, Seoul:Yeongnimsa; 2020, p. 156-7, 171-2, 333-4, 345-7, 485-6.