

역류성 식도염에 대한 二陳湯加味方 효과 연구

황지영 · 김대준 · 변준석*

대구한의대 한의과대학 비계내과학교실

Effects of Yijin-tang-gamibang Extracts on Reflux Esophagitis

Gee Young Hwang, Dae Jun Km, Joon Seok Byun*

3rd Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

The object of this study was to observe the protective effects of Yijin-tang-gamibang (YJGMB), Yijin-tang has been traditionally used as Korean medicine for treating various digestive diseases. The study showed that it is effective on reflux esophagitis induced by pylorus and forestomach ligation in rats. Three different dosages of Yijin-tang-gamibang extracts, 300, 150 and 75 mg/kg, were once orally administered 1 hour before pylorus ligation. 6 groups, each of 8 rats per group were used in the present study. The results were compared with Omeprazole, antioxidant and proton pump inhibitor, 30 mg/kg treated group. Yijin-tang-gamibang extracts 300 mg/kg were showed similar or slightly lower effects as compared with 30 mg/kg of omeprazole in the present study. Detail mechanism studies should be conduced in future with the efficacy tests of individual herbal composition of Yijin-tang-gamibang and the screening of the biological active compounds in herbs.

Key words : gastroesophageal reflux disease, Yijin-tang, omeprazole

서 론

역류성 식도염(reflux esophagitis; RE)은 흉통, 구토, 오심, 연하통증 등과 같은 다양한 임상 증상을 보이는 질환으로 근래에 들어 서구화된 식생활 및 고령 인구의 증가와 함께 우리나라에서도 점차 증가추세에 있으며, 식도에 발생하는 염증 이외에도 인후염, 후두염 및 재발성 폐렴 등의 여러 질환과 관련이 되어 있어 이 질환에 대한 관심과 연구가 점차 활발해지고 있다¹⁾.

역류성 식도염의 치료에 많이 사용되고 있는 histamine type 2 receptor antagonist 및 PPI(proton pump inhibitor) 제제는 모두 산 분비를 억제하는 약물로, 위 점막의 벽 세포에서의 산 분비량을 줄여 위산 역류 시 발생하는 증상을 완화시키며, 손상된 식도 점막을 치유케 하고 합병증을 막아주는 역할을 한다^{2,3)}.

그 중 omeprazole은 대표적인 PPI 제제로, 현재 역류성 식도염 치료제 개발에 있어 하나의 대조약물(reference drug)로 흔히 이용^{4,6)}되고 있어 본 연구의 대조약물로 사용하여 비교하였다. 하지만 최대 40-60%에 이르는 환자의 경우는 충분한 기간의

산 분비 억제제의 투여에도 불구하고 증상의 완전한 소실이 이루어지지 않으며 오히려 협착이나 압 등의 합병증이 발생하기도 한다³⁾.

二陳湯은 太平惠民和劑局方·卷之四 治痰飲附咳嗽篇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 痰多色白易發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 약재를 가미한다⁷⁾. 현재까지 二陳湯의 소화기 질환에 대한 약효는 잘 밝혀져 있으나⁸⁻¹⁰⁾ 역류성 식도염에 대한 연구는 시행되지 않았으며 효과를 증진시키기 위해 본 연구에서 사용한 二陳湯加味方은 東醫寶鑑 噯氣門¹¹⁾에 기록된 처방으로 噯氣 實證에 사용한 처방이다.

二陳湯加味方은 이미 임상적으로 비미란성 위식도역류질환과 기능성 소화불량증에 증상 개선의 효과가 보고^{12,13)}된 바 역류성 식도염에도 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각되어 유문 및 전위 결찰로 유발된 역류성 식도염에 대한 효과를 평가하고자 二陳湯加味方 추출물을 경구 투여 후 PPI 계열인 Omeprazole 투여군과 비교하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 변준석, 대구시 수성구 상동 165, 대구한방병원 비계내과

· E-mail : emdkdj@naver.com, · Tel : 053-770-2113

· 접수 : 2009/07/27 · 수정 : 2009/09/01 · 채택 : 2009/09/08

재료 및 방법

1. 二陳湯加味方 추출물

본 실험에 사용된 약재는 약업사(효성약업사, 대구, Korea)에서 매입한 것을 현미경하에서 관능검사를 통하여 선정하여 사용하였으며, 본 실험에 사용된 二陳湯加味方 2첩 분량의 조성은 Table 1과 같다. 선정된 약제 2첩 분량(72 g)을 취하여 정제수 2000 ml로 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; IIShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 총 17.00 g, (수율 약 25.01%)의 진갈색의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 준비한 二陳湯加味方 추출물은 -20℃의 냉장고에 보관 후 실험에 사용하였으며, 본 실험에서 사용한 용매인 증류수에 30 mg/ml의 농도까지 비교적 잘 용해되었다.

Table 1. Composition of Yijintang-gambang Used in This Study

藥物名	生藥名	用量 (g)
半夏	<i>Ephedrae Herba</i>	16
陳皮	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	8
茯苓	<i>Platycodi Radix</i>	8
蒼朮	<i>Fritillariae Bulbus</i>	8
神麩	<i>Armeniaca Semen</i>	8
麥芽	<i>Schizandrae Fructus</i>	8
黃蓮	<i>Gelatinum</i>	8
甘草	<i>Aurantii Immaturi Pericarpium</i>	8
Total	8 types	72

2. 실험동물 및 사양관리

48마리의 수컷 Sprague-Dawely rat(6-week old upon receipt, SLC, Japan)를 7일간의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간 동안 온도(20-25℃)와 습도 30-35%가 조절된 사육실에서 polycarbonate 사육 상자에 5마리씩 수용하여 사육하였고, 명암 주기(light : dark cycle)는 12시간 주기로 조절하였으며, 사료(Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 이중 40마리는 유문 및 전위부 결찰로 역류성 식도염을 유발하였으며, 나머지 8마리는 위 수술 정상 대조군(Sham control)으로 사용하였다. 모든 실험동물은 18시간 정도 절식을 실시한 다음 약물을 투여하였으며 (이 기간에도 음수는 자유롭게 공급하였다), picric acid로 개체를 식별하였다. 본 실험에 사용된 모든 실험동물은 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals¹⁴⁾에 준하여 취급하였다.

3. 실험군 분리 및 약물의 투여

실험동물은 군당 8마리씩 6개 군으로 구분하였다. 즉, 매체 인 멸균증류수 투여 후 유문·전위부 결찰 수술을 실시하지 않은 위수술 정상 대조군(Sham대조군, Sham control), 멸균 증류수 투여 후 유문·전위부 결찰 수술을 실시한 역류성 식도염 대조군(RE 대조군, RE control), omeprazole(Sigma, MO, USA) 30 mg/kg 투여 후 유문·전위부 결찰 수술을 실시한 실험군(Omeprazole 투여군, Omeprazole 30), 二陳湯加味方 추출물 300

mg/kg 투여 후 유문·전위부 결찰 수술을 실시한 실험군(二陳湯加味方 추출물 300 mg/kg, 투여군 YJGMB 300), 二陳湯加味方 추출물 150mg/kg 투여 후 유문·전위부 결찰 수술을 실시한 실험군(二陳湯加味方 추출물 150 mg/kg 투여군, YJGMB 150), 二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여 후 유문·전위부 결찰 수술을 실시한 실험군(二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여군, YJGMB 75)의 6군으로 구분하여 실험하였다. 二陳湯加味方 추출물 및 omeprazole 은 각각 멸균 증류수에 용해시켜 동물 체중 kg당 10 ml의 용량으로 급속제 Zonde가 부착된 3 ml 주사기를 이용하여 유문·전위부 결찰 수술 1시간 전에 강제 경구 투여하였다. 본 실험에 사용한 二陳湯加味方 최고 투여농도 300 mg/kg은 실제 임상에서 성인(체중 60 kg) 1일 투여량인 72 g을 수율 25.01%를 대입하여 산출하였으며, omeprazole은 rat의 유문·전위부 결찰 역류성 식도염에 유효한 효과를 나타내는 것으로 알려진 30 mg/kg을 투여용량으로 선정하였다¹⁵⁾.

4. 역류성 식도염 유발

역류성 식도염을 유발하기 위해¹⁶⁾ 모든 실험동물은 18시간 이상 절식을 실시한 다음 약물 투여 1시간 후, Zoletile mixture(Virbac, France; 25 mg/kg, 복강투여) 마취하에, 백선을 따라 2 cm 정도 절개하여 개복하고, 위의 대만 및 소만 부위를 노출한 다음 Fig. 1 에서와 같이 유문부위를 견사(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 모든 실험동물을 경추탈골로 희생하였다.

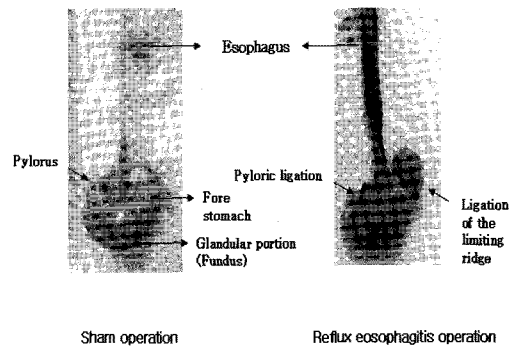


Fig. 1. Preparation of Reflux Esophagitis Model in Rats. Ligation between the fore stomach and glandular portion followed by pylorus - induced Esophagitis.

5. 식도 손상부위 면적의 측정

모든 실험동물은 유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, 희생하여, 식도를 적출한 다음 10% 중성포르말린(10% buffered formalin; NBF)에 고정시킨 다음 이전의 방법¹⁶⁾에 따라 식도에 형성된 병변의 총 면적(mm²/organs)을 각각 10배의 실체현미경(dissecting microscope Nikon, Japan) 하에서 측정하였다.

6. 위산 분비도 측정

Rao와 Vijayakumar¹⁵⁾의 방법에 따라, 원심 분리한 위 내용물에서 0.01 N NaOH와 phenolphthalein을 발색제로 이용하여 위산 분비도를 $\mu\text{Eq}/6 \text{ hrs}$ 로 측정하였다.

7. Pepsin 분비도 측정

Sairam 등¹⁷⁾의 방법에 따라, 원심 분리한 위 내용물에서 hemoglobin 을 이용하여 발색제를 이용하여 Pepsin 분비도를 $\mu \text{mol of tyrosine}/6 \text{ hrs}$ 로 측정하였다.

8. 조직병리학적 관찰

유문 및 전위부 결찰 수술 6시간 후, 식도 분문위 연접부에서 대략 5 cm 정도 위쪽 부분의 식도조직을 분리하여 10% NBF에 고정한다 다음, 탈수, 포매를 거쳐 파라핀 block을 준비하고, 3 μm 의 조직절편을 제작하여 Hematoxylin-Eosin 염색을 실시하여 광학현미경하에서 관찰하였다. 식도 점막 두께, 식도 점막하 조직층의 두께, 식도전체의 두께를 각각 CCD image analyzer (DMI-300, DMI, Korea)를 이용하여, mm/crossly trimmed tissues로 측정하였다. 또한 식도에서 병변이 침습한 비율 (invasive percentages)을 하기의 공식 [1]을 이용하여 산출하였다. EQUATION [1].

Invasive Percentages of Lesions (%)

$$= (\text{Length of lesions on the crossly trimmed esophageal or fundic walls} / \text{total thickness of crossly trimmed esophageal or fundic walls}) \times 100$$

9. 통계처리

모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 다중비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였고, 분산 동질성을 Levene test를 실시하여 검증 하였다. 등분산일 경우, one way ANOVA test를 실시한 다음 least-significant differences(LSD) test로 사후검증을 실시하여 군 간의 유의성을 측정하였다. 비등분산일 경우에는 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test를 실시하여 유의성이 인정된 경우에는, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W를 실시하여 군 간의 유의성을 검증하였다. 모든 통계처리는 SPSS for Windows(Release 14.0 K, SPSS Inc., USA)를 이용하여 평가하였으며, p-value가 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다. 또한 역류성 식도염의 유발 정도를 파악하기 위하여 Sham 대조군과 역류성 식도염 유발 대조군과의 percent change를 하기의 공식 [2]를 이용하여 측정하였으며, 투여 물질의 약효를 좀 더 명확히 하기 위하여 투여군과 역류성 식도염 유발 대조군과의 percent change를 하기의 공식 [3]을 이용하여 각각 측정하였다. EQUATION [2].

Percentage Changes as Compared with Sham Control (%)

$$= ((\text{Data of RE control Data of Sham control}) / \text{Data of Sham control}) \times 100$$

EQUATION [3].

Percentage Changes as Compared RE Control (%)

$$= ((\text{Data of administered groups Data of RE control}) / \text{Data of RE control}) \times 100$$

결 과

1. 식도 점막 손상부위 면적의 변화

Sham 대조군에 비해 역류성 식도염 유발 대조군에서는 유의성 있는 ($p < 0.05$) 식도 점막 손상부위 면적의 증가가 인정되었으나, omeprazole, 二陳湯加味方 추출물 300 및 150 mg/kg 투여군에서는 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 식도 점막 손상부위 면적의 감소가 인정되었다. 한편 二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여군에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 식도 점막 손상부위 면적의 변화를 각각 나타내었다(Fig. 2 & 3).

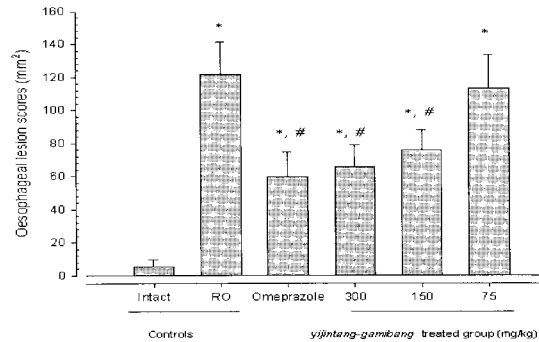


Fig. 2. Changes on the Esophageal Lesion Scores. Note that marked significantly ($p < 0.05$) increases of the esophageal lesion scores were detected in RE control as compared with sham control. However, these esophageal lesion score increases were significantly ($p < 0.05$) inhibited by treatment of Omeprazole, Yijin-tang-gambang 300 and 150 mg/kg, respectively as compared with RE control. No significant changes were detected in Yijin-tang-gambang 75 mg/kg treated group as compared with RE control. Omeprazole was dosed as 30 mg/kg of body weights; RE, reflux esophagitis; Values are expressed Mean \pm SD of eight rats. * $p < 0.01$ compared with sham control; # $p < 0.01$ compared with RE control.

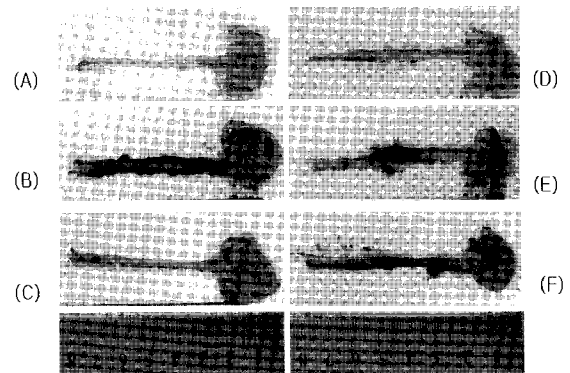


Fig. 3. Macroscopic Appearance of Esophageal and Fundic Damages. Note that the severe esophageal and fundic macroscopic lesions were induced in RE control as compared with sham control. However, these macroscopic lesions were markedly inhibited by treatment of Omeprazole, Yijin-tang-gambang 300 and 150 mg/kg, respectively as compared with RE control. No meaningful changes were detected in Yijin-tang-gambang 75 mg/kg treated group as compared with RE control. Sham control rat (A), RE control rat (B), Omeprazole treated rat (C), Yijin-tang-gambang 300 mg/kg treated rat (D), Yijin-tang-gambang 150 mg/kg treated rat (E), Yijin-tang-gambang 75 mg/kg treated rat (F)

2. 위산 분비도의 변화

Omeprazole, 二陳湯加味方 추출물 300 및 150 mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 위산 분비도의 감소가 인정되었다. 한편 二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여군에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 위산 분비도를 나타내었다(Fig. 4).

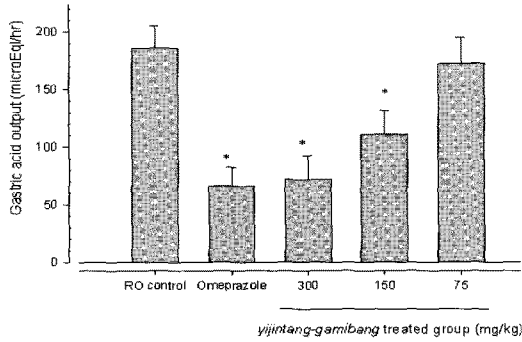


Fig. 4. Changes on the Acid Output. Note that the gastric acid outputs were significantly ($p<0.05$) decreased by treatment of Omeprazole, Yijin-tang-gamibang 300 and 150 mg/kg, respectively as compared with RE control. No significant changes were detected in Yijin-tang-gamibang 75 mg/kg treated group as compared with RE control. Omeprazole was dosed as 30 mg/kg of body weights; RE, reflux esophagitis. Values are expressed Mean \pm SD of eight rats; * $p<0.05$ compared with RE control.

3. Pepsin 분비도의 변화

Omeprazole, 二陳湯加味方 추출물 300 및 150 mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) Pepsin 분비도의 감소가 인정되었다. 한편 二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여군에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 Pepsin 분비도를 나타내었다(Fig. 5).

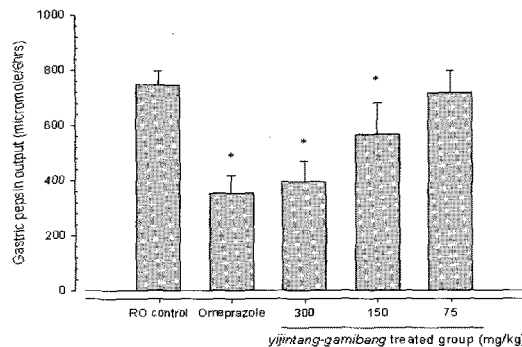


Fig. 5. Changes on the Pepsin Output. Note that the gastric pepsin outputs were significantly ($p<0.05$) decreased by treatment of Omeprazole, Yijin-tang-gamibang 300 and 150 mg/kg, respectively as compared with RE control. No significant changes were detected in Yijin-tang-gamibang 75 mg/kg treated group as compared with RE control. Omeprazole was dosed as 30 mg/kg of body weights; RE, reflux esophagitis. Values are expressed Mean \pm SD of eight rats; * $p<0.05$ compared with RE control.

4. 식도의 조직병리학적 변화

역류성 식도염 유발군에서는 궤양, 염증세포 침윤 및 출혈에 의해 현저한 점막 비후와 함께 점막하 조직층의 부종성 변화가 인정되었다. 즉, Sham 대조군에 비해 역류성 식도염 유발 대조

군에서는 유의성 있는 ($p<0.05$) 병변 침습 비율, 식도 점막층, 점막아래 조직층 및 식도 벽 전체의 두께의 증가가 각각 인정되었다. 한편 이러한 식도염 소견은 omeprazole, 二陳湯加味方 추출물 300 및 150 mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 현저한 감소를 나타내었고, 유의성 있는 ($p<0.05$) 병변 침습 비율, 식도 점막층, 점막아래 조직층 및 식도 벽 전체의 두께의 감소가 각각 인정되었다. 한편 二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여군에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 식도의 조직병리학적 변화를 나타내었다(Table 2, Fig. 6).

Table 2. Changes on the Esophageal Histomorphometrical Analyses in the Present Study

Groups	Esophageal Histomorphometrical measurement			
	Invasive lesion percentages (%)	Thickesses of mucosal layer (mm/crossly trimmed tissue)	Thickesses of submucosal layer (mm/crossly trimmed tissue)	Thickesses of total esophageal wall(mm/crossly trimmed tissue)
Controls				
Sham	0.760 \pm 0.414	0.126 \pm 0.022	0.264 \pm 0.075	1.004 \pm 0.068
Reflux Esophagitis	74.560 \pm 10.962*	0.497 \pm 0.126*	0.611 \pm 0.113*	2.219 \pm 0.155*
Omeprazole 30 mg/kg	15.313 \pm 5.254**	0.163 \pm 0.037**	0.290 \pm 0.058#	1.089 \pm 0.096#
YJGMB extracts				
300 mg/kg	17.444 \pm 2.553**	0.188 \pm 0.040**	0.300 \pm 0.073#	1.204 \pm 0.126**
150 mg/kg	54.000 \pm 15.623**	0.288 \pm 0.091**	0.456 \pm 0.041**	1.364 \pm 0.140**
75 mg/kg	72.064 \pm 9.260*	0.464 \pm 0.046*	0.561 \pm 0.076*	2.060 \pm 0.183*

Values are expressed Mean \pm SD of eight rats;YJGB, Yijin-tang-gamibang aqueous extracts;* $p<0.01$ and ** $p<0.05$ compared with sham control; # $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with reflux esophagitis control.

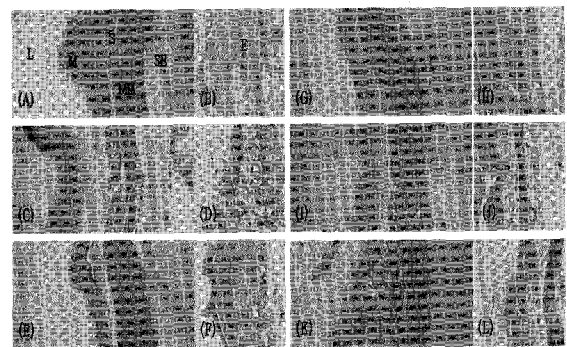


Fig. 6. Microscopic Appearance of Esophageal Damages. Note that the severe focal hemorrhages, ulcerative lesions and edematous changes were detected on the esophagus as compared with sham control. However, these microscopic esophageal lesions were markedly inhibited by treatment of Omeprazole, Yijin-tang-gamibang 300 and 150 mg/kg, respectively as compared with RE control. No meaningful changes were detected in Yijin-tang-gamibang 75mg/kg treated group as compared with RE control. Sham control rat (A, B), RE control rat (C, D), Omeprazole treated rat (E, F), Yijin-tang-gamibang 300 mg/kg treated rat (G, H), Yijin-tang-gamibang 150 mg/kg treated rat (I, J), Yijin-tang-gamibang 75 mg/kg treated rat (K, L). L, lumen; M, mucosa layer; S, submucosa layer; MM, muscle layer; SE, Serosa; E, epithelium; All Hematoxylin-Eosin stain; Scale bars = 80 μ m

고찰

본 연구에서는 위궤양을 포함한 소화기 질환에 전통적으로 사용해오던 二陳湯⁷⁻¹⁰에 효과를 증가시키기 위해 蒼朮, 神曲, 麥

芽 및 黃連을 가미한 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과를 확인하기 위하여, 유문 및 전위부 결찰 수술 1시간 전 二陳湯加味方 추출물을 300, 150 및 75 mg/kg의 농도로 각각 경구 투여하고, 결찰 수술 6시간 후 모든 실험동물을 희생하여, 식도 손상 부위 면적, 위산 분비도, pepsin 분비도 및 식도의 조직병리학적 변화를 각각 관찰하였으며, 식도에서 병변의 침습률, 점막의 두께, 점막아래 조직의 두께 및 식도 전체 두께를 각각 조직병리학적으로 측정하였다. 실험결과는 항산화 효과가 있는 것으로 알려진¹⁾ PPI 계열인 omeprazole 30 mg/kg 투여군과 각각 비교하였다.

본 실험의 결과, 유문 및 전위부 결찰에 의해 현저한 식도 점막 병변의 증가, 위산 및 pepsin 분비도의 증가와 함께 식도 점막의 출혈, 궤양 및 부종과 같은 전형적인 역류성 식도염 소견이 이전의 보고들^{19,20)}과 유사하게 인정되었다.

한편 본 실험에 사용한 二陳湯加味方の 최고 투여용량은 300 mg/kg으로 임상 사용량을 기준으로 산출하였다. 본 실험에서 300 및 150 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물 투여에 의해 이러한 역류성 식도염 소견이 투여 용량 의존적으로 경감되어 二陳湯加味方は 역류성 식도염에 매우 유효할 것으로 판단된다.

한편 본 실험에 사용한 최저 투여 용량인 二陳湯加味方 75 mg/kg에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 변화를 나타내어, 二陳湯加味方の 유효 용량은 150 mg/kg 전후로 판단되며, 300 mg/kg 투여군에서 omeprazole 30 mg/kg 투여군과 유사하거나 다소 낮은 효과가 인정되었다.

식도 점막 병변은 역류성 식도염에 대한 약물의 효과를 평가하기 위한 가장 기본적이면서도 확실한 지표로 사용되어 왔다¹⁵⁻¹⁶⁾.

따라서 본 실험에서 150 및 300 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물 투여에서 인정된 투여 용량 의존적인 육안 병변감소는 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과를 직접적으로 나타내는 증거로 판단되며, 본 실험의 결과 300 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물은 omeprazole 30 mg/kg과 유사한 육안병변 감소 효과를 나타내었다.

한편 75 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물은 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 육안 병변을 나타내어, 최소 150 mg/kg 전후의 二陳湯加味方 추출물을 투여해야 역류성 식도염에 효과를 나타낼 것으로 판단되었다.

위산은 역류성 식도염의 가장 중요한 유발인자 중 하나로²¹⁾ 역류성 식도염 및 이와 관련된 위점막 손상을 치료하기 위해서는 위의 pH 조절이 필수적이다²²⁾. 특히, 사람과 실험동물에서, histamine H₂-receptor antagonist 와 PPI 제제 등 위 분비 억제제에 의해 역류성 식도염의 감소 효과가 알려져 있다²³⁾. Pepsin은 분문위의 주세포에서 분비되는 소화효소의 일환으로 벽세포에서 염산 분비를 촉진하여, 위의 pH를 감소시킨다²⁴⁾. 따라서 Pepsin 분비도는 역류성 식도염의 유발에 매우 중요한 위치를 차지하며, Pepsin의 분비감소는 역류성 식도염 치료에 주 표적이 되어왔다²⁵⁾.

한편 본 실험의 결과에서도 역류성 식도염 유발군에서는 현저한 위산 및 Pepsin 분비 향진이 인정되었으나, 150 및 300 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물, omeprazole 투여에 의해 이들 분비

향진이 현저히 경감되었다. 이러한 효과는 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과를 직접적으로 나타내는 또 하나의 증거로 판단되며, 본 실험의 결과 300 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물은 omeprazole 30 mg/kg과 유사한 위산 및 Pepsin 분비향진 감소 효과를 나타내었다.

한편 75 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물은 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 분비도를 나타내어, 최소 150 mg/kg 전후의 二陳湯加味方 추출물을 투여해야 역류성 식도염에 효과를 나타낼 것으로 판단되었다.

역류성 식도염의 조직병리학적 소견은 국소궤양, 염증세포 침윤, 출혈과 점막의 국소적 탈라과 함께 점막하 조직층의 부종성 변화가 주 특징이며, 이러한 변화 역시 역류성 식도염에 대한 약효 평가시 매우 유용한 것으로 알려져 있다¹⁹⁾.

본 실험의 결과 에서도 역류성 식도염 유발 대조군에서는 유의성 있는 식도에서 병변 침습 비율, 점막아래 조직층 및 전체의 두께의 증가가 각각 인정되었으며, 식도의 점막층은 유의성 있는 증가를 나타내었다. 식도 점막층의 증가는 출혈 및 부종성 변화에 따른 이차적 변화로 판단된다.

한편 이러한 식도의 조직병리학적 병변은 omeprazole, 二陳湯加味方 추출물 300 및 150 mg/kg 투여군에서 각각 역류성 식도염 유발 대조군에 비해 현저한 감소를 나타내었고, 유의성 있는 병변 침습 비율, 점막층, 점막아래 조직층, 식도 전체의 두께의 변화를 각각 억제하였다.

한편 二陳湯加味方 추출물 75 mg/kg 투여군에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 식도의 조직병리학적 변화를 나타내었다.

역류성 식도염은 과량 형성된 free radicals에 의해 식도점막의 지질과산화물을 일으켜, 식도 점막의 파괴를 유발하는 것으로 알려져 있다²⁷⁾. 따라서 항산화제 역시 역류성 식도염에 효과를 나타내며²⁸⁾ 최근 이러한 항산화 효과를 나타내는 식물 추출물 및 천연물에 대한 약효 검색을 실시해 왔다²⁹⁾. 따라서 본 실험에서 인정된 二陳湯加味方の 역류성 식도염에 대한 효과는 항산화 효과에 의해 일어날 것으로 판단되나 반하, 진피, 복령, 감초, 창출, 신곡, 맥아 및 황련 등 8종의 약재로 구성되어 있어, 각각 수많은 생리활성 물질을 함유하고 있어³⁰⁾, 다양한 방면으로의 기전 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과에서 二陳湯加味方は 유문 및 전위부 결찰로 유발된 역류성 식도염에 매우 양호한 효과를 나타내는 것으로 관찰되었으며, 300 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물은 omeprazole 30mg/kg 과 유사한 효과를 나타내었으나, 향후 구성 약재 각각에 대한 효능 및 생리활성을 나타내는 화학성분의 검색과 더불어 다양한 방면으로 기전적인 연구를 더 수행해야 할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구에서는 소화기계 질환의 치료에 전통적으로 사용되어 온 二陳湯에 蒼朮, 神曲, 麥芽 및 黃連을 가미한 二陳湯加味方 추출물의 역류성 식도염에 대한 효과를 확인하기 위하여, 유문

및 전위부 결찰 수술로 유발된 역류성 식도염 모델을 이용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

본 실험에 사용한 최저 투여 용량인 二陳湯加味方 75 mg/kg 에서는 역류성 식도염 유발 대조군과 유사한 변화를 나타내어, 二陳湯加味方の 유효 용량은 150 mg/kg 전후로 판단된다. 본 실험에서 300 및 150 mg/kg의 二陳湯加味方 추출물투여에 의해 이러한 역류성 식도염 소견이 투여 용량 의존적으로 경감되었다.

본 실험에서 300 mg/kg투여군에서는 omeprazole 30 mg/kg 투여군과 유사하거나 다소 낮은 효과가 인정되었다.

참고문헌

- 박인서, 함기백, 임대순. 유리산소기와 소화기계 질환. 진단과 치료. 13(5):548-554, 1993.
- Spechler, S.J. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in Veteran. N Eng J Med. 326(12):786-792, 1992.
- DeVault, K.R., Castell, D.O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 94(6):1434-1442, 1999.
- Barron, J.J., Tan, H., Spalding, J., Bakst, A.W., Singer, J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 45(4):421-427, 2007.
- Tonini, M., Vigneri, S., Neri, M., Cuomo, R., Savarino, V., Pace, F. Potential options to optimize therapy of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors. Digestion. 76(3/4):171-178, 2007.
- McKeage, K., Blick, S.K., Croxtall, J.D., Lyseng Williamson, K.A., Keating, G.M. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. Drugs. 68(11):1571-1607, 2008.
- 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, 李熙熙, 鄭宗佳, 朱榮丞, 崔湖榮. 方劑學. 서울, 圖書出版 永林社, p 528.
- 장태수. 이진탕의 진통 진경(鎮痙) 소염 및 GASTRIN 과 UROPEPSIN 의 분비에 미치는 영향. 東西醫學, 7(1):46-48, 1982.
- 김행애. 二陳湯이 白鼠 胃運動 및 胃液分泌에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 석사학위논문. pp 1-29, 1990.
- 최정우, 이창현, 고병문, 이광규. 二陳湯 전탕액이 흰쥐 위의 Gastrin, Histamine, Somatostatin 면역반응세포에 미치는 영향. 동의병리학회지 15(4):554-559, 2001.
- 허준. 동의보감. 서울. 법인문화사. pp 1126-1166, 1210-1214, 2002.
- 김봉석, 임희용, 오중환, 김동우, 최빈혜, 허진일, 김대준, 변준석. 이진탕가미방과 침치료를 병행한 비미란성 위식도역류질환 환자 7인 증례보고. 대한한방내과학회지 26(4):926-934, 2005.
- 오중환, 김봉석, 임희용, 김동우, 최빈혜, 허진일, 조종관, 김대준, 변준석. 이진탕가미방 투여후 호전된 기능성 소화불량 환자 3례에 대한 증례보고. 대한한방내과학회지 26(3):641-651, 2005.
- Department of Health, Education, and Welfare Publication (National Institute of Health) pp 85-23, 1985.
- Rao, C.V., Vijayakumar, M. Effect of quercetin, flavonoids and alpha-tocopherol, an antioxidant vitamin on experimental reflux oesophagitis in rats. Eur J Pharmacol. 589(1/3):233-238, 2008.
- Nakamura, K., Ogawa, Y., Furuta, Y., Miyazaki, H. Effects of sodium polyacrylate (PANa) on acute esophagitis by gastric juice in rats. Jpn J Pharmacol. 32: 445-456, 1982.
- Sharma, J.N., Al, Omran, A., Parvathy, S.S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. Inflammopharmacology. 15(6):252-259, 2007.
- Bicakci, U., Tander, B., Ariturk, E., Aydin, B.K., Aydin, O., Eren, R.R.Z., Bernay, F. Effects of omeprazole and gentamicin on the biochemical and histopathological alterations of the hypoxia/reoxygenation induced intestinal injury in newborn rats. Pediatr Surg Int. 21(10):800-805, 2005.
- Katada, K., Yoshida, N., Isozaki, Y., Tomatsuri, N., Ichikawa, H., Naito, Y., Okanou, T., Yoshikawa, T. Prevention by rebamipide of acute reflux esophagitis in rats. Dig Dis Sci. 50(1):S97-103, 2005.
- Min, Y.S., Bai, K.L., Yim, S.H., Lee, Y.J., Song, H.J., Kim, J.H., Ham, I., Whang, W.K., Sohn, U.D. The effect of luteolin-7-O-beta-D-glucuronopyranoside on gastritis and esophagitis in rats. Arch Pharm Res. 29(6):484-489, 2006.
- DeMeester, T.R., Wernly, J.A., Bryant, G.H., Little, A.G., Skinner, D.B. Clinical and in vitro analysis of determinants of gastroesophageal competence: a study of the principles of antireflux surgery. Am J Surg. 137(1):39-46, 1979.
- Hunt, R.H. Importance of pH control in the management of GERD. Arch Intern Med. 159(7):649-657, 1999.
- Meuwissen, S.G.M., Klinkenberg, Knol, E.C. Treatment of reflux oesophagitis with H2-receptor antagonist. Scand J Gastroenterol. 23 Suppl 146: 201-213, 1988.
- Gartner, L.P., Hiatt, J.L. Color Textbook of Histology, third edition, Elsevier:Philadelphia. pp 381-411, 2007.
- Katz, P.O. Lessons learned from intragastric pH monitoring. J Clin Gastroenterol. 33(2):107-113, 2001.
- Farhadi, A., Fields, J., Banan, A., Keshavarzian, A. Reactive oxygen species: are they involved in the pathogenesis of GERD, Barrett's esophagus and the latter's progression toward Esophageal cancer? Am J Gastroenterol. 97(1):22-26, 2002.

27. Claiborne, A. Catalase activity. In: Greenwald RA. (Ed.), CRS Handbook of Methods for Oxygen Radical Research. CRC Press:Boca Raton. pp 283-284, 1985.
28. Das, D., Banerjee, R.F. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. Mol Cell Biochem. 125(2):115-125, 1993.
29. Wiseman, H., Halliwell, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progressive to cancer. Biochem J. 313(1):17-29, 1996.
30. 김동현, 김형민, 류종훈, 엄재영, 김상찬, 양재하, 조민경, 임종필, 홍승헌. 한방약리학, 서울, 신일상사, pp 49-53, 115-121. 243-246, 279-282, 561-562, 586, 613-619, 2006.