

위식도역류질환 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 관련 국내 가이드라인 분석 및 기존 한약임상시험과의 비교

한가진^{1,2}, 임정태^{2,3}, 김진성¹, 이준희^{2,4}

¹경희대학교 한의과대학 비계내과학교실, ²경희대학교한방병원 한의약임상시험센터
³경희대학교 대학원 임상한의학과 한의약임상연구학 전공, ⁴경희대학교 한의과대학 사상체질과

An Analysis of the Existing Guidelines and Clinical Trials for the Development of the Guidelines of Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Ga-jin Han^{1,2}, Jung-tae Leem^{2,3}, Jin-sung Kim¹, Jun-hee Lee^{2,4}

¹Dept. of Gastroenterology, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

²Korean Medicine Clinical Trial Center, Kyung-Hee University Korean Medicine Hospital

³Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung-Hee University

⁴Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to learn what should be considered in the Guidelines of Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) by analyzing the existing guidelines and clinical trials.

Methods: The development committee searched the existing guidelines for herbal medicinal products or GERD. Then, clinical trials related to GERD using herbal medicine were selected. The chosen trials were analyzed in terms of their inclusion and exclusion of participants, intervention, comparators, outcome, and trial design. Then, we compared the results of the analysis according to the regulations and guidelines of the Ministry of Food and Drug Safety to suggest the issues that we will have to consider when developing the Guidelines of Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD).

Results: As a result, few guidelines for GERD and clinical trials with herbal medicinal products were located in the national institution homepage. In addition, 8 articles were found using the following combination of search terms: "Gastroesophageal reflux disease", "GERD", "herbal medicine", "herbal therapy", "Korean Medicine", "Traditional Chinese Medicine", and "TCM". Even though all trials had their own unique research questions, all studies were performed using a randomization method. Most trials included participants with reflux esophagitis, but two trials targeted proton pump inhibitor-refractory GERD. The type of intervention varied, such as decoction, granules, and capsules. Additionally, individualized herbal medicines were used in two studies. Comparators were diverse, such as placebo, Western medicine, and electro-acupuncture. The most frequently used outcome for efficacy was the effectiveness rate. In addition, the outcome for evaluating quality of life, esophageal mucosa and pressure, esophageal acid reflux, and recurrence rates were used. Safety was investigated by recording adverse events and carrying out laboratory tests.

Conclusions: We identified some issues by reviewing the existing guidelines and comparing them with clinical trials for GERD and herbal medicinal products. These results will be utilized for developing the Guidelines of Clinical Trials with Herbal Medicinal Products for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD).

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), herbal medicinal products, clinical trial, guideline

· 투고일: 2016.03.02, 심사일: 2016.03.27, 게재확정일: 2016.03.30

· 교신저자: 이준희 서울시 동대문구 경희대로 23

경희대학교 한의과대학 사상체질과

TEL: +82-2-958-9280 FAX: +82-2-958-9234

E-mail: ssljh@khu.ac.kr

1. 서론

임상에서 접할 수 있는 흔한 위장관질환 중 하나인¹ 위식도역류질환(Gastroesophageal Reflux Disease,

GERD)의 국내 유병률이, 1998년에는 3.4%였으나 2005년 이후에는 5%-29.2%로 증가하는 양상을 나타내고 있다². GERD는 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환으로 정의되며³, 적절한 치료로 삶의 질을 유지해야 하는 만성질환으로 인식되고 있다. 이 질환으로 인해 환자의 신체적, 정신적 기능 저하로 인한 사회경제적 손실이 발생하고 있으며, 이는 제한적인 의료자원이 낭비되는 결과를 초래하고 있다⁴. 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI)는 현재까지 GERD 치료에서 기본이 되는 처방이며 효과적인 약물치료로 사용되어왔으나¹, 약 복용 중단 후 재발률이 높다⁵. 또한 PPI에 반응하지 않는 불응성 GERD 환자들이 많은데, 한 연구에서는 PPI 복용자들 중 40% 정도라고 언급하였다.⁶ 이와 같은 이유로, GERD에 대해 다른 방식의 접근들이 이루어지고 있으며⁷, 더불어 한의학적 치료에 대한 관심도 높아지고 있다.

한의학에서는 GERD에서 나타나는 증상의 유사성으로 불 때, 吞酸, 吐酸, 胸痞, 噎膈과 연관시킬 수 있다. 또한 한의사의 진료 시 포함되는 진단 행위의 필수적인 요소로서 변증이 중요하네, GERD의 변증유형은 교과서적으로는 肝胃不和, 痰濕鬱阻, 胃氣虛逆로 나눌 수 있으며⁸, 기존 변증도구 개발연구에 따르면 肝胃不和, 脾胃虛弱, 脾胃濕熱, 胃陰不足으로 나눌 수 있다⁹.

한편, 90년대 초 근거중심의학이 대두되면서 한의학계에서도 치료의 효과를 좀 더 객관적으로 증명하기 위한 임상시험에 대한 관심이 높아지고, 임상시험의 수도 증가하고 있다¹⁰. 그러나 현재 GERD에 대한 한약의 효과를 보인 국내연구로는 식도 열공탈장(hiatal hernia)을 동반한 GERD 환자의 한약 치험 증례¹¹, 열다한소탕 투여로 인한 GERD 호전사례¹²의 증례 보고 형식이 전부이며, 잘 설계된 무작위 임상시험은 없는 상황이다. 또한 가이드라인 부문에서도 양약치료제 임상시험 평가 가이드라인¹³ 외에 GERD 치료를 위한 한약제제 임상시

험 가이드라인은 존재하지 않는 실정이다.

이에 저자는 GERD 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 사전 작업을 진행하고자 하였다. 즉, 현존하는 관련 국내가이드라인을 검색하여 한의약임상시험에의 적용가능성을 분석하고, 추가적으로 보강해야하는 부분을 탐색하고자 하였다. 또한 복합제의 특성을 가진 한약제제의 유효성과 안전성을 평가하는 임상시험의 설계가 어렵기에¹⁴, 최근 이루어지고 있는 몇 가지 유형의 한약임상시험의 방법론을 고찰하여, 잘 설계된 임상시험계획서의 고려사항을 제시하는데 도움이 되고자 하였다.

II. 연구방법 및 절차

1. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1) GERD 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀 구성

GERD 한약제제 임상시험 가이드라인 개발팀이 구성되었으며, 본격적인 개발 전의 사전 작업을 진행하였다.

● 개발팀의 구성(4명) : 경희대학교한방병원 한의약임상시험센터(K-CTC) 한의약품임상시험 부장, 경희대학교 비계내과학 교수 1명, K-CTC 연구교수 1명, 연구원 1명

2) 기존 국내 가이드라인 검색 및 분석

개발팀원 중 2인이 독립적으로 식품의약품안전처 홈페이지(<http://www.mfds.go.kr>), 국가과학기술정보센터(NDSL) 홈페이지(www.ndsl.kr) 검색을 통해 한약제제 관련 가이드라인과 GERD 관련 가이드라인을 검색하였다. 그 후 개발팀이 검색된 가이드라인을 분석하여 한약제제 임상시험에 적용 가능한지 고찰하였다.

2. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1) 문헌검색

Pubmed에서 다음의 검색어의 조합으로 검색을

시행하였다: 'Gastroesophageal reflux disease', 'GERD', 'herbal medicine, 'herbal therapy', 'Korean Medicine', 'Traditional Chinese Medicine', 'TCM'. 중복된 논문을 제거하고, 제목과 초록을 살펴 임상시험 논문만을 남긴 결과 15편의 논문을 추출하였으며, 이 중 7개 연구가 괄호 안의 이유로 제외되었다. (단일군 연구(1), 후향적 연구(1), case-control 연구(1), 비한약제제 연구(3), 기포화된 임상시험의 인구집단에 대한 단면조사(1)). 최종 8편 중 잘 설계된 임상시험은 육군자탕이라는 한 가지 처방에만 제한되어 있어, 전문가 회의를 통해 상대적으로 비뿔림 경향이 적은 중국논문을 포함시키기로 하였다. 단, 중국논문은 China National Knowledge Infrastructure (CNKI)에서 추가 검색은 시행하지 않고, Pubmed에서 검색되는 대상만 포함시켰다.

2) 선정된 임상시험 분석

실제 임상시험계획서를 작성할 때 필수적인 요소인 P(Participants), I(Intervention), C(Comparator), O(Outcome)를 중심으로 분석하였으며, 그 외 임상시험설계에 대해서도 비교하였다.

III. 결 과

1. 가이드라인 관련 문헌검색 및 분석

1) 가이드라인 관련 문헌검색결과

아래와 같은 가이드라인들이 검색되었으며, GERD 한의진료지침과 GERD 치료를 위한 한약제제 및

침구 임상시험가이드라인은 존재하지 않았다. 한약제제임상시험 관련 가이드라인 검색결과 중 특정 질환에 대한 가이드라인은 제외하였다.

(1) GERD 관련 가이드라인

위식도역류질환의 치료에 관한 임상진료지침(2011)⁴ ▲ 위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012³ ▲ 위식도역류질환 치료제의 임상시험 평가 가이드라인¹³

(2) 한약제제 임상시험 관련 가이드라인

생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항¹⁵ ▲ 천연물신약·한약제제임상시험가이드라인 연구¹⁶ ▲ 한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구¹⁷

2) 현 '위식도역류질환 치료제의 임상시험 평가 가이드라인'의 한의약임상시험 적용은 고찰부분에서 논의하였다.

2. 기존 임상시험 관련 문헌검색 및 분석

1) 임상시험 설계 및 개요

일본에서 수행된 다기관 임상시험 2건과 중국에서 수행된 단일기관 임상시험 6건으로 총 8건이며¹⁸⁻²⁵, 모두 무작위 대조군 시험이고, 2000년대 발표된 논문들이었다. 이 중 2건은 변증에 따른 맞춤형(individualized) 한약을 사용하였으며, 2건은 침 치료와 한약을 합하여 사용한 군이 대조군으로 존재하는 임상시험이었다. 포함된 연구논문들은 Table 1에 제시하였다(Table 1).

Table 1. The Characteristics of Included Study

Title	Author	Journal, year	Nation, institution	Design	Group
Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients : a prospective, randomized, multicenter trial in Japan	Tominaga K et al	J Gastroenterol, 2012	Japan, 22 hospitals in Japan	prospective, multicenter, randomized, 2-armed, parallel comparative study	[Rikkunshito +Rabeprazole] VS [Double dose of Rabeprazole]

A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor : the G-PRIDE study	Tominaga K et al	J Gastroenterol, 2014	Japan, 55 hospitals in Japan.	multicenter, randomized, double-blinded, 2-armed, placebo-controlled study	[Rikkunshito] VS [Placebo]
Clinical observation on Treatment of Gastroesophageal reflux disease with Modified Zizhu pill	GHEN JY et al	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2004	China, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province	randomized, 2-armed, parallel, controlled study	[Zizhu pill] VS [Ranitidine + Cisapride]
Clinical effects of dalitong granule combined proton pump inhibitors on gastroesophageal reflux disease	Zhang Q et al	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2012	China, First Affiliated Hospital of ChangJiang University	randomized, 3-armed, controlled study (Add on trial)	[dalitong granule + Rabeprazole] VS [Rabeprazole] VS [Rabeprazol + Domperidone]
Study on integrated Chinese and Western therapy and criterion for efficacy evaluation of gastroesophageal reflux disease—a clinical observation on 116 cases	Xu HR et al	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2007	China, Affiliated Hospital of Yangzhou University	randomized, 2-armed, parallel, controlled study (Add on trial)	Western medicine ([Pantoprazole + Mosapride] → [Omeprazole + Mosapride]) VS [Western medicine + Individualized herbal medicine]
Clinical observation on treatment of reflux gastro-esophagitis by syndrome-differentiation depending therapy of TCM	Zhai XH et al	Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2004	China, Beijing Chinese Medicine Hospital	randomized, 2-armed, controlled, individualized (accoring to pattern identification) study	[Individualized herbal medicine] VS [Cimetidine + Domperidone]
Clinical curative effect of electroacupuncture combined with Zhizhukuanzhong Capsules for treating gastroesophageal reflux disease	Zhang C et al	J Tradit Chin Med, 2012	China, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan, Weihui	randomized, 4-armed, controlled study	[Zhizhukuanzhong Capsules] VS [Electro-acupuncture] VS [Electro-acupuncture + Zhizhukuanzhong Capsules] VS [Pantoprazole + mosapride]

Clinical efficacy of electroacupuncture combined with dalitong granule for gastroesophageal reflux disease and its mechanism	Zhang CX et al	Zhongguo Zhen Jiu, 2012	China, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College	randomized, 4-armed, controlled study	[dalitong granule] VS [Electro-acupuncture] VS [Electro-acupuncture + dalitong granule] VS [Omeprazole + mosapride + Amitriptyline]
--	----------------	-------------------------	--	---------------------------------------	---

2) 임상시험대상자(Participants)(Table 2, Table 3)

(1) 연령의 경우 하한이 18세 이상이었고, 상한은 70세였다. 상한 혹은 하한이 제시되지 않은 경우도 있었다. 시험대상자수는 63명에서 500명까지 다양했다.

(2) 대상질환은 식도에 병변이 있는 역류성식도염(Reflux esophagitis, RE)이 4편으로 가장 많았다. 비미란성 위식도역류질환(Non-erosive reflux disease, NERD)과 역류성 식도염을 모두 시험대상으로 한 것은 2편이었다. 한편, PPI 불응성 GERD와 PPI 불응성 NERD를 대상으로 한 논문은 각각 1편이었다. 대상질환의 진단근거는 Table 1에 나타내었다.

(3) 선정기준

① 진단기준

일본논문 2편은^{18,19} PPI 불응성 GERD을 대상으로 했으므로, 선정기준을 'PPI를 4주간 이미 복용한 시험대상자'를 기준으로 두었으며, PPI불응성이라는 조건이 없었던 중국논문들의 공통점은 GERD 증상이 있어야하고, 더불어 내시경이나 24h pH monitoring 검사를 통해 GERD를 진단받아야 한다는 내용이 있었다²⁰⁻²⁵. Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵의 논문에서는 PPI test도 GERD 진단방법으로 제시되었다.

② GERD의 정도 진단기준

Tominaga K^{18,19}에서는 Frequency scale for symptoms of GERD 점수를 증상의 중증도 기준으로 삼았다. Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵에서는 Reflux Disease Questionnaire(RDQ)를 사용하였다. 그 외 논문은 중증도에 대한 내용은 없었다.

③ GERD 이환기간

이환기간에 대한 기준이 있었던 논문과 그 기간은 Ghen JY²⁰에서 6개월 이상, Zhai XH²³에서는 3개월 이상으로 제시하였다.

④ 기타

대부분의 논문은^{18,19,21,24,25} 동의서에 자발적으로 서명한 자를 선정기준에 포함시켰다.

(4) 제외기준

① 공통사항

심혈관, 간 혹은 신기능 질환자와 같은 시험에서 제외되어야 한다고 판단되는 심각한 질병자

② 기타사항

- 소화기계의 기타 질환이 있는 자 (ex. 위궤양, 위암)^{18-20,21-25}
- 임신부, 수유부^{18-20,21-25}
- 소화기계 수술력이 있는 자^{18-20,22,23}
- 시험약에 알레르기 반응이 있는 자^{18,19,24,25}
- 임상시험에 영향을 미치는 약물을 복용하고 있는 자^{18,19}

Table 2. The Characteristic of Participants in the Included Studies

Study	Age	Sample size	Disorder	Diagnosis
Kazunari T, 2012	>20	104	PPI-refractory GERD	PPI-refractory GERD patients were defined as patients with GERD symptoms [score of 8 or more on a frequency scale for symptoms of GERD (FSSG)] despite therapy with a standard dose of rabeprazole (RPZ; 10 mg/day) for 4 weeks or more.
Kazunari T, 2014	>20	242	PPI-refractory NERD	patients with PPI-refractory NERD (without visible esophageal mucosal injury) were defined as those with persistent GERD symptoms (FSSG score >8) despite a prior therapy with a standard PPI dose (RPZ 10 mg/day, omeprazole 20 mg/day, or lansoprazole 30 mg/day) for 4 weeks
GHEN JY, 2004	18-65	63	GERD (RE)	Reflux esophagitis diagnosed by endoscopy
Zhang Q, 2012	18-70	186	GERD (RE+NERD)	[中國胃食管反流病共識意見]
Xu HR, 2007	<70	116	GERD (RE+NERD)	[香港—北京國際胃腸病學術會議提出的標準]
Zhai XH, 2004	>18	107	GERD (RE)	Savary-Miller systems
Zhang C, 2012	17-68	480	GERD (RE)	Trukhmanov AS. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Ter Arkh 2011;83(8):44-48.
Zhang CX, 2012	17-68	500	GERD (RE)	[反流性疾病問卷在胃食管反流病診斷中的價值]

Table 3. The Inclusion and Exclusion Criteria of the Selected Studies

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Kazunari T, 2012	<ol style="list-style-type: none"> (1) patients aged over 20 years (2) those who had received standard-dose therapy with RPZ (10 mg daily) for 4 weeks or more before the start of this study under a diagnosis of GERD (3) those with an FSSG score of 8 or higher on the assessment of GERD symptoms after standard-dose therapy with RPZ for 4 weeks or more (4) those in whom oral administration was possible (5) those from whom written informed consent regarding study participation was obtained 	<ol style="list-style-type: none"> (1) patients in whom endoscopy of the upper digestive tract revealed grade C or D (on the Los Angeles classification of GERD) reflux esophagitis (2) those with serious complications (liver, kidney, heart, blood, or metabolic disorders) (3) those who had undergone resection of the upper digestive tract (4) those in whom the presence of a peptic ulcer (excluding ulcer scar) or malignant tumor of the upper digestive tract was confirmed (5) those in whom organic hepatic/biliary/pancreatic disorders such as gallstone, hepatitis, or pancreatitis, were suspected (6) those with hemorrhage of the digestive

	<p>tract, mechanical ileus, or perforation of the digestive tract</p> <p>(7) those in whom the administration of an agent contraindicated for combination therapy had been newly started within 4 weeks before the start of this study, or in whom the administration method/dose had been changed/discontinued</p> <p>(8) those receiving 20 mg of RPZ</p> <p>(9) those receiving treatment for a psychological disease</p> <p>(10) those receiving an agent that was being developed or those in whom therapy with such an agent was scheduled</p> <p>(11) pregnant women, patients who wished to become pregnant during the study/follow-up periods, and lactating women</p> <p>(12) others who were not considered to be eligible as subjects of this study by the chief investigator</p>
<p>Kazunari T. 2014</p> <p>(1) were >20 years of age</p> <p>(2) had received standard-dose PPI therapy for 4 weeks before the start of this study for the treatment of NERD</p> <p>(3) had an FSSG score 8 after standard-dose PPI therapy for 4 weeks</p> <p>(4) planned to receive RPZ (10 mg/day) treatment for 8 weeks</p> <p>(5) provided written informed consent regarding study participation</p>	<p>(1) esophageal mucosal erosion in endoscopy carried out within 6 months before the registration</p> <p>(2) the presence of serious complications (liver, kidney, heart, blood, or metabolic disorders)</p> <p>(3) having undergone resection of the upper digestive tract</p> <p>(4) confirmed presence of a peptic ulcer (excluding ulcer scar) or malignant tumor of the upper digestive tract</p> <p>(5) inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome (IBS), esophageal stenosis, or esophageal achalasia</p> <p>(6) diagnosis of a GI motility disorder by the study investigator</p> <p>(7) suspected organic hepatic/biliary/pancreatic disorders, such as gallstone, hepatitis, and pancreatitis</p> <p>(8) hemorrhage of the digestive tract, mechanical ileus, or perforation of the digestive tract</p> <p>(9) taking drugs prohibited for concomitant use (such as anti-ulcer drugs except for rabeprazole, prokinetics, other kampo medicines except for RKT) during the observation period</p> <p>(10) psychoneurosis</p> <p>(11) receiving or scheduled to receive an agent</p>

		that is being developed
		(12) lactation, pregnancy, or planned pregnancy during the study or follow-up period
		(13) intolerance to oral administration
		(14) history of allergy for kampo medicine
		(15) considered ineligible to participate by the chief investigator
GHEN JY, 2004	(1) who had acid reflux, heartburn, or chest pain (2) who had reflux esophagitis by endoscopy without secondary disease such as duodenal ulcer, pyloric obstruction (3) confirmed presence of GERD by 24h pH monitoring (4) who had GERD over 6 month (5) aged between 18 and 65	(1) having undergone operation of pylorus, esophagus, and abdomen (2) history of cardioavascular disease
Zhang Q. 2012	(1) participants who had symptoms of typical or atypical GERD and confirmed as reflux esophagitis or Barret's esophagus or acid reflux by endoscopy or 24h pH monitor (2) participants aged between 17 to 70 years (3) participants who did not take anti-acid and prokinetic agent (4) participants voluntarily signed the informed consent form	(1) participant who had history of other disease in digestive system, lung and throat (2) pregnant women or those in the breast feeding period (3) patients who were complicated by severe primary diseases, such as cardiovascular, hepatic, renal or lung system diseases, and those with mental diseases
Xu HR, 2007	(1) who had symptoms of GERD such as acid reflux, heartburn, or chest pain (2) who had reflux esophagitis by endoscopy (3) who showed positive results in the gastric emptying test, 24h pH monitoring, esophageal manometry, acid perfusion test - Among these items participants who had (1)+(2) or (1)+one of the (2) were could be included.	(1) aged over 70 years (2) history of disease in the digestive system such as peptic ulcer, gastric tumor, Zollinger-Ellison syndrome (3) history of progressive systemic scleroderma, cardiovascular, renal, hepatic disease (4) history of abdominal operation, pregnant women, participants with mental diseases.
Zhai XH, 2004	(1) who had acid reflux, heartburn, or chest pain (2) who had reflux esophagitis by endoscopy without secondary disease such as duodenal ulcer, pyloric obstruction (3) confirmed presence of GERD by 24h pH monitoring (4) who had GERD over 3 month (5) aged over 18 (6) participants who have not take Chinese or western medicine which suppress gastric acid and affect the gastrointestinal tract function	(1) aged over 70 years (2) history of disease in the digestive system such as peptic ulcer, gastric tumor, Zollinger-Ellison syndrome (3) history of progressive systemic scleroderma, cardiovascular, renal, hepatic disease (4) history of abdominal operation, pregnant women, participants with mental diseases.
Zhang C.	(1) patients aged between 17 to 68 years,	(1) if it was confirmed by examination that

2012	<p>male and/or female</p> <p>(2) patients confirmed with the following diagnostic criteria of GERD: ① patients who suffered from a group of reflux symptoms, including the main symptoms (heartburn, reverse flow, and acid regurgitation, regurgitation), which can be accompanied by related symptoms (e.g., noncardiac chest pain, upper abdominal pain or/and discomfort, belching, abdominal distension, foreign body sensation in the throat, odynophagia, and dysphagia) and extra-esophageal symptoms (e.g., chronic cough, pharyngolaryngitis, and asthma); these symptoms were estimated using 6 scores by the reflux disease questionnaire (RDQ); ② an endoscopic examination showed esophagitis that was involved the distal part of the esophagus, but with no findings of secondary esophagitis-inducing factors, such as digestive ulcers, pyloric obstruction, and vomiting; the severity of the esophagitis was classified into five grades from 0 to 4 according to the Los Angeles Grading (LAG) method; ③ 24-h monitoring of intraesophageal pH showed overfull acid reflux; and ④ a proton pump inhibitor test showed positive results. Those patients who were consistent with ①+②, ①+③, or ①+④ were diagnosed with GERD)</p> <p>(3) secondary esophageal diseases were excluded by endoscope or upper digestive contrast examination within 1 month</p> <p>(4) patients voluntarily signed the informed consent form.</p>	<p>GERD-like symptoms were induced by heart or lung diseases, tumors of the digestive tract, drug-induced, mycotic and erosive esophagitis, esophageal disease due to immune dysfunction, post-cardiotomy symptoms, cardiac achalasia, and pyloric obstruction</p> <p>(2) pregnant women or those in the breast feeding period</p> <p>(3) patients who were allergic to test medicines</p> <p>(4) patients who were complicated by severe primary diseases, such as cardiovascular, hepatic, renal or hematopoietic system diseases, and those with mental diseases.</p>
Zhang CX, 2012	<p>(1) participants voluntarily signed the informed consent form</p> <p>(2) participants aged between 17 to 68 years, male and/or female</p> <p>(3) patients confirmed with the following diagnostic criteria of GERD: ① patients who suffered from a group of reflux symptoms, including the main symptoms (heartburn, reverse flow, and acid regurgitation, regurgitation), which can be accompanied by related symptoms (e.g., noncardiac chest pain, upper abdominal pain or/and discomfort, belching, abdominal</p>	<p>(1) if it was confirmed by examination that GERD-like symptoms were induced by heart or lung diseases, tumors of the digestive tract, drug-induced, mycotic and erosive esophagitis, esophageal disease due to immune dysfunction, post-cardiotomy symptoms, cardiac achalasia, and pyloric obstruction</p> <p>(2) pregnant women or those in the breast feeding period and patients who were allergic to test medicines</p> <p>(3) patients who were complicated by severe</p>

distension, foreign body sensation in the throat, odynophagia, and dysphagia) and extra-esophageal symptoms (e.g., chronic cough, pharyngolaryngitis, and asthma); these symptoms were estimated using 6 scores by the reflux disease questionnaire (RDQ); ② an endoscopic examination showed esophagitis that was involved the distal part of the esophagus, but with no findings of secondary esophagitis-inducing factors, such as digestive ulcers, pyloric obstruction, and vomiting; the severity of the esophagitis was classified into five grades from 0 to 4 according to the Los Angeles Grading (LAG) method; ③ 24-h monitoring of intraesophageal pH showed overfull acid reflux; and ④ a proton pump inhibitor test showed positive results. Those patients who were consistent with ①+②, ①+③, or ①+④ were diagnosed with GERD)

- (4) secondary esophageal diseases were excluded by endoscope or upper digestive contrast examination within 1 month
- (5) participants who stopped the medicine affecting this trial such as PPI and prokinetic agents 1 week before starting the treatment in the trial

primary diseases, such as cardiovascular, hepatic, renal or hematopoietic system diseases, and those with mental diseases

3) 시험약(Intervention)(Table 4)

일본에서 출판된 논문 2편은^{18,19} 육군자당을 시험약으로 하였고, 모두 육군자당을 PPI(Rabeprazole)와 함께 투여하였다. 중국에서 출판된 논문은 지출환 가감(枳術丸加減)(1편)²⁰, 지출관중(枳術寬中)캡슐(1편)²⁴, 달립통과립(達立通顆粒)(2편)^{21,25}, 소간강역당가미방(疏肝降逆湯加味方)(1편)²³, 변증에 맞춘 한약(1편)²² 등을 사용하였다. 달립통 과립은 논문 2편 중 1편에서는²¹ PPI와 함께 투여되었고, 다른 1편에서는²⁵ 단독투여되었다. 변증에 맞춘 한약도 PPI와 위운동촉진제와 병용투여 되었다. 그 외 다른 한약 처방은 시험군에서 단독투여되었다.

투약기간의 범위는 4-8주였다.

4) 대조군(Comparator)(Table 5)

육군자당이 PPI 불응성 NERD에 나타내는 효과를 평가하는 논문에서만 위약이 사용되었고, 위약과 함께 PPI(Rabeprazole)가 병용투여되었다. 다른 임상시험에서는 주로 양약대조군이 사용되었으며, 시험군에서 사용된 PPI의 2배 용량이 사용되거나, PPI, 위장관운동촉진제, 제산제 등의 조합이 대조군으로 사용되었다. 중국논문 중 2편은 군이 총 4개였는데, 대조군으로 전침군, 전침과 한약 조합군, 양약군이 사용되었다.

Table 4. The Characteristics of Intervention in the Included Studies

Study	Intervention	Contents & Dose	Period
Kazunari T, 2012	Rikkunshito +Rabeprazole	Rikkunshito : 7.5 g/day Rabeprazole : 10 mg/day	4 weeks
Kazunari T, 2014	Rikkunshito +Rabeprazole	Rikkunshito : 7.5 g/day Rabeprazole : 10 mg/day	8 weeks
Ghen JY, 2004	Zizhu pill	Citrus aurantium 30 g, Atractylodes macrocephala Koidzumi 15 g, Evodia officinalis 2 g, Coptis chinensis 5 g, Pinellia ternata Breitenbach 10 g, Paeoniae Radix Alba 10 g, Fritillariae Thunbergii Bulbus 10 g, Scapharcae seu Tegillarcae Concha 15 g 200 mL/day	8 weeks
Zhang Q, 2012	Dalitong granule +Rabeprazole	Bupleurum falcatum L, Citrus aurantium, Aucklandiae Radix, Fraxini Cortex, Pinellia ternata Breitenbach, Taraxaci Herba, Crataegus pinnatifida Bunge, Areca catechu Linné, Paederia scandens, Codonopsis Pilosulae Radix, Corydalis remota, Massa Medicata Fermentata 18 g/day	4 weeks
Xu HR, 2007	Pantoprazole +Mosapride (1mon) Omeprazole +Mosapride (1mon) +Individulized herbal medicine	1) pattern of liver-stomach heat depression (肝胃鬱熱): Rhei Radix et Rhizoma, Scutellariae Radix, Coptidis Rhizoma 30 mg 2) pattern of liver qi invading the stomach(肝胃不和) : juice and oil of Rhamnus davurica 20 g 3) pattern of spleen-stomach weakness (脾胃虛弱) : Atractylodis Rhizoma Alba, Poria Sclerotium, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Licorice 0.6 g 4) pattern of spleen-stomach deficiency cold (脾胃虛寒) : Paeoniae Radix, Zizyphi Fructus, Cinnamomi Ramulus, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Licorice, Zingiberis Rhizoma Recens 45 g 5) pattern of binding of phlegm and qi (痰气郁阻) : Pinelliae Tuber, Bergamot, Pseudostellaria heterophylla, Magnoliae Cortex, Poria Sclerotium, Zingiberis Rhizoma Recens, Perillae Folium 18 g	8 weeks
Zhai XH, 2004	Shuganjiangni -tang	pattern of liver-stomach heat depression (肝胃鬱熱) : Coptidis Rhizoma 6~109, Taraxaci Herba 15~309, Rhei Radix et Rhizoma 6~109	4 weeks
Zhang C, 2012	Zhizhukuanzhong capsules	Atractylodes Macrocephala, Citrus Aurantium, Bupleurum, hawthorn 1.29 g/day	6 weeks
Zhang CX, 2012	Dalitong granule	Bupleurum falcatum L, Citrus aurantium, Aucklandiae Radix, Fraxini Cortex, Pinellia ternata Breitenbach, Taraxaci Herba, Crataegus pinnatifida Bunge, Areca catechu Linné, Paederia scandens, Codonopsis Pilosulae Radix, Corydalis remota, Massa Medicata Fermentata 18 g/day	6 weeks

Table 5. The Characteristics of Comparator in the Included Studies

Study	Comparator	Allocation ratio between intervention and comparator group
Kazunari T, 2012	Double-dose (20 mg/day) Rabeprazole	53:51
Kazunari T, 2014	Rabeprazole (10 mg/day)+placebo (7.5 g/day)	125:117
GHEN JY, 2004	Ranitidine (0.3 g/day)+Cisapride (30 mg/day)	30:33
Zhang Q, 2012	C1 : Rabeprazole (20 mg/day) C2 : Rabeprazol (20 mg/day)+Domperidone (10 mg/day)	64:61:61
Xu HR, 2007	Pantoprazole (40 mg/day)+Mosapride (15 mg/day) (1 month) → Omeprazole (20 mg/day)+Mosapride (15 mg/day) (1 month)	1:1
Zhai XH, 2004	Cimetidine (800 mg/day)+Domperidone (30 mg/day)	77:30
Zhang C, 2012	C1 : Electro-acupuncture C2 : Electro-acupuncture+Zhizhukuanzhong Capsules C3 : Pantoprazole (40 mg/day)+Mosapride (15 mg/day)	1:1:1:1
Zhang CX, 2012	C1 : Electro-acupuncture C2 : Electro-acupuncture+Dalitong granule C3 : Omeprazole (40 mg/day)+Mosapride (15 mg/day)+Amitriptyline (50 mg/day)	1:1:1:1

5) 유효성 평가 지표(Outcome)(Table 6)

(1) Frequency scale for symptoms of GERD(FSSG)²⁶
결과 처리에 따라 Tominaga K^{18,19}의 연구에서 다음과 같이 유효성 평가를 실시하였다.

① FSSG의 치료전후 점수 비교

② FSSG의 치료전후 점수를 이용한 Improvement rate의 평균을 비교

$$\text{Improvement rate}(\%) = \frac{([\text{pre-score}] - [\text{post-score}])}{([\text{pre-score}])} \times 100$$

③ FSSG의 치료전후 점수를 이용한 Improvement Degree

$$\text{Improvement Degree} = [\text{pre-score}] - [\text{post-score}]$$

(2) Gastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS)²⁷
Tominaga K¹⁹의 연구에서 치료전후의 점수와, 또 이 점수를 이용한 Improvement Degree를 유효성 평가지표로 이용하였다.

(3) SF-8

Tominaga K¹⁹의 연구에서 치료전후의 점수와, 또 이 점수를 이용한 Improvement Degree를 유효성 평가지표로 이용하였다.

(4) Symptom score

논문마다 정의가 약간씩 다른 부분이 있었다.

Ghen JY²⁰에서 사용된 symptom score는 反流, 反酸, 胃部燒灼感, 胸痛의 강도(0-3점)와 빈도(0-3점)를 점수화하여 치료전후를 비교하였다. 한편, Zhang Q²¹, Zhai XH²³, Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵에서도 각 증상의 강도(0-3점)와 빈도(0-3점)를 점수화하여 치료전후를 비교하였다. Zhang Q²¹에서 평가한 증상은 燒心, 反酸, 胸骨后疼痛, 吞咽困難, 咽喉炎, 慢性咳嗽(或)哮喘, 癆球症이고, Zhai XH²³는 反酸, 燒心, 反胃였으며, Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵에서는 燒心, 反流, 反酸이었다.

(5) Effective rate

Zhang Q²¹, Zhai XH²³, Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵에서 각 증상을 점수화하여 효과의 정도(顯效, 有效, 無效)에 따른 비율을 제시하였다. Xu HR²²에서도 사용되었는데, 증상과 재발여부와 내시경소견으로 본 점막의 상태를 합하여 효과의 정도(顯效, 有效, 無效)를 정의하고 그에 따른 비율을 제시하였다.

(6) 24h pH monitoring of intraesophageal acid

Ghen JY²⁰, Zhai XH²³, Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵ 모두 DeMeester score²⁸를 사용하였고, Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵에서는 담즙역류도 측정되었다.

(7) Adverse events

8개 논문 모두에서 평가되었다. 자세한 사항은 안전성 평가에 기록하였다.

(8) Esophageal mucosa

내시경으로 점막의 상태를 관찰한 5편 논문의 grading system에 차이가 있었다. Ghen JY²⁰은 Savary-Miller grading system²⁹을 사용하였으며, Xu HR²², Zhang C²⁴는 Los Angeles grading system³⁰을 사용하였다. 한편, Zhai XH²³는 <反流性食管病/反流性食管炎診斷及治療方案(試行)>³¹을, Zhang CX²⁵는 <內鏡下洛杉磯分級標>³²을 각각 사용하였다.

(9) Esophageal pressure

Ghen JY²⁰에서는 상, 하부식도괄약근의 압력을

측정하여 치료전후 차이를 군간 비교하였다.

(10) Blood motilin level

Ghen JY²⁰에서 유효성 평가 지표로 이용되었다.

(11) Recurrence rate

Xu HR²²에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월에 측정된 시험대상자 수를 유효성 평가 지표로 이용되었다.

(12) SF-36³³

Zhang C²⁴, Zhang CX²⁵에서 유효성 평가 지표로 이용되었다.

(13) Pattern Identification

Xu HR²²에서 변증유형을 파악하여 제시하였다.

Table 6. The Characteristics of Outcomes in the Included Studies

Study	Primary outcome	Secondary outcome
Kazunari T, 2012	Improvement rate by 'Frequency Scale for Symptoms of GERD' scores	1. Subgroup analysis with respect to each subject's background factors (age, gender, body mass index) 2. Adverse events, safety, tolerability
Kazunari T, 2014	Degree of improvement of FSSG, GSRS, SF-8 scores	1. Subgroup analysis and factor (age, gender, body mass index) analyses related to the Rikkunshito responders 2. Adverse events, safety, tolerability
GHEN JY, 2004	Symptom score	1. Esophageal mucosa (Savary-Miller) 2. Esophageal pressure 3. 24h pH monitoring 4. Blood motilin level
Zhang Q, 2012	Symptom score	1. Effective rate 2. Adverse events
Xu HR, 2007	Effective rate	1. Recurrence rate 2. Pattern Identification 3. Esophageal mucosa 4. Adverse events
Zhai XH, 2004	Effective rate	1. Symptom score 2. Esophageal mucosa 3. 24h pH monitoring 4. DeMeester score 5. Adverse events
Zhang C, 2012	24h pH monitoring of intraesophageal acid and bile reflux	1. Esophageal mucosa (LAG method) 2. Reflux symptoms 3. Quality of life 4. Effective rate 5. Adverse events
Zhang CX, 2012	24h pH monitoring of intraesophageal acid and bile reflux	1. Esophageal mucosa (LAG method) 2. Reflux symptoms 3. Quality of life 4. Effective rate 5. Adverse events

6) 안전성 평가

Tominaga K^{18,19}에서 안전성과 내약성(Tolerability)을 이상반응을 기록함으로 평가하였다. 그 외 모든 논문에서 안전성 평가를 위해 얻은 이상반응 정보를 결과로 제시하였고, 그 중 임상실험실 검사도 함께 시행한 경우가 많았다^{18-20,24,25}.

IV. 고 찰

본 연구는 위식도역류질환 한약제제 가이드라인 개발을 위한 사전 작업으로 진행하였으며, 기존 가이드라인 검색·분석과 기존 임상시험 검색·분석이라는 두 부분으로 크게 나눌 수 있다. 먼저 기존 가이드라인을 검색한 결과, '위식도역류질환 치료제의 임상시험 평가 가이드라인', '생약한약제제 임상시험의 일반적 고려사항', '천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구', '한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구'를 결과로 얻을 수 있었다.

첫째로, 한약제제 임상시험에 '위식도역류질환 치료제의 임상시험 평가 가이드라인'을¹³ 적용 시 보장되어야 할 부분을 분석하였다.

1.2.항의 '위식도역류질환의 치료' 부분은 일반적인 치료방법이 제시되어있고, 그 중 양약 표준치료(PPI)가 예시로 나와 있다. 추후 한약제제 가이드라인 개발 시에는, 문헌과 전문가 합의에 근거하여 GERD 치료에 사용될 수 있는 한약제제 치료를 추가하는 것이 필요하겠다.

4조 '임상시험 설계' 중 4.1항 '임상시험대상자 선정' 부분에는 '내시경 소견'(4.1.1.1)에 대해 서술되어있다. 임상시험을 거친 한약제제가 사용될 실제 임상에서는 내시경 결과보다는 현재 GERD 증상이 있는 환자들이 내원하는 경우가 많다. 따라서 한약제제 임상시험 시 증상진단이 선정기준에서 더 우선되어야 할 것으로 사료된다. 이는 임상시험 논문을 고찰한 결과, 진단 기준은 필요조건으로서 증상을 고려하였고, 이에 부가하여 내시경이나 24h pH monitor 혹은 PPI test를 이용한 GERD 진단을

시행하였던 것에서도 알 수 있다. GERD의 전형적 증상은 산 역류와 가슴쓰림(heartburn)인데, 통상 이 경우에 '증상에 따른 위식도역류질환(symptomatic GERD)'으로 진단한다³⁴. 그러나 우리나라 위식도역류질환의 특징은 가슴쓰림이나 위산역류 같은 전형적 증상 빈도가 비교적 낮기에³⁵ 실제 적용 시 주의가 필요하다. 한편, 증상진단이 우선되더라도 내시경 검사가 필요 없는 것은 아니며, 위암, 식도암 등의 심각한 기질적 질환을 제외할 수 있는 방법이기엔 협진의 필요성 및 임상시험비용의 증가라는 문제가 발생하더라도 내시경 진단을 선정기준에 삽입하는 것이 적절하다고 생각한다.

4.2항 '진단방법 및 유효성 평가' 중 '증상의 정량화'(4.2.3) 부분에서는 '이분법적 답변방식 보다는 증상척도방식을 우선으로 한다'고 서술되어 있다. 그런데 기존의 한 연구³⁶에서는 Functional Gastrointestinal Disorder(FGID) 환자를 대상으로 하는 임상시험에서는 치료에 대한 반응자(responder)와 비반응자(non-responder)로 분류하는 기준을 제시했다. 더불어 그 사례로써 이분법적 답변방식인 'adequate relief(AR)'의 사용을 소개하였다. 기질적 병변이 발견되지 않는 비미란성 위식도역류질환은 FGID의 범주로 볼 수 있으므로, AR과 같은 이분법적 답변방식도 고려해 볼 수 있겠다. 또한 유효성 평가를 위한 GERD 특이 설문지 등이 많이 존재하나^{37,38}, 한국어로 타당도 근거가 마련된 것이 거의 없으므로 기존 설문지들의 한국어 번역 및 타당도 확보가 필요하다.

4.5항의 '치료적 확증 시험' 중 '임상시험 기간, 평가변수와 일반적 설계 시 고려사항'(4.5.1)에서는 '충분한 휴약기를 임상시험계획서에 명시해야한다(예를 들어 H2-antagonist의 경우 1주간, PPI의 경우 4주간)'로 명시되어 있다. 휴약기에는 증상발생 시에도 약을 복용하지 못하게 하는 것인데, 이는 윤리적으로도 문제가 될 수 있으며, 또한 PPI 등의 약을 매일 복용하는 중증 환자군은 모집하기가 쉽지 않을 것으로 사료된다. 이러한 문제점을 해결

하기 위해 시험대상자에게 구제약을 제공하는 방법을 고려해 볼 수 있겠다. 이 외에도 치료 종료 후 적절한 추적기간을 두어야 한다고 되어있는데 추적기간 때도 마찬가지로 모든 약을 제한하는지의 여부를 명시해야 할 것이다. 한편, '대조군의 선택'(4.5.2) 중 '미란성 위식도역류질환'(4.5.2.1) 부분에서는 '전형적 위식도역류질환 임상시험대상자를 대상으로 한 연구에서 위약 사용은 윤리적으로 타당하지 않아, 적절한 PPI를 대조군으로 사용해야 한다'로 명시되어 있다. 한약제제 임상시험 시, 이미 PPI 복용 중인 시험대상자들을 대상으로 하게 된다면 PPI의 종류와 양을 동일하게 하는 것이 어려울 수 있다. 그러므로 설계 시, 허용하는 약물 종류 및 증량의 용량을 사전에 표준작업지침서에 명시해야 한다.

그 외 한약제제 임상시험 시 고려할 사항은 한약제제의 주된 치료 목표를 명확히 해야 할 것이며(ex. 증상을 치료하는 것 혹은 점막손상을 치료하는 것), 이는 시험대상자가 RE를 포함하는지 아닌지 여부에 따라 적절히 정해야 할 것이다. 한편, PPI에 반응을 하지 않는 불응성 GERD를 한약제제 임상시험의 대상으로 삼게 되면, 현재 표준치료로 인식되는 양약치료의 한계를 극복할 수 있는 좋은 시도가 되리라 생각된다. 추가로, 한약제제의 치료적 탐색·확증 시험 시 시험대상자 권고사항, 한약제제를 단독·병용요법으로 할 경우의 각각의 시험대상자 선정, 병용요법의 허용여부 및 허용 시 그 범위 등도 고려하여야 하겠다. 또한 GERD의 한의학적 진단기준과 한의학적 (병증)분류와 기준, 신뢰도와 타당도가 연구된 한의학적 진단도구 적용여부, 한의학적 중증도 평가기준 마련 등도 보강이 필요한 부분이다.

두 번째로, 임상시험 논문들의 비교를 통해 도출된 내용을 기존 가이드라인에 비추어 고찰하였다. 임상시험은 모두 무작위 대조군 설계였다. '천연물 신약·한약제제 임상시험 가이드라인연구'에서 언급된 '임상시험은 무작위의 대조 시험설계를 위주

로 하고, 이중맹검을 원칙으로 한다'는 실시원칙이 있는데, 추후 GERD 한약제제 임상시험 설계에서도 고려되어야 한다. 그러나 위약이 사용된 논문¹⁹ 외에는 맹검에 대한 언급이 없었는데, 시험설계의 특성 때문이라면(ex. 한약제제 vs 양약대조군) 평가자 맹검 혹은 double dummy의 방법을 적용해야 할 것이다.

시험기간의 경우 4주-8주 범위 내에서 이루어졌다. 약효가 충분히 발휘될 수 있도록 사용되는 약의 특성에 따라 임상시험의 기간을 정하는 것이 필요하겠다.

시험대상자 대상질환의 경우 식도점막에 병변이 있는 RE와 병변이 없는 NERD를 모두 대상으로 한 것도 있고, 이 중 하나만을 대상으로 한 것도 있었다. 가이드라인에서는 한약제제의 임상시험 목표 질병명은 ICD-10(WHO) 혹은 한국표준질병사인분류에서 정하며, 부수적으로 관련성이 있는 한방질병명 및 증명을 기입하는 것을 원칙으로 한다. RE, NERD 모두 ICD-10 코드가 K210(Gastro-esophageal reflux disease with esophagitis), K219(Gastro-esophageal reflux disease without esophagitis)로 존재한다. 한약제제 임상시험 시에는 GERD에서도 산역류가 심한 사람들을 대상으로 할 때 胃酸, 吐酸 등을 기입할 수 있으며, 가슴쓰림이 심한 사람들을 대상으로 할 경우에는 胸膈를 기입할 수 있겠다.

선정기준 중 진단 기준으로서 증상이 우선되었고, 더하여 내시경이나 24h pH monitor 혹은 PPI test를 이용한 GERD진단을 넣은 논문도 있었다. PPI 불응성 GERD에서는 PPI를 이미 4주간 투여한 사람을 대상으로 하였는데, 이는 동일한 집단을 대상으로 임상시험을 진행할 경우, 사전 PPI 복용 기간 설계에 참고할 수 있겠다. 또한 중증도 기준으로 FSSG, RDQ 등의 설문을 사용한 것도 이해해 볼 수 있다고 생각한다.

질환의 이환기간을 다룬 논문은 2개밖에 없었는데, 그 조건도 3개월, 6개월로 차이가 있었다. 이환

기간의 범위는 양약을 대상으로 한 임상시험을 추가로 검색하여 조사하고, 전문가 합의를 거쳐 명확히 해야 할 필요가 있겠다.

제외기준의 경우 모든 논문이 공통적으로 심각한 간, 신, 심혈관계 질환을 배제해야한다고 하였다. 특히 GERD와 심혈관계 질환에서 흉통의 증상이 공통적으로 나타날 수 있어 혼란을 가져올 수 있으므로 배제하는 것이 바람직하다고 사료된다. 그리고 위궤양, 위암 등의 소화기계 질환을 제외해야한다는 항목이 1편을 제외하고 모두 언급되었다. GERD에서 나타날 수 있는 증상을 발생시키는 기타 질환은 제외하는 것이 필요하다.

시험약은 과립, 탕, 캡슐 등과 같이 제형이 다양했으며, 일본논문 2편을 제외하고는 어떤 기관에서 어떤 방식으로 제작되었는지, 한약용량의 기준은 무엇인지에 대한 설명이 없었다. 임상시험용 약이 한약제제 임상시험 시 요구되는 기준을 맞출 수 있도록 가이드라인에 보강이 필요하다. 한편, 시험대상자의 변증유형에 따른 맞춤형(individualized) 한약을 사용한 것은 실제 임상을 반영하는 데 의미가 있다. 한의학에서는 진단적 분류에 의하면 동일하게 진단되는 환자를 변증에 따라 약의 종류와 용량에 변화를 주어 투여하는 방식이 존재한다. 분석된 논문에서는 변증유형을 결정하는 연구자의 교육정도 및 임상경력에 대한 언급이 없었다. 추후 변증을 적용할 경우 변증에 대한 교육 및 연구자간의 진단일치도 제고가 이루어져야한다. 또한 변증에 맞춘 한약제제의 마련도 실무적인 부분에서 고려되어야 될 것이다. 변증진단을 실시할 때는 기존에 타당도 평가가 완료된 변증 설문지를 사용하거나, 그러한 변증 설문지가 존재하지 않는 경우에는 표준작업지침서에 따른 연구자 간 합의에 의해 재현 가능하도록 해야 한다.

대조약은 시험의 목적에 따라 다양했는데 주로 양약 표준치료가 많았으며, 위약, 전기침 등이 대조군으로 쓰였다. 기존 가이드라인에서는¹³ 'PPI로 불충분한 임상시험대상자를 대상으로 PPI치료에

약물을 추가하는 경우, 일반적으로 위약과 비교하는 것이 필수적이다'라고 되어있는데 Tominaga K¹⁹에서 잘 적용되었다. 또 다른 가이드라인의¹⁵ '위약 대조군 시험은 해당 생약(한약)제제를 이용한 치료법 자체의 가치가 있는지 없는지의 여부를 알기 위해서라기보다는 그 치료법이 대조군으로 설정된 치료법보다 가치가 뛰어난지 아닌지의 여부를 판명하기 위해 수행한다'는 내용도 이를 지지한다. 추후 PPI 불응성 GERD를 대상으로 할 때는 대조군설정 시 참고해 볼 수 있겠다.

유효성 평가 지표로는 주관적 및 객관적 지표가 다양하게 제시되었다. 대부분의 논문에서 쓰인 것이 증상점수를 계량화하여 효과정도에 따른 비율을 비교한 effective rate였다. 이는 기존 가이드라인에 제시된 치료판정기준과 유사한 것으로, 향후 임상시험 시 활용될 수 있겠으나 각 증상을 계량화하는 기준 도구 선정이 중요하겠다.

안전성 평가는 주로 이상반응 파악이 위주였으며, 임상실험실 검사 등도 함께 시행된 경우가 존재했다. 아쉽게도 기존 가이드라인에서 권고하는 바와 같이 WHO-ART 등의 국제적인 기준에 의한 분류 및 분석은 이루어지지 않았다. 추후 개발될 가이드라인에서는 안전성 평가에 대한 내용을 보강하여 시험약의 특성에 따라 다각적 방법으로 자료를 얻어 안전성을 평가하도록 해야 할 것이다. 또한 확인된 부작용은 치료 기간, 용량 또는 혈중농도, 회복 시간, 연령 등과 관련하여 관찰 연구해야한다¹⁵.

또한 동등성, 우월성, 비열등성 임상시험에 대한 기술은 모든 논문에서 찾아볼 수 없어서 아쉬웠는데, 임상시험의 목적에 따라 명확한 기술이 필요하겠다.

마지막으로, 여기서 고찰된 논문에는 과립제, 캡슐, 탕제 등 다양한 제형이 소개되었다. 그러나 국내에서는 한약제제 임상시험이 KGCP 규정을 따르므로, 이를 만족하기 위해서는 과립엑스제 형태 이외의 다른 제형으로는 임상시험이 불가능한 상

황이다. 따라서 한약제제의 표준화 미비, 상이한 품질관리 등에서 여러 문제가 파생될 수 있어, 이에 대한 해결방안 모색이 시급하다.

이상의 고찰을 통해, 기존 임상시험가이드라인을 한약제제 임상시험에 적용할 때 고려해야할 점을 분석하였고, 또한 기존 임상시험과도 비교분석해보았다. 앞으로 GERD 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위해 기존 임상시험가이드라인을 바탕으로 하여 최신지견을 더하고, 한의약관련 부분을 보강하는 것이 필요하다. 현재 분석된 내용을 기본으로 하여, 추후 GERD질환 전문가 및 임상시험 전문가 간의 자문 및 합의 절차를 진행한 후GERD 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인을 개발하고자 한다. 이는 안전성 및 유효성을 밝히면서 동시에 시험대상자에게도 윤리적인 임상시험이 진행될 수 있는 지침이 될 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 HI13C0700).

참고문헌

1. 김지현, 김범진, 김상욱, 김성은, 김연수, 성혜영, 등. 위식도역류질환의 최근 동향. *Korean J Gastroenterol* 2014;64(3):127-32.
2. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):747-53.
3. 정혜경, 홍수진, 조윤주, 전성우, 조유경, 이광재, 등. 위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012. 대한소화기기능성질환·운동학회. 대한소화기학회지 2012;60(4):195-218.

4. 이준행, 조유경, 전성우, 김지현, 김나영, 이준성, 등. 위식도역류질환의 치료에 관한 임상진료지침. *대한소화기학회지* 2011;57(2):57-66.
5. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003245.
6. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(3):252-7.
7. Hayden C, Bernstein C, Hall R, Vakil N, Garewal HS, Fass R. Usage of supplemental alternative medicine by community-based patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Dig Dis Sci* 2002;47(1):1-8.
8. Committee on the publishing text of Korean Internal Medicine on Spleen, Internal Medicine on Spleen, 1st edition. Seoul: Koonja Publishing Inc; 2009, p. 314-8.
9. 한가진, 임정태, 이나라, 김진성, 박재우, 이준희. 위식도역류질환 변증도구개발. *대한한방내과학회지* 2015;36(2):122-52.
10. 한국보건산업진흥원. 국내의약품임상시험현황 및 전망. 서울: 한국보건산업진흥원; 2006, p. 7-14.
11. 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.
12. 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 Constitutional Medicine* 2011;23(1):132-8.
13. 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과. 위식도역류질환 치료

- 제의 임상시험평가 가이드라인. 청주: 식품의약품안전처; 2014.
14. 정희, 이지형, 장보형, 고성규. 성요한초제제 임상시험 고찰을 통한 한약기원 항우울제 임상시험 방법론 연구. *대한한방내과학회지* 2007;28(2):363-76.
 15. 식품의약품안전청 생약평가부. 생약(한약)제제 임상시험의 일반적 고려사항. 서울: 식품의약품안전청; 2007.
 16. 한국한의학회연구원. 천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구. 서울: 식품의약품안전청; 2004.
 17. 경희대학교산학협력단. 한약제제의 임상시험 평가지표개발에 관한 연구. 서울: 식품의약품안전청; 2006.
 18. Tominaga K, Iwakiri R, Fujimoto K, Fujiwara Y, Tanaka M, Shimoyama Y, et al. Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients: a prospective, randomized, multicenter trial in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47(3):284-92.
 19. Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol* 2014;49(10):1392-405.
 20. Ghen JY, Qiu JR, Pan F. Clinical observation on treatment of gastro-esophageal reflux with modified zhizhu pill. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2004;24(1):25-7.
 21. Zhang Q, Tan XP, Wang WZ. Clinical effects of dalitong granule combined proton pump inhibitors on gastroesophageal reflux disease. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2012;32(4):464-7.
 22. Xu HR, Bo P, Yuan Y. Study on integrated Chinese and Western therapy and criterion for efficacy evaluation of gastroesophageal reflux disease—a clinical observation on 116 cases. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2007;27(3):204-7.
 23. Zhai XH, Shu Q, Deng JM, Wu C, Tang B, An H, et al. Clinical observation on treatment of reflux gastro-esophagitis by syndrome-differentiation depending therapy of TCM. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2004;24(11):1014-5.
 24. Zhang C, Guo L, Guo X, Guo X, Li G. Clinical curative effect of electroacupuncture combined with Zhizhukuanzhong Capsules for treating gastroesophageal reflux disease. *J Tradit Chin Med* 2012;32(3):364-71.
 25. Zhang CX, Guto LK, Guo BR. Clinical efficacy of electroacupuncture combined with dalitong granule for gastroesophageal reflux disease and its mechanism. *Zhongguo Zhen Jiu* 2012 Jun;32(6):491-8.
 26. Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, Kawamura O, Maeda M, Minashi K, et al. Development and evaluation of FSSG; frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 2004;39:888-91.
 27. Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:437-44.
 28. Johnson LF, DeMeester TR. Development of 24-hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am J Gastroenterol* 1974;61:325-30.
 29. Savary M, Miller G. The Esophagus. Handbook and Atlas of Endoscopy. Solothurn: Gassmann Verlag, AG; 1978.
 30. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional

- correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
31. Chinese Society of Gastrointestinal Endoscopy. Criterion of diagnosis and treatment for gastroesophageal reflux disease / reflux esophagitis (trial). *Chin J Gastroenterol* 2000;5(4):251.
 32. 陸再英, 鐘南山. 內科學 7版. 北京: 人民衛生出版社: 2008, p. 372-75.
 33. Hu J, Gruber KJ, Hsueh KH. Psychometric properties of the Chinese version of the SF-36 in older adults with diabetes in Beijing, China. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(3):273-81.
 34. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
 35. 김나영. 위식도역류질환 update. 제9회 분당서울대학교병원 내과 연수강좌. 2012:85-93.
 36. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1538-51.
 37. Vakil NB, Halling K, Becher A, Rydén A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(1):2-14.
 38. Mouli VP1, Ahuja V. Questionnaire based gastroesophageal reflux disease (GERD) assessment scales. *Indian J Gastroenterol* 2011;30(3):108-17.