동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 20. No. 2, 2009

화병 진료지침 개발을 위한 한약 임상시험 방법론 연구

김석환, 박보라*, 최금애† , 임현주 이상룡, 정대규‡ , 김락형§, 김태헌*, 김경옥† , 정인철

대전대학교 한의과대학 신경정신과학교실, 원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실*, 동신대학교 한의과대학 신경정신과학교실† , 대구한의대학 한의학과 신경정신과학교실‡ , 우석대학교 한의과대학 신경정신과학교실§

The Systematic Review of Clincal Trial(s) Intervening Traditional Korean Herbal Medicine: Extension of Developing Clinical Guideline for Hwa-byung

Seok-Hwan Kim, Bo-Ra Park*, Keum-Ae Choi† , Hyun-Ju Lim, Sang-Ryong Lee, Dae-Gyu Jung‡ , Rak-Hyung Kim§, Tae-Hun Kim*, Kyung-Ok Kim† , In-Chul Jung

Dept. of Neuropsychiatry, College of Trational Korean Medicine, Daejeon University
Dept. of Neuropsychiatry,College of Trational Korean Medicine, Wonkwang University*
Dept. of Neuropsychiatry, College of Trational Korean Medicine, Dongshin University†
Dept. of Neuropsychiatry, College of Trational Korean Medicine, Daegu Hanny University‡
Dept. of Neuropsychiatry, College of Trational Korean Medicine, Woosuk University§

Abstract

Objectives :
To address most probable and suitable method for designing clinical trial intervening Traditional Korean Herbal Medicine on hwa-byung.

Study Design :
A systematic review of research studies of complementary and/or alternative medical(CAM) treatment of depression, and of domestic clinical trials of Traditional Korean Medicine, and of Chinese clinical trials of Traditional Chinese Medicine.

Methods :
Randomized, controlled trials(RCTs) of treatment of depression intervening herbal medicine were searched through MEDLINE, Cochrane Library, and CNKI databases. Also, domestic RCTs intervening Traditional Korean Herbal Medicine were searched through Korean Traditional Knowledge Portal and Korean studies Information Service System(KISS). Studies were evaluated using Jadad scale and self-designed tool for this study.

투고일 : 5/11 수정일 : 6/1 채택일 : 6/11
교신저자 : 정인철, 대전시 동구 용운동 96-3 대전대학교 한의과대학
Tel : 042-470-9129, E-mail : npjeong@dju.kr

Results :
Thirty four RCT studies(10 from MEDLINE, 16 from CNKI, 8 domestic studies) of herbal medicine met inclusion criteria. Mean Jadad score of studies published in English was 2.8±0.79, in Chinese 1.94±0.77, and in Korean 2.75±0.71. Twenty one percent of studies included pattern differentiation in their inclusion criteria. Twenty nine percent of studies used combined treatment of herbal and conventional medicine. Among studies on depression, 9% included Complementary Medical assessing tools.

Conclusions :
There is shortage of domestic clinical trial involving herbal medicine. In China, studies tend to focus on investigating effect of Combined treatment of herbal and conventional medicine on depression. Clinical trial(s) of hwa-byung should provide good internal validity by describing methodology for randomization, double-blinding, and attrition. Also, specific guideline for clinical trial, including Traditional Korean Medical aspects across inclusion criteria, and assessing tools is needed.

Key Words :
Hwa-byung, Randomized controled trial, Depression, Jadad scale

Ⅰ. 서 론

화병은 울화병의 준말로, 심장 즉 마음에서 비롯되며, 분노와 같은 감정과 연관이 되고, 이러한 감정을 풀지 못하는 시기가 있으며 火의 양상으로 폭발하는 증상이 있는 병으로 정의할 수 있다[1]. 화병이 비록 1970년대 이후에 독립적인 질환명으로 연구되기 시작하였으나, 화병이라는 용어는 그 이전에 이미 민간에서 사용이 되어 왔다. 한의학 문헌에서는 명나라의 『景岳全書』에서 최초로 火病에 대한 기술이 있기는 하지만 독립적인 질환으로의 연구는 1980년대로부터 진행되고 있다[2]. 서양의학의 연구도 1980년대를 시작으로 임상적인 연구가 진행되었으며, 1994년에는 미국 정신의학회에서 문화관련증후군의 하나로 기술되어 있다[3-5].

화병에 대한 국내의 초기연구는 화병의 개념[6-9]과 임상적 특징[10-13]에 대한 연구를 중심으로 이루어졌다. 2004년에는 화병면담검사의 신뢰도와 타당도 연구[14]를 통해 화병진단도구가 개발되었고 이외 화병면담도구를 이용한 진단과 변증유형 연구[15], 간호중재프로그램의 개발과 응용[16,17], 유병율과 관련요인에 대한 연구[18], 간호역할에 관한 연구[19], 화병관리프로그램의 개발[20]에 대한 연구가 진행되어 왔다. 최근에는 화병의 정도를 파악할 수 있는 자기보고방식의 측정도구와 화병변증도구가 개발되기도 하였다[21,22]. 화병에 대한 임상시험으로는 사암침 심승격, 심정격의 효과를 평가한 연구[23,24] 가 있었고 현재 화병 핵심증상 중 胸悶에 대한 分心氣飮의 효능을 평가하는 무작위배정, 이중맹검, 위약대조군 임상시험과 화병진료지침 개발사업이 보건복지가족부 지원으로 진행 중에 있다.

하지만 현재까지 화병의 치료에서 있어서는 한의표준치료법이 정립되어 있지 않고 서양의학에서도 항우울제 등이 사용되고는 있으나[1] 근거가 충분한 연구는 부족한 실정이다.

근거중심의학에서 말하는 타당한 진료지침은 수준 높은 근거를 기반으로 한다[25]. 이런 이유

로 화병진료지침 개발에서도 화병에 대한 한약 임상시험이 요구되고 있으며 이를 위한 방법론 연구의 필요성이 제기된다.

이에 본 연구팀은 화병진료지침 개발의 일환으로 화병에 대한 한약 임상시험 방법론을 제시하고자 국내외의 우울증 등에 대한 최신 한약제제 관련 임상시험 문헌들에 대상으로 체계적 검토를 시행하였기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 방 법

1. 연구원 구성 및 연구과정

한의대 신경정신과 교수 및 전문수련의 7명이 연구팀을 구성하여 연구를 진행하였고 3명의 한의대 신경정신과 교수로 구성된 자문위원회의 자문을 받았다. 총 4번의 연구자 회의, 2차례의 자문회의를 거쳐 연구기획, 업무분담, 논문평가도구 개발 및 자료수집, 자료통합, 논문작성을 시행하였다.

3명의 주연구자들이 논문평가도구를 이용하여 자료를 발췌하였다. 자료 추출 과정에서 발생할 수 있는 오차를 최소화하기 위하여 2차례의 연구자 전체모임을 통하여 항목과 채점 및 기술법에 대해 교육을 실시하였고, 연구진행 과정에서 발생한 문제점들을 회의나 이메일을 이용한 토의과정을 통해 해결하였다.

2. 문헌검색, 자료출처, 검색기준

MEDLINE, Cochrane Library, CNKI, 한국전통지식포탈, 한국학술정보 데이터베이스(KISS)를 이용하여 전자 문헌 검색이 이루어졌다. MEDLINE에서는 Clincal Queries 항목에서 Clinical Study 검색엔진을 이용하였다. “Depression AND herbal medicine”, “depression AND traditional medicine”, “depression AND complementary medicine", “depression AND alternative medicine” 을 검색어로 2006-2008년에 게재된 논문을 검색하였다. Cochrane Library에서는 Clinical Trial Search 검색엔진에서 “depression AND alternative medicine", “depression AND herbal medicine", “depression AND traditional medicine”, “depression AND complementary medicine" 을 검색어로 2006-2008년 Cochrane에 등록된 임상시험을 검색하였다.

CNKI에서는 지식검색을 이용하여 “抑郁”을 검색어로 2006-2008년 게재된 논문을 검색하였다. 검색 전략 중 민감도나 특이도를 사용하지 않고 주제어로만 검색하였는데, CNKI 검색엔진의 민감도 및 특이도의 재현성이 다소 떨어진다는 판단 때문이다. 한국전통지식포탈과 KISS에서는 “임상시험” 을 주제어로 2000년 이후 등록된 임상연구를 검색하였다(Table I).

Table Ⅰ. Search Procedure

	Search Word	Published Year	Search Strategy	Remark
MEDLINE	“depression AND herbal medicine” “depression AND traditional medicine” “depression AND complementary medicine" “depression AND alternative medicine”	2006~2008	specificity	Clinical Queries: Clinical Study Search Engine
Cochrane Library	“depression AND herbal medicine” “depression AND traditional medicine” “depression AND complementary medicine" “depression AND alternative medicine”	2006~2008	specificity	Clinical Trial Search Engine
CNKI	“抑郁”	2006~2008	-	
한국전통 지식포탈	"임상시험"	2000~2008	-	
KISS	"임상시험"	2000~2008	-	

3. 선정, 제외기준

선정, 제외 기준은 국외와 국내로 나누어 설정하였다. 공통적인 선정기준은 무작위배정 임상시험연구로, 한약제제의 효과를 평가할 목적으로 사람에게 투여한 경우이다. 국외 연구는 대상질환이 우울증인 경우와 우울증이 아니어도 연관 신경정신과 질환(e.g. post-stroke depression, somatic disorder, bipolar disorder etc.)인 경우도 포함시켰다. 최신 경향을 살피기 위하여 2006-2008년 게재된 문헌으로 정했다.

국내 연구 선정기준은 2000-2008년 실시된 모든 한약관련 임상시험으로 정했다. 대상질환을 확정하지 않고 기간 역시 길게 정한 것은 국내 한약제제 관련 RCT 연구가 아직까지 부족하다는 점을 고려했기 때문이다.

국내외 공통적인 제외기준은 한약제제와 무관한 요법(e.g. 침치료, 기치료, 요가 등)이 개입된 연구와 비RCT 연구들이다. 국외 연구는 대상질환이 우울증이 아니거나, 또는 연관 신경정신과 질환이 아닌 경우(e.g. PMS, 건강인 대상)도 제외시켰다.

4. 자료 발췌 및 질 평가

두 차례의 연구자 회의를 통하여 15가지 항목에 대해 분석하기로 하였다. 대상질환, 임상시험의 분류, 군의 종류, 사용약물, 약물의 제형, 투여기간, 평가도구, 선정기준, 제외기준, 피험자 수, 이상반응 보고, 순응도, 결과평가, 변증분류 등의 한의학적 특징, 언어의 항목으로 자료를 추출하였고 선정된 모든 연구들의 질을 평가하기 위하여 Jadad scale을 사용하였다.

Jadad scale은 RCT 연구의 질을 평가하는 간편한 도구다. 세 항목으로 채점을 하며 만점은 5점이다.

세 항목은 Randomization, Double-blinding, Dropout and Withdrawal로 구성된다. Randomization 척도는 무작위 배정에 대한 서술이 잘 되어 있는지, 시행한 무작위 배정 방법이 올바르고 충분히 설명이 되어 있는지에 따라, Double-blinding 척도는 연구가 이중맹검으로 이루어졌는지, 또 이중맹검의 방법이 연구에 적합하였는지에 따라 0, 1, 2점 중 하나를 준다. Dropout and Withdrawal 척도는 탈락자와 중도 포기에 대한 서술에 따라 0, 1점 중 하나를 준다.

Jadad scale은 외적 타당도나 통계학적인 정확성에 대한 정보는 얻을 수 없지만 내적 타당도를 구체적으로 평가할 수 있어 RCT연구의 질을 평가하는 현재까지 가장 널리 쓰이는 도구이다[26,27].

5. 통계 분석

자료입력과 분석은 Excel 2003 소프트웨어를 사용하였다.

Ⅲ. 성 적

1. 문헌검색과 선정

1) MEDLINE, Cochrane Library

MEDLINE에서 검색된 총192편의 논문의 제목과 초록을 검토하여 중복된 논문과 선정기준에 부합하지 않은 논문을 제외하여 10편의 논문이 선정되었다. Cochrane library에 등록된 우울증에 대한 한약제제 임상시험을 검색한 결과 총 107편의 논문이 추려졌다. 제목과 초록을 검토 후 선정기준에 부합하지 않거나 중복논문을 제외한 결과 모두 탈락되었다. 결과적으로 10편의 논문[28-37]이 최종적으로 선정되었다.

2) CNKI

CNKI에서 검색된 총 4854편의 논문 중 일차

적으로 제목과 초록을 검토하여 19편을 추출했다. 이후 19편의 원문을 확보하여 상세히 검토 후 선정, 제외기준에 맞는 16편[38-53]을 최종적으로 선정했다.

3) 국내 DB

한국전통지식포털과 KISS에서 검색된 20편의 문헌의 원문을 확보한 후 그 중 비 RCT 논문과 중복 연구를 제외하여 8편[54-61]의 논문이 선정되었다.

2. 기술적인 통계

1) 대상질환

국외 연구는 우울증 관련연구를 검색하였지만 국내는 특정 질환을 목표하지 않았다. 국외 연구에서의 대상질환을 분석한 결과 총 26편 중 주요우울장애 14편(54%), 뇌졸중 후 우울증 6편(23%), 노인성 우울증 1편(4%), 산후우울증 1편(4%), 양극성 장애 1편(4%), 불면증 1편(4%), 신체화 장애 1편(4%)의 분포를 보였다. 중문권 연구 중 1편(4%)은 '肝鬱氣痺'의 변증분류를 대상으로 이루어졌다.

국내 연구 8편 중 5편(63%)은 건강인을 대상으로 한 연구였다. 이외 스트레스 및 불안이 1편, 중풍후 우울증 1편, 갱년기 장애 1편으로 나타났다.

2) 임상시험의 분류

선정된 34편의 논문은 모두 RCT였으며 7편(21%)만이 MCT였다. 한편 2상 임상시험이 28편(82%)으로 가장 많았고 1상이 5편(15%), 3상 임상시험은 1편(3%)에 불과했다.

MEDLINE과 CNKI에서 선정된 연구들은 26편 중 25편(96%)이 2상 임상시험이었지만 국내 연구들은 8편 중 5편(63%)이 1상, 나머지 3편은 모두 2상 임상시험이었다.

3) 군의 종류

군의 개수와 종류를 분석한 결과, 2군부터 많게는 5군까지 있었고 2군 연구가 24편(71%)으로 가장 많았고 3군이 8편(24%), 4군과 5군이 각각 1편(3%)으로 뒤를 이었다. 대조군의 종류는 위약대조군과 양성대조군이 있었고 23편(68%)의 연구가 양성대조군을 설정하였고 7편(21%)이 위약대조군을 설정하였다. 두가지를 함께 설정한 연구는 3편(9%)이었다.

4) 선정기준

DSM-IV, ICD-10, HAMD, YMRS, HDS, HABD, SAS, CCMD-III, Brain CT 및 MRI, 혈액검사, EKG, BDI 등의 도구들이 선정기준에 사용되었다. 이 밖에 연령과 향정신성 약물에 대한 현병력, 신체질병 배제, 물질 및 알콜 의존 기왕력, 환각 및 망상의 유무 등이 선정 기준에 기술되었다. 중문권 연구에서 중의변증을 포함시킨 경우가 7편(33%) 있었다.

우울증의 경우 DSM-Ⅳ, ICD-10, CCMD-Ⅲ 등의 진단기준과 HAMD, HDS SAS 등의 평가척도들이 함께 사용한 경향이 나타났다. 모든 연구에서 진단기준과 평가척도가 함께 쓰였으며, DSM-Ⅳ와 CCMD-Ⅲ가 가장 빈번히 사용되었다. 평가척도 중 HAMD가 가장 많이 활용되었으며(78%), 17점 혹은 18점 이상을 선정기준으로 삼은 연구가 많았고(48%), 20점 이상이 뒤를 이었다(17%).

5) 제외기준

제외기준으로는 자살성향, 기타 정신질환을 동반한 경우, 신체질병, 심전도 상 유의성 있는 이상, Lab 결과상 이상이 있는 경우, 정신병 과거력, 1년 이내 알콜 및 물질 의존, 임신, 수유, 심각한 만성질환자, 간질, 음식첨가물 알러지, 활력징후 불안정, 양성대조군 기복용자, 의식장애, 실어증, 시험 전 30일 내 기타 임상시험에

참가한 자, 감독할 사람이 없거나 의사의 지시대로 약을 복용할 수 없는 경우 등이 있었다.

6) 투여기간

평균 투여기간은 짧게는 1주부터 78주까지 다양하게 나타났지만 4-8주로 설정한 연구가 24편(71%)으로 가장 많았다.

7) 평가도구

HAMD, HAMA, CGI-S, MADRS, YMRS, BRMS, HDS, BI, SDS, SAS, TCM-SSD, MMSE, SSS, SCL-90, CGI-SI, PSQI, HRV, STAI-KYZ, 적외선 체열촬영, BDI, 혈액검사 등 다양한 평가도구들이 사용되었다. 우울증을 대상으로 한 23편의 문헌 중 평가도구에 HAMD이 포함된 연구는 22편(96%)으로 제일 많았고 한의학적인 평가도구가 포함된 연구는 2편(9%)으로 나타났다.

중문권에서는 중의치료지수, 중의우울증 신허간울형 증상평가표, 중의변증표준 증상 등급 등이 사용되었다.

8) 사용약물

사용약물로는 복합처방이 주종을 이루었고 紅花, 白茯神, St. John's wort 추출물 등 단일 약재를 사용한 경우도 있었다. 逍遙散, 丹梔逍遙散, 逍遙散合溫膽湯, 加味逍遙散, 解鬱湯 등 理氣劑가 군약인 처방이 많았으며 우울증을 대상으로 한 연구 26편 중 13편(50%)이 소요산제제를 사용하였다.

양성대조군으로 사용한 약물은 clomipamine, fenbid, fluoxetine, eztazolam, paroxetine, amitriptyline, venlafaxine, deanxit 등으로 나타났고 fluoxetine이 가장 빈번히 사용되었다.

한약과 양약을 병용시킨 경우도 10편(29%)이 있었고, 이 중 4편은 한약과 양약을 병용한 경우를 실험군으로 설정하였다.

9) 약물의 제형

약물의 제형으로는 정제, 캡슐제, 산제, 탕제, 환제, 추출액으로 분류가 됐다. 캡슐제가 13편(38%)으로 제일 많았고 탕제가 12편(35%), 정제 4편(12%), 산제 2편(6%), 환제 2편(6%), 추출액 1편(3%)으로 이어졌다.

10) 피험자 수

피험자 수는 적게는 41명에서 많게는 538명으로 다양한 분포를 이루었다. 50-100명 사이가 22편(65%)으로 가장 많았고, 101-150명이 6편(18%), 200명 이상이 5편(15%)으로 뒤를 이었다.

11) 이상반응 보고

임상시험 도중 나타나는 이상반응에 대해 기술한 연구는 21편(62%)이었고 나머지 13편(38%)은 이상반응을 기술하지 않았다. 이상보고 도구는 Oasberg side effect scale, TESS가 있었으며 중문권 연구에서 TESS를 선호하는 경향을 보였다.

12) 순응도

피험자의 약물 순응도를 보고한 연구는 거의 없었다. 1편(3%)만이 순응도를 기술하였다.

13) 결과분석

결과 분석은 통계처리를 통해 이루어졌다. 평가척도를 통하여 얻은 값을 비교 분석하는 방법으로 t-test(Bonferroni, Student, paired, independant), Chi-square test, Wilcoxon test, Cochran-Mantel, ANOVA, Fisher's exact test, Kaplan-Meier survival curve, LOCF method, log-rank test, Mann-Whitney U test, ANCOVA(analysis of covariance), Kruskal-Wallis test, Duncan 등이 사용되었다. 중문권에서 t-test와 Chi-square test가 가장 빈번히 쓰였다.

14) 변증분류 등의 한의학적 특징

한의학적인 변증분류를 사용한 연구는 7편(21%)으로 나타났다. 이 7편을 발행 언어별로 분류를 해보았을 때 영어권에서는 0편, 중문권에서는 6편(86%), 국내에서는 1편(14%)으로 나타났다.

중문권 연구 21편 중 6편(29%)이 중의변증을 선정기준에 포함시켰으며 肝鬱氣痞, 肝鬱脾虛, 肝鬱氣滯, 肝氣鬱結, 腎虛肝鬱 등의 변증을 설정하였다. 같은 중의변증이라도 출처가 다양한 점이 특징적이었다. 중국 중서의결합학회 정신질병위원회에서 제정한 변증 표준을 사용한 연구[35], 상해과학기술출판사에서 발간한 내과학 서적을 근거로 변증을 나눈 연구[38,44], 중의관리국에서 제정한 중의병증진단효과표준을 이용한 연구[47], 근거증후학 연구소에서 제정한 진단변증도구를 이용한 경우[48]등이 있었다. 출처가 불분명하게 기술되어 있는 연구[33]도 있었으며 출처 없이 변증의 세부 항목을 기술한 연구[39]도 있었다.

결과평가에 중의증상변증약물효과평가척도, 중의치료지수, 중의우울증 신허간울형 증상 평가표, 중의변증표준 증상 등급 등의 한의학적인 평가도구를 포함시킨 연구도 5편 있었다. 하지만 대부분 출처가 불분명하게 기술되어 있으며 도구에 대한 소개나 활용 방법에 대한 설명이 없었다.

국내에서는 陰陽辨證을 사용하여 실험군을 분류한 연구가 1편 있었다.

15) 언어

작성된 언어별로 분류한 결과 영문으로 작성된 것이 5편(15%), 중문 21편(62%), 국문 8편(24%)으로 나타났다.

MEDLINE에서 선정된 10편 중 5편(50%)은 영문, 5편(50%)은 중문으로 작성되었다.

3. 연구 도안에 대한 질 평가

1) Jadad 척도 총 점수

Jadad 총점은 통상 3점 이상이면 내적 타당도가 높은 질 좋은 연구로 평가할 수 있다. 3점 미만은 상대적으로 내적 타당도가 낮다는 것을 뜻한다. Jadad 척도를 통해 34편의 연구 도안을 평가한 결과 5점 만점 중 평균 2.38±0.85 점으로 나타났고 MEDLINE에 등록된 문헌들의 평균은 2.8±0.79점, CNKI에 등록된 문헌들의 평균은 1.94±0.77점, 국문권 문헌들의 평균은 2.75±0.71점이었다.

작성된 언어별로는 영문권, 중문권, 국문권으로 나누어볼 수 있다. 영문권 평균이 3.4±0.55점으로 나타났으며 중문권이 2.05±0.74점, 국문권 평균이 2.75±0.71점으로 나타났다.

2) Jadad 척도 하위 점수

(1) 무작위 배정

모든 연구들이 무작위 배정으로 군을 나누었으나 그 과정을 상세히 기술한 논문은 많지 않았다. 구체적이고 적합한 무작위 배정 과정을 언급한 6편(18%)만이 2점을 받았으며 나머지 28편(82%)은 1점을 받았다.

영문권은 평균 1.4±0.55점, 중문권은 1.14±0.36점, 국내는 1.125±0.35점을 받았다.

(2) 이중맹검

2편(6%)만이 이중맹검에 대한 구체적인 설명을 기술하여 2점을 받았고 12편(35%)이 1점, 20편(59%)이 이중맹검을 하지 않아 0점을 받았다. 특히 중문권 연구들이 이중맹검 항목 점수가 낮게 나타났다. 21편 중 18편(86%)이 0점을 받았다.

영문권은 평균 1.0±0.71점, 중문권은 0.19±0.40점, 국문권은 0.88±0.64점을 받았다.

(3) 탈락/포기

26편(76%)이 탈락자와 중도포기에 대한 기술을 하였고 나머지 8편(24%)은 누락에 대한 언급이 없었다. 영문권은 평균 1.0±0.00점, 중문권은 0.71±0.46점, 국문권은 0.75±0.46 점을 받았다.

Ⅳ. 고 찰

화병은 억울, 분노 등이 일정기간 동안 제대로 발산되지 못하여 화의 양상으로 폭발하는 증상을 보이는[1], 한국인에게 비교적 흔한 정신과적 질환이다[18,62]. 미국정신의학회에서 편찬한 DSM-Ⅳ(정신장애의 진단 및 통계편람 Ⅳ판)에서도 분노증후군(anger syndrome)이라 하여 한국의 문화관련증후군 중 하나로 언급[3]하고 있을 만큼 보편적 질환이다.

화병에 대한 국내의 초기연구는 화병의 개념[6-9]과 임상적 특징[10-13]을 중심으로 이루어졌다. 2004년에는 화병면담검사의 신뢰도와 타당도 연구[14]를 통해 화병진단도구가 개발되었고 이외 화병면담도구를 이용한 진단과 변증유형 연구[15], 간호중재프로그램의 개발과 응용[16,17], 유병율과 관련요인에 대한 연구[18], 간호역할에 관한 연구[19], 화병관리프로그램의 개발[20]에 대한 연구가 진행되어 왔다. 또한 화병의 정도를 파악할 수 있는 자기보고방식의 측정도구와 화병변증도구가 개발되기도 하였다[21,22]. 기존 화병에 대한 임상시험으로는 사암침 심승격, 심정격의 효과를 평가한 연구[23,24] 가 있었고 현재 2007년도 한방치료기술연구개발사업 중 하나로 "화병 핵심증상 중 胸悶에 대한 分心氣飮의 효능 : 무작위배정, 이중맹검, 위약대조군 연구"가 진행중에 있다.

화병은 질환의 특성상 우울증, 신체형장애 및 불안장애 등과 유사성을 가지고 있기 때문에[1], 화병에 대한 약물치료 효과의 입증은 화병환자의 치료 뿐 아니라 유병률 상위 정신장애인 우울증, 공황장애 등 스트레스 관련 질환에 대한 한의학적 치료기술을 개발하고 치료율을 제고하는데도 유용한 자료가 될 것이다. 화병에 대한 한약의 효과를 평가하는 임상시험은 화병 치료 한약의 적응증을 과학적으로 입증하여 본 연구의 주목표인 화병의 진료지침을 확정하는데 중요한 근거를 제시할 뿐만 아니라 기타 정신과 질환에 대한 한의표준진료지침 개발에 기여할 것으로 기대한다.

이에 본 연구팀은 화병에 가장 적합한 임상시험 방법을 제시하고자 한국, 중국, 미국에서 행해진 한약제제를 이용한 최신 임상시험 문헌들에 대한 체계적 검토를 시행하였다. 화병을 주제로 행해진 임상시험이 없었기 때문에 관련 질환인 우울증을 주제로 임상시험을 분석하기로 했다. 국내연구에 대해서는 임상시험의 절대수가 부족한 점을 고려하여 행해진 모든 한약 관련 임상시험을 포함시켰다.

연구는 다음과 같은 과정으로 이루어졌다.

한의대 신경정신과 교수 및 전문수련의로 구성된 7명의 연구자들은 총 4번의 연구자 회의, 2차례의 자문회의를 거쳐 연구기획, 업무분담, 논문평가도구 개발 및 자료수집, 자료통합을 시행하였다. 연구 기획 단계에서 주제, 문헌검색의 범위, 자료출처, 탐색 방법, 검색전략 및 기준을 합의하였다. 주제어를 우울증으로 정한 이유는 화병과 관련이 있는 비교적 보편적인 신경정신과 질환으로 다양한 임상연구가 진행되어 왔을 것이라는 판단 때문이었다. 국내외 문헌검색을 위하여 한국, 중국, 미국을 대표하는 의학/한의학 데이터 베이스인 MEDLINE, Cochrane Library, CNKI, 한국전통지식포털, KISS을 선정하였다. 업무 분담은 3명의 연구자가 문헌 검색 영역을 나누는 것으로 이루어졌다. 논문평가도구 개발 단계에서는 7명의 연구자들과 3명의 자

문위원들이 15가지 평가항목에 대한 합의를 보았다. 이 도구를 이용하여 대상질환, 임상시험의 분류, 군의 종류, 사용약물, 약물의 제형, 투여기간, 평가도구, 선정기준, 제외기준, 피험자 수, 이상반응 보고, 순응도, 결과평가, 변증분류 등의 한의학적 특징, 언어의 항목으로 자료를 추출하였다. 직접 자료 추출을 맡은 3명의 연구자들은 자료 추출 과정에서 발생할 수 있는 오차를 최소화하기 위하여 채점 및 기술법에 대한 논의를 했다. 또한 자료 추출과정에서 발생한 의문점들을 토의를 통해 해결하였고, 자문위원들에게 의뢰를 하여 해결하기도 했다.

3명의 연구자들에 의해 선정된 34편의 논문에 대한 평가 데이터와 원문을 한 곳으로 취합하여 최종 평가가 이루어졌고 Jadad scale을 적용하여 선정된 RCT 논문들의 내적 타당도 평가 또한 이루어졌다.

결과를 살펴보면 우선 연구의 양적인 부분이 주목할 만하다. 작성된 언어별로 선정된 연구를 분석해보면 중문권, 영문권, 국문권으로 나누어 볼 수 있다. 중문권과 영문권 연구의 검색기준이 최근 2년인 것과 국내연구의 검색 기간이 2000년부터 2008년까지인 것을 감안한다면 국내 RCT의 수량이 상대적으로 부족하다고 할 수 있다. 또한 영문권과 중문권에서 선정된 연구들은 26편 중 25편(96%)이 2상 임상시험이었지만 국내 연구들은 8편 중 5편(63%)이 1상 임상시험으로 나타나 대조를 이루었다. 환자 질병 임상연구의 축적을 위하여 한의학 임상시험 인력 및 인프라 구축의 필요성이 제기된다.

평가항목들의 분석을 통해 국내외 한약제제 임상시험의 최신 경향을 살펴볼 수가 있었다. 대상 질환을 분석한 결과 국외 연구들이 국내에 비해 세분화 되어 있다는 것을 확인할 수 있었다. 주요 우울장애 뿐만 아니라 노인성 우울증, 산후우울증, 뇌졸중 후 우울증에 대한 세부연구가 진행되고 있음을 확인했고 또한 중문권 연구 중 구체적인 변증분류를 대상질환으로 설정한 것이 있어 중문권 연구의 새로운 시도를 엿볼 수 있었다. 군의 개수와 종류를 분석한 결과 양성대조군을 설정하는 경향이 높았으며 중문권에서 양약과 한약을 병용하여 얻어지는 효과를 평가하는 연구가 많았다. 사용약물을 분석한 결과 우울증에 소요산제제가 많이 쓰이며 양성대조약으로 fluoxetine이 가장 선호되는 경향을 보였다. 임상에서 흔하게 쓰이는 양약과 한약의 시너지 효과, 혹은 이상반응을 확인하기 위하여 병용군의 설정 또한 고려해야 할 것으로 사료된다. 약물의 제형을 분석한 결과 캡슐제가 가장 선호되는 것으로 나타났다. 이는 위약대조군 실험에서 이중맹검의 신뢰도를 높이는 측면에서 우선적으로 검토해야 할 제형이라고 볼 수 있다. 이외 탕약, 정제의 사용도 고려할 수 있겠다. 투여기간을 분석한 결과 4-8주의 기간이 가장 많았던 것을 알 수 있다. 평가도구를 분석한 결과 대상질환에 따라 다양한 평가도구가 있었지만 우울증 연구에서는 HAMD가 압도적으로 많이 사용되었다. 중문권에서는 한의학적인 평가도구를 포함시킨 연구가 몇몇 있었다. 선정기준에 있어서는 진단기준과 평가척도가 함께 쓰이는 경향을 보였으며 DSM-IV와 CCMD-III, HAMD가 가장 많이 활용되었다. 평가 척도를 통하여 세분화된 선정기준은 임상시험을 보다 표적화할 수 있는 장점을 가져다 준다. 제외기준을 분석한 결과 우울증 연구의 경우 여타 신경정신과 질환의 배제를 중시한 경향을 보였다. 피험자 수는 50-100명 정도가 가장 많았다. 이상반응을 분석한 결과 Oasberg, TESS 와 같은 도구가 사용되었고 중문권 연구에서 TESS를 선호하는 경향을 보였다. 약물 순응도를 보고한 논문은 거의 없었다. 결과분석은 전부 통계 소프트웨어를 통한 통계 처리의 방법을 사용하였다. T-test, Chi-square test가 중문권에서 가장 선호하는 도구로 나타났다.

Jadad scale을 통하여 연구의 질적인 면을 살펴보면 영문권 총점 평균이 3.4±0.55점으로 나타났으며 중문권이 2.05±0.74점, 국내 평균이 2.75±0.71점으로 나타났다. Jadad scale은 RCT 연구의 질을 평가하는 현재까지 가장 널리 쓰이는 도구이다. Jadad scale은 외적 타당도나 통계학적인 정확성에 대한 정보는 얻을 수 없으나 내적 타당도를 구체적으로 평가할 수 있다. 내적 타당도란 어떤 연구에서, 결과값이 명확하게 치료개입의 효과에 의한 것이었을 가능성을 말한다[26,27]. Jadad 총점은 통상 3점 이상이면 내적 타당도가 높은 질 좋은 연구로 평가할 수 있다. 3점 미만은 상대적으로 내적 타당도가 낮다는 것을 뜻한다. 이 결과는 영문권 문헌들이 양적으로는 중문권보다 적었지만 질적으로는 우수했다는 것을 시사한다. 각각의 하위점수도 영문권 평균이 높았다. 이중맹검 항목에서 중문권 평균이 0.19±0.40점으로 영문권의 평균(1.0±0.71점)보다 현저히 낮게 나타나 총점을 떨어뜨렸다. 구체적인 무작위 배정 과정의 언급, 이중맹검 방법에 대한 기술과 탈락자와 중도 포기에 대한 보고를 통해서 내적 타당도가 높은 연구를 설계할 필요가 있다.

한의학적인 특징을 분석해본 결과 한방제제를 사용했음에도 불구하고 한의학적인 선정기준과 변증 표준, 치료효과 판정 기준을 사용한 연구가 부족했다. 한의학적인 변증분류를 사용한 연구는 7편(21%)에 불과했다. 이 7편을 다시 발행 언어별로 분류를 해보았을 때 영어권에서는 0편, 중문권에서는 6편(86%), 국문권에서는 1편(14%)으로 나타났다. 중문권 연구 21편 중 6편(29%)이 중의변증을 선정기준에 포함시켰으며, 3편(14%)은 결과평가에 한의학적인 평가도구를 포함시켰다. 중문권 연구 중 1편(5%)은 "肝鬱氣痺"의 변증분류를 대상질환으로 설정하여 중의학적인 질병 단독으로 연구를 시행하기도 했다. 중국은 한방제제 산업화를 목적으로 『中葯新葯臨床硏究指導原則』을 1985년부터 제정하여 수정 보완을 거쳐 2001년에는 79개의 임상시험기준 병증을 갖추고 있으며 임상시험이 활발히 진행되고 있다. 또한 중의계에서는 중의 증후의 규범화, 표준화 연구를 통하여 일정한 진전을 거두기도 하였고, 일부 증후 진단표준을 제정하였다[63]. 다만 우울증은 79개의 임상시험기준 병증에는 속하지 않는다. 그렇기 때문에 한의학적인 도구를 사용한 연구들에서 다양한 출처의 변증도구와 평가도구가 사용된 것으로 사료된다. 또한 변증도구와 평가도구에 대한 소개와 활용방법에 대한 기술이 부족했음이 드러났다. 이런 점에서 상대적으로 화병진료지침개발 사업에서 선행되었던 화병진단도구와 화병변증도구 개발연구가 본 연구의 통일성과 신뢰도를 높일 수 있다고 생각할 수 있다.

화병에 대한 국내 한약제제 임상연구에서도 환자의 선정이나 관찰 및 예후 지표, 또한 치료효과 판정에 한의학적인 요소가 필요하며 더 나아가 화병에 대한 한의학적 진단 표준, 한의학적 환자 선정기준, 한의학적 환자 관찰 기준, 한의학적 치료 효과 판정 기준이 포함된 통일된 임상시험 가이드라인 제정이 필요하다.

이상의 결과를 종합해보면 국내 한약제제 관련 임상연구 건수가 부족한 실정임을 알 수 있다. 국내외 한약제제 임상시험의 최신 경향은 표적화된 대상질환과 양약과의 효과를 비교하는 연구가 주를 이루고 있다. 중문권 한약제제 임상시험의 최신경향은 양약과 한약을 병용하여 얻어지는 효과를 연구가 주종을 이루었다.

향후 타당도 높은 임상연구 근거를 위하여 화병 임상시험은 무작위 배정, 이중맹검 다기관 임상시험의 방법을 택해야할 것이다. 또한 화병에 대한 한의학적 진단 표준, 한의학적 환자 선정기준, 한의학적 환자 관찰 기준, 한의학적 치료 효과 판정 기준이 포함된 임상시험 가이드라인 제정이 필요하다.

V. 결 론

화병에 가장 적합한 임상시험 방법을 제시하고자 국내외의 최신 한약제제 관련 임상시험 문헌들에 대한 체계적 검토를 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내 한약제제 관련 질 좋은 임상연구 건수가 부족한 실정이다.

2. 국내외 한약제제 임상시험의 최신 경향은 진단기준과 여러 평가척도를 함께 사용하여 질환과 환자군을 표적화하며, 양성대조군을 설정하여 양약과의 효과를 비교하는 연구가 주를 이루고 있다. 중문권 한약제제 임상시험의 최신경향은 양약과 한약을 병용하여 얻어지는 효과를 연구에 집중하는 경향을 보였다.

3. 화병 임상시험은 캡슐제 등의 제형을 이용한 무작위 배정, 이중맹검, 다기관 임상시험을 통하여 타당도가 높은 연구를 지향해야 한다.

4. 화병에 대한 한의학적 진단 표준, 한의학적 환자 선정기준, 한의학적 환자 관찰 기준, 한의학적 치료 효과 판정 기준이 포함된 임상시험 가이드라인 제정이 필요하다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 한의약연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.(과제고유번호: B080009)

참 고 문 헌

1. 전국한의과대학 신경정신과 교과서편찬위원회. 한의신경정신과학. 서울:집문당. 2007:215-26.
2. 박진성, 구병수. 火 및 火病의 의의에 관한 문헌적 고찰. 동의신경과학회지. 1997;8(1):183-200.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington DC:Silverchair. 1994:846.
4. Lin KM. Hwa-Byung, A Korean Culture-Bound Syndrome? American Journal of Psychiatry. 1983;140(1):105-7.
5. Pang KY. Hwa-byung, The construction of a Korean popular illness among Korean elderly immigrant women in the United States. Culture, Medicine & Psychiatry. 1990;14(4):495-512.
6. 민성길. 홧병의 개념에 대한 연구. 신경정신의학. 1989;28(4):604-16.
7. 구병수, 이종형. 화병에 대한 문헌적 소고. 동의신경정신과학회지. 1993;4(1):1-18.
8. 김종우, 황의완. 한의학에서 본 홧병의 해석. 동의신경정신과학회지. 1994;5(1):9-15.
9. 박진성, 류영수. 화 및 화병의 의의에 관한 문헌적 고찰. 동의신경정신과학회지. 1997;8(1):183-200.
10. 임재환, 김종우, 황의완. 한의학적 홧병 치료에 따라 나타나는 홧병 환자의 스트레스지각 정도와 임상양상의 변화에 대한 비교연구. 동의신경정신과학회지. 2000;11(1):47-57.
11. 엄효진, 김종우, 황의완. 홧병 환자에게 나타나는 화의 양상에 관한 연구. 동의신경정신

과학회지. 1997;8(1):141-50.
12. 지상은, 김종우, 황의완, 조황성. 홧병환자의 임상양상에 대한 고찰, 동의신경정신과학회지. 1997;8(2):63-84.
13. 노종영, 김종우, 황의완. 불안, 우울, 분노 척도를 이용한 홧병환자의 임상양상에 관한 연구. 동의신경정신과학회지. 1998;9(2):97-109.
14. 김종우, 권정혜, 이민수, 박동건. 화병면담검사의 신뢰도와 타당도. 한국심리학지:건강. 2004; 9(2):321-31.
15. 이희영, 김종우, 박종훈, 황의완. 화병의 진단 및 변증유형에 관한 연구. 동의신경정신과학회지. 2005;15(1):1-17.
16. 이광자. 홧병대상자에 대한 정신간호 중재 프로그램. 간호과학. 1996;8(2):87-99.
17. Yun-Jung Choi, Kwang-Ja Lee. Evidence-Based Nursing: Effects of a Structured Nursing Program for the Health Promotion of Korean Women With Hwa-Byung. Arch Psychiatr Nurs. 2007;21(1):12-6.
18. 김혜경, 박재용. 농촌 여성노인들의 화병 유병율과 관련요인. 한국보건간호학회지. 2004; 18(2):234-42.
19. 김순용, 이초식, 공병혜, 신주영. 화병에서의 돌봄의 본질. 대한간호학회지. 2005;35(2):225-238.
20. 박영주, 김종우, 조성훈, 문소현. 화병관리프로그램 개발 및 효과. 대한간호학회지. 2004. 34(6):1035-46.
21. 권정혜, 김종우, 박동건, 이민수, 민성길, 권호인. 화병척도의 개발과 타당도 연구. 한국심리학회지:임상. 2008;27(1):237-52.
22. 임현주, 김석환, 정인철, 이상룡. 화병변증도구 개발 연구. 동의생리병리학회지. 2008;22(4):746-9.
23. 정인철, 이상룡, 박양춘, 홍권의, 구영선, 조정효, 안정조, 강위창, 김종우, 최선미. 화병의 핵심증상에 대한 사암침 치료의 효과: 예비연구. 동의신경정신과학회지. 2007;18(1):79-94.
24. 정인철, 이상룡, 박양춘, 홍권의, 이용구, 강위창, 최선미, 김종우, 최강욱, 오달석, 박지은. 화병의 핵심증상에 대한 사암침 심정격 치료의 효과. 동의신경정신과학회지. 2008;19(1):1-18.
25. David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, William Rosenberg, R. Brian Haynes. 근거중심의학. 서울:아카데미아. 2004:161.
26. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
27. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, Moher D. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. Jama. 1998;280:278-80.
28. Zhang-Jin Zhang, Wan-Hu Kang, Qiang Li, Qing-Rong Tan. The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. J Psychiatr Res. 2007;41(10):828-36.
29. Li LT, Wang SH, Ge HY, Chen J, Yue SW, Yu M. The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. J Altern Complement Med. 2008;14(7):795-6.

30. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of Crocus sativus L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(2):439-42.
31. Kasper S, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, Kieser M. Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression--a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2008;18(11):803-13.
32. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG, Wang HH, Ma XC, Chen C, Wang W, Guo L, Zhang YH, Yang XB, Yang GD. Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Psychiatr Res. 2007;41(3-4):360-9.
33. Luo HC, Qian RQ, Zhao XY, Bi J, Xin H, Jiang X, Xu K, Yan S. Clinical observation on effect of danzhi xiaoyao powder in treating depression. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2006;26(3):212-4.
34. Xu B, Zhou WY, Zhang SJ. Observation on effect of Wuling Capsule in treating poststroke depression. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2007;27(7):640-2.
35. Li YJ, Luo HC, Qian RQ. Effect of Danzhi Xiaoyao Powder on neuro-immuno-endocrine system in patients with depression. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2007;27(3):197-200.
36. Zhang HW, Wang CY, Xu HN, Zhao X, Dai Q, Li J, Du X, Song Z, Han G, Liu G, Li P, Lin H. Clinical study on effect of fluoxetine combined with Chinese medicine or tibetan drugs in treating senile depression in plateau district. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2006;26(3):202-4.
37. Yu HT. Clinical observation on treatment of somatic disorder with combination of Xiaoyao Powder and Wendan Decoction. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2006;26(12):1114-6.
38. 余國漢, 梁紹財, 孫祺章, 丁國安, 鄧德清, 黃玉珍, 廖秀霞, 黃鵬, 朱英娥, 叶瑞明. 加味逍遙湯合幷氯米帕明治療抑郁症的對照研究. 中國中西医結合雜志. 2007;4:318-320.
39. 楊同广, 馮興華. 加味逍遙散治療肝郁气痹臨床研究. 中華中医藥學刊. 2008.
40. 王継才, 熊鵬, 許秀峰, 李文昱. 金玉康膠囊治療輕、中度抑郁症的Ⅱ期臨床研究. 精神医學雜志. 2008;3:607-8.
41. 劉琦, 張鴻燕, 劉平蘭, 李占江, 謝世平, 高成閣, 許秀峰, 杜波, 唐茂芹, 沈鑑清, 李鳴, 張曉斌, 張燕, 舒良. 金玉康膠囊治療輕中度抑郁症的多中心隨机双盲對照臨床試驗. 中國臨床藥理學雜志. 2007;4:251-4.
42. 杜春燕. 芪參夏康膠囊与氟西汀治療抑郁症療效對照研究. 中國藥物与臨床. 2008;7:560-1.
43. 宋光明, 楊娟. 丹梔逍遙散加味治療卒中后抑郁的療效觀察. 天津中医藥. 2008;4:296-8.
44. 王洋, 劉松山. 丹梔逍遙散聯用氟西汀治療抑郁症臨床觀察. 社區医學雜志. 2007;11:57-8.
45. 王志紅. 失眠症, 焦慮; 抑郁; 血液流變學; 安神飲; 益聰漿. 安神飲合益聰漿對失眠患者睡眠質量及焦慮抑郁狀態的影響. 時珍國医國藥. 2007;18(3):663-4.

46. 付劍亮, 趙玉武, 孫曉江. 烏灵膠囊聯合黛力新治療腦卒中后抑郁療效和安全性的隨机對照研究. 中西医結合學報. 2008;3:258-61.
47. 裴清華, 唐啓盛, 程遠. 益腎調气法治療腦卒中后抑郁(血瘀型)臨床研究. 吉林中医藥. 2008;7:487-8.
48. 曲淼, 唐啓盛, 裴清華, 侯秀娟. 益腎疏肝法治療抑郁症腎虛肝郁型的隨机對照臨床研究. 中華中医藥學刊. 2007;11:2343-46.
49. 祝連生, 譚倩, 武鋒. 棗仁安神膠囊輔助治療腦卒中后抑郁症. 浙江中西医結合雜志. 2007;8:463-4.
50. 劉召英, 王英群. 中西医結合治療抑郁症的對照研究. 中國健康心理學雜志. 2007;7:602-3.
51. 徐素偉, 關恒永, 王克强, 李炜青. 中藥解郁丸与万拉法新治療首發抑郁症療效的對照研究. 中國實用医藥. 2007;24:28-9.
52. 金濤, 張吉營, 黃玥芳, 龍惠珍, 裴君. 解郁湯与氟西汀治療抑郁症的對比臨床研究. 江西医藥. 2007;8:682-5.
53. 林环, 叶璽, 郭子平, 廖映玲. 帕羅西汀逍遙散冲劑治療産后抑郁症療效觀察. 實用全科医學. 2008;5:476-7.
54. 손동혁, 형례창, 김락형, 정승일, 서의석, 장인수. 마황 복용이 정상인의 심박변이도에 미치는 영향에 대한 무작위배정 이중맹검 임상연구. 대한한의학회지. 2007;28(1):105-16.
55. 형례창, 양창섭, 이티호, 김락형, 곽민정, 서의석, 장인수. 마황 단기복용이 사상체질인의 불안에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2007;28(1):106-14.
56. 여진주, 형례창, 양창섭, 정승일, 서의석, 장인수. 마황복용이 성인의 체중감소에 미치는 영향에 대한 이중맹검 임상연구. 대한한의학회지. 2007;28(1):63-71.
57. 김락형, 장인수, 김정연, 송정모. 발아현미와 수종한약재 추출액의 스트레스 및 불안상태 개선 효과에 대한 임상연구. 동의생리병리학회지. 2003;17(6):1533-7.
58. 서정철, 이경림, 변죽석, 김명수, 하일도, 허정걸, 임강현, 한상원. 한국인과 중국인에서 고려삼과 화기삼의 체표온도에 대한 이중맹검 무작위배정 임상시험. 대한본초학회지. 2003;18(2):71-86.
59. 나병조, 정재한, 최창민, 홍진우, 김태훈, 이준우, 이차로, 반건호, 정우상, 문상관, 배형섭. 중풍후우울증에 대한 반하후박탕의 유효성 및 적응증 평가. 대한한방내과학회지. 2005;26(3):563-74.
60. 양창섭, 형례창, 정현숙, 김락형, 곽민정, 서의석, 장인수. 마황복용이 성인여성의 상태특성 불안에 미치는 영향 무작위배정 이중맹검 임상연구. 대한한방내과학회지. 2007;28(2):343-53.
61. 김수민, 신선미, 김의일, 이정은, 유동열. 갱년기(更年期) 증후군(症候群)에 미치는 대조환(大造丸)의 효과에 대한 임상 연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(4):225-44.
62. Park YJ, Kim HS, Kang HC, Kim JW. A survey of Hwa-Byung in middle-age Korean women. J Transcult Nurs. 2001;12(2):115-222.
63. 이경구, 배순희, 신현규. 한국과 중국, 대만, 일본의 전통약 임상시험 현황에 대한 연구. 한국한의학연구원논문집. 2006;12(1):14-22.