동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 20. No. 4, 2009

범불안장애의 중의학 약물 임상시험 최신 동향

노동진, 이상룡, 정인철
대전대학교 한의과대학 신경정신과학교실

The Recent Trends of Clinical Research on General Anxiety Disorder in Chinese Herbal Medicine

Dong-Jin No, Sang-Ryong Lee, In-Chul Jung
Dept. of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

Abstract

Objectives :
To address suitable method for designing clinical trial intervening Traditional Korean Herbal Medicine on General anxiety disorder through the recent clinical reserch in Chinese Herbal Medicine.

Methods :
Randomized, controlled trials(RCTs) of treatment of general anxiety disorder intervening herbal medicine were searched through CNKI databases. We examined several item of studies and evaluated using Jadad scale. We searched articles in CNKI with the key word "General anxiety disorder or 廣範性焦慮症", among them we selected the clinical trial studies related with herbal medicine except for case reports, studies of acupuncture therapy or west medicines.

Results :
11 RCT studies of herbal medicine met inclusion criteria. The Studies used CCMD-3, HAMA as inclusion tool and mainly HAMA as a evaluation tool. Studies were progressed for 2-8 weeks, mostly used various positive control. Experiment medicine were mainly 理氣劑, 安神劑. In most studies, experiment group made similar or higher efficacy in comparison with control group. Mean Jadad score of studies was 1.36±0.67, and only one study was double-blinded among 11 studies.

투고일 : 11/11 수정일 : 11/27 채택일 : 12/1
교신저자 : 정인철, 대전시 동구 용운동 96-3 대전대학교 한의과대학
Tel : 042-470-9129, E-mail : npjeong@dju.kr

Conclusions :
RCT studies on general anxiety disorder of chinese herbal medicine tend to focus on investigating effect of herbal medicine through setting positive control group with CCMD-3 and HAMA. But, most studies had low quality of trial, for lack of pattern identification, evaluation and inclusion tool of chinese medicine. Clinical trials of general anxiety disorder should provide good quality by randomization, double-blinding, and multi-site trial.

Key Words :
General anxiety disorder, Randomized controlled trial, Herbal medicine, Jadad scale

Ⅰ. 서 론

범불안장애(General anxiety disorder)란 일상적인 생활에 대해 지나친 불안이나 걱정을 하는 것이다. 개인은 걱정을 조절하기 어렵고 근거를 찾기 어려운 부동성 불안을 호소하며 안절부절 못함, 쉽게 피로해짐, 집중곤란, 쉽게 화를 내는, 과민한 기분상태, 근육 긴장, 수면 장해 등의 자율신경 과민 증상을 수반하기도 한다. 일반적으로 범불안장애의 1년 유병률은 대략 3%, 평생 유병률은 5%로 보고되었으며, 여성이 전체 환자 중 55%~60%로 남성보다 많은 것으로 알려졌다[1].

한의학적으로 범불안장애는 驚悸, 怔忡의 범주로 볼 수 있는데,『醫學正傳』에서는 "怔忡은 가슴이 심하게 뛰고 동요하여 안정하지 못하는 것으로 증상 발생이 일정한 때가 없이 일어나는 것이요, 驚悸는 막연히 가슴이 뛰고 昏厥하고자 하는 상태이며 증상 발생이 일정한 때가 있다"라고 하였다. 驚悸, 怔忡은 心膽虛怯, 心血虧損, 心氣不足, 肝腎陰虛, 痰飮內停, 血脈瘀阻의 원인에 의해 발생하며, 益氣養血, 滋陰溫陽, 化痰滌飮, 活血化瘀 및 養心安神 등의 治法을 활용한다[2].『東醫寶鑑』[3]에서는 驚悸, 怔忡에 朱砂安神丸, 加味溫膽湯, 養心湯, 養血安神湯, 加味四七湯, 四物安神湯 등의 처방을 제시하고 있다. 한편, 현재 중의학에는 범불안장애를 廣範性焦慮症[4]이라고 표기하고 있다.

범불안장애에 관한 국내의 최근 임상연구로 Venlafaxine의 범불안장애 환자에 대한 효과연구[5]와 증례연구[6], 범불안장애 환자를 대상으로 한 venlafaxine과 paroxetine의 효능 비교연구[7] 등이 있었다.

국내 한의학계에서는 경계정충에 대한 종설연구[8,9], 증례보고[10,11]와 범불안장애에 대한 임상적 고찰에 대한 연구[12,13]가 이루어졌으나 전반적으로 범불안장애와 관련된 연구가 부족한 실정이다.

이에 저자는 향후 범불안장애에 대한 한약 임상연구의 방법론을 개발하고 임상시험에 활용하고자 범불안장애에 대한 중의학 임상시험의 최신 동향을 검토한 결과 약간의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 방 법

1. 문헌 검색, 자료 출처, 검색 기준

中國知識資源總庫(China National Knowledge Infrastructure;CNKI, www.cnki.net)에서 "廣範性焦慮症"과 "General anxiety disorder" 주제어로 2005부터 2009년까지 발표된 논문들을 검색하였다.

Table Ⅰ. Selection Process

Search web-site	Search Word	Published Year
CNKI	"廣範性焦慮症" "General anxiety disorder"	2005 ~2008

2. 선정, 제외 기준

검색된 논문 중 한약 제제를 이용한 임상연구를 선정하였고, 임상연구가 아니거나 한약 제제와 연관이 없는 임상연구(침구치료, 양약제제, 종설, 증례연구 등)는 제외시켰다.

3. 자료발췌 및 질 평가

연구자 회의를 통하여 임상시험의 종류, 단계, 군의 종류, 사용약물, 대조군의 종류, 맹검여부, 약물의 제형, 투여기간, 평가도구, 선정기준, 제외기준, 피험자 수, 변증분류, 유효성평가, 이상반응 보고의 항목으로 자료를 추출하였고 선정된 논문들은 Jadad scale을 사용하여 질 평가를 실시하였다.

Jadad 척도는 무작위 배정, 이중맹검, 탈락과 포기의 세 항목으로 구성된 무작위 대조군 임상시험 연구의 질을 평가하는 도구로 만점은 5점이다. 세 항목은 Randomization, Double-blinding, Dropout and Withdrawal로 구성된다. Randomization 척도는 무작위 배정에 대한 서술이 잘되어 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. 총점이 3점 이상일 경우 내적 타당도가 높은 논문으로 평가하며, 3점 미만일 경우 내적 타당도가 낮은 논문으로 평가한다.

4. 통계 분석

자료입력과 분석은 Excel 2007 소프트웨어를 사용하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 문헌검색과 선정

"廣範性焦慮症"과 "General anxiety disorder"를 주제어로 하여 CNKI에서 총 207편의 논문이 검색되었고 이 가운데 제목과 초록을 검토하여 15편을 추출하였다. 이후 원문을 검토하여 최종 11편의 논문[4,14-23]을 최종 선정하였다.

2. 기술적 통계

1) 임상시험의 분류와 단계

전체 11편의 임상시험 모두 단일 기관에서 진행되었고, 10편의 3상 시험과 1편의 2상 시험이 있었다.

2) 군의 종류와 대조군 설정 형태

모두 무작위배정 대조군설정 연구형태였는데, 11편의 임상시험에서 10편은 2군 연구, 1편은 3군 연구였다. 또한 10편은 양성대조군, 1편은 무처치 대조군을 설정하였다.

3) 선정 기준

선정기준으로는 中國精神疾病分類方案與診斷標準(Chinese Classification of Mental Disorders;CCMD-3), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale(HAMD) 등이 사용되었으며 그 중 CCMD-3은 11편 모두에서, HAMA는 10편에서 다용되었다. 이밖에 연령, 병정기간, 불안장애의 임상증상 수반 여부, 신체질환의 배제, 약물 및 알코올 의존 기왕력, 여성의 임신, 수유기 여부 등이 선정기준에 포함되었다.

4) 제외 기준

제외기준은 신체질환, 뇌기질성 질환, 기타 정신질환, 알코올 및 약물에 대한 의존이나 과민, 항불안제나 정신약물 복용자, 자살경향, 임신, 수유, 언어장애 등이 포함되었다.

Table Ⅱ. Selection and Exclusion Standards of Studies

	Selection Standards	Exclusion Standards
1	18 ~55 세, CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥14, 其中焦慮心境項評分≥2, 抑鬱心境項評分應 43, 中華人民共和國中醫藥行業標準中醫病證診斷療效標準 중 抑鬱病診斷標準, 以抑鬱善憂, 情緖不寧或易怒善哭爲 主症	心 `肝 `腎 기능의 嚴重한 손상, 軀體疾病, buspirone hydrochloride 過敏 및 過敏體質, 孕期或哺乳 期婦女, HAMD ≥17, 清洗期後, HAMA < 14 或 減分率≥25%
2	18 ~55 세, CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥14	嚴重한 腦의 器質性 疾病, 軀體疾病, 藥物依存이나 藥物過敏 과거력이 있는 자
3	18 ~65 세, CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥14	嚴重한 軀體와 神經系統 疾病(甲狀腺機能亢進, 冠心病, 高血壓病, 腦血管意外等), 알코올과 藥物 依存者, 抗不安劑나 精神藥物 복용자, 孕婦나 哺乳期 婦女
4	18 ~65 세, CCMD – 3 – R 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥15, 病程> 4주, HAMD < 7, 2주내 抗不安劑 또는 精神藥物 未使用者	重性精神病, 腦의 器質性 疾病, 알코올 또는 藥物 依存者, 嚴重한 肝, 腎, 心臟 등 軀體疾病者, 哺乳期 婦女 또는 孕婦
5	CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥14	軀體疾病, 精神分裂症, 憂鬱症
6	第4 次 腦血管會議修訂 의 腦梗塞治療標準, 腦梗塞 病巢의 CT 證據(72小時出現影象), 腦梗塞 發病 2주 후, 意識清, 無語言障礙, CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準	一過性 腦虛血 發作, 腦卒中 旣往歷이 없는 者
7	18 ~65 세, 病程> 4주, CCMD – 3, HAMA ≥14, HAMD 相應評分標準	
8	CCMD – 3, HAMA ≥14, 엄중한 軀體疾病이 없는 자	
9	CCMD – 3 – R 또는 ICD – 10 중 廣泛性焦慮的診斷標準, 中華人民共和國中醫行業標準中醫病證診斷療效標準 의 鬱證 診斷標準 또는 肝失疏洩,心腎不交證의 辨證標準, HAMA ≥14, 心, 肝, 腎 또는 內分泌, 免役系統 질병이 없는 자, 2주내 抗不安藥 혹 精神藥物 미사용자, 過免役制劑 치료를 받지 않은 자, 妊娠期, 哺乳期가 아닌 여성	恐怖障碍, 重症憂鬱, 알코올依存, 精神分裂症, 甲狀腺機能亢進, 高血壓 등 軀體疾病의 續發性 不安
10	CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥14	心, 肝, 腎 등 軀體의 嚴重한 疾病 또는 藥物過敏, 癲癇, 綠內障, 前立腺 肥大者
11	18 ~65 세, CCMD – 3 의 廣泛性焦慮症的診斷標準, HAMA ≥14	(1) 生命體徵不穩定者 (2) 嚴重失語, 失認無法溝通者 (3) 存在某些分裂性症狀者 (4) 屬其它精神疾病伴發的焦慮者 (5) 有嚴重自殺傾向者 (6) 有證據表明焦慮症與某一軀體疾病有病因關系者 (7) 屬于焦慮症反復發作的患者 (8) 酒依賴者

5) 투여 기간

약물 투여기간은 논문에 따라 2주부터 8주까지 투여하였으며, 4주와 6주 투여한 논문이 각각 4편씩 이었고, 8주는 2편, 2주는 1편이었다.

Table Ⅲ. Duration of Drug

Term(Weeks)	Number of Study
2	1
4	4
6	4
8	2

6) 평가 변수

주로 평가변수로는 설문형식의 평가도구(questionaire)로 HAMA, Self-Rating Anxiety Scale(SAS), 증상호소 여부 등이 사용되었고, 대리변수(surrogate outcome measure)로 T 세포아군, 5-HT, NE 등이 사용되었다. 그 중 HAMA는 11편의 논문 모두에서 평가변수로 사용하였다.

7) 사용 약물 및 대조군의 종류

사용 약물은 11편의 논문 모두 복합 처방이었으며, 그 중 逍遙丸, 解鬱丸 등의 理氣劑와 白合安神陰, 酸棗仁湯 등의 安神劑가 주를 이루었다.

양성대조군으로 사용된 약물은 Buspirone hydrochloride, Alprazolam, Lorazepam, Paroxetine, Doxepin, Amitriptyline 등이었다.

Table Ⅳ. Experiment medicine and Positive Control Group

Experiment medicine	Positive Control Group
九味慮平顆粒	buspirone hydrochloride
加味酸棗仁合劑	alprazolam
百合安神飮	lorazepam
保神湯	paroxetine
酸棗仁湯	doxepin
逍遙丸	–
滋腎養血丸	amitriptyline
甚蒙口腹液	lorazepam
慮煩湯劑	buspirone 고농도, buspirone저농도+慮煩湯劑
解鬱丸	alprazolam
黃蓮阿膠湯加味	lorazepam

8) 유효성

유효성 평가는 주로 유효율을 군간 비교하는 방법을 사용하였는데, 11편 중 유효율을 HAMA 점수의 감소률 25% 이상으로 정의한 연구가 4편, 30% 이상이 5편, 50% 이상이 2편이었다. 2편의 연구에서 HAMA 감소률을 {1 - (치료후 점수/치료전 점수)}×100으로 정의했음을 명시하였다.

양성 대조군을 설정한 10편의 논문들 가운데, 시험군과 대조군의 유효율의 차이가 5% 내의 유사한 결과를 낸 논문은 5편이었다. 시험군이 대조군의 유효율과 비교하여 +5%를 초과한 유효율을 보인 논문은 3편이었고, -5% 미만은 2편이었다. 그 중 3군 시험을 설정한 慮煩湯劑 연구는 시험군의 유효율이 36%, buspirone 단독 투여 대조군에서 54%였으나 복합 투여 대조군에서는 82%의 유효율을 보였다. 무처치 대조군을 설정한 1편의 논문에서는 시험군의 유효율이 60%로 대조군의 23.3%와 차이가 있었다.

9) 약물 제형

약물의 제형은 탕제, 환제, 농축액, 과립제 등이 있었으며 그 중 탕제 8편, 환제 3편, 농축액 2편, 과립제 1편 순이었다. 특히 과립제를 사용한 연구에서는 시험군과 대조군에 시험약과 대조약을 각각의 형태로 만든 위약과 함께 투여하였다.

10) 피험자 수

피험자 수는 60명에서 195명까지 분포하였으며 50명-100명이 7편, 101명-150명이 3편, 151명-200명이 1편 있었다.

11) 이상 반응 보고

이상 반응을 보고한 논문은 전체 11편 중 7편이 있었으며 도구로는 treatment emergent symptom scale(TESS)을 주로 이용하였다. 시험군에서는 오심, 변비, 구건과 경미한 소화기 장애 등을 호소하였으며, 대조군에서는 현훈, 기면, 구건, 오심, 핍력 등 다양한 이상반응이 나타났다.

12) 변증분류 등의 한의학적 특징

전체 논문 가운데 九味慮平顆粒, 酸棗仁湯 시험 2편에서 한의학적 변증 분류를 기술하였으며 類型은 心脾兩虛, 肝失疏泄, 心虛膽怯 등이었다. 2편 모두 중의관리국에서 제정한 '中醫病症診斷效果標準'을 변증 도구로 사용하였다. 이 중 酸棗仁湯은 변증에 따라 약물을 가감하여 시험을 진행하였다.

13) 맹검여부

맹검을 시행한 논문은 九味慮平顆立을 시험군으로 설정한 논문 1편이었으며, 나머지 10편은 맹검을 시행하지 않았다. 九味慮平顆立을 buspirone hydrochloride과 대조하면서, 시험군과 대조군에 시험약과 대조약을 각각의 형태로 만든 위약과 함께 투여하였다.

3. 질 평가

1) Jadad 척도 총 점수

임상시험 11편의 논문들의 Jadad 총점은 평균 1.36±0.67점이었으며 3점 이상인 논문은 단 1편뿐 이었다. 각 점수마다 나누어보면 1점은 8편으로 가장 많았고, 2점은 2편, 3점은 1편 순 이었다.

2) Jadad 척도 하위 점수

(1) 무작위 배정

모든 논문에서 무작위배정을 실시하였으나 구체적이고 적합한 무작위 배정 과정을 언급한 논문은 없었다. 무작위 배정 11편은 모두 1점을 받았다.

(2) 이중맹검

전체 논문 가운데 1편 만이 이중맹검을 시행하였으며 맹검은 위약 동시 투여를 통하여 시행하였다. 평균 점수는 0.09±0.30점을 받았다.

(3) 탈락/포기

3편에서 탈락자와 중도포기에 대한 기술이 있었으며 평균 0.27±0.47점을 받았다.

Ⅳ. 고 찰

범불안장애는 불안장애 중 하나이며 과도한 불안과 걱정을 적어도 6개월 이상 호소하는 장애로 불안의 대상이 다양하고 광범위한 것이 특징이다. 때로는 다양한 신체증상을 동반하기도 하며 1년 유병률은 대략 3%, 평생 유병률은 5% 정도로 비교적 빈발하는 질환이다. 불안의 생물학적 원인으로는 유전적인 요인과 norepinephrine, GABA, serotonine 같은 신경전달물질이 관계되어 있다고 알려져 있으며 해부학적으로 전두엽과 변연계 및 기저신경절, 후두엽 등과 연관이 있다. 정신사회적 원인 중 정신 분석이론은 불안을 해결되지 않는 무의식적 갈등이 표현된 증상 또는 무의식적 내용이 의식화하려는 징조로 보았으며, 인지행동이론은 환경의 부정적인 요인에 대한 선택적 주의, 정보처리 과정의 왜곡, 자신의 대응능력에 대한 부정적 시각으로 인해 위험을 부정확하고 부적절하게 인지하기 때문에 불안이 생긴다고 본다[24].

범불안장애의 증후는 한의학에서 驚悸, 怔忡과 가장 유사한데, 驚悸는 정신적 자극이나 육체적 과로에 의해 유발되는 불안, 심계

항진 등의 증상으로 간헐적으로 발생하고 증상이 생기지 않을 때는 정상인과 같으며 병정이 비교적 가벼운데 비해, 怔忡은 하루 종일 증상이 지속되고 과로하면 증상이 더욱 심해지며 病情이 비교적 중하다[2].

驚悸, 怔忡에 대한 한의학계의 연구를 살펴보면, 김 등[8]은 驚悸, 怔忡에 대한 한의학 문헌의 내용을 간단히 서술하고 驚悸, 怔忡의 치료 처방으로서의 歸脾溫膽湯의 효능을 제시하였으며, 남 등[9]은 역대 한의학 문헌에 제시된 驚悸, 怔忡의 病因病機와 鍼灸治療를 종합하여 정리하였다. 박[10]은 부정맥을 동반한 驚悸, 怔忡 임상증례를 통해 부정맥 유무와 기질적 질환과의 연관성을 지적하였고, 정 등[11]은 증례보고를 통해 驚悸, 怔忡에 膻中穴 자락부항술이 효과적인 치료법임을 제시하였다.

범불안장애에 관한 국내의 최신임상연구로 최 등[5]은 공황장애와 범불안장애가 병발한 환자 1예에 대해 Venlafaxine를 투여하여 호전된 증례를 보고하였고, 박 등[6]은 전향적, 다기관, 개방 연구의 형태로 범불안장애 환자 53명 단일군을 대상으로 24주간 서방형 venlafaxine의 효과를 평가하는 연구에서 해밀턴불안척도, 해밀턴우울척도, Beck불안척도, 세계보건기구 삶의 질 간편형 척도 등으로 이용하여 평가한 결과 Venlafaxine의 투여가 효과적이며 삶의 질을 향상시켰다고 보고하였으며, 김 등[7]은 60명의 범불안장애 환자를 대상으로 무작위배정, 이중맹검 연구형태로 8주간 venlafaxine과 paroxetine의 효능을 비교하여 두 약물 모두 투여 전에 비해 투여 후에 불안이 호전되었으나 군 간의 차이는 없다는 연구결과를 발표하였다. 임상연구는 아니지만 정 등[25]은 최근 유럽에서 범불안장애 치료제로 승인을 얻은 pregabalin을 소개하며 급성기 범불안장애 환자를 대상으로 시행된 단기 연구 결과 pregabalin이 lorazepam, alprazolam, venlafaxine 및 위약과 비교하여 우수한 치료 효과가 있음을 보고하였다.

그러나 국내의 한의학계에서는 범불안장애의 연구가 미미한 실정으로 저자는 범불안장애에 대한 한약 임상연구의 방법론을 개발하고 실제 임상시험에 활용하고자 범불안장애에 대한 중의학 임상연구의 최신 동향을 검토하였다.

연구팀은 연구 기획 단계에서 문헌검색의 범위, 자료출처, 탐색 방법, 검색전략 및 기준에 대해 합의하였다. 이후 검색된 문헌에서 임상시험의 종류, 단계, 군의 종류, 사용약물, 대조군의 종류, 맹검방법, 약물의 제형, 투여기간, 평가도구, 선정기준, 제외기준, 피험자 수, 유효성, 이상반응 보고의 항목으로 자료를 추출하였고 회의를 통해 자료에 대한 최종 평가를 실시하였다. 또한 자료 정리 및 기술방법에 대해 논의를 진행하였다.

중의학에서는 범불안장애를 廣範性焦慮症으로 표기[4]하기 때문에 CNKI에서 "廣範性焦慮症"과 "General anxiety disorder"를 주제어로 하여 총 207편의 논문을 검색하였고 제목과 내용을 검토하여 선정, 제외기준에 의해 최종 11편의 논문을 최종 선정하였다.

전체 11편의 임상시험 모두 단일 기관에서 진행되었고 무작위배정 대조군설정 연구형태였다. 연구의 과학성 확보를 위한 다기관 임상시험이 아쉬운 점이라고 할 수 있다. 군 설정에 있어서 10편은 2군, 1편은 3군 연구였고, 10편은 양성대조군, 1편은 무처치대조군 설정 연구였으며, 단계상 10편은 3상, 1편은 2상 시험이었다. 피험자 수는 50-100명이 7편, 101명-150명이 3편, 151명-200명이

1편이었다.

선정 도구로는 주로 CCMD-3과 HAMA가 이용하였는데, CCMD-3은 중국의 독자적인 선정기준이기 때문에, HAMA는 범불안장애 임상시험에서 가장 많이 사용되는 선정기준이기 때문에 주로 사용된 것으로 판단된다. HAMA는 1959년 해밀턴이 고안한 14개의 항목으로 구성된 평가 도구이며 불안의 심리적, 신체적 요소를 평가하는 세계적으로 널리 쓰이는 척도로 주로 14점 이상을 선정기준으로 삼았는데, 참고할 만하다. 이밖에 연령, 병정기간, 불안장애의 임상증상 수반여부, 신체질환의 배제, 약물 및 알코올 의존기왕력, 여성의 임신, 수유기 여부 등이 선정기준에 포함되었다. 제외기준은 신체질환, 뇌기질성 질환, 기타 정신질환, 알코올 및 약물에 대한 의존이나 과민, 항불안제나 정신약물 복용자, 자살경향, 임신, 수유, 언어장애 등을 정하였으며 2편의 논문에서 우울증과의 감별을 위해 HAMD를 제외도구로 이용하였다.

약물 투여기간은 논문에 따라 2주부터 8주까지 투여하였으며, 4주와 6주 투여한 논문이 각각 4편씩으로 가장 많았다.

평가변수로는 모든 논문에서 HAMA 점수를 사용하였고 이외 Self-Rating Anxiety Scale (SAS), 증상호소 여부 등이, 대리변수로 T세포아군, 5-HT, NE 등이 사용되었다. 모든 연구에서 HAMA는 선정기준으로도, 평가도구로도 사용된 것을 알 수 있다.

사용 약물은 모두 복합처방으로 逍遙丸, 解鬱丸, 白合安神陰, 酸棗仁湯 등이 주로 사용되어 중의학에서 理氣, 安神을 범불안장애의 주된 치법으로 보고 있다는 점을 알 수 있었다. 향후 범불안장애에 대한 한약의 효과를 좀 더 구체적으로 확인하기 위해 單味劑에 대한 임상연구가 진행될 필요가 있다고 할 수 있다. 양성대조군으로 사용된 약물은 buspirone hydrochloride, alprazolam, lorazepam, paroxetine, doxepin, amitriptyline 등이 다양하게 사용되었다.

유효성 평가는 주로 유효율을 군간 비교하는 방법을 사용하였는데, 11편 중 유효율을 HAMA 점수의 감소율 25% 이상으로 정의한 연구가 4편, 30% 이상이 5편, 50% 이상이 2편이었다. 양성 대조군을 설정한 10편의 논문들 가운데, 시험군과 대조군의 유효율의 차이가 5% 내의 유사한 결과를 낸 논문은 5편이었고 시험군이 대조군에 비해 유효율이 +5%를 초과한 시험이 3편이었으며 -5% 미만은 2편이었다. 그 중 3군 시험을 설정한 慮煩湯劑 연구는 시험군의 유효율이 36%, buspirone 단독 투여 대조군은 54%, 복합투여 대조군은 82%의 유효율을 보였다. 한편, 무처치 대조군을 설정한 연구에서는 시험군의 유효율이 60%로 대조군의 23.3%에 비해 높았다고 보고하였다. 양성대조군을 설정한 시험에서 대부분의 논문이 대조군과 비교하여 유사하거나 더 높은 유효율을 보였다. 더 낮은 결과를 보인 연구에서도 시험군과 대조군의 차이가 10%를 넘지 않거나, 시험군, 양성대조군의 복합처방에서 월등한 효과를 보였다는 보고하여 한약제제의 우수성을 강조하였다. 대상연구들이 주로 유효율의 절대값을 단순 비교하는 방법을 통계분석법으로 사용하였는데, 향후 임상시험에서는 시험결과의 과학적 평가를 위해 유효율 비교뿐만 아니라 HAMA의 점수변화의 군간 비교 등의 다양한 통계분석을 채택할 필요가 있다.

약물제형은 탕액, 환제, 농축액, 과립제가 이용되었는데, 이 중 과립제를 이용한 연구(九味慮平顆立)는 시험약, 대조약과 같은 성상

의 위약을 만들어 시험약과 대조약의 위약, 대조약과 시험약의 위약을 함께 투여하는 방식으로 맹검을 시행하였으나 나머지 연구에서는 약물의 성상이 달라 쉽게 감별되기 때문에 맹검이 이루어지지 못했다. 맹검이 이루어지지 않으면 임상시험의 신뢰도가 낮아지므로 향후 한의학 임상시험에서는 약물제형과 맹검 유지를 위한 심도 있는 방법론 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

이상반응을 보고한 논문은 7편으로 이들은 모두 TESS를 도구로 이용하였다. 시험군에서는 오심, 변비, 구건과 경미한 소화기 장애 등을, 대조군에서는 현훈, 기면, 구건, 오심, 핍력 등 다양한 이상반응이 나타났다.

전체 논문 중 한의학적 변증을 기술한 논문은 九味慮平顆粒, 酸棗仁湯 2편이었으며 中醫病症診斷效果標準을 이용하여 변증을 시도하였는데, 類型은 心脾兩虛, 肝失疏泄, 心虛膽怯 등이었다. 그 중 酸棗仁湯 시험은 변증유형에 따른 약물을 가감하여 시험을 진행하였다. 변증 등 한의학 임상시험의 특징을 결정하는 요소들을 임상시험에 어떻게 결합할 것인지는 향후 지속적으로 연구해야 할 부분이라고 하겠다.

논문들의 질적인 평가는 Jadad scale을 이용하였다. Jadad scale은 무작위 배정, 이중맹검, 탈락과 포기의 세 항을 평가하여 점수를 부여하는데, 총점은 5점에서 3점 이상의 논문은 비교적 질이 높은 연구로 평가된다. 검색한 논문들의 Jadad 총점은 평균 1.36±0.67점으로 비교적 낮은 점수였으며 하위 항목 중 무작위 배정을 실시한 연구는 11편 전부였으나 과정을 자세한 기술한 연구는 없었으며, 또 이중맹검을 실시한 연구는 단 1편뿐이었고, 탈락과 중도 포기를 기술한 논문도 3편뿐이어서 한의학 임상시험의 과학성에 대한 제고가 필요할 것이다.

이상의 결과를 살펴보면 현재 시행되고 있는 중의학 임상시험은 주로 3상 시험으로 理氣劑, 安神劑의 효과를 평가하기 위해 양약 표준 치료법과의 비교를 시행하고 다양한 약물제형을 활용하고 있는 등 몇 가지 중요한 특징이 있으나 맹검유지 등 임상시험의 과학성에 있어 다소 부족한 면들이 있고 여전히 한의학 임상시험으로서의 특징, 예를 들어 한의학적 선정기준, 한의학적 평가지표 등이 불분명한 한계를 보이고 있다.

향후 최근 중의학 임상시험의 장점과 단점을 객관적으로 평가하여 본 연구팀이 준비 중에 있는 범불안장애에 대한 한의학 임상시험에 반영하여 보다 질 높은 시험이 되도록 하고자 한다.

V. 결 론

범불안장애에 대한 중의학의 최근 한약제제 임상시험을 검토해 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 중의학의 범불안장애 한약제재 임상시험의 최신 경향은 CCMD-3, HAMA 등을 도구로 하여 양성 대조군 설정을 통한 3상 임상 시험을 시행하는 경향을 보였다.

2. 시험 약물은 주로 理氣劑, 安神劑였고 약물제형으로는 탕액, 환제, 농축액, 과립제 등이 사용되었다.

3. 시험에 한의학적 변증을 접목하려는 시도가 2편의 연구에서 있었으나 전반적으로

한의학 임상시험으로서의 특징이라고 할 수 있는 변증, 선정도구 및 평가지표가 부족하였고, 시험의 질 평가에서도 맹검 유지 등 연구의 질은 비교적 낮은 수준이었다.

4. 향후 한의학 임상시험은 제형의 연구와 무작위 배정, 이중맹검, 다기관 임상시험을 통한 과학성이 높은 연구를 지향해야 한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호: B082005)

참고문헌

1. 미국정신의학회. 정신장애의 진단 및 통계 편람. 서울:하나의학사. 1995:564-9.
2. 전국한의과대학 신경정신과 교과서편찬위원회. 한의신경정신과학. 경기도:집문당. 2007:227-40.
3. 허준. 동의보감. 서울:남산당. 1994:96-8.
4. 黃淑貞, 蘆苓, 翟屹民, 司遠萍, 馮秀傑, 耿小英. 九味慮平顆粒治療廣泛性焦慮症的臨床療效觀察. 中國醫院用藥評價與分析. 2005;5(2):13-5.
5. 최홍, 윤세창. Venlafaxine 투여로 회복을 보인 공황장애와 범불안장애가 병발한 환자의 치료 1예. 대한불안의학회지. 2006;2(1):56-60.
6. 박주언, 채정호, 김율리, 류성곤, 김찬형, 오강섭, 유범희, 이승환. 범불안장애에서 서방형 Venlafaxine의 6개월간 치료 효과: 전향적, 다기관, 개방 연구. 대한정신약물학회지. 2006;17(1):50-9.
7. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Bahk WM, Jun TY, Rhee WI, Chae JH. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2006;60(3):347-51.
8. 김형철, 정대규. 경계정충에 대한 고찰. 동서의학. 1992;17(3):1-17.
9. 남상수, 김용석, 박동석. 경계정충의 병인병리 및 침구치료에 대한 문헌적 고찰. 대한침구학회. 1995;11(2):151-69.
10. 박성일. 부정맥을 동반한 경계정충에 관한 임상적 고찰. 1985;10(2):54-66.
11. 정연탁 임윤경. 단중(CV17)혈에 자락부항법을 시술한 경계정충 환자 27예에 대한 증례보고. 대전대학교한의학연구소논문집. 2007;16(2):199-210.
12. 박귀영, 이상룡. 범불안장애의 임상적 고찰. 대전대학교한의학연구소논문집. 1995;3(2):287-305.
13. 정인철, 이상룡. 불안장애환자 19례에 대한 임상적 고찰. 동의신경정신과학회지. 1998;9(2):161-9.
14. 王年生, 李榮琴, 孫守景, 高劍峰. 加味酸棗仁合劑治療广泛性焦慮症對照研究. 中國藥師. 2006;9(7):608-10.
15. 張黎輝, 餘小平, 張水冰, 韋繼政, 陳世洪, 李玉銀 등. 百合安神飮治療廣泛性焦慮症療效觀察. 山西中醫. 2008;24(9):14-7.
16. 臧紅, 張華, 王蕾. 保神湯治療廣泛性焦慮症的臨床對照研究. 遼寧中醫雜誌. 2007;34(7):951-2.

17. 鄒錦山. 酸棗仁湯治療廣泛性焦慮症對照研究. 中國民康醫學. 2006;18(8):616-36.
18. 謝華, 丁國美. 逍遙丸佐治腦梗塞後伴廣泛性焦慮症30例. 浙江中醫雜誌. 2006;41(2):79.
19. 朱磊. 滋腎養血丸治療廣泛性焦慮障礙臨床研究. 河南中醫學院學報. 2008;23(136):30-1.
20. 劉茹. 眩夢口服液治療廣泛性焦慮症的療效觀察. 中草藥. 2006;37(10):1550-1.
21. 顔紅, 汪瑜菡, 田菲. 慮煩湯劑治療廣泛性焦慮障礙療效觀察. 遼寧中醫雜誌. 2007;34(1):43-5.
22. 徐建國, 于/於得霞, 趙俊平. 解鬱丸, 阿普唑侖治療廣泛性焦慮症臨床對照研究. 神經疾病與精神衛生. 2005;5(4):297-8.
23. 張遠懷, 包祖曉, 孫偉. 黃連阿膠湯加味治療廣泛性焦慮症30例臨床觀察. 實用中醫內科雜誌. 2008;22(1):61-2.
24. 민성길. 제4판 최신정신의학. 서울:일조각. 2001:321-4.
25. 정영은, 채정호. 범불안장애의 약물치료와 Pregabalin. 대한정신약물학회지. 2008;19(3):136-46.