ORIGINAL ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2020;31(2):63-76
https://doi.org/10.7231/jon.2020.31.2.063

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

우울장애 한약치료에 대한 전향적 관찰연구

김주연, 김 환, 이지윤, 정진형, 양창섭*, 이미영†, 정인철

대전대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 한국한의학연구원 임상의학부*, 한국한의학연구원 한의약융합연구부†

A Prospective Observational Study of Herbal Medicines on Depressive Disorder

Ju Yeon Kim, Hwan Kim, Ji-Yoon Lee, Jin-Hyeong Jung, Changsop Yang*, Mi-Young Lee†, In Chul Jung

Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daejeon University, *Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, †Convergence Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

Received: May 23, 2020
Revised: June 6, 2020
Accepted: June 15, 2020

Correspondence to
In Chul Jung
Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon, Korea.
Tel: +82-42-470-9129
Fax: +82-42-470-9005
E-mail: npjeong@dju.kr

Acknowledgement
This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI15C0006).
This study was supported by the Korean Institute of Oriental Medicine (KSN2013220).

Objectives: The purpose of this study was to verify the clinical effects of herbal medicines on patients with depressive disorder.
Methods: A prospective observational study on patients with depressive disorder was conducted. The patients were treated with herbal medicines for eight weeks. The Korean Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS) was evaluated as the primary outcome and the Korean Beck's Depression Inventory (K-BDI), Instrument on Pattern Identification for Depression, Korean Symptom Checklist-95 (KSCL-95), Insomnia Severity Index (ISI), Korean State-Trait Anxiety Inventory (STAI-K), Korean State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI-K), EuroQol five-dimensional Questionnaire (EQ-5D), Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2), Heart Rate Variability (HRV) were measured as the secondary outcome. Adverse events were assessed for safety.
Results: A total of 35 participants were observed for 12 weeks. The K-HDRS improved significantly in four, eight, and 12 weeks and the K-BDI showed significant differences in four, and eight weeks. There were no significant improvements in other evaluation scales. Gyejibongnyeong-hwan was the most frequently and continuously prescribed, showing significant improvements of K-HDRS after eight weeks of treatment.
Conclusions: In our observational study, herbal medicine was effective for relieving the depression of patients with depressive disorder and Gyejibongnyeong-hwan showed the most significant effectiveness.

Key Words: Depressive disorder, Herbal medicine, Observational study, Gyejibongnyeong-hwan.

Copyright © 2020 by The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. All rights reserved.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

정신의학에서 말하는 우울한 상태란 일상적으로 겪을 수 있는 기분 저하 상태를 뜻하는 것이 아니라 사고의 형태나 흐름, 사고의 내용, 동기, 의욕, 관심, 행동, 수면, 신체활동 등 전반적인 정신기능이 저하된 상태이다. 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders 5th edition, DSM-5)에서는 슬프고 공허하거나 과민한 기분이 있고 개인의 기능 수행에 영향을 주는 신체적, 인지적 변화를 동반하는 경우 우울장애로 정의하고 기간, 경과에 따라 파괴적 기분조절 장애, 주요우울장애, 지속성 우울장애, 월경전불쾌감장애, 약물/물질에 의한 우울장애, 다른 의학적 상태에 의한 우울장애, 달리 명시된 우울장애, 명시되지 않는 우울장애로 구분한다[1,2]. 한의학에서는 우울장애를 주로 우울(憂鬱), 초려(焦慮), 비애(悲哀), 공구(恐懼) 등의 정지내상(情志內傷)으로 인해 기기(氣機)가 울체되어 생긴 울증(鬱證)의 범주로 보고있다[3,4].

우리나라에서 우울증으로 의료기관을 이용한 환자 수는 점차 증가하는 추세로 2015년 601,152명, 2017년 680,169명, 2019년에는 796,364명이었고 우울증으로 인한 진료비 지출은 2016년 2146억원, 2019년 3321억원으로 집계되었다[5]. 또한 우울장애는 많은 사회경제적 비용을 발생시키는데, 우울 증상이 심해질수록 결근, 결석 횟수가 증가하는 등 업무 및 일상생활에서의 생산성 저하를 나타낼 확률이 높아지며[6] 자살기도를 한 경험이 있는 경우의 약 1/3 정도가 주요우울장애를 겪은 적이 있는 것으로 알려져 있다[7].

의과의 우울장애 치료에서는 일차 항우울제로 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRIs), 선택적 노르에피네프린 재흡수 차단제(Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRIs), 노르아드레날린 및 도파민 재흡수 억제제(Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibtor, NDRIs) 등이 권장된다[8]. 그러나 일차 항우울제 중 가장 많이 사용되고 있는 SSRIs의 부작용으로 두통, 소화 불량, 불면, 피로감, 불안, 성기능 장애, 체중 증가 등이 알려져 있고 SNRIs, NDRI, 삼환계 항우울제(Tricyclic Antidepressants, TCA), 모노아민 산화효소 저해제(Monoamine Oxidase Inhibitor, MAOI) 등 기타 항우울제의 경우에도 환자에 따라 부작용이 다양하게 발생하여 복약 순응도를 떨어뜨릴 수 있다[9,10]. 일차 진료 환경에서 우울장애 환자에 대한 항우울제와 위약의 우울 증상 개선 효과를 비교한 체계적 문헌고찰 연구[11]에 따르면 부작용으로 인해 약물 사용을 중단한 경우가 SSRIs 투약군에서 위약 투약군의 2.05배로 나타나기도 하였다.

한의학에서는 황련해독탕(黃連解毒湯), 온담탕가미방(溫膽湯加味方) 등 혼합제제를 이용한 국내 다수의 실험연구에서 동물 모델의 항우울 효과가 입증되었고 모노아민을 활성화하고 우울장애 관련 신경호르몬의 분비를 억제함으로써 항우울 효과를 나타내는 한약재가 가장 빈번하게 사용된 것으로 알려졌다[12]. 우울장애에 대한 한약물 치료 임상 연구에서는 한약재로 시호(柴胡), 울금(鬱金), 석창포(石菖蒲) 등이 다빈도로 사용되었고, 처방으로는 소요산(逍遙散), 시호소간산(柴胡逍肝散), 귀비탕(歸脾湯) 등이 많은 빈도로 사용되었다[13,14].

한의학 임상에서는 한약 처방을 위한 진단의 방법으로 변증시치(辨證施治)의 방법을 널리 사용하고 있다. 변증(辨證)은 상대적이고 전체적인 사고를 통해 망(望,) 문(問), 문(聞), 절(切)에 따라 수집한 환자의 임상 증상을 결합하여 질병에 대한 통합적이고 정확한 진단을 내리는 방법이다[15,16]. 국내 한의사를 대상으로 실시한 한 설문[17]에서는 환자에게 변증진단을 활용하는 비율이 평균 66.7%로 나타나기도 하였다. 우울장애에 대해서 변증 시치를 활용한 무작위 대조 임상시험에 대한 체계적 문헌고찰 연구[18]에서는 변증에 따른 한약 혹은 한약과 양약을 결합한 치료가 주요우울장애의 우울증상 완화의 효과가 있음을 밝힌 바 있다. 국내에서는 변증진단의 객관적 임상 활용을 위하여 우울증 변증도구가 개발되었고[19] 2015년에는 근거수준이 높은 기존의 진단, 치료 연구를 기반으로 우울증 한의임상진료지침[20]도 개발된 바 있다.

그러나 상기 연구들은 중국 연구들이 주로 활용되어 국내 한의 진료의 특성과 현황을 정확하게 반영하지 못하였다는 한계가 있었다. 또한 국내외의 여러 실험연구와 국외의 임상연구에서 다양한 한약의 항우울 효과가 밝혀졌으나 국내 우울장애 환자를 대상으로 한 한약중재 임상연구는 거의 보고되지 않았다.

이에 우울장애에 사용되는 한약의 종류와 임상 관찰 정보를 파악하고 향후 한약 중재 임상시험의 기초 자료를 마련하기 위해 1개 대학 한방병원에서 주요우울장애, 지속성우울장애 치료를 위해 한약을 복용하는 환자들을 대상으로 전향

적 관찰연구를 수행한 바 이를 보고한다.

II. 연구 대상 및 방법

1, 연구 형태와 대상자 수

본 연구는 대전대학교 대전한방병원에서 시행한 우울장애 환자를 대상으로 한 한약 치료에 대한 단일기관 전향적 관찰 연구이다. 목표 대상자 수는 총 40명이다.

2. 기관생명윤리위원회(IRB) 승인

연구 시작 전에 대전대학교 대전한방병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다(DJDSKH-16-BM-12-4).

3. 임상연구 등록

질병관리본부 임상연구정보서비스(CRIS)에 본 연구를 등록하였다(KCT0002499).

4. 연구기간

2017년 7월 26일에 대상자 등록을 시작하여 2019년 2월 11일에 종료되었다.

5. 대상자 모집

병원 홈페이지, 원내 포스터를 이용하여 본 기관에 우울장애 치료를 위해 내원한 환자들 중에서 대상자를 모집하였다.

6. 선정, 제외 기준

1) 선정 기준

(1) 20세 이상 65세 이하의 남녀

(2) DSM-5 진단 기준 상 주요우울장애, 지속성우울장애인 자

(3) 한국판 해밀턴 우울증 평가척도(Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, K-HDRS) 점수가 12점 이상인 자

(4) 자의로 참여를 결정하고 동의서에 서명한 자

2) 제외 기준

(1) 자살의 위험이 있는 자

(2) 망상, 환각 등의 정신증적 양상이 있거나 과거력이 있는 자

(3) 조증 삽화, 경조증 삽화, 혼재성 삽화의 과거력이 있는 자

(4) 알코올 또는 다른 물질 남용/의존이 있거나 과거력이 있는 자

(5) 우울 증상 발현 정도에 영향을 줄 수 있는 의학적 상태에 있는 자(예: 심근 경색, 뇌종양, 다발성 경화증, 췌장 질환, 갑상선 기능 저하/항진증, 부갑상선 기능 항진증, Addison 병, Cushing 병, 류마티스 관절염, 뇌혈관질환, 간질, 빈혈, 뇌하수체 장애, Vit B12 결핍증)

(6) 잘 조절되지 않은 만성 질환을 가진 자(만성 활동성 간염, 고혈압, 당뇨병 등)

(7) 간암 또는 간경변증, 만성 신부전, 울혈성 심부전 등으로 치료 중인 자

(8) 약물 흡수에 영향을 줄 수 있는 질환이 있거나 그와 관련된 수술 이후 소화 장애가 있는 자

(9) 연구 관련 약물에 대한 과민 반응, 알러지 기왕력이 있는 자

(10) 정신 지체, 지적 문제로 동의서를 이해하지 못하거나 연구를 지속하기 어려운 자

(11) 임산부 또는 수유부

(12) 기타 사유로 인하여 시험자가 임상 시험 참여에 부적합하다고 판단한 경우

7. 연구 방법

본 연구에 참여 의사를 밝힌 지원자에게 연구의 목적, 방법, 비밀 보장, 보상 등의 설명을 하고 대상자 동의서에 서면 동의를 한 자에 한하여 연구에 참여하도록 하였다. 이후 지원자에 대한 인구학적 조사, 병력 조사, 질병 및 기본 의학 정보에 대한 문진, 망진, 설진, 활력징후 검사, 임상병리 검사, 한국판 해밀턴 우울증 평가척도 검사 등을 통하여 대상자 선정 및 제외 기준에 따라 적합성을 평가하였다.

대상자는 2주에 1번 대전대학교 대전한방병원 외래 진료실을 통해 내원하며 총 8주에 걸쳐 보험제제 또는 한약을 복용하도록 했다. 우울장애에 대한 침, 약침, 뜸, 부항, 경피적외선조사요법, 향기요법, 기공요법 등 기타 모든 치료가 허용되었고 교육 자료가 함께 제공되었다. 8주간의 치료가 종료된 후 4주가 경과한 12주차에 추가로 추적 검사를 실시하였다.

8. 관찰 항목 및 관찰 시기

유효성 평가 중 1차 결과 변수는 K-HDRS였고 2차 결과 변수는 한국판 우울증 평가 척도(Korean Beck Depression Inventory, K-BDI), 우울증 변증도구(Instrument on Pattern Identification for Depression, PITD), 간이정신진단검사 척도(Korean Symptom Checklist-95, KSCL-95), 수면 척도(Insomnia Severity Index, ISI), 상태특성 불안척도(Korean State-Trait Anxiety Inventory, STAI-K), 상태특성 분노 및 분노 표현 척도(Korean State-Trait Anger Expression Inventory, STAXI-K), 삶의 질 평가(European Quality of Life 5 Dimensions, EQ-5D), 다면적 인성 검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2, MMPI-2), 자율신경 균형검사(Heart Rate Variability, HRV)였다. 안전성 평가로는 이상반응 조사 결과를 삼았다.

한국판 해밀턴 우울증 평가 척도, 한국판 우울증 평가 척도, 우울증 변증 도구, 간이정신진단검사 척도, 수면 척도, 상태특성 불안척도, 상태특성 분노 및 분노 표현 척도와 삶의 질 평가는 치료 전, 치료 4주차, 8주차, 12주차에 시행하였다. 다면적 인성검사, 자율신경균형검사는 치료 전과 치료 8주차에 시행하였다. 이상반응은 2주차, 4주차, 6주차, 8주차, 12주차 방문시마다 확인하였고 임상병리 검사는 치료 전과 8주차에 시행하였다(Table 1).

9. 통계적 방법

연속형 변수는 평균 및 표준 편차(Mean±Standard deviation)로 표시하였으며 범주형 변수는 도수(frequency)와 백분율(%)로 요약하였다. 통계적 유의성 판단을 위한 유의 수준은 0.05로 설정하였다.

Table 1. The Schedule of the Observational Study

	Screening	2-week	4-week	6-week	8-week	12-week	Irregular visit
Consent form	●						
Screening	●						
Numbering	●						
Demographic information	●						
Medical history	●						
Vital signs	●	●	●	●	●	●	●
Lab tests	●				●		
Impression	●				●	●	
Survey							
K-HDRS	●		●		●	●	
K-BDI	●		●		●	●	
PITD	●		●		●	●	
KSCL-95	●		●		●	●	
ISI	●		●		●	●	
STAI-K	●		●		●	●	
STAXI-K	●		●		●	●	
EQ-5D	●		●		●	●	
MMPI-2	●				●		
HRV	●				●		
Adverse events		●	●	●	●	●	●
Treatment							
Herbal medication	●	●	●	●	●	▲	▲
Combined Therapy	●	●	●	●	●	●	
Medication administration	●	●	●	●	●		
Drug Adherence		●	●	●	●	▲	▲
Visit schedule education	●	●	●	●	●	▲	▲
Medical expenses	●	●	●	●	●	●	●

K-HDRS: Korean version of the hamilton depression rating scale, K-BDI: Korean beck depression inventory, K-BDI, PITD: Instrument on pattern identification for depression, KSCL-95: Korean symptom checklist-95, ISI: Insomnia severity index, STAI-K: Korean state-trait anxiety inventory, STAXI-K: Korean state-trait anger expression inventory, EQ-5D: European quality of life 5 dimensions, MMPI-2: Minnesota multiphasic personality inventory-2, HRV: Heart rate variability.

결과 변수는 3회 이상 측정된 검사 값의 경우 반복측정분산분석(Repeated Measures ANOVA)로 분석하고, 2회 측정된 검사 값의 경우는 paired t-test를 중심으로 실시하고 정규성을 만족하지 않으면 비모수적 방법으로 Wilcoxon signed rank test를 수행하였다.

III. 결과

1. 대상자의 일반적 특성

1) 인구학적 특성

목표 대상자 수는 40명이었으나 계획된 연구기간 및 연구비 제한 등의 이유로 35명만 등록되었다.

그 중 남성은 9명(25.71%), 여성은 26명(74.29%)이고 평균 연령은 37.5±14.7이었다. 수축기 혈압은 124.9±8 mmHg, 이완기 혈압은 73.5±7.3 mmHg, 맥박은 82.9±9.8 rate/min, 체온은 36.7±0.2℃, 신장은 163.5±8.4 cm, 체중은 64.2±13.4 kg이었다(Table 2).

2) 대상자의 의학적 특성

대상자 35명 중 26명(74.29%)은 주요우울장애로 진단되었고, 9명(25.71%)은 지속성우울장애로 진단되었다.

3) 병용 약물

대상자 중 병용 약물을 사용한 대상자 수는 24명으로 전체의 70.59%이었다. 그 중 한의원 조제 한약을 복용한 대상자는 20명(57.14%)이었다. 그 외 약물은 항경련제 3명(8.57%), 항우울제 7명(20.00%), 항정신병제 3명(8.57%), 항불안제 3명(8.57%). 신경안정제 및 수면제 3명(8.57%), 진통제 3명(8.57%), 소화관 및 대사계 약물 4명(11.42%), 조혈 관련 약물 1명(2.85%), 심혈관계 약물 4명(11.42%), 근골격계 약물 2명(5.71%), 호흡기계 약물 1명(2.85%)이었다.

Table 2. Demographic Characteristics of Participants

Total number (n)	35
Male (%)	9 (25.71)
Female (%)	26 (74.29)
Age (year)	37.5±14.7
Blood Pressure (mmHg)	
Systolic	124.9±8
Diastolic	73.5±7.3
Pulse (rate/min)	82.9±9.8
Temperature (℃)	36.7±0.2
Height (cm)	163.5±8.4
Weight (kg)	64.2±13.4

Data were presented as Mean±SD.

2. 사용 한약 처방 및 변증 유형

1) 사용 한약 처방

계지복령환(桂枝茯苓丸), 가미귀비탕(加味歸脾湯), 가미온담탕(加味溫膽湯), 사물탕(四物湯), 방풍통성산(防風通聖散), 억간산(抑肝散), 소건중탕(小建中湯), 계지가출부탕(桂枝加朮附湯), 시호소간탕(柴胡逍肝湯), 보중익기탕(補中益氣湯), 오적산(五積散), 오령산(五苓散), 산조인산(酸棗仁散), 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯), 가미소요산(加味逍遙散), 도인승기탕(桃仁承氣湯), 형개연교탕(荊芥連翹湯), 소적건비환(逍積建脾丸), 작약감초탕(芍藥甘草湯), 평위산(平胃散), 연교패독산(連翹敗毒散)이 사용되었다. 한약은 방문시마다 2주치 분량을 처방 받았으며 처방 횟수는 계지복령환(桂枝茯苓丸)이 총 44회로 가장 많았고, 가미귀비탕(加味歸脾湯) 25회, 가미온담탕(加味溫膽湯) 22회, 사물탕(四物湯) 10회, 방풍통성산(防風通聖散) 10회 등으로 그 뒤를 이었다(Table 3).

Table 3. Frequency of Prescription

	Herbal medication	Frequency
1	Gyejibongnyeong-hwan	44
2	Gamiguibi-tang	25
3	Gamiondam-tang	22
4	Samul-tang	10
5	Bangpungtongsung-san	10
6	Ukgan-san	7
7	Sogunjung-tang	5
8	Gyejigachulbu-tang	4
9	Shihosogan-tang	2
	Bojungikgi-tang	
	Ojeok-san	
	Oryeong-san	
	Sanjoin-san	
	Shihogayonggolmoryo-tang	
	Gamisoyo-san	
10	Doinseunggi-tang	1
	Hyeonggaeyeonkyo-tang	
	Sojeoggeonbi-hwan	
	Jakyakgamcho-tang	
	Pyungwi-san	
	Yeonkyopaedok-san	

2) 변증 유형 별 빈도 및 변증 점수

Table 4는 치료 전, 4, 8, 12주차에 시행한 우울증 변증 도구 검사에 따른 변증 별 대상자의 수 및 대상자의 변증 점수의 평균 및 표준편차를 나타낸다. 전체 대상자 중 심비양허(心脾兩虛) 변증 대상자 수가 가장 많았으며 12주 간 심비양허(心脾兩虛) 변증 점수가 가장 높게 나타났다. 또한 변증 점수는 치료가 진행됨에 따라 점차 감소하는 경향을 나타냈다.

3) 변증 유형 별 한약 처방

각 변증 시점에서 처방된 한약 처방의 빈도는 Table 5와

Table 4. Number of Pattern Identification Types and Pattern Identification Scores for 12 Weeks

Type	Time period			
	Baseline	After 4 weeks	After 8 weeks	After 12 weeks
Dual deficiency of the heart and spleen	16*	12	9	12
(心脾兩虛)	72.4±18.1	64.0±21.2	58.5±27.5	44.0±28.3
Stagnation of Liver Gi	7	9	3	4
(肝氣鬱結)	63.9±14.0	55.6±18.7	49.1±22.8	32.7±21.5
Yin deficiency with effulgent fire	1	0	2	0
(陰虛火旺)	48.2±17.7	46.2±19.2	39.8±20.1	26.3±21.8
Relieving stagnation of Phlegm -Gi	5	5	5	0
(膽氣鬱結)	64.7±19.4	55.0±23.1	50.7±26.1	35.2±24.4
Gi-deficiency mingled with sputum	5	2	5	6
(氣虛痰結)	56.8±12.2	44.3±17.3	48.2±15.2	39.0±21.7
Stagnant Gi Transforming into Fire	1	0	0	0
(氣鬱化火)	47.9±17.6	42.3±18.4	39.5±16.4	24.7±20.0

*Number of participants.
Data were presented as Mean±SD.

Table 5. Frequency of Prescriptions by Pattern Identification Types

	Dual deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛)	Stagnation of Liver Gi (肝氣鬱結)	Yin deficiency with effulgent fire (陰虛火旺)	Relieving stagnation of Phlegm –Gi (膽氣鬱結)	Gi-deficiency mingled with sputum (氣虛痰結)	Stagnant Gi Transforming into Fire (氣鬱化火)
1	Gamiguibi-tang (16)*	Gyejibongnyeong-hwan (16)	Gyejibongnyeong-hwan (1) Gamiguibi-tang (1)	Gamiondam-tang (8)	Gyejibongnyeong-hwan (6)	Gamiondam-tang (2)
2	Gyejibongnyeong-hwan (15)	Sogunjung-tang (4)		Gyejibongnyeong-hwan (6)	Bangpungtongsung-san (3)	
3	Samul-tang (10)	Gamiguibi-tang (3) Gamiondam-tang (3)		Gamiguibi-tang (2) Oryeong-san (2)	Gamiguibi-tang (2) Bojungikgi-tang (2) Gyejigachulbu-tang (2)	
4	Gamiondam-tang (7)	Gyejigachulbu-tang (2) Bangpungtongsung-san (2)		Shihosogan-tang (1) Gamisoyo-san (1) Ojeok-san (1) Jakyakgamcho-tang (1)	Sogunjung-tang (1) Sanjoin-san (1)	
5	Ukgan-san (6) Bangpungtongsung-san (6)	Shihosogan-tang (1) Ukgan-san (1) Gamisoyo-san (1) Ojeok-san (1) Hyeonggaeyeonkyo-tang (1) Doinseunggi-tang (1) Pyungwi-san (1)				
6	Shihogayonggolmoryo-tang (2)					
7	Sanjoin-san (1) Sojeoggeonbi-hwan (1) Yeonkyopaedok-san (1)					

*Name of prescription (number).

같다. 심비양허(心脾兩虛)로 진단 된 경우에는 가미귀비탕(加味歸脾湯)이 16회, 계지복령환(桂枝茯苓丸) 15회, 사물탕(四物湯) 10회, 가미온담탕(加味溫膽湯) 7회, 억간산(抑肝散)과 방풍통성산(防風通聖散)이 6회, 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯) 2회, 산조인산(酸棗仁散), 소적건비환(逍積建脾丸), 연교패독산(連翹敗毒散)이 각 1회 처방되었다. 간기울결(肝氣鬱結)로 진단된 경우에는 계지복령환(桂枝茯苓丸)이 16회로 가장 많이 처방되었고 소건중탕(小建中湯)이 4회, 가미귀비탕(加味歸脾湯)과 가미온담탕(加味溫膽湯)이 3회, 계지가출부탕(桂枝加朮附湯)과 방풍통성산(防風通聖散)이 2회, 시호소간탕(柴胡逍肝湯), 억간산(抑肝散), 가미소요산(加味逍遙散), 오적산(五積散), 형개연교탕(荊芥連翹湯), 도인승기탕(桃仁承氣湯), 평위산(平胃散)이 각 1회 처방되었다. 음허화왕(陰虛火旺)으로 진단된 경우에는 계지복령환(桂枝茯苓丸)과 가미귀비탕(加味歸脾湯)이 각 1회 처방되었다. 담기울결(膽氣鬱結)로 진단된 경우에는 가미온담탕(加味溫膽湯)이 8회로 가장 많이 처방되었고 계지복령환(桂枝茯苓丸)이 6회, 가미귀비탕(加味歸脾湯), 가미소요산(加味逍遙散), 오령산(五苓散)이 각 2회, 시호소간탕(柴胡逍肝湯), 가미소요산(加味逍遙散), 오적산(五積散), 작약감초탕(芍藥甘草湯)이 각 1회 처방되었다. 기허담결(氣虛痰結)로 진단된 경우에는 계지복령환(桂枝茯苓丸)이 6회로 가장 많이 처방되었고 방풍통성산(防風通聖散)이 3회, 가미귀비탕(加味歸脾湯), 보중익기탕(補中益氣湯), 계지가출부탕(桂枝加朮附湯)이 각 2회, 소건중탕(小建中湯)과 산조인산(酸棗仁散)이 각 1회 처방되었다. 기울화화(氣鬱化火)로 진단된 경우에는 가미온담탕(加味溫膽湯)만 2회 처방되었다.

4) 다빈도 사용 한약 처방 별 변증 점수(Table 6)

사용 빈도가 가장 많았던 3개의 한약 처방인 계지복령환(桂枝茯苓丸), 가미온담탕(加味溫膽湯), 가미귀비탕(加味歸脾湯)을 8주 연속으로 복용한 대상자의 치료 전 변증 점수를 분석하였다.

계지복령환(桂枝茯苓丸)을 8주 동안 복용한 대상자에서는 간기울결(肝氣鬱結), 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(膽氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 기울화화(氣鬱化火), 음허화왕(陰虛火旺) 순으로 점수가 높게 나타났다.

가미온담탕(加味溫膽湯)을 8주 동안 복용한 대상자에서는 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(膽氣鬱結), 간기울결(肝氣鬱結), 기울화화(氣鬱化火), 기허담결(氣虛痰結), 음허화왕(陰虛火旺) 순으로 점수가 높게 나타났다.

가미귀비탕(加味歸脾湯)을 8주 동안 복용한 대상자에서는 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(膽氣鬱結), 간기울결(肝氣鬱結), 음허화왕(陰虛火旺), 기허담결(氣虛痰結), 기울화화(氣

Table 6. Pattern Identification Scores Before 8 Weeks of Gyejibongnyeong-hwan, Gamiondam-tang, Gamiguibi-tang Treatment

Prescription	Type	Pattern identification scores of Baseline
Gyejibongnyeong-hwan	Dual deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛)	61.9±20.8
	Stagnation of Liver Gi (肝氣鬱結)	66.6±13.1
	Yin deficiency with effulgent fire (陰虛火旺)	42.3±21.4
	Relieving stagnation of Phlegm -Gi (膽氣鬱結)	54.8±13.1
	Gi-deficiency mingled with sputum(氣虛痰結)	54.4±8.9
	Stagnant Gi Transforming into Fire (氣鬱化火)	45.5±19.1
Gamiondam-tang	Dual deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛)	78.7±5.0
	Stagnation of Liver Gi (肝氣鬱結)	67.6±10.5
	Yin deficiency with effulgent fire (陰虛火旺)	52.4±19.4
	Relieving stagnation of Phlegm -Gi (膽氣鬱結)	77.3±17.1
	Gi-deficiency mingled with sputum (氣虛痰結)	62.2±18.4
	Stagnant Gi Transforming into Fire (氣鬱化火)	65.0±14.0
Gamiguibi-tang	Dual deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛)	80.9±5.8
	Stagnation of Liver Gi (肝氣鬱結)	59.8±2.8
	Yin deficiency with effulgent fire (陰虛火旺)	59.4±12.7
	Relieving stagnation of Phlegm -Gi (膽氣鬱結)	71.8±6.1
	Gi-deficiency mingled with sputum (氣虛痰結)	57.8±13.3
	Stagnant Gi Transforming into Fire (氣鬱化火)	46.7±3.2

Data were presented as Mean±SD.

鬱化火) 순으로 점수가 높게 나타났다.

3. 유효성 평가

1) K-HDRS

(1) 치료 8주 간의 K-HDRS 점수 변화(Fig. 1)

8주 간의 치료를 마친 대상자 수는 총 23명이며 K-HDRS는 치료 전 17.6±4.7점이였다. 치료 4주 후 15±4.7점으로 치료 전과 비하여 유의하게 감소하였고(p=0.0231) 치료 8주 후에는 13.2±5.2점으로 치료 전에 비하여 4.4±6점 유의하게 감소하였다(p=0.0037).

(2) 치료 12주 후 K-HDRS 점수 변화

치료 종료 4주 인 치료 12주차에 K-HDRS 검사에 참여한 대상자 수는 총 5명이며, K-HDRS 점수는 치료 전 18.2±4.2점, 12주 후 12.0±2.9점으로 유의하게 감소하였다(p=0.0465).

(3) 사용 약물 별 치료 8주 후 K-HDRS 점수 변화

Table 7은 치료 8주차까지 한 가지 약물을 복용한 대상자의 숫자 및 K-HDRS 점수 변화를 나타냈다. 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 치료 시작부터 8주 동안 연속으로 복용한 대상자가 6명으로 가장 많았고 K-HDRS 점수는 7.5±7.5점 유의하게 감소하였다. 대상자 수는 가미온담탕(加味溫膽湯) 4명, 가미귀비탕(加味歸脾湯) 3명으로 뒤를 이었으며 K-HDRS 점수에 유의한 변화는 없었다. 계지가출부탕(桂枝加朮附湯), 방풍통성산(防風通聖散), 소건중탕(小建中湯)을 8주 동안 복용한 대상자는 각 1명이었으며 방풍통성산(防風通聖散)을 복용한 대상자에서는 2점, 소건중탕(小建中湯)을 복용한 대상자에서는 13점 감소하여 우울 증상이 호전되었으나 계지가출부탕(桂枝加朮附湯)을 복용한 대상자는 8주 후 K-HDRS 점수가 6점 증가하였다.

2) K-BDI

(1) 치료 8주 간의 K-BDI 점수 변화(Fig. 2)

8주 간의 치료를 마친 대상자 23명의 K-BDI는 치료 전 29.0±12.0점이었다. 치료 4주 후에는 25.3±9.5점으로 치료 전과 비하여 유의한 변화가 없었으나(p>0.05) 치료 8주 후에는 19.2±7.3점으로 치료 전에 비하여 10.1±10.6점 유의하게 감소하였다(p=0.006).

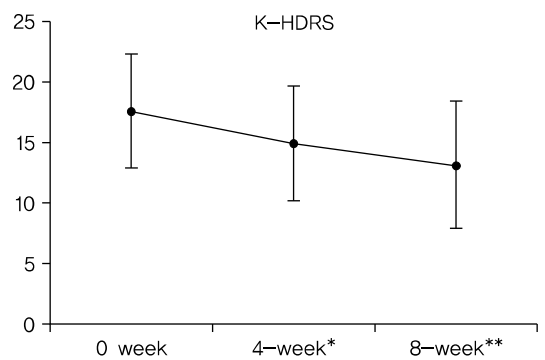


Fig. 1. K-HDRS over 8-week treatment. *p=0.0231, **p=0.0037 (compared with baseline).

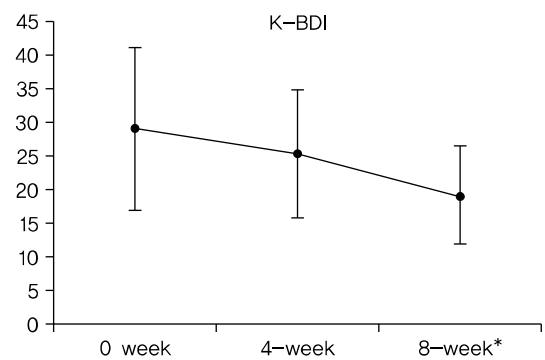


Fig. 2. K-BDI over 8-week treatment. *p=0.006 (compared with baseline).

Table 7. K-HDRS by Prescriptions after 8-Week Treatment

Prescription	N	K-HDRS			p-value
		Before treatment	After 8-week treatment	Variation	
Gyejibongnyeong-hwan	6	16.5±5.4	9±5.6	-7.5±7.5	0.0235*
Gamiondam-tang	4	20±3.7	14.5±3.5	-5.5±1.9	0.1124
Gamiguibi-tang	3	18.7±5.5	12.7±4.5	-6±5.6	0.2683
Gyejigachulbu-tang	1	12	18	+6	-
Bangpungtongsung-san	1	22	20	-2	-
Sogunjung-tang	1	23	10	-13	-

Data were presented as Mean±SD.

(2) 치료 12주 후 K-BDI 점수 변화

치료 종료 4주 후 K-BDI 검사에 참여한 대상자 수는 총 5명이며, K-BDI 점수는 치료 전 28.6±11.0점, 12주 후 16.8±7.6점으로 유의한 변화는 나타나지 않았다($p>0.05$).

(3) 사용 약물 별 치료 8주 후 K-HDRS 점수 변화

Table 8은 8주차까지 한 가지 약물을 복용한 대상자의 K-BDI 점수 변화를 나타낸다. 계지복령환(桂枝茯苓丸), 가미온담탕(加味溫膽湯), 가미귀비탕(加味歸脾湯)을 복용한 대상자에서 K-BDI 점수는 유의한 변화를 나타내지 않았다. 소건중탕(小建中湯)을 복용한 1명의 대상자에서는 K-BDI 점수가 23점 감소하여 우울 증상이 호전되었다. 계지가출부탕(桂枝加朮附湯)을 복용한 1명의 대상자는 점수가 1점 상승하였고 방풍통성산(防風通聖散)을 복용한 1명의 대상자에게서는 점수의 변화가 나타나지 않았다.

3) KSCL-95

(1) 치료 4, 8, 12주차의 KSCL-95 점수 변화

전체 대상자에 대하여 KSCL-95 점수 변화를 분석한 결과, 치료 4주 후에는 KSCL-95 상 유의한 변화를 나타낸 항목이 없었다. 치료 8주 후에는 우울, 불안, 공황 발작, 외상 후 스트레스, 자살 항목 점수가 치료 전 비하여 유의하게 개선되었다($p<0.05$). 우울 항목은 치료 전 70.9±12.7점에서 치료 8주 후 59.7±13.5점으로, 불안 항목은 73.8±12.7점에서 67.0±13.5점으로, 공황 발작 항목은 72.5±18.2점에서 62.6±18점으로, 외상 후 스트레스 항목은 74.2±10.5점에서 67.2±13.7점으로, 자살 항목은 70.0±15.1점에서 56.8±14.8점으로 개선되었다. 12주차 추적 검사에서는 불안, 외상 후 스트레스, 스트레스 취약성 항목 점수가 치료 전과 비교하여 유의하게 개선되었다($p<0.05$). 불안 항목은 80.2±7.6점에서 62.6±8.1점으로, 외상 후 스트레스 항목은 77.0±7.0점에서 60.4±9.3점으로, 스트레스 취약성 항목은 71.6±3.6점에서 58.8±11.0점으로 개선되었다. 치료 4주 후와 8주 후를 비교하였을 때는 우울 항목에서만 유일하게 68.0±13.3점에서 60.1±13.7으로 개선되었다($p<0.05$).

(2) 사용 약물 별 치료 8주 후 KSCL-95 점수 변화

8주간 연속하여 동일한 약물을 복용한 대상에 대하여 약물 종류 별로 KSCL-95 점수 변화를 관찰하였으나 유의한 차이는 나타나지 않았다.

※ 데이터 생략

4) 수면 척도

수면 척도 점수는 치료 기간과 약물 종류에 상관없이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

※ 데이터 생략

5) 상태 특성 불안 척도

상태 특성 불안 척도는 치료 기간과 약물 종류에 상관없이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

※ 데이터 생략

6) 상태 특성 분노 및 분노 표현 척도

상태 특성 분노 및 분노 표현 척도는 치료 기간과 약물 종류에 상관없이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

※ 데이터 생략

7) EQ-5D

EQ-5D는 치료 기간과 약물 종류에 상관없이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

※ 데이터 생략

Table 8. K-BDI by Prescriptions after 8-Week Treatment

Prescription	N	K-BDI			p-value
		Before treatment	After 8-week treatment	Variation	
Gyejibongnyeong-hwan	6	25.0±12.5	14.5±7.7	-10.5±11.3	0.1720
Gamiondam-tang	4	40.8±8.8	23.5±8.5	-17.3±7.1	0.0591
Gamiguibi-tang	3	25.7±15.6	14.3±2.5	-11.3±17	0.6625
Gyejigachulbu-tang	1	21	20	-1	-
Bangpungtongsung-san	1	15	15	0	-
Sogunjung-tang	1	40	17	-23	-

Data were presented as Mean±SD.

8) 다면적 인성 검사

다면적 인성 검사 점수는 치료 기간과 약물 종류에 상관없이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

※ 데이터 생략

9) 자율신경균형검사

자율신경균형검사 점수는 치료 기간과 약물 종류에 상관없이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

※ 데이터 생략

4. 안전성 평가

1) 이상반응의 종류

총 35명의 대상자 중 1회 이상 이상반응이 나타난 대상자는 21명이었으며 이상반응이 나타나지 않은 대상자는 14명이었다. 총 92례의 이상반응이 발생했으며, 이상반응의 종류로는 소화기 증상(21례), 호흡기계 증상(12례), 현훈(6례), 근골격계 통증(6례), 불면(6례), 두통(4례), 불안(3례), 저림(2례), 열감(2례), 졸림(2례), 과다수면(2례), 피로감(2례), 이명(2례), 천면(1례), 다몽(1례), 잠꼬대(1례), 심계항진(1례), 흉민(1례), 떨림(1례), 기운 빠짐(1례), 무력감(1례), 입마름(1례), 오한(1례), 몸살(1례), 발진(1례), 소양감(1례), 다한증(1례), 얼굴 부종(1례), 전신 부종(1례), 체중증가(1례), 타박상(1례), 턱관절통증(1례)이 있었다.

2) 이상반응의 인과관계

한약 치료와 명확한 관련이 있는 이상반응은 15례로 설사 3례, 다몽 1례, 식욕부진 1례, 졸림 2례, 과다수면 1례, 변비 2례, 소양감 1례, 발진 1례, 체중증가 1례, 소화불량 1례, 연변 1례였다. 관련이 있을 가능성이 있는 이상반응은 4례로 두통, 저림, 열감, 졸림 각 1례였다. 그 외 75례는 관련이 없는 이상반응이었다.

3) 이상반응의 중증도

Grade 1에 해당하는 이상반응은 88례로, 그 중 33례는 특별한 처치 없이 완전히 회복되었고 31례는 이상반응에 대한 치료 약물 투여 후 완전히 회복되었다. 11례는 비약물 치료 후 완전히 회복되었다. 4례는 일시적 약물 사용 중지 후 완전히 회복되었다.

그 외 9례(떨림, 오한, 인후통, 열감, 불면, 심계항진, 체중증가, 턱관절통증, 저림)는 연구 종료 시까지 증상이 지속되어 추후 적절한 처치를 시행하거나 처치 받을 것을 권고하였다.

Grade 2에 해당하는 이상반응은 총 3례였다. 그 중 1례는 조치 없이 회복되었다. 2례(소양감, 발진)는 한 대상자에서 동시에 발생하였고 해당 약물 사용 중지 및 치료약물 투여 조치 후에 소실되었다.

Grade 3에 해당하는 이상반응은 1례로 치료와 관련성이 없다고 판단되는 어지럼증이었으며 해당 대상자는 추적불능으로 중도 탈락되었다.

Ⅳ. 고찰

서양의학에서는 우울장애의 발생에 심리적 원인, 신경전달물질의 불균형, 유전적 원인, 내분비학적 기전 등을 비롯한 다양한 원인이 영향을 주고 있다고 보고 있다. 그 중 우울증이 중추신경계의 모노아민의 기능 감소로 인해 발생한다는 모노아민 가설을 근거로 개발된 항우울제들이 우울증의 일차 치료제로 널리 사용되고 있다. 그러나 SSRIs와 MAOI는 모노아민의 전달을 즉시 증가시키지만 치료적 효과가 늦게 나타나고 관해비율이 낮다고 알려져 있다[21].

한의학의 울증(鬱證)의 주요 병기(病機)는 간기울결(肝氣鬱結), 기울화화(氣鬱化火), 혈행울체(血行鬱滯), 담기울결(痰氣鬱結), 심음휴허(心陰虧虛), 심비양허(心脾兩虛), 간음휴허(肝陰虧虛), 심신혹란(心神惑亂)이 있다. 한약치료로 병기(病機)에 따라서 간기울결(肝氣鬱結)에 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯), 기울화화(氣鬱化火)에 단치소요산(丹梔逍遙散), 혈행울체(血行鬱滯)에 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 담기울결(痰氣鬱結)에 반하후박탕(半夏厚朴湯), 심음휴허(心陰虧虛)에 천왕보심단(天王補心丹), 심비양허(心脾兩虛)에 귀비탕(歸脾湯), 간음휴허(肝陰虧虛)에 기국지황환(杞菊地黃丸), 심신혹란(心神惑亂)에 감맥대조탕(甘麥大棗湯)을 대표적으로 사용할 수 있다[3].

체계적 문헌 고찰을 통하여 감맥대조탕(甘麥大棗湯)이 뇌졸중 후에 발생한 우울 증상에 대한 효과가 밝혀진 바 있고[22] 귀비탕가미방(歸脾湯加味方)을 뇌교 경색 후 발생한 우울 증상에 활용하여 호전시킨 증례[23], 혈부축어탕(血府逐瘀湯)을

뇌출혈 후 발생한 우울 증상에 사용한 증례[24], 파킨슨병에 동반된 우울 증상에 가미소요산(加味逍遙散)을 사용하여 호전시킨 증례[25] 보고가 있었다. 그러나 이와 같이 다른 질환에 동반하여 발생한 우울 증상에 대한 증례 보고 위주의 임상연구가 주로 수행되어 한국에서의 우울장애 한의 진료의 현황을 파악하고 향후 잘 통제된 임상시험 수행을 위한 근거를 마련할 수 있는 전향적 관찰 연구가 필요하다고 판단하였다.

본 연구에서는 우울 증상의 평가를 위한 일차 평가 변수로 K-HDRS를 사용하였다. K-HDRS는 1960년에 주요우울장애 환자의 질병의 심각도를 평가할 목적으로 개발된 해밀턴 우울증 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)를 2005년 한국판으로 개발한 평가 척도이다. K-HDRS는 관찰자 평가 척도이며 우울한 기분, 죄책감, 자살, 일과 활동, 지체, 초조, 정신적 불안, 신체적 불만, 건강염려증, 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증, 위장관계 신체증상, 전반적인 신체증상, 성적인 증상, 병식, 체중감소의 17개의 항목으로 이루어져 있으며 점수가 높을수록 우울장애가 심각한 것을 의미 한다[26].

본 연구에 참여한 대상자의 일반적 특성을 살펴보면 남성이 9명(25.71%), 여성이 26명(74.29%)이었는데 이는 2016년 발표된 정신질환실태조사[27]에서 우울증 환자수가 남성에서 266,946명, 여성에서 529,418명으로 여성이 더 많은 것으로 조사된 것과 유사하다.

우울증 변증도구[19]는 임상 현장에서 우울증 변증의 객관성을 높이기 위하여 개발된 구조화된 면담도구로 임상 증상과 변증의 연관성을 감안하여 심비양허(心脾兩虛), 간기울결(肝氣鬱結), 음허화왕(陰虛火旺), 기울화화(氣鬱化火), 담기울결(膽氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結)의 6가지 변증에 백분율 점수를 부과하는 도구이다.

우울증 변증 도구 시행 결과 심비양허(心脾兩虛) 변증을 가진 대상자의 수가 가장 많았고 그 뒤를 간기울결(肝氣鬱結), 담기울결(膽氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 음허화왕(陰虛火旺), 기울화화(氣鬱化火) 순으로 뒤를 이었다. 변증 점수는 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(膽氣鬱結), 간기울결(肝氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 음허화왕(陰虛火旺), 기울화화(氣鬱化火) 순으로 높게 나타났다. 이는 우울 증상을 호소하면서 K-HDRS 점수가 12점 이상인 167명의 피험자를 대상으로 우울증 변증 도구와 심리 검사 척도와의 상관성을 분석한 연구[28]에서 총 2회의 우울증 변증 도구 검사를 시행하여 전체 대상자의 변증 점수가 방문 1에서 심비양허(心脾兩虛), 간기울결(肝氣鬱結), 담기울결(膽氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 음허화왕(陰虛火旺), 기울화화(氣鬱化火) 순으로, 방문 2에서 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(膽氣鬱結), 간기울결(肝氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 음허화왕(陰虛火旺), 기울화화(氣鬱化火) 순으로 높게 나타난 결과와 유사하다.

전체 대상자에 대한 변증 점수 분석에서 치료 진행에 따라 변증 점수가 감소하는 경향을 나타냈는데, 이는 환자가 호소하는 증상이 점차 완화되면서 증상 정도를 나타내는 점수가 감소한 것으로 보인다.

사용 한약 처방 별 대상자의 변증 특성을 파악하고자 처방 빈도가 가장 높았던 상위 3개 한약 처방인 계지복령환(桂枝茯苓丸), 가미온담탕(加味溫膽湯), 가미귀비탕(加味歸脾湯)에 대하여 8주 연속으로 복용한 대상자의 치료 전 변증 점수를 분석하였다.

계지복령환(桂枝茯苓丸)을 복용한 대상자에서 간기울결(肝氣鬱結) 점수가 66.6±13.1점으로 가장 높았고 다음으로는 심비양허(心脾兩虛) 점수가 61.9±20.8점으로 60점 이상으로 높게 나타났다. 담기울결(膽氣鬱結)과 기허담결(氣虛痰結)은 50점 이상으로 나타났고 기울화화(氣鬱化火)와 음허화왕(陰虛火旺) 50점 미만으로 낮게 나타났다.

가미온담탕(加味溫膽湯)을 복용한 대상자에서는 심비양허(心脾兩虛) 점수가 78.7±5.0점으로 가장 높았고 다음으로는 담기울결(膽氣鬱結) 점수가 77.3±17.1점으로 70점 이상으로 높게 나타났다. 간기울결(肝氣鬱結), 기울화화(氣鬱化火), 기허담결(氣虛痰結)이 60점 이상으로 나타났고 음허화왕(陰虛火旺)은 60점 미만으로 가장 낮게 나타났다.

가미귀비탕(加味歸脾湯)을 복용한 대상자에서는 심비양허(心脾兩虛) 점수가 80.9±5.8점으로 가장 높았고 다음으로 담기울결(膽氣鬱結) 점수가 71.8±6.1점으로 70점 이상으로 높게 나타났다. 간기울결(肝氣鬱結), 음허화왕(陰虛火旺), 기허담결(氣虛痰結)은 50점 이상으로 나타났고 기울화화(氣鬱化火)는 50점 미만으로 가장 낮게 나타났다.

이와 같이 계지복령환(桂枝茯苓丸), 가미온담탕(加味溫膽湯), 가미귀비탕(加味歸脾湯)을 처방한 경우 모두에서 대상자의 심비양허(心脾兩虛) 특성이 강하게 나타난 가운데, 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 처방한 대상자에서 가미온담탕(加味溫膽湯), 가미귀비탕(加味歸脾湯)을 처방한 대상자에서보

다 전반적인 변증 점수가 비교적 낮게 나타나 임상적 양상이 뚜렷하지 않았음을 알 수 있다. 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 처방받은 대상자에서는 간기울결(肝氣鬱結) 특성이 다른 변증 보다 두드러지게 나타났다. 가미온담탕(加味溫膽湯)과 가미귀비탕(加味歸脾湯)에서는 변증 점수 상위 3개의 변증 순위가 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(膽氣鬱結), 간기울결(肝氣鬱結)로 같았으나 가미온담탕(加味溫膽湯)을 처방받은 대상자에서는 담기울결(膽氣鬱結) 특성이 심비양허(心脾兩虛)와 비슷한 정도로 나타났고 가미귀비탕(加味歸脾湯)을 처방받은 대상자에서는 심비양허(心脾兩虛) 특성이 더욱 두드러졌다.

1차 결과 변수였던 K-HDRS 점수는 8주간의 치료를 마친 23명의 대상자에서 치료 전과 비교하여 4주 후, 8주 후에 모두 유의하게 감소하였다. 치료 종료 4주 후인 12주차에 K-HDRS 검사를 받은 5명의 대상자에서도 치료 전에 비해 유의하게 감소하였다. 이를 통해 한약 치료를 4주 이상 시행하였을 때 주요우울장애의 우울 증상 개선에 일정한 효과가 나타나며 8주간 치료를 시행한 이후에 4주 이상 효과가 유지된 것을 확인할 수 있었다. 치료 8주 후 K-HDRS 점수는 치료 4주 후와 비교하였을 때 유의한 차이는 없었으나, 2차 결과 변수였던 K-BDI 점수와 KSCL-95 중 우울, 불안, 공황발작, 외상 후 스트레스, 자살 항목의 점수는 치료 전과 비교해 4주 후까지는 유의한 변화가 나타나지 않다가 8주 후에 유의한 변화를 나타냈다. 따라서 4주간의 치료만으로도 우울 증상의 호전 효과를 나타낼 수는 있으나 8주간 치료를 지속하는 것이 우울 증상뿐만 아니라 관련된 증상 개선에 더 효과적일 수 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나 이외 다른 평가 지표들에 있어서는 유의한 효과를 나타내지 않았다. 이는 연구대상자의 수가 비교적 크지 않아 점수의 편차가 크게 나타났기 때문으로 사료된다.

한 가지 약물을 8주 동안 연속으로 복용한 대상자의 약물별 대상자의 수와 K-HDRS 점수의 변화를 확인하였을 때 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 복용한 대상자의 수가 6명으로 가장 많았고 가미온담탕(加味溫膽湯) 4명, 가미귀비탕(加味歸脾湯) 3명으로 뒤를 이었는데 이 중 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 복용한 대상자에서만 8주 후에 유의한 감소를 나타냈다.

계지복령환(桂枝茯苓丸)은 장중경(張仲景)이 저술한 금궤요략(金匱要略)에 수록된 처방으로 계지(桂枝), 복령(茯苓), 목단(牧丹), 도인(桃仁), 작약(芍藥)으로 구성되어 주로 어혈증(瘀血證) 치료를 목적으로 사용되고 있다. 계지복령환(桂枝茯苓丸)은 국내외의 실험적 연구에서 항동맥경화, 항혈전, 항산화, 항지질, 항염증, 종양증식억제, 진통, 신경세포 보호, 혈관기능 개선, 배란기능개선 등의 효능이 확인되었다[29]. 우울 증상과 관련된 연구로는 월경전증후군의 한 증상으로 우울 증상을 호소한 27세 여자 환자에게 6개월 간 계지복령환(桂枝茯苓丸)과 육군자탕(六君子湯)을 투여한 결과 월경전증후군이 소실된 증례[30]가 있었다. 최근 실험연구[31]에서 마우스의 체중, 섭취량, 활동량, 세로토닌 분비에서 계지복령환(桂枝茯苓丸)의 항우울 효과를 확인하였지만 현재까지 임상적인 항우울 효과에 대해 명확히 확인된 바가 없다. 본 연구에서는 울증(鬱證)의 주요 병기 중 하나인 혈행울체(血行鬱滯)에 해당하는 환자들에게 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 투여하여 임상적인 우울 증상 개선 효과를 일정정도 확인할 수 있었다.

본 연구에서 어혈(瘀血)변증에 의하여 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 처방한 대상자에서는 안면, 눈 주위의 피부가 검게 보이거나 하복부 압통, 가임기 여성의 경우 월경 불순 증상 등의 특성이 공통적으로 나타났는데 이는 국내의 어혈 변증 설문지를 통한 어혈증(瘀血證) 특성 연구[32]에서 어혈증(瘀血證) 에서는 '혀가 검붉다', '눈 주위가 검은 편이다', '면색이 검은 편이다', '멍이 잘 든다', '배꼽 주위 압통 및 저항', '소복통', '구비증(久痺證)', '자통(刺痛)' 등 항목에 대한 응답이 특이적으로 높았던 것과 유사하다. 현재 우울증 변증도구와 교과서 등 한의서의 주요 변증 유형에는 어혈(瘀血)변증이 제시되어 있지 않으나, 중국의 우울증 중의 변증 도구[33]의 8가지 변증 중 혈어(血瘀) 변증이 포함되어 있으며 주요 증상으로 身痛拒按, 月經紫暗, 血塊惑閉經, 痛經, 癥瘕, 皮下瘀斑 등을 제시하고 있다.

따라서 어혈(瘀血)의 증후를 나타내는 우울 장애 환자에 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 사용하는 것을 고려해볼 수 있으며 어혈(瘀血)과 관련된 우울증 유형에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

이상을 종합하면 한약 치료는 우울 장애의 우울 증상 호전에 긍정정인 효과를 나타내며 4주간의 치료에도 개선 효과가 나타났지만 8주 이상의 치료를 받으면 우울뿐만 아니라 다양한 지표가 더욱 잘 개선된다는 사실을 확인하였다. 그러나 대상자수 부족 등에 이유로 약물별 효과에서는 계지

복령환(桂枝茯苓丸)만이 유의한 개선 효과를 보여주었다.

본 연구는 여러 가지 제한점을 가지고 있다. 첫 번째로 실제 한의 진료의 특성을 반영하기 위하여 한약 치료 외의 모든 병용치료를 허용하여 각 방문 시에 병용 치료를 받은 환자 수는 스크리닝 시 23명, 치료 2주차 16명, 4주차 17명, 6주차 15명, 8주차 13명, 12주차 11명으로 집계되었는데, 본 연구에서 나타난 우울 증상 개선 효과가 주로 한약의 효과인지, 한의치료 전체의 복합적 효과인지 확인하기 어렵다는 점이다. 두 번째로 치료 기간 동안 여러 종류의 약물을 바꿔가며 복용한 환자의 수가 많아, 4주 이상의 기간 동안 한 가지 약물을 복용한 대상자를 대상으로 시행한 분석에 포함된 대상자의 수가 각 6명 이하로 충분하지 않았다. 따라서 각 약물의 효과를 정확하게 확인하는 것에는 어려움이 있었다. 셋째 본 연구는 관찰 연구로서 대조군이 없어 근거 수준이 높은 결과를 확보할 수 없었다.

본 연구는 향후 한약의 효과평가를 위한 잘 통제된 임상시험의 선행 연구의 일환으로 수행한 전향적 관찰 연구로서 여러 가지 제한점이 있으나 계지복령환(桂枝茯苓丸)의 뚜렷한 우울 증상 개선효과를 확인한 바, 향후 계지복령환(桂枝茯苓丸)의 항우울효과 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험 등의 추가연구가 필요할 것이라 사료된다.

V. 결론

2017년 7월 26일에서 2019년 2월 11일까지 대전대학교 대전한방병원에서 주요우울장애 환자를 대상으로 한약 치료의 효과를 확인하기 위한 전향적 관찰연구를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 대상자의 변증분포는 심비양허(心脾兩虛), 간기울결(肝氣鬱結), 담기울결(膽氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 음허화왕(陰虛火旺), 기울화화(氣鬱化火) 순이었다.

2) 4, 8주간의 한약 치료 후 K-HDRS 점수 모두 치료 전에 비해 유의하게 감소하여 우울 증상 개선효과를 보였고 특히 8주간 이상의 치료는 우울 증상뿐만 아니라 불안, 공황발작 등 관련 증상의 개선에 더욱 효과적이었다.

3) 8주 이상 계지복령환(桂枝茯苓丸)을 복용한 대상자들의 K-HDRS 점수는 치료 전에 비해 유의하게 감소하였다.

REFERENCES

1. Korean NeuroPsyschiatric Association. Textbook of Neuropsychiatry, 3rd ed. Seoul: iMiS Company. 2016:273-308.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) (5th ed.). Washington: American Psychiatric Association. 2013.
3. The Textbook Compilation Committe of Neuropsychiatry of Oriental Schools in Nation. The Neuropsychiatry of Oriental Medicine. 3rd. ed. Seoul:Jipmoon-Dang. 2016:264-73.
4. Jang HH, Kang IS, Moon HC, Hwang YJ, Lyu YS, Kanag HW. A study on The Oriental-medical Understanding of Depression. J of Oriental Neuropsychiatry. 2001;12(2):1-15.
5. Health Insurance review & assessment service. Healthcare Bigdata hub. Available from:http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIlnsInfo.do
6. Chow W, Doane MJ, Sheehan H, Alphs L, Le H. Economic Burden Among Patients With Major Depressive Disorder: An Analysis of Healthcare Resource Use, Work Productivity, and Direct and Indirect Costs by Depression Severity. Am H Manang Care. 2019;16:e188-96.
7. Jeon HJ, Epidemiologic studies on depression and suicide. J Korean Med Assoc. 2012;55(4):322-8.
8. Park SC, Sung SH, Han KM, Won ES, Lee HY, Paik JW, et al. Evidence-based Korean Pharmacological Treatment Guidance for Depression, Revised Edition (I): Initial Choice of Antidepressant Treatment. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2013;52:252-62.
9. Santarsieri D, Schwartz T. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. Drugs Context. 2015;4(212290).
10. Read J, Williams J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: Emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects. Curr Drug Saf. 2018; 13(3):176-86.
11. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database Sys. Rev. 2009;3.
12. Han DY, Kim SH, Chung DK. A review of the Korean Experimental Studies on the Antidepressant Effect of Herbal Medicines. J of Oriental Neuropsychiatry. 2019;30(2):71-88.
13. Lee JE, Kwon YJ, Cho SH. A Review of Clinical Studies with Herbal Medicine for Depression - Based on Randomized Controlled Clinical Trial. J of Oriental Neuropsychiatry. 2011;22(4):31-9.
14. Woo JA, Nam YJ, Park YJ, Kwon YK. Review of Recent Clinical Trials for Depression in Traditional Chinese Medicine - Based on Randomized Controlled Trials and Syste-

matic Reviews. J Physiol & Pathol Korean Med. 2015; 29(6):458-66.
15. Lee BK, Park YB, Kim TH. Korean Diagnotics. Seoul: Sungbo-sa. 2004:161-276.
16. Yeo MK, Dong SW, Lee YS, Jang ES. Review on Reliability and Validity of Questionnaire of Pattern Identification in Traditional Chinese Medicine-Using China National Knowledge Infrastructure-.J Physiol & Pathol Korean Med. 2015; 29(3):246-55.
17. Yeo MK, Park KH, Lee YS, Jang ES. A National Survey on Utilization of Pattern Identification among Korean Medicine Doctors. Journal of Society of Preventive Korean Medicine. 2015;19(3):45-55.
18. Yeung WF, Chung KF, Ng KY, Yu YM, Zhang SP, Ng BHL, et al. Prescription of Chinese herbal medicine in pattern-based traditional Chinese medicine treatment for depression: a systematic review. Evid.-Based Complementary Altern. Med. 2015;2015:160189.
19. Lee HS, Kang WC, Jung IC. Reliability and Validity Analysis of the Instrument on Pattern Identification for Depression. J of Oriental Neuropsychiatry. 2015;26(4):407-16.
20. Korean Institute of Oriental Medicine. Korean Medicine Clinical Practice Guidline-Depression. Daejeon: 2016.
21. Lee JG, Park SW, Baek JH, Kim YH. Understanding the Molecular Biology in the Pathologenesis of Depression. Korean J Psychopharmacol. 2012;23:147-54.
22. Jun JH, Choi TY, Lee JA, Yun KJ, Lee MS. Herbal medicine (Gan Mai Da Zao decoction) for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2014;79(4):370-80.
23. Kwon SY, Heo RK, Seung KM, Je JT, Kim DW. A case report of post-stroke depression with dementia. J Int Korean Med. 2010:241-9.
24. Lee JE, Yei YC, Ey YL, Kim YS, Cho KH, Moon SK, Jung WS. A case study of a Post-stroke Depression Patient treated by Korean Medical Treatment. J Int Korean Med. 2014;247-51.
25. Heo RK, Won JH, Seung KM, Lee IY, Jang MJ, Kwon SY. A Case of Parkinson's Disease with Depression. J Int Korean Med. 2010:354-60
26. Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HH, et al. Validity and Reliability of the Korean Version of the hamilton Depression Rating Scale(K-HDRS). J. Korean Neuropsychiatr Assoc. 2005;44(4):456-65.
27. Ministry of Health and Welfare. The Survey of Mental Disorders in Korea. Sejong: 2016.
28. Kim H, Lee HS, Lee EJ, Park JH, Kang WC, Jung IC, Correlation between Instrument on Pattern Identification for Depression and Psychological Tests by Statistical Analysis. J of Oriental Neuropsychiatry. 2016;27(3):131-46.
29. Jang SB, Baek SE, Choi KH, Yoo JE. The Analysis of the Experimental Research Trend of Efficacy of Gyejibokryeonghwan. J Korean Obstet Gynecol. 2016;29(2):99-112.
30. Gepshtein Y, Gregory AP, Watanabe K. Kampo in women's health: Japan's traditional approach to premenstrual symptoms. J. Altern. Complement. Med.2008;14(4):427-35.
31. Park BK, Kim YR, Kim YH, Yang CS, Seo CS, Jung IC, et al. Antidepressant-Like Effects of *Gyejibokryeong-hwan* in a Mouse Model of Resperidone-Induced Depression. Biomed Res. Int. 2018.
32. Lee JH, Doo KH, Lee HJ, Lee YE, Cho SY, Jung WS, et al. A Study on Clinical Characteristics of Blood Stasis Syndrome Using Blood Stasis Pattern Questionnaire. J Int Korean Med.2014;326-38.
33. Gou RJ, Yu M, Wang JL, Han AQ, Lu M, Zhang YL, et al. Establishing a TCM pattern element identification scale for depression. JBUTCM.2015;38(8):561-5.