감기에 대한 연교패독산의 유효성 평가를 위한 community-based 이중맹검 위약 대조군 연구

배한호 · 강위창[1] · 박양춘*

대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실, 1 : 대전대학교 경영대학 응용통계학과

Effectiveness of a Yeonkyopaedok-san Extract in the Treatment of The Common Cold : Results of a Community-based, Double Blind, Randomized Placebo Controlled Trial

Han Ho Bae, Wee Chang Kang[1], Yang Chun Park*

Division of Respiratory System, Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University,
1 : Department of Applicative Statistics, College of Economics, Daejeon University

Yeonkyopaedok-san(YPS) extract is widely used to treat the common cold. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of YPS on the common cold. Two hundred Patients with common colds of recent onset were randomized to the double blind, placebo-controlled study. They received 800 ㎎ YPS extract or placebo in capsules, orally dissolved 3 times a day for 7 days. The total symptom score was assessed by the physician, using a 5-point scale on start and finish. Resolution of cold symptoms based on subjective daily symptoms. Total symptom score was significantly decreased in YPS groups in comparison to that in placebo group (p=0.027). Headache (p=0.012), loss of appetite (p=0.037), eyeball discomfort (p=0.002) were more affected. Time to resolution of cold symptoms did not show significant effect (p=0.592). Adverse effects were less in the YPS group than placebo group (2% vs 3%). In this community-based, randomized controlled trial, YPS were effective in treating cold symptoms in college students.

Key words : Yeonkyopaedok-san(YPS), Common cold

서 론

2005년도 상반기 건강보험심사 통계지표 다빈도 외래상병순위별현황을 보면 상위 7개 질환에 감기의 범주에 속하는 급성기관지염, 급성편도선염, 다발성상세불명부위의 급성상기도감염, 급성코인두염(감기), 급성인두염 등이 차지하고 있을 정도로[1], 호흡기질환은 일상생활에서 경험하는 가장 흔한 질환이며, 특히 급성상기도질환인 감기는 걸려보지 않은 사람이 거의 없을 정도이다[2].

감기의 초기 증상은 콧물, 코막힘, 기침, 두통, 목의 불편함 및 발열 등으로 대개는 자연적으로 치유되지만, 일상생활을 방해하고 일에 대한 개인의 능력을 감소시키며[3], 소아나 노인의 경우 합병증이 쉽게 유발될 수 있기 때문에 임상적으로는 보다 적극적이고 효과적인 치료방법이 요구되고 있다.

감기는 한의학에서 感冒에 해당되고, 感은 感受, 冒는 侵襲의 뜻[4]으로, 風邪에 접촉하고 감염되어 코막힘, 재채기, 두통, 오한, 발열, 전신불쾌 등의 증상이 나타난다고 보며[5], 전통적으로 상한론, 온병론과 같은 체계적 이론과 경험을 통하여 치료해 왔다.

최근 감기에 대한 연구경향을 살펴보면, 외국의 경우 감기에 대한 약물의 효능을 평가하는 객관적 임상시험연구[3,6-12]가 다양하게 이루어지고 있으나, 국내에서는 감기에 대한 한약의 효능을 평가하는 임상시험연구[13-18]는 많지 않은 실정이다.

연교패독산[19]은 癰疽의 初發에 寒熱이 심하여 傷寒과 유사한 증상에 활용되는 처방으로, 임상에서는 주로 풍열감모 등에 사용되며[2], 최근에는 단독[20], 여드름[21], 피부염[22,23], 보관기간[24] 등에 대한 연구가 있었지만 감기에 대한 연구는 찾아보기 힘들었다.

이에 저자는 연교패독산의 감기환자에 대한 유효성을 객관적 임상시험연구로 확인하고자 대전대학교 교내보건소에 내원한

* 교신저자 : 박양춘, 청주시 상당구 용담동 173-9 대전대 청주한방병원 내과1
· E-mail : omdpyc@dju.ac.kr, · Tel : 043-229-3704
· 접수 : 2007/11/05 · 채택 : 2007/11/19

대학생들을 상대로 community-based 이중맹검 위약대조군 연구를 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1) 선정기준

2005년 4월 11일부터 6월 8일까지 9주간 대전대학교 교내 보건소에 감기증상을 주소로 내원한 남, 여 재학생(학부생)중, 감기증상(기침, 목의 불편함, 가래, 콧물, 코막힘, 재채기, 두통, 열, 땀, 근육통, 입맛상실, 오한, 입이 쓰고 마름, 눈의 불편함 등 14가지 증상)을 한 가지 이상 호소하는 경우, 호흡기내과를 전공한 한의사(이하 시험자)에 의해 감기증상을 확인한 경우, 시험 참여를 동의하고 서면 동의서에 서명한 경우, 감기증상을 자각한지 3(±1)일 이내인 경우에 해당하는 자를 대상으로 하였다.

2) 제외기준

임신・만성질환자(면역질환, 만성 간질환, 만성 신질환, 각종 암, 당뇨병), 항생제・항히스타민제 등 다른 감기약을 복용 중인 자(중단 후라도 wash out이 불충분한 3일 이내 자 포함), 천식의 병력・알레르기성 비염 및 그에 상응하는 증상(가려운 눈, 재채기, 천명), 기타 윤리적으로 또는 시험 결과에 영향을 줄 수 있어 임상시험의 참여가 부적절 하다고 시험자가 판단한 경우에는 연구대상에서 제외하고 총 200명을 선정하였다.

2. 방법

대전대학교 부속 한방병원 임상시험 심사위원회에서 임상시험계획서에 대한 승인을 받았다. 전 참가자는 연구과정에 대한 충분한 설명을 듣고 난 후 자발적으로 동의서에 서명하였고 무작위로 시험약 또는 위약을 배부 받았다. 이때 시험약과 위약은 모두 동일한 성상의 캡슐에 담겨져 시험자와 환자 모두 어떤 종류의 약을 복용하는지 모르게 하였다. 첫 방문 시 한의사에 의해 변증기준[2]에 따라 변증 유형이, QSCCⅡ에 따라 사상체질이 분류되었고 간호사에 의해 체온, 체중, 신장, 혈압 등이 측정되었다. 감기 증상에 대해 자각증상점수기록표를 본인이 직접 작성토록 하여, 기침, 목의 불편함, 가래, 콧물, 코막힘, 재채기, 두통, 열, 땀, 근육통, 입맛상실, 오한, 입이 쓰고 마름, 눈의 불편함 등의 14가지 증상에 대하여 그 경중도를 "1=없다, 2=조금 불편하다, 3=불편하다, 4=심하다, 5=매우 심하다" 의 5가지로 나누어 스스로 택하여 표시하도록 하였다. 점수는 ①번에서 ⑤번까지 차례대로 1점에서 5점으로 배당하여 계산하였다. 모두 세 차례의 방문을 하도록 하였는데, 첫 방문이 있은 지 3(±1)일후 2차 방문, 7(±1)일후 3차 방문하도록 하였으며 2차 방문이라도 증상이 소멸되었으면 이를 최종방문으로 처리하였다. 모든 참가자에게는 1일 3회, 1회 1포(4캡슐)를 복용하도록 3일분 9포의 약이 투약되었으며 2차 방문 시 추가로 4일분 12포의 약이 주어졌다. 약 복용 중에는 다른 약의 복용은 금지되었고, 약 복용 후 증상이 경감하여 약 복용의 필요성이 없거나 반대로 증상이 악화되어 다른 의료기관을 이용하고자 할 때 남은 약을 가지고 다시 방문하여 최종 설문을 작성하도록 하였다.

3. 약물

제조는 KGMP인준업체인 삼익제약(주)에서 하였다. 연교패독산 1회분(한 첩의 1/3량 = 12.82 g)의 양은 약 628 ㎎(12.82 g × 수득율 0.07 × 건조율 0.7)이며 1회분의 복용량은 800 ㎎(수침건조엑스 628 ㎎ + 부형제 172 ㎎)이었다. 위약용 수침건조엑스의 제형은 평위산(창출 0.67 g, 진피 0.5 g, 후박 0.5 g, 대조 0.34 g, 감초 0.17 g, 건강 0.17 g - 한 첩의 1/6량 = 2.33 g)으로 원래의 제약방법은 한 첩을 1일분으로 하나 위약의 함량을 최대한 줄이기 위하여 약제 1첩을 2일분으로 하였다. 수침건조엑스로는 약 114 ㎎(2.33 g × 수득율 0.07 × 건조율 0.7)이며 1회분의 복용량은 800 ㎎(수침건조엑스 114 ㎎ + 부형제 686 ㎎)이었다. 부형제는 유당과 전분이 각각 반반(50 : 50)이였다.

Table 1. Prescription of Yeonkyopaedok-san(連翹敗毒散, YPS)

韓藥名	生藥名	用量(g)
連 翹	*Forsythiae Fructus*	0.88
金銀花	*Lonicerae Flos*	0.88
荊 芥	*Schizonepetae Herba*	0.88
防 風	*Ledebouriellae Radix*	0.88
柴 胡	*Bupleuri Radix*	0.88
前 胡	*Peucedani Radix*	0.88
羌 活	*Notopterygii Rhizoma*	0.88
獨 活	*Angelicae pubescentis Radix*	0.88
枳 殼	*Aurantii Fructus*	0.88
桔 梗	*Platycodi Radix*	0.88
川 芎	*Cnidii Rhizoma*	0.88
赤茯苓	*Poria*	0.88
薄 荷	*Menthae Herba*	0.88
甘 草	*Glycyrrhizae Radix*	0.88
生 薑	*Zingiberis Rhizoma Recens*	0.50
Total Amount		12.82

4. 자료수집과 분석방법

1) 피험자 수 산출 근거

본 시험의 1차 유효성 지표는 감기 환자에서 연교패독산수침건조엑스를 복용하는 시험군과 위약수침건조엑스를 복용하는 대조군에서 복용 전과 복용 7일후 자각증상기록표로 측정되는 증상의 경감 정도이다. 두 군간 증상경감 정도의 차이에 대한 독립 이표본 t-검정(independent two sample t-test)을 근간으로 아래 주어진 통계적 가정을 사용하여 피험자 수를 계산하였다. 제시된 각 수치는 소청룡탕 임상시험[17]의 결과를 참조하여 정하였다.

2) 시험군 및 대조군으로의 무작위 배정

임상시험 통계담당자가 사전에 준비한 무작위 배정표(균형블록무작위배정)에 따라 한약담당자는 시험약과 위약을 라벨링하였다. 앞 1절에서 기술한 선정기준과 제외기준에 위배되지 않는 연구대상자에게 참여 순서대로 라벨링된 약이 투여되고 피험자 식별코드가 부여됨으로써 계획된 무작위 배정이 수행되었다.

3) 관찰항목, 임상검사항목

첫 방문시 연구대상자의 인구학통계학적 특성치로 성별, 생년월일, 연령, 신장, 체중, 학년을 조사하고 병력문진을 통하여

알레르기성 특이체질 여부, 감기증상 자각기간 등을 조사하였다. 혈압, 맥박, 체온, 신장, 체중 등의 이학적 검사는 간호사에 의해 시행되었고 감기증상을 비롯한 문진은 시험자에 의해 진행되었다. 시험약의 유효성과 이상반응 평가를 위하여 감기증상 정도는 약 복용 시작 후 3(±1)일째와 7(±1)일째에 조사되었고, 피험자의 이상반응은 즉시 시험자나 모니터 요원에게 보고되도록 하였다.

4) 유효성 평가기준

(1) 1차 유효성 평가변수

1차 유효성 평가변수는 피험자의 시험 시작 전(baseline) 총 감기증상지수의 시험 시작 7일후의 변화로 다음과 같이 계산하였다.

① 각 감기증상의 정도는 다음과 같이 순위를 매겼다.

1=없다, 2=조금 불편하다, 3=불편하다, 4=심하다, 5=매우 심하다

② 각 증상지수는 다음과 같이 계산하였다.

100×(증상 정도의 순위-1)/(5-1)

③ 각 환자의 14개 감기증상정도에 대한 총 감기증상지수는 다음과 같이 계산하였다.

(14개 증상지수 총합)/14

④ 1차 유효성 평가 변수인 총 감기증상지수의 변화는 다음과 같이 계산하였다.

(시험시작 시 총 감기증상지수) - (시험종료 시 총감기증상지수)

(2) 2차 유효성 평가변수

2차 유효성 평가변수는 ①시험 시작 전(baseline) 총 감기증상지수의 시험 시작 3일후의 변화, ②시험 시작 전(baseline) 각 증상지수의 시험 시작 3일후, 7일후의 변화, ③시험시작부터 모든 증상에 대한 환자의 자각증상이 소멸될 때까지 소요되는 기간으로 하였다.

5) 통계분석 방법

(1) 분석 대상자군

유효성을 평가하기 위한 분석 대상으로는 무작위 배정으로 약을 처방받은 모든 피험자를 대상으로 하였다(Intention-to-treat analysis). ITT 분석에서 피험자의 탈락 등으로 결과 변수에 결측치가 발생하면 가장 마지막 관측값으로 대체하여 통계분석 하였고(last observation carried forward analysis), 통계적 유의성 기준은 유의수준 5%로 하였다. 모든 통계분석은 통계팩키지 SAS(Release 8.2 SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.)를 사용하여 수행하였다.

(2) 1차 유효성 평가변수의 통계분석

시험군의 1차 유효성을 평가하고자 시험군과 대조군에서 구한 총 감기증상지수의 변화에 대하여 독립 이표본 t-검정법(independent two sample t-test)을 실시하였다. 또한 두 군의 차이에 대한 95% 신뢰구간을 제시하였다. 1차 유효성 평가변수와 2차 유효성 평가변수인 시험 후 3일째 총 감기증상지수의 변화를 통합하여 선형혼합모형(linear mixed models)으로 분석함으로써 군 간 변화와 시간에 따른 변화를 종합적으로 통계분석 하였다. 인구학통계학적 특성과 이환 특성 중에서 1차 유효성 평가변수와 통계적으로 유의한 관련성이 있어 시험약의 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 변수들은 다중회귀분석모형을 통하여 보정되었다.

(3) 2차 유효성 평가변수의 통계분석

① 시험 시작 전(baseline) 총 감기증상지수의 시험 시작 3일 후의 변화 : 독립 이표본 t-검정법(independent two sample t-test)으로 통계분석 하였다.

② 시험 시작 전(baseline) 각 증상지수의 시험 시작 3일, 7일 후의 변화 : 독립 이표본 t-검정법(independent two sample t-test)으로 통계분석 하였다.

③ 시험시작부터 모든 증상에 대한 환자의 자각증상이 소멸될 때까지 소요되는 기간 : Kaplan-Meier 방법으로 군간 생존함수를 추정하며 이의 군간 차이는 로그-순위 검정(log-rank test)으로 통계분석 하였다.

(4) 이상반응과 탈락율의 통계분석

발현된 모든 이상반응은 자세한 설명과 함께 나열하였다. 시험약과 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록하였다. 이상반응을 경험한 피험자의 비율 비교, 중지/탈락율의 비교는 피어슨 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)으로 통계분석 되었다.

결 과

1. 피험자의 인구통계학적인 특성 분포

나이분포는 시험군 21.2±2.55, 대조군 21.5±2.84세로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 성별분포에서 시험군의 남여는 각각 42, 58명, 대조군의 남여는 각각 45, 55명으로 양군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 학년분포에서 시험군은 1학년부터 차례로 22, 30, 28, 20명, 대조군은 23, 33, 26, 18명으로 양군 간에 유의한 차이는 없었다. 변증에서는 시험군의 풍열, 풍한형은 50, 50명, 대조군은 42, 58명으로 양군 간의 유의한 차이는 없었고, 체중분포도 양군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Clinical Characteristics of Two Patients Groups Treated with Placebo or Yeonkyopaedok-san(YPS)

Characteristic		Placebo	YPS	P-value[b)]
Age(year)		21.54±2.84[a)]	21.2±2.55	0.375
Sex, n(%)	Female	55(55%)	58(58%)	0.669
	Male	45(45%)	42(42%)	
Pattern identification, n(%)	WH type	42(42%)	50(50%)	0.256
	WC type	58(58%)	50(50%)	
Grade, n(%)	First	23(23%)	22(22%)	0.952
	Second	33(33%)	30(30%)	
	Third	26(26%)	28(28%)	
	Fourth	18(18%)	20(20%)	
Weight(kg)		60.08±12.55	59.58±12.87	0.807

WH type : Wind-heat type. WC type : Wind-cold type. [a)] : Means±standard deviation. [b)] : Pearson's chi-square test for categorical variables(sex, pattern identi fication, grade) and independent two-sample t-test for continuous vari ables(age, weight).

2. 피험자의 이환 특성 분포

초기 감기 증상 수와 감기 이환일 수에서 시험군과 대조군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

3. 초기 감기 증상 정도 분포

초기 감기 증상 정도 분포에서 목의 불편함 181, 코막힘 151,

콧물 136, 재채기 136, 기침 135, 두통 128, 눈의 불편함 118, 입이 쓰고 마름 117, 가래 110, 열 97, 오한 91, 입맛상실 85, 근육통 81, 땀은 58명이었다(Table 4).

Table 3. Number of Symptoms and Days of Contraction of a Disease on Baseline

	Placebo	YPS	P-valueb)
No. of symptoms	7.90±2.83a)	8.33±2.84	0.285
Days of contraction of a disease	1.79±0.87	1.90±0.93	0.387

YPS : Yeonkyopaedok-san. a) : Means±standard deviation. b) : Independent two-sample t-test.

Table 4. Number of Symptomatic Degree

Degree / Symptoms	Placebo					YPS					Total
	1a)	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Cough	30	46	14	9	1	35	39	17	7	2	135
Sore throat	9	36	39	9	7	10	35	24	23	8	181
Sputum	42	30	23	3	2	48	34	8	10	0	110
Runny nose	29	32	22	11	6	35	29	19	10	7	136
Plugged nose	28	29	25	11	7	21	26	37	11	5	151
Sneezing	36	39	17	6	2	28	41	24	6	1	136
Headache	43	27	20	8	2	29	38	20	8	5	128
Fever	51	37	9	3	0	52	33	13	2	0	97
Sweats	74	22	3	0	1	68	24	5	1	2	58
Muscle ache	61	25	11	3	0	58	24	12	5	1	81
Loss of appetite	59	30	7	3	1	56	22	16	6	0	85
Chills	54	30	10	6	0	55	29	12	3	1	91
Dry mouth	45	37	13	4	1	38	34	20	7	1	117
Eyeball discomfort	48	34	13	5	0	34	39	16	9	2	118

YPS : Yeonkyopaedok-san. a) : 1 ; No symptom, 2 ; Mild 3 ; Moderate 4 ; Severe 5 ; Very severe

4. 유효성 평가

1) 시험시작 3일, 7일후 총 감기증상지수의 변화

본 임상시험의 1차 유효성 평가변수인 '7일후 총 감기증상지수의 변화'에서 시험군은 15.45±12.66, 대조군은 11.36±13.26점 감소하여 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 감소하였다(p=0.027). 2차 유효성 평가변수인 '3일후 총 감기증상지수의 변화'에서 시험군은 11.39±12.36, 대조군은 8.41± 11.70점 감소하여 시험군에서 감소의 폭이 더 컸지만 통계적으로는 경계수준의 유의성을 보였다(p=0.081)(Table 5).

두 군의 총 감기증상지수의 변화를 시간의 경과(3일 vs. 7일)에 따른 변화와 처치 종류(시험군 vs. 대조군)에 따른 변화를 구분하여 종합적으로 평가하고자 각 측정 시점의 총 감기증상지수를 통합하여 선형혼합모형[25](linear mixed models)으로 분석하였다. 총 감기증상지수는 시간이 경과함에 따라 통계적으로 유의하게 개선되어(3.5±0.49, p<.001) 자연적인 완해가 나타남을 알 수 있었다. 각 시점에서 시험군은 대조군에 비하여 평균적으로 3.54±1.7점 통계적으로 유의하게 감소하였고(p=0.039), 이 크기는 시간 경과에 따른 자연적인 완해의 크기와 유사하였다(Table 6).

2) 시험시작 3일후 14개 각 감기증상지수 변화

두통항목에서 시험군, 대조군은 각각 19.25±25.34, 11.5±24.47점 감소하여 통계적으로 유의한 차이(p=0.029)가 발생하였다. 목의 불편함항목에서 시험군, 대조군은 각각 21±27.00, 14±23.92점 감소하여 통계적으로 경계수준의 유의성(p=0.054)이 나타났고, 재채기항목에서 시험군, 대조군은 각각 13.75±23.13, 7.5±24.49점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.065)이 나타났다. 나머지 감기 증상항목에서는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 7).

Table 5. Changes of Total Symptom Score of Common Cold before and after Treatment with Placebo or Yeonkyopaedok-san(YPS)

	Placebo	YPS	Difference	P-value[b)]
Before	22.66±11.32[a)]	24.95±12.01	2.29	0.168
After(3days)	8.41±11.69	11.39±12.37	2.99	0.081
After(7days)	11.36±13.26	15.45±12.66	4.09	0.027

Difference : YPS - Placebo. Before : Total symptom score before treatment. After(3days) : Total symptom score before treatment - total symptom score on 3days. After(7days) : Total symptom score before treatment - total symptom score on 7days. a) : Means±standard deviation. b) : Independent two-sample t-test.

Table 6. Regression Analysis with Mixed Linear Models for the Changes of Total Symptom Score of Common Cold before and after Treatment with Placebo or Yeonkyopaedok-san(YPS)

Variable	Estimate	Standard error	P-value
Intercept	11.63	1.23	<0.001
Period[a)]	3.50	0.49	<0.001
Treatment[b)]	3.54	1.70	0.039

a) : Reference level is 3days. b) : Reference level is placebo.

Table 7. Changes of Symptom Score of Common Cold before and after(3days) Treatment with Placebo or Yeonkyopaedok-san

Symptoms	Baseline Score of Symptom			Change of Score		
	Placebo	YPS	P-value[b)]	Placebo	YPS	P-value
Cough	26.25±23.67[a)]	25.50±24.87	0.827	7.50±22.61	8.25±21.04	0.808
Sore throat	42.25±25.05	46.00±28.37	0.323	14.00±23.92	21±27.00	0.054
Sputum	23.25±24.43	20.00±24.10	0.345	4.50±17.55	4.25±22.77	0.931
Runny nose	33.25±29.53	31.25±30.85	0.640	9.75±24.07	10.75±28.70	0.790
Plugged nose	35.00±30.15	38.25±27.40	0.426	11.50±25.23	12.25±28.31	0.843
Sneezing	24.75±24.49	27.75±23.00	0.373	7.50±24.49	13.75±23.13	0.065
Headache	24.75±26.71	30.50±27.66	0.136	11.50±24.47	19.25±25.34	0.029
Fever	16.00±19.31	16.25±19.58	0.928	8.75±18.60	7.25±21.41	0.597
Sweats	8.00±15.84	11.25±20.22	0.207	1.25±17.18	5.25±17.87	0.108
Muscle ache	14.00±20.20	16.75±23.59	0.377	7.00±17.07	10.75±19.55	0.150
Loss of appetite	14.25±20.80	18.00±23.59	0.235	6.00±20.45	9.5±22.13	0.247
Chills	17.00±22.16	16.50±21.97	0.873	9.75±18.77	10.75±18.21	0.703
Dry mouth	19.75±22.27	24.75±24.49	0.133	10.25±20.75	13.75±22.58	0.255
Eyeball discomfort	18.75±21.72	26.50±25.58	0.022	8.50±19.21	12.75±20.26	0.130

YPS : Yeonkyopaedok-san. a) : Means±standard deviation. b) : Independent two-sample t-test.

3) 시험시작 7일후 14개 각 감기증상지수의 변화

두통항목에서 시험군, 대조군은 각각 23±25.79, 13.75±25.96점 감소하여 유의성있는 차이(p=0.012)가 발생하였고, 입맛상실 항목에서 시험군, 대조군은 각각 13±19.92, 7.5±20.57점 감소하여 유의성있는 차이(p=0.037)가 발생하였다.

재채기항목에서 시험군, 대조군은 각각 18.75±23.13, 13.25±22.88점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.093)을 나타내었고, 입이 쓰고 마름항목에서 시험군, 대조군은 각각 17±23.00, 11.5±22.59점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.090)을 나타내었고, 땀항목에서 시험군, 대조군은 각각 17±23.00, 11.5± 22.59점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.090)을 나타내었다. 눈의 불편

함 항목에서는 시작시점에 시험군과 대조군에서 각각 26.5±25.58, 18.75±21.72점으로 시험군에서 증상이 심하였지만(p=0.022) 7일후에는 시험군과 대조군에서의 감소 점수가 각각 18.25±22.15, 8.75±19.58점으로 시험군에서 더 유의하게 감소하여(p=0.002) 결과적으로 7일후 증상은 대조군이 더 심하였다(Table 8).

Table 8. Changes of Symptom Score of Common Cold before and after(7days) Treatment with Placebo or Yeonkyopaedok-san

Symptoms	Baseline Score of Symptom			Change of Score		
	Placebo	YPS	P-value[b)]	Placebo	YPS	P-value
Cough	26.25±23.67[a)]	25.50±24.87	0.827	10.75±22.26	12.25±22.33	0.635
Sore throat	42.25±25.05	46.00±28.37	0.323	21.75±25.54	27.25±37.79	0.229
Sputum	23.25±24.43	20.00±24.10	0.345	7.75±20.93	8.75±22.01	0.742
Runny nose	33.25±29.53	31.25±30.85	0.640	15.50±27.47	15.25±32.74	0.953
Plugged nose	35.00±30.15	38.25±27.40	0.426	17.25±27.22	20.00±28.43	0.486
Sneezing	24.75±24.49	27.75±23.00	0.373	13.25±22.88	18.75±23.13	0.093
Headache	24.75±26.71	30.50±27.66	0.136	13.75±25.96	23.00±25.79	0.012
Fever	16.00±19.31	16.25±19.58	0.928	9.75±19.43	10.25±21.64	0.864
Sweats	8.00±15.84	11.25±20.22	0.207	3.00±15.60	7.25±16.01	0.059
Muscle ache	14.00±20.20	16.75±23.59	0.377	8.25±19.48	11.75±20.55	0.218
Loss of appetite	14.25±20.80	18.00±23.59	0.235	7.50±20.57	13.50±19.92	0.037
Chills	17.00±22.16	16.05±21.97	0.873	10.25±20.75	13.00±19.29	0.333
Dry mouth	19.75±22.27	24.75±24.49	0.133	11.50±22.59	17.00±23.00	0.090
Eyeball discomfort	18.75±21.72	26.50±25.58	0.022	8.75±19.58	18.25±22.15	0.002

YPS : Yeonkyopaedok-san. [a)] : Means±standard deviation. [b)] : Independent two-sample t-test.

5. 증상 소멸 기간 비교

피험자의 탈락으로 시험시작 처음부터 약의 복용기간(또는 소멸될 때까지의 기간)이 확인되지 않은 대상자들은 0일째에 중도절단된 것으로 처리하였다. 한편 시험 중에 양약의 복용이나 미 방문 등으로 탈락된 대상자는 탈락 직전에 중도절단된 것으로 처리하였다.

全 시험 기간 동안 각 관측 시점에서 시험군의 자각증상 소실률이 대조군에 비하여 전반적으로 높았지만 통계적으로는 유의한 차이가 나타나지 않았다(p=0.592)(Fig. 1).

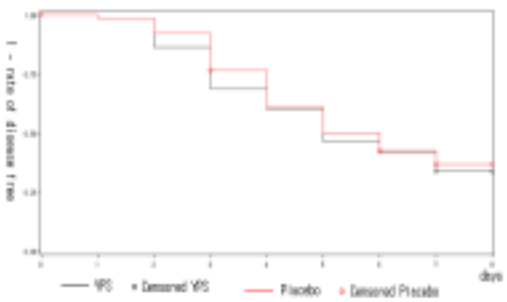

Fig. 1. Kaplan-Meier estimation for survival function. P-value with log-rank test : 0.592.

6. 인구통계학적 특성과 이환특성을 보정한 유효성 평가

Table 2과 Table 3에서 알 수 있듯이 인구통계학적 특성과 이환특성에서 비록 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 시험약의 유효성을 보다 엄밀히 평가하고자 이들 특성의 군 간 차이를 보정하는 분석을 수행하였다. 통계분석은 먼저 1차 유효성 변수인 '7일후 총 감기증상지수 변화'와 통계적으로 관련성이 있는 변수를 선택하였으며, 이를 보정하기 위하여 다중선형회귀모형을 사용하였다. 변수선택법으로 뒤로부터의 제거(제거기준: p-value =0.1)법을 사용하여 최종 모형을 선택하였다.

1) 7일후 총 감기증상지수 변화와 시험대상자의 특성치의 관련성 평가

1차 유효성 평가변수와 시험대상자의 특성치간에 관련성을 평가한 결과, 변증(p=0.005), 학년(p=0.034), 초기증상점수(p<0.001)에서 통계적으로 유의한 관련성이 나타났다(Table 9).

Table 9. Association between Clinical Characteristics of Patients and Primary Variable

Variable		Changes of total symptom score	Pearson's Correlation Coefficient	P-value[a)]
Sex	Female	13.56±12.02	-	0.851
	Male	13.20±14.44		
Pattern identification	WH type	16.30±14.84	-	0.005
	WC type	10.93±10.87		
Grade		-	0.15	0.034
Weight(kg)		-	0.03	0.709
Age(year)		-	0.04	0.581
Early Symptom score		-	0.43	<0.001

WH type : Wind-heat type. WC type : Wind-cold type. [a)] : Independent two-sample t-test for variables of sex and pattern identification and analysis of Pearson's correlation coefficient for variables of grade, weight, age and early symptom score.

2) 유의성 있는 특성 변수 보정한 유효성 평가

다중회귀분석을 이용하여 Table 9에서 통계적으로 유의한 변증, 학년, 초기증상점수를 보정한 후 치료군 간에 유효성을 평가하였다. 처리와 변증 간에 교호작용이 통계적 유의수준(p<0.05)에는 미치지 못하지만 약간의 유의성이 나타나(p=0.132) 각 변증형에서 치료군과 대조군의 유효성을 평가하였다(Table 10).

Table 10. Multiple Regression Analysis adjusted Clinical Characteristics of Patients

Variable	Estimate	Standard deviation	P-value
Group(YPS)	0.46	2.24	0.837
Pattern identification (wind-heat)	-0.50	2.39	0.835
Grade	2.08	0.79	0.009
Early Symptom score	0.45	0.07	<0.001
YPS×Pattern identification	4.99	3.30	0.132

YPS : Yeonkyopaedok-san

3) 풍열형에서 유효성 평가

풍열형에서 1차 유효성 평가 변수와 유의한 관련성이 있는 환자 특성치(학년, 초기증상)를 보정하였을 때 시험약은 위약에 비해 5점 이상(5.07)의 증상호전을 보였으며 통계적으로는 경계수준의 유의성(p=0.057)을 나타내었다(Table 11).

4) 풍한형에서 유효성 평가

풍한형에서 1차 유효성 평가 변수와 유의한 관련성이 있는 환자 특성치(학년, 초기증상)를 보정하였을 때 시험약의 효과는

매우 미미(0.74)하였으며 통계적으로도 유의성은 없었다 (p=0.716)(Table 12).

Table 11. Multiple Regression Analysis in Wind-heat Type

Variable	Estimate	Standard error	P-value
Group(YPS)	5.07	2.62	0.057
Grade	2.00	1.23	0.108
Early Symptom score	0.62	0.11	<0.001

YPS : Yeonkyopaedok-san

Table 12. Multiple Regression Analysis in Wind-cold Type

Variable	Estimate	Standard error	P-value
Group(YPS)	0.74	2.04	0.716
Grade	1.85	1.01	0.070
Early Symptom score	0.27	0.10	0.006

YPS : Yeonkyopaedok-san

7. 이상반응과 탈락률 평가

전체대상자 중 이상반응은 시험군에서는 2명, 대조군에서는 3명이 발생하여 양군 간에 차이는 없었다. 탈락자를 살펴보면 시험군, 대조군에 각각 20명, 25명으로, 시험군에서는 방문을 하지 않은 경우 12명, 타 병원을 이용한 경우 3명, 약을 복용하지 않은 경우 1명, 양약을 복용한 경우 4명, 이상반응 0명, 증례기록서를 작성하지 않은 경우 0명이었고, 대조군에서는 방문을 하지 않은 경우 13명, 타 병원을 이용한 경우 1명, 약을 복용하지 않은 경우 1명, 양약을 복용한 경우 7명, 이상반응 2명, 증례기록서를 작성하지 않은 경우가 1명이었다(Table 13).

Table 13. Frequency of Adverse Effect and Rate of Drop out

		Placebo		YPS		P-value
Adverse effects, n(%)	No	97	(97%)	98	(98%)	1.000[a)]
	Yes	3	(3%)	2	(2%)	
Rate of drop out, n(%)	No	75	(75%)	80	(80%)	0.397[b)]
	Yes	25	(25%)	20	(20%)	
Reason of drop out, n(%)	No interview	13	(52%)	12	(60%)	0.628[a)]
	Other hospital	1	(4%)	3	(15%)	
	No taking medicine	1	(4%)	1	(5%)	
	Taking west drug	7	(28%)	4	(20%)	
	Adverse effects	2	(8%)	0	(0%)	
	No CRF Recording	1	(4%)	0	(0%)	

CRF : Case Report Form. YPS : Yeonkyopaedok-san. [a)] : Fisher exact test. [b)] : Pearson's chi-square test.

고 찰

감기의 가장 흔한 원인은 리노바이러스(40%)와 코로나바이러스(적어도 10%)이며, 파라인플루엔자바이러스, 호흡기세포융합바이러스, 인플루엔자바이러스, 아데노바이러스도 일부에서 원인이 된다[26]. 미국의 경우 매년 2500만명이 감기로 병원을 방문하며 이로 인하여 2000만일의 노동손실과 2200만일의 학교결석을 초래한다고 하며[12], 유럽의 경우 성인은 1년에 평균 3-6회 정도로 감기에 이환된다고 한다[3].

서양의학에서 감기에 대한 정의는 문헌에 따라 약간의 차이가 있지만 주로 바이러스에 의한 호흡기의 점막, 특히 비강, 부비동, 인두의 급성염증으로 콧물, 기침, 재채기 등의 증세를 보이는 것이라고 정의하며[27], 대개 상기도에 한정되어 저절로 좋아지는 질환이나 간혹 인접한 장기에 퍼져 다른 임상 증후를 초래하거나 드물게는 세균 감염의 합병증을 가져올 수 있다[28].

보건복지부의 2003년도 건강보험심사지표[29]를 보면, 외래의 질병 소분류별 다발생 순위별 요양급여 실적의 상위 7개 질환 중 5개가 감기의 범주에 속하는 급성편도염, 다발성 상세불명의 급성 상기도감염, 급성 코인두염, 급성인두염 등이다. 외래로 진료한 감기 관련 상병을 유사 상병군으로 분류하여 살펴보면, 감기로 인한 외래 진료건수는 약국을 제외한 외래 진료건수의 21.5%를 차지하며, 감기로 인한 요양급여비용은 약국을 제외한 외래 요양급여비용의 14.2%에 해당하는 1조 3701억 원에 이르는 것으로 나타났다.

또한 건강보험심사평가원의 2005년도 상반기 건강보험심사통계지표 다빈도 외래상병순위별현황[1]을 보면, 2003년도에 이어 역시 상위 7개 질환에 감기의 범주에 속하는 급성기관지염, 급성편도선염, 다발성상세불명부위의 급성상기도감염, 급성코인두염(감기), 급성인두염 등이 차지하고 있고, 외래 진료 중 감기 관련 상병을 유사 상병군으로 분류하여 분석한 결과, 감기로 인한 외래 진료건수는 3974만 건으로 약국을 제외한 외래 진료건수 1억 9760만 건 중 20.1%를 차지하고, 감기로 인한 요양급여비용 7002억 원은 약국을 제외한 외래 요양급여비용 5조 4561억 원 중 12.8%를 차지하는 것으로 나타났다. 원외처방에 의한 약국 약제비가 포함되면 실제 감기관련 요양급여비용은 더 크게 발생된 것으로 추정된다. 그밖에도 보건복지부의 2002년도 환자조사보고서[30]의 상병별 외래환자 수진율 변화를 보면, 인구 10만명당 상위 5위까지의 상병별 외래환자 수진율은 1992년에서 1994년까지 1위를 유지하던 소화기계의 질환은 1996년도 조사에서 2위로 물러난 이후 계속 호흡기계의 질환이 1위를 차지하고 있다.

이렇듯 감기는 성인의 경우 1년 중 평균 2-5회 정도 걸리는 일상생활에서 가장 흔하게 경험하는 질환의 하나이며[28], 빈도가 높은 만큼 이에 대한 의료수요도 많다. 그러나 감기는 감기바이러스의 다양한 변종에 의하여 발생하며 이에 대한 근본적인 서양의학적 치료방법이 없으며 2차 세균감염이 의심되면 항생제를 사용하게 되는데 이의 남용이 큰 문제로 대두된다. 따라서 전통적으로 감기치료에 우수하게 사용되어온 한약 처방들의 가치가 의미있게 주목되고 있다.

감기는 한의학에서 感冒에 해당되는데, 感은 感受이고 冒는 侵襲의 뜻[4]으로 김[5]은 "풍사를 접촉하고 감염되어 코막힘, 재채기, 두통, 오한, 발열, 전신불쾌 등의 증상이 나타나는 일종의 질병"이라고 하여 외감 풍한질환 중 가벼운 단계를 지칭하였다[18]. 한의학에서는 감기에 걸려도 체질이 강한 경우는 쉽게 치유되나 체질이 약하고 저항력이 약한 경우는 쉽게 裏證으로 전이되어 다른 형태의 병으로 변한다고 보며, 감기는 인체의 衛氣의 저하와 六淫 즉 외부의 급격한 환경변화(바람, 온도, 습도)에 의하여 발생되는 질환으로 보고 있다[2].

한의학에서는 전통적으로 외감 질환에 대하여 傷寒論 및 溫病論을 통하여 우수한 이론과 치료 경험을 가지고 있으며 이를 바탕으로 감기를 다양하게 치료해 왔으나, 작금에는 임상에서 감기치료를 한방의료기관에서 하는 경우는 많지 않은 실정이다. 따

라서 감기치료에 적합한 우수한 한약의 객관성을 규명하고자 하는 노력이 어느 때보다 더욱 절실하다고 하겠다.

서양의학에서는 감기에 대하여 항히스타민제, 항콜린제, 알파 교감신경 자극제, 증기흡입, 비만세포안정화제, 비스테로이드성 소염제, 비타민C, 글루코코티코이드, 항생제, Zinc, 인터페론, 항바이러스제 등이 일정한 효과가 있는 것으로 알려져 있으며[28,31], 이를 대상으로 한 다양한 임상연구[32-37]가 이루어지고 있고, 중국에서도 한약을 이용한 감기에 대한 약물의 효능을 평가하는 연구[38-49]가 많이 이루어지고 있다. 그러나 국내에서 한약 치료를 대상으로 하여 감기에 대한 효능을 평가하는 객관적 임상시험 연구[13-18]는 많지 않은 실정이다.

이에 저자는 임상에서 다용되고 있는 연교패독산을 대상으로 감기환자에 대한 유효성을 평가하고자 대전대학교 교내보건소에 내원한 대학생들을 상대로 community-based 이중맹검 위약대조군 연구를 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

연교패독산은 금은화, 연교, 형개, 방풍, 시호, 전호, 강활, 독활, 지각, 길경, 천궁, 적복령, 감초 각 3.75 g에 박하, 생강으로 구성된 약제로 방약합편[19]에 癰疽의 初發에 寒熱이 심하여 傷寒같아 보이는 것을 다스린다고 하였다. 연교패독산은 인삼패독산에 인삼을 빼고 형개와 방풍을 가한 형방패독산에 다시 연교와 금은화를 가한 방제로, 방 중의 금은화, 연교는 淸熱解毒하며 輕宣透表하는 효능이 있고, 형개, 방풍은 發汗解表시키고 散風祛濕하며, 강활, 독활은 風寒濕邪를 發散하고 行血祛風시키는 천궁을 배합하여 宣痺止痛의 효능을 증강시켜 頭項强痛과 肢體疼痛을 제거하며, 시호, 전호, 박하는 表邪를 宣解하고, 지각, 길경은 寬胸利氣한다. 또 전호에 지각, 길경을 배오하면 宣肺祛痰하고 복령, 생강, 감초는 和中健脾하므로써 化痰시킨다[50].

임상적으로 연교패독산은 肺癰證의 釀成期에 淸熱解毒 化瘀散結의 목적으로 사용되고, 風熱感冒에 疎風淸熱 解毒宣肺의 목적으로 사용되며, 時行暴嗽하며 頭痛, 發熱, 咳嗽, 痰盛寒熱하고 혹은 痰盛胸滿 鼻塞聲重 潮熱 등을 발하는 天行嗽에 사용되며, 서양의학으로는 객담을 동반하는 만성기침, 객혈, 반복성 폐렴 등의 증상을 나타내는 기관지확장증에 사용된다[2]. 최근 연구에서 윤[20]은 단독에, 김[21]은 염증을 억제하여 여드름치료에 있어 면역성 반응억제를 나타낸다고 하였으며, 김[22]과 권[23]은 동물실험에서 연교패독산이 알러지성 접촉피부염에 상피세포의 손상을 줄인다고 하였고, 길[24]은 연교패독산 파우치의 냉장보관 시 약리학적 유효기간이 9일이라는 보고가 있었다.

연구는 대전대학교 교내 보건진료소에서 2005년 4월 11일부터 6월 8일까지 9주 동안 이루어졌으며, 감기증상을 주소로 보건소에 내원한 학생 중 제외 질환에 해당하지 않으며 연구전반에 대한 설명을 듣고 동의서를 작성한 200명이 참가하였다.

피험자의 인구통계학적 특성분포를 보면, 성별분포에서 시험군의 남여는 각각 42, 58명, 대조군의 남여는 각각 45, 55명으로 양군 간에 유의한 차이는 없었다. 학년분포에서 시험군은 1학년부터 차례로 22, 30, 28, 20명, 대조군은 23, 33, 26, 18명으로 양군 간에 유의한 차이는 없었다. 변증분포에서 시험군의 풍열, 풍한형은 50, 50명, 대조군은 42, 58명으로 양군 간에 유의한 차이는 없었고 협습 · 협서형은 없었다. 2004년 박[16]의 연구에서도 대상자 98명중 풍한 · 풍열형을 제외한 감모유형은 2명의 협습형만이 관찰되었는데, 임상시험기간이 봄에 한정되어 있는 계절의 특성에 기인한 것으로 보이며 향후 년 중 지속적 관찰을 통한 다양한 감모유형에 관한 연구가 필요하리라 사료된다. 나이와 체중분포에서 양군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 사상체질분류는 불투명군이 많아서 제외되었다.

피험자의 이환특성을 보면, 감기 이환일 수, 초기 감기 증상 점수 평균에서 양군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 3). 반면, 14개 증상의 각 점수비교에서는 눈의 불편함 항목에서 양군 간에 유의한 차이(p=0.022)가 있었다(Table 7).

초기 감기증상 정도분포를 보면, 목의 불편함 181, 코막힘 151, 콧물 136, 재채기 136, 기침 135, 두통 128, 눈의 불편함 118, 입이 쓰고 마름 117, 가래 110, 열 97, 오한 91, 입맛상실 85, 근육통 81, 땀은 58명의 순으로 나타나(Table 5) 봄철 감기증상의 주요 분포를 관찰할 수 있었다.

이상반응과 탈락률 평가를 보면, 이상반응분포, 중지 혹은 탈락자에서 양군 간에 유의한 차이는 없었다. 전체대상자 중 이상반응은 시험군에서 2명, 대조군에서는 3명 발생하였고, 시험군에서는 이상반응으로 인한 탈락자는 없었고 대조군에서는 3명중 2명이 탈락하여 시험약으로 인한 중대한 이상반응은 관찰되지 않았다(Table 13). 탈락자를 살펴보면, 시험군, 대조군에 각각 20, 25명으로, 시험군에서는 방문을 하지 않은 경우가 12명, 타 병원을 이용한 경우가 3명, 약을 복용하지 않은 경우가 1명, 양약을 복용한 경우가 4명, 이상반응이 0명, 증례기록서를 작성하지 않은 경우가 0명이었고, 대조군에서는 방문을 하지 않은 경우가 13명, 타 병원을 이용한 경우가 1명, 약을 복용하지 않은 경우가 1명, 양약을 복용한 경우가 7명, 이상반응이 2명, 증례기록서를 작성하지 않은 경우가 1명이었다(Table 12).

이상반응을 구체적으로 살펴보면, 피험자식별코드214-01(시험군)은 매회 약 복용 시마다 복통이 있었고 4일째 복용 시에는 복통으로 잠을 자지 못하였다고 하였다. 이상반응정도는 '중등도', 이상반응결과는 '회복 중', 시험한약과의 인과관계는 '관련성이 많음', 처지 여부는 '무', 시험의 지속여부는 '지속'이었다. 피험자식별코드199-01(대조군)은 복용 5일째 오후 6시부터 8시까지 2시간 동안 피부발진이 있다가 소실되었다. 이상반응정도는 '경도', 이상반응결과는 '회복됨', 시험한약과의 인과관계는 '관련성이 의심됨', 처지 여부는 '무', 시험의 지속여부는 '지속'이었다. 피험자식별코드256-01(시험군)은 복용 첫 날 오후 1시부터 다음날 오전 7시까지 소화장애와 두통이 있었다. 이상반응정도는 '경도', 이상반응결과는 '회복됨', 시험한약과의 인과관계는 '관련성이 의심됨', 처지 여부는 '무', 시험의 지속여부는 '지속'이었다. 피험자식별코드242-01(대조군)은 복용 첫 날 오후 10시부터 2시간간격으로 잠을 깨는 불면으로 다음날 시험을 중단하였다. 이상반응정도는 '중등도', 이상반응결과는 '알 수 없음', 시험한약과의 인과관계는 '관련성이 많음', 처지 여부는 '무', 시험의 지속여부는 '중지'였다. 피험자식별코드243-01(대조군)은 복용 첫 날 오후

8시경 전신피부발진이 발생하였고 다음날 소양감만 남고 소실되었다. 이상반응정도는 '중증', 이상반응결과는 '회복 중', 시험한 약과의 인과관계는 '관련성이 많음', 처지 여부는 '무', 시험의 지속여부는 '중지'였다.

중지탈락의 이유를 살펴보면, 보건소를 다시 방문하지 않은 경우가 시험군 12, 대조군 13명, 병원치료를 위한 경우가 각각 3, 1명, 약복용을 하지 않은 경우가 각각 1, 1명, 양약을 복용한 경우가 각각 4, 7명, 이상반응이 각각 0, 2명, 자각증상을 기록안한 경우가 각각 0, 1명이었다(Table 13). 이상반응자의 대조군 3명 중 2명이 탈락하였고 시험군 2명은 시험을 중단없이 지속하여 시험약의 이상반응으로 인한 탈락자는 발생하지 않았으며 시험약은 위약에 비해 상대적으로 안전한 것으로 추정되었다.

참가자 200명 중 45명이 탈락하여 참가율이 77.5%였는데, 이는 감기연구의 특성상 사전 screening이 불가능하기 때문이며 향후에는 이를 보완하여 충분한 연구인력, 다기관연구 등을 통해 전 참가자를 전화 및 가정방문 등의 방법으로 탈락되지 않도록 추적하여 탈락자로 인한 bias를 배제할 수 있는 연구설계가 필요하리라 생각된다. 본 연구에서는 탈락자까지 포함한 전 참가자를 분석하는 ITT분석법을 기본으로, 탈락자를 제외한 실제 참가자만을 대상으로 하는 PP분석을 시행하였고, 탈락자가 결과에 어떤 영향을 미치는 가를 평가하기 위해 탈락자에 대한 추가분석도 실시하여 ITT분석결과가 PP분석결과에 비해 유효하다는 결론을 도출하였는데, 이는 Henneicke- von Zepelin[3]의 이중맹검 대조군 감기연구에서 ITT분석만을 이용한 결과와 부합한다하겠다.

유효성 평가를 살펴보면, 본 임상시험의 1차 유효성 평가변수인 '7일후 총 감기증상지수의 변화'에서 시험군은 15.45±12.66점 감소하였고 대조군은 11.36±13.26점 감소하여 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 감소하였다(p=0.027). 2차 유효성 평가변수인 '3일후 총 감기증상지수의 변화'에서는 시험군은 11.39±12.36, 대조군은 8.41±11.70점 감소하여 시험군에서 감소의 폭이 더 컸지만 통계적으로는 경계수준의 유의성(p=0.081)이 나타났다(Table 5).

두 군에서의 총 감기증상지수의 변화를 시간의 경과(3일 vs. 7일)에 따른 변화와 처치의 종류(시험군 vs. 대조군)에 따른 변화를 구분하여 종합적으로 평가하고자 각 측정 시점의 총 감기증상지수를 통합하여 선형혼합모형[25] (linear mixed models)으로 분석하였다. 총 감기증상지수는 시간이 경과함에 따라 통계적으로 유의하게 개선되어(3.5±0.49, p<.001) 자연적인 완해가 나타남을 알 수 있었다. 각 시점에서 시험군은 대조군보다 평균적으로 3.54±1.70점 더 감소하여 통계적으로 유의한 차이(p=0.039)가 발생하였고, 이 크기는 시간 경과에 따른 자연적인 완해의 크기와 유사하였다(Table 6). 연교패독산은 위약에 비해 시간대별로 유의한 효과를 보여주어 감기초기치료나 후기치료 등 이환일수(10일 전후의 범위에서)에 상관없이 유효할 것으로 사료된다.

'시험시작 3일, 7일후 각 감기증상지수의 변화'를 보면, 3일후 항목에서는 두통항목에서 시험군, 대조군은 각각 19.25±25.34, 11.5±24.47점 감소하여 통계적으로 유의한 차이(p=0.029)가 발생하였다. 목의 불편함 항목에서 시험군, 대조군은 각각 21±27.00, 14±23.92점 감소하여 통계적으로 경계수준의 유의성(p=0.054)이 나타났고, 재채기항목에서 시험군, 대조군은 각각 13.75±23.13, 7.5±24.49점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.065)이 나타났다. 나머지 감기 증상에서는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 7).

7일후 항목에서는 두통항목에서 시험군, 대조군은 각각 23±25.791, 13.75± 25.96점 감소하여 유의성있는 차이(p=0.012)가 발생하였고, 입맛상실항목에서 시험군, 대조군은 각각 13±19.92, 7.5±20.57점 감소하여 통계적으로 유의성있는 차이(p=0.037)가 발생하였다. 재채기항목에서 시험군, 대조군은 각각 18.75±23.13, 13.25±22.88점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.093)을 나타내었고, 입이 쓰고 마름항목에서 시험군, 대조군은 각각 17±23.00, 11.5±22.59점 감소하여 경계수준의 유의성(p=0.090)을 나타내었고, 땀항목에서 시험군, 대조군은 각각 17±23.00, 11.5±22.59점 감소하여 경계수준의 유의성(p= 0.090)을 나타내었다. 눈의 불편함에서는 시작시점에 시험군과 대조군에서 각각 26.5±25.58, 18.75±21.72점으로 시험군에서 증상이 심하였지만(p=0.022) 7일후에는 시험군과 대조군에서의 감소 점수가 각각 18.25±22.15, 8.75± 19.58점으로 시험군에서 더 유의하게 감소하여(p=0.002) 결과적으로 7일후 증상은 대조군이 더 심하였다(Table 8).

'증상소멸 기간비교'를 보면, 피험자의 탈락으로 시험시작 처음부터 약의 복용기간(또는 소멸될 때까지의 기간)이 확인되지 않은 대상자들은 0일째에 중도절단된 것으로 처리하였고, 시험 중에 양약의 복용이나 미 방문 등으로 탈락된 대상자는 탈락 직전에 중도절단된 것으로 처리하였다. 전 시험 기간 동안 각 관측 시점에서 시험군의 자각증상 소실률이 대조군에 비하여 전반적으로 높았지만 통계적으로는 유의한 차이(p=0.592)가 나타나지 않았다(Fig. 1). 평균 7일 동안의 관찰을 통하여 시험약은 위약에 비해 감기치료에 있어 기간을 단축시켜주지는 못하였지만 이는 충분한 관찰기간이 아님에 기인할 수도 있는 바, 향후 충분한 관찰기간을 가지고 시험약의 기간단축효과를 평가해야 할 것으로 사료된다.

치료군의 효과를 보다 엄밀히 평가하기 위하여, 환자의 인구학적 또는 임상적 특성치에 있어 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이들이 유효성 평가변수에 미치는 영향을 보정하기위한 다중회귀분석을 수행하였다. 환자의 특성치와 유효성 평가변수의 관련성을 분석한 결과, 변증, 학년, 초기증상점수가 통계적으로 유의하였다(Table 9). 따라서 이들 변수를 보정한 후 치료군 간에 유효성을 재평가하였고 결과는 군간 차이가 여전히 통계적으로 유의하였다(Table 10). 시험약이 풍한형보다 풍열형에 더 적응증이 있다고 가정하면, 이는 두 변증형에서 통계적으로 시험약의 효과차이가 발생할 수 있음을 의미하고 그렇다면 다중분석에서 처리군(시험군, 대조군)과 변증형 간에 교호작용을 고려해야한다. 이를 감안한 다중회귀분석결과는 Table 11에 제시되어있고 학계[2]에 보고된 시험약이 풍한형보다 풍열형에서 효과 있다는 것이 통계적 유의수준에서는 유의하지 않지만 약간의 유의성(p=0.132)을 나타냄을 알 수 있다. 이는 시험약의 효과를 평가할 때 변증형에 따라 각각 분석하는 것이 적

절할 수 있음을 의미한다. Table 12은 풍열형만을, Table 13은 풍한형만을 대상으로 분석한 것으로, 풍열형에서는 환자들의 특성치(학년, 초기증상)를 보정한 후에도 시험약의 효과가 경계수준의 유의성(p=0.057)으로 의미 있지만, 풍한형에서는 시험약의 효과가 유의하지 않았다. 이는 풍열형에서 시험약이 더 효과적임을 반증한다.

그런데, 2004년 박[16-18]등의 연구에서 저자가 실제로 내원 학생들을 대상으로 교과서기준[2]의 변증을 시행한 바, 풍한형의 증상만을 또는 풍열형의 증상만을 호소하는 경우는 많지 않아서 대개 풍한 · 풍열형의 증상이 혼재되어 풍한형인지 풍열형인지 구별하기 힘든 경우가 빈번하였고, 이번 연구에서도 호흡기내과를 전공한 한의사에 의해 변증이 이루어졌으나 역시 풍한 · 풍열형 구별에 어려움이 있었다. 이는 정량화된 변증기준표가 없기 때문이며, 향후에는 감모유형변증을 정량화하기 위한 기준안이 마련되어야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 양형이 혼재할 경우 하나의 증상이라도 더 많은 형을 해당형으로 분류하였다.

Table 10에서 학년 간에 통계적으로 유의한 차이가 발생(p=0.034)하였는데, 2학년은 1학년에 비해, 3학년은 2학년에 비해, 4학년은 3학년에 비해 유의성있는 차이가 발생하여 고학년일수록 저학년에 비해 시험군 · 대조군 여부에 상관없이 감기증상이 빨리 호전되는 결과를 나타내었다. 이는 대학의 문화특성상 학년별로 다른 생활방식을 가지는 것으로 추정할 수 있으며 고학년일수록 규칙적인 생활습관이나 적은 음주, 건강에 대한 관심 등으로 감기회복률이 높은 것으로 생각된다. 향후 평소의 건강관리나 생활습관이 감기의 회복률에 어떤 영향을 미치는 지에 대한 후속연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로 연교패독산을 투여한 시험군은 대조군에 비해 1차 유효성 평가변수(7일후 측정)에서 통계적으로 유의한 효과(p=0.027)를 나타내었고, 2차 유효성 평가변수(3일후 측정)에서 경계수준의 유의성(p=0.081)을 나타내었다. 2차 유효성 평가변수인 개별증상에 있어서, 3일후 평가에서는 두통(p=0.029), 목의 불편함(p=0.054), 재채기(p=0.065)에 각각 유의성, 경계수준의 유의성을 나타내었고, 7일후 평가에서는 두통(p=0.012), 입맛상실(p=0.037), 눈의 불편함(p=0.002)에는 유의성이, 재채기(p=0.093), 입이 쓰고 마름(p=0.090), 땀(p= 0.059)에는 경계수준의 유의성을 나타내었다. 따라서 연교패독산은 제감기증상이 있는 환자에게 일반적으로 사용하거나, 감기증상이 있는 풍열형 감기환자에게 투여하거나, 두통, 목의 불편함, 재채기, 입맛상실, 눈의 불편함, 입이 쓰고 마름, 땀 등의 증상이 동반된 감기 등에 다양하게 투여할 수 있을 것으로 사료된다. 이[53]의 연구에서 연교패독산은 憎寒壯熱이 심하여 頭痛 拘急한 증에 사용한다고 하였고, 조[13]는 연교패독산과 쌍화탕합방이 한의원 내원 감기환자 투여빈도 2위며, 사지통, 두통, 오한, 목의 불편함 등에 효과가 있다고 하여 본 연구결과와도 부합하였다.

2004년 소청룡탕을 대상으로 진행된 선행연구결과와 비교하면, 박[16]의 연구에서 소청룡탕은 위약과 비교하여 풍한형 감기의 콧물, 코막힘 증상에 유의한 효과가 있었고, 한[17]의 연구에서 변증이나 사상체질 분류 없이 무작위로 시험군과 대조군으로만 나누어 소청룡탕을 투여한 결과, 양군사이의 유의한 차이는 없는 것으로 나타났고, 배[18]의 연구에서 시험군의 태음인이 위약의 태음인에 비해 코막힘, 재채기항목에서 유의한 것으로 나타났다. 따라서 소청룡탕의 경우에는 단순히 제 감기환자에게 투여하는 것은 유의성이 없고, 변증이나 체질분류를 통한 치료가 효과적임을 시사하며, 변증을 통하여 풍한형 감기의 콧물, 코막힘에 사용하거나, 사상체질분류를 통하여 태음인 감기의 코막힘, 재채기에 사용하는 것이 유효하였다. 일본의 官本[51], 馬場[52]의 연구에서도 소청룡탕은 재채기, 콧물, 코막힘에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

종합하면, 제감기증상의 응용에는 연교패독산이 소청룡탕에 비해 유리할 것으로 추정되며, 연교패독산은 풍열형에, 소청룡탕은 풍한형에 적합하며, 연교패독산은 감기증상 중 두통, 목의 불편함, 재채기, 입맛상실, 눈의 불편함, 입이 쓰고 마름, 땀에, 소청룡탕은 콧물, 코막힘, 재채기에 더 유용할 것으로 사료된다.

따라서 향후 감기약 치료효과에 있어 대증치료제로서의 한약에 대한 정리가 필요할 것으로 사료되며 이런 개별증상에 맞는 처방의 개발연구가 감기치료에 있어 한약의 대중성과 경제성을 강화시켜 장기적으로 시장성을 높여줄 것으로 생각된다.

본 연구를 바탕으로 향후 진행될 연구에서는 몇 가지 재고사항이 있다고 본다.

먼저 이중맹검을 유지하기 위해 약제의 복용방법으로 수침건조엑스를 캡슐에 넣어 복용하는 방식을 취했는데 주로 온복하게 되는 전통적인 탕약이나 직접 수침건조엑스를 복용하는 방법을 취할 수 없었다. 반면, 한의학에서는 급성병에는 탕제, 만성병에는 환제를 쓰도록 하고 있어 감기초기에 탕약을 사용하는 것이 좋을 듯 보이나 향후 감기약의 경제성과 시장성을 고려할 때 휴대가 불편하고 양이 많은 탕제(파우치팩)보다 환 · 산제, 캡슐, 정제, 드링크제 등의 형태로 감기관련 연구가 진행되는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

대상 환자들이 20대 초반의 건강한 남녀로 다른 질환의 과거력이나 현병력을 배제하기에 적합한 특징을 갖고 있으나 한편으로는 전체 인구집단을 대표할 수 없다는 한계도 같이 가지고 있다고 할 수 있다.

다음은 계량화의 문제이다. 이번 연구에서 피험자를 사상체질로 분류한 부분이 빠졌는데 이는 태양인 체질인이 불분명하게 나오는 등 통계적으로 결측치가 많기 때문이다. 사상체질분류에서 태양인 체질인이 불분명하게 나온 것은 김[54]의 연구에서 언급되었듯이 태양인의 체질판단에 유의하다고 판단된 문항이 18문항으로 소양인 40문항, 태음인 41문항, 소음인 32문항에 비해 상대적으로 적으며 이에 대한 충분한 연구가 없음에 기인하다고 사료된다. 또한 이[55]와 박[56]의 연구에서도 QSCCⅡ의 문항한계성을 지적하였다. 따라서 사상체질인의 정확한 분류를 위한 우수한 QSCCⅡ의 선행개발이 필수적이라 하겠다. 또한 감모변증유형을 실제 임상에서 어떻게 적용할 것인가에 대한 연구도 필요하리라 사료된다. 이러한 계량화의 문제가 해결되어야만 규칙성, 체계화, 종합화의 문제가 해결되며 이를 통해 많은 연구가 이루어지면 건강-질병현상에 대한 한의학의 이론적 근거, 실증에 근거한

임상적인 진단과 치료가 가능하게 될 것으로 생각된다[57].

다음은 제형방식으로, 박 등[16-18]의 연구에서는 소청룡탕수침건조엑스에 유당 및 전분을 50% 섞어서 사용하였다. 이는 국내 수침건조엑스 다수의 제형방식인데, 沈[40]이 지적했듯이 감기환자는 과식과 단음식이 치료에 적합하지 않다. 따라서 이번 연구의 연교패독산은 유당과 전분의 비율을 21.5%로 낮추었다. 어떤 제형방식이 감기치료에 더 효과적인지에 대한 후속연구가 필요하다하겠다.

위약의 제형에 있어 치료효과를 완전배제한 수침건조엑스를 사용하면 더 정확한 결과를 기대할 수 있지만, 2004년 박 등[16-18]의 연구에서 학생들이 캡슐을 열어보고 서로 맛을 보는 등 이중맹검을 깨뜨릴 수 있는 소인이 있었다. 따라서 100% 무효하면서 수침건조엑스의 제형을 유지한 체 한약 맛을 내기는 기술적으로 어려워 본 연구에서는 이중맹검을 위해 평위산을 최대한 소량으로 사용하였다. 향후 0%의 무효한 위약개발이 필요하리라 사료된다.

본 연구의 관측일은 7일을 기준으로 하였는데 Henneicke-von Zepelin[3]는 7-9일, Barrett[6]는 10일, Macknin[7]는 21일이상, 전[15]은 3-4일, Naser[12]는 3-12일, 중의감모[38,39,41]에서 풍열형 감모는 3일을 기준으로 하였다. 본 연구의 감기증상항목은 14가지인데, Macknin[7]은 9가지항목, Barrett[6]는 14가지항목, 전[15]은 9가지항목이었다. 감기증상의 호전도를 정확하게 평가할 수 있는 적합한 관측기간이나 항목 등의 측정도구(측도, measure)에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

이번 연구는 감기에 대한 한약의 유효성을 평가하는 연구가 많지 않은 실정에서 한의학의 감기분야 연구에 있어 선도적인 연구가 될 수 있으며 나아가 좀 더 효과적인 한방감기치료제의 개발에 기초연구자료로서 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

임상에서 다용되고 있는 연교패독산의 감기환자에 대한 유효성을 확인하고자 교내보건소에 내원한 대학생들을 상대로 community-based 이중맹검 위약대조군 연구를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

연교패독산은 1차 유효성 평가변수인 7일후 총 감기증상지수의 변화에서 통계적으로 유의한 효과(p=0.027)를 나타내었다. 연교패독산은 2차 유효성 평가변수인 3일후 총 감기증상지수의 변화에서 경계수준의 유의성(p=0.081)을 나타내었다. 연교패독산은 각 시점에서 통계적으로 유의한 효과(p=0.039)를 나타내었다. 연교패독산은 2차 유효성 평가변수인 3일후 개별감기증상에서, 두통(p= 0.029), 목의 불편함(p=0.054)에 통계적으로 유의한 효과를, 재채기(p=0.065)에 경계수준의 유의성을 나타내었다. 연교패독산은 2차 유효성 평가변수인 7일후 개별감기증상에서, 두통(p= 0.012), 입맛상실(p=0.037), 눈의 불편함(p=0.002)에 통계적으로 유의한 효과를, 재채기(p=0.093), 입이 쓰고 마름(p=0.090), 땀(p=0.059)에 경계수준의 유의성을 나타내었다. 연교패독산은 풍열형에서 경계수준의 유의성(p=0.057)을 나타내었다. 자각증상이 소멸될 때까지 소요되는 기간 비교에서 시험군은 대조군에 비해 유의성(p=0.592)이 없는 것으로 나타났다. 연교패독산을 투여한 시험군에서 경미한 두통, 소화장애 외 이상반응은 관찰되지 않았고, 이상반응으로 인한 탈락자는 없었다.

이상의 결과로 연교패독산은 감기치료제로서 유효한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 건강보험심사평가원. 2005년 상반기 건강보험 심사통계지표(요약), 서울, pp 1-13, 2005.
2. 전국한의과대학 폐계내과학교실. 동의폐계내과학. 서울, 한문화사, pp 86, 169, 298, 136-140, 2002.
3. Henneicke-von, Zepelin, H., Hentschel, C., Schnitker, J., Kohnen, R., Kohler, G., Wustenberg, P. Efficacy and safety of a fixed combination phyto medicine in the treatment of the common cold(acute viral respiratory tract infection): results of a randomised, double blind, placebo cont rolled, multicentre study, Current Medicl Research and Opinion 15(3):214-227, 1999.
4. 江育仁. 中醫內科學. 北京, 人民衛生出版社, pp 168-172, 1987.
5. 김병조. 감모, 대한한방내과학회지 13(2):111-125, 1999.
6. Barrett, B.P., Brown, R.L., Locken, K., Maberry, R., Bobula, J.A., D'Alessio, D. Treatment of the common Cold with Unrefined Echinacea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Annals of Internal Medicine 137(12):939-946, 2002.
7. Macknin, M.L., Piedmonte, M., Calendine, C., Janosky, J., Wald, E. Zinc Gluconate Lozenges for Treating the Common Cold in Children: a randomized controlled trial, JAMA, 279(24):1962-1927, 1998.
8. Adam, P., Stiffman, M., Blake, R.L. Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis, Arch Fam Med, 7(1):39-43, 1998.
9. Gwaltney, J.M. Jr., Winther, B., Patrie, J.T., Hendley, J.O. Combined anti viral-antimediator treatment for the common cold, J Infect Dis, 186(2):147-154, 2002.
10. Mossad, S.B. Effect of zincum gluconicum nasal gel on the duration and symptom severity of the common cold in otherwise healthy adults, QJM, 96(1):35-43, 2003.
11. Michael de Vrese, Petra Winkler, Peter Rautenberg, Timm Harder, Christian Noah, Christiane Laue, Stephan Ott, Jochen Hampe, Stefan Schreiber, Knut Heller, Jurgen Schrezenmeir. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial, Clinical Nutrition 24: 481-491, 2005.
12. B. Naser, B. Lund, H.-H. Henneicke-von Zepelin, G. Kohler, W. Lehmacher, F. Scaglione. A randomized, double-blind,

placebo-cont rolled, clinical dose-response trial of an extract of Baptisia, Echinacea and Thuja for the treatment of patients with common cold, Phyto medicine, 12: 715-722, 2005.
13. 조황성. 감기의 한방치료 효능에 관한 임상적 연구. 한국한의학연구원 논문집, 1(1):347-362, 1995.
14. 김성주, 김광호. 녹보산의 호흡기질환 예방효과에 관한 연구. 경희한의대논문집, 12: 163-178, 1989.
15. 전상복, 황의옥, 오태환, 정승기, 이형구, 송병기, 구본홍. 감기증후군에 대한 광동탕 및 KG-500의 임상 보고서. 대한한방내과학회지 11(2):16-21, 1990.
16. 박양춘. 풍한형 및 풍열형 감모에 대한 소청룡탕의 효과 - 이중맹검, 위약대조군연구. 동의생리병리학회지 19(2):524-529, 2005.
17. 한영주, 배한호, 이정은, 임도희, 박양춘. 감모에 대한 소청룡탕의 효과-무작위배정, 이중맹검, 위약대조군 연구. 대한한방내과학회 추계학술대회 논문집, pp 166-173, 2004.
18. 배한호, 박양춘. 사상체질인 감모에 대한 소청룡탕의 효과 - 이중맹검, 위약대조군연구, 국제동양의학학술대회지 p 17, 2005.
19. 황도연. 증맥방약합편. 서울, 남산당, pp 145-146, 1998.
20. 윤소원, 윤정원, 윤화정, 고우신. 연교패독산으로 치료한 단독의 증례보고 4례. 동의생리병리학회지 17(4):1120-1124, 2003.
21. 김성범, 김경준. 연교패독산가미방이 염증상태의 면포에 미치는 영향. 대한안이비인후피부과학학회지 15(1):50-62, 2002.
22. 김호현, 김동환. 연교패독산가미방이 알러지성 접촉피부염에 미치는 영향 2 - 알러지성 접촉피부염 유발로 손상된 생쥐 상피세포 완화를 중심으로. 세명대논문집, 3: 67-80, 2001.
23. 권오성, 김진택, 박인식, 안상현, 이해풍, 김호현, 강윤호. 연교패독산가미방이 알러지성 접촉피부염에 미치는 영향. 동국대논문집, 8(1):77-91, 1999.
24. 길기정. 연교패독산전탕액의 경시적 효능변화에 관한 연구. 본초학회지 13(1):173-186, 1998.
25. Littell, R.C., Milliken, G.A., Stroup, W.W., Wolfinger, R.D. SASⓇ System for Mixed Models, Cary, NC: SAS Institute Inc. pp 87-134, 1996.
26. E. Braunwald 외. Harrison's Principles of Internal Medicine. 서울, 도서출판 MIP, p 191, 2003.
27. Lorder, B. The common cold, J Gen Intern Med, 11(4):229-236, 1996.
28. Heikkinen, T., Jarvinen, A. The common cold, Lancet, 361(9351):51-59, 2003.
29. 건강보험심사평가원. 2003년 건강보험 심사통계지표. 서울, p 68, 2004.
30. 보건복지부. 2002년도 환자조사보고서. 서울, p 33, 2002.
31. Mossad, S.B. Current and future therapeutic approaches to the com mon cold, Expert Rev Anti Infect Ther. 4: 619-626, 2003.
32. Eccles, R., Van Cauwenberge, P., Tetzloff, W., Borum, P. A clinical study to evaluate the efficacy of the antihistamine doxylamine succinate in the relief of runny nose and sneezing associated with upper res piratory tract infection, J Pharm Pharmacol, 47(12A):990-993, 1995.
33. Hayden, F.G., Diamond, L., Wood, P.B., Korts, D.C., Wecker, M.T. Effect iveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Ann Intern Med, Jul 15, 125(2):89-97, 1996.
34. Akerlund, A., Klint, T., Olen, L., Rundcrantz, H. Nasal decongestant effect of oxymetazoline in the common cold: an objective dose-res ponse study in 106 patients, J Laryngol Otol, 103(8):743-746, 1989.
35. Forstall, G.J., Macknin, M.L., Yen-Lieberman, B.R., Medendrop, S.V. Effect of inhaling heated vapor on symptoms of the common cold, Jama, 271(14):1109-1111, 1994.
36. Audera, C., Patulny, R.V., Sander, B.H., Douglas, R.M. Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomised controlled trial, Med J Aust, 175(7):359-362, 2001.
37. Graham, N.M., Burrell, C.J., Douglas, R.M., Debelle, P., Davies, L. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers, J Infect Dis, 162(6):1277-1282, 1990.
38. 顧維明. 退熱合劑治療風熱感冒 92例. 陝西中醫. 24(8):729, 2003.
39. 周 江 외. 柴貫解熱顆粒治療感冒風熱證 100例 臨床觀察. 江蘇中醫藥. 24(2):24-25, 2003.
40. 沈關楨 외. 蒿芩合劑治療小兒風熱型感冒 31例. 江蘇中醫藥. 24(4):33, 2003.
41. 李 彤. 病毒合劑治療小兒風熱型感冒臨床研究. 吉林中醫藥. 23(9):9, 2003.
42. 汪靜娟, 張鳳菊. 柴芪防芃湯治療氣虛型感冒. 吉林中醫藥. 23(10):23, 2003.
43. 黃彦德. 玉屏風散合桂枝湯治療氣虛感冒 36例. 河南中醫. 23(5):54, 2003.
44. 宋 誠 외. 體虛感冒合劑防治虛證感冒 294例. 陝西中醫. 24(6):505-507, 2003.
45. 賀建華 외. 抗感合劑防治小兒反復感冒 84例. 吉林中醫藥. 22(5):32-33, 2002.
46. 吳一飄, 吳盛榮. 蓮花峰茶治療四時感冒 524例, 吉林中醫藥. 25(1):21, 2004.
47. 兪建庭. 新加香薷飲外洗治療小兒暑邪感冒 45例, 陝西中醫. 24(3):253, 2003.
48. 王志敏, 張笑吟. 稚子清凉飲直腸滴入治療小兒熱性感冒臨床觀察. 河南中醫. 23(9):46, 2003.
49. 肖新李, 馮秀紅. 重感灵片治療感冒臨床觀察. 吉林中醫藥. 23(4):16, 2003.
50. 이상인. 方劑學. 서울, 杏林社, pp 51-52, 1987.
51. 官本昭正, 井上西洋, 北村 論・他. 小青龍湯の氣管支炎に對するPlacebo對照二重盲檢群間比較試驗. 臨床醫學. 17(8):1189-1214, 2001.

52. 馬場駿吉, 高坂知節, 稻村直樹・他. 小青龍湯の痛年性鼻アレルギ-に對する效果-二重盲檢比較試驗. 耳鼻咽喉科臨床. 83(3): 389-405, 1995.
53. 이한구, 정승기, 이형구. 패독산에 대한 문헌적 고찰. 대한한의학회지 8(1):79-81, 1987.
54. 김태연, 유정희, 이의주, 고병희, 송일병. 사상체질분류검사지의 Upgrade연구(Ⅰ), 사상체질의학회지 15(1):27-38, 2003.
55. 이상규, 곽창규, 이의주, 고병희, 송일병. 사상체질분류검사지의 Upgrade연구(Ⅱ), 사상체질의학회지 15(1):39-49, 2003.
56. 박혜선, 주종천, 김주한, 김경요. 사상체질분류검사지(QSCCⅡ)의 임상적 활용에 관한 연구, 사상체질의학회지 14(2):35-44, 2002.
57. 고성규. 한의학 임상연구의 실제. 대한한방내과학회 춘계학술대회 논문집, pp 11-19, 2003.