

갱년기 여성의 안면홍조에 대한 二仙湯加味方의 증상 완화 효과 및 안전성 평가를 위한 임상연구

정수경, 김동일

동국대학교 한의과대학 부인과학교실

ABSTRACT

Clinical Trial to Evaluate the Hot Flush Relief Efficacy and Safety of *Yiseontang-gami* in Climacteric Women with Hot Flushes

Su-Kyoung Jung, Dong-Il Kim

Dept. of Ob&Gy College Korean Medicine Dongguk University

Purpose: To evaluate the hot flush relief efficacy of *Yiseontang-gami* in climacteric women with hot flushes, a vasomotor symptom.

Methods: The 20 subjects who signing on the clinical trial written consent by self-will is registered this clinical trial after decided suitable by selection and exception standard, after take a medical experiment and checkup according to clinical trial plan. Registered subject should valuated by settled schedule after take the testing medicine(*Yiseontang-gami*)during thirty-day. The evaluating indexes of this trial are hot flush VAS, hot flush frequency, hot flush consistence time, sweating VAS, palpitation VAS, sleep disturbance VAS, MRS, MENQOL, PGA.

Results: The results were as follows

1. 4 subjects dropped out of the clinical trial and 16 subjects completed it.
2. After *Yiseontang-gami* treatment, hot flush VAS, hot flush frequent, sweating VAS, Palpitation VAS, sleep disturbance VAS improved significantly.
3. After *Yiseontang-gami* treatment, hot flush consistence time was not improved significantly.
4. After *Yiseontang-gami* treatment, blood test value were not different significantly.

Conclusion: In this clinical trial we consider that *Yiseontang-gami* is suitable treatment for the hot flushes and related symptoms.

Key Words: Hot flush, herbal medicine, menopause, MENQOL, MRS

교신저자(김동일): 경기도 고양시 일산동구 식사동 814 동국대학교 일산한방병원 한방여성학과
전화 : 031-961-9062 이메일 : obgykdi@hanmail.net

“본 연구는 2008년 동국대학교 논문게재장려금 지원으로 이루어졌음.”

“This work was supported by the Dongguk University Research Fund of 2008”

I. 서론

폐경(menopause)은 난소기능의 정지 후에 일어나는 월경의 영구적인 정지를 의미하며, 갱년기(climacteric)란 폐경 전과 폐경기 동안 그리고 폐경기 이후의 일정기간을 포함하는 폐경 전후기로서 비생식기로 전환되는 시기를 뜻한다^{1, 2)}. 이 시기에는 여러 가지 내분비학적, 신체적 및 정신적 변화가 일어나는데, 대표적인 증상중의 하나가 혈관운동장애 증상인 안면홍조이며, 이외에도 근육관절 증상, 정신신경 증상, 피부지각 증상, 질 위축 증상, 방광·요도 위축 증상 등이 나타난다³⁾.

현대사회에서 과학 문명과 의료기술의 발달, 인간 사회생활의 향상 등으로 인간의 평균 수명이 늘어나면서 우리나라의 경우도 2005년 기준으로 65세 이상의 노인인구가 9.1%를 차지하여 고령화 사회에 접어들었고, 앞으로 2026년에는 20.8%로 초 고령화 사회에 진입할 것으로 예상되고 있다. 이러한 가운데, 한국여성의 평균수명은 2007년도 기준으로 82.4세에 이르렀다⁴⁾. 반면, 한국여성 평균 폐경 연령은 48-49세로 보고되고 있다⁵⁾.

따라서 폐경 후의 삶도 여성에서 매우 중요한 위치를 차지하게 되었으며, 갱년기와 그 이후의 건강관리에 대한 개인적, 사회적 관심이 높아지고 있다.

여성들에게 폐경은 피할 수 없는 노화의 과정이고, 또한 이와 관련하여 나타나는 갱년기 증상들을 포괄한 갱년기증후군은 여러 가지 신체적, 정신적 문제를 야기 시켜 삶의 질을 저하시킬 수 있다. 이에 많은 여성들이 갱년기증후군에 대해 호르몬 요법, 대체요법, 한의학적 요법 등의 치료를 필요로 하는 것이 사실이다.

그러나 2002년 WHI 연구를 통해 호르몬 요법을 지속적으로 사용하였을 때 관상동맥질환, 뇌졸중, 유방암, 정맥혈전색전증 등이 증가한 위험성이 안면홍조, 골절과 직장대장암이 감소하는 유익성을 증가하였다고 확인되었고⁶⁾, 호르몬 장기 투여 시 자궁암, 자궁출혈 등의 부작용과 간

에서 생성되는 혈액응고 인자의 증가로 인한 위험성이 증가하며, 체중증가, 부종, 불규칙한 출혈, 유방동통과 소화 장애 등도 나타날 수 있다고 하였다⁷⁾. 그 후 많은 여성들에서 호르몬 치료 요법에 대한 부정적인 시각이 형성되었고, 이에 많은 여성들이 갱년기의 안면홍조 등의 임상증상을 한약과 침 치료와 같은 상대적으로 안전하고 부작용이 적은 치료법으로 해결하고자 한다.

한의학에서는 갱년기에 발생하는 증상들과 관련하여 腎의 陰虛와 陽虛를 기본적인 病因, 病機로 보고 있다. 그러나 사회·문화적 요인, 정신적 요인 등에 의해서도 다양한 증상이 나타나게 되므로 肝鬱, 心肝火旺, 心腎不交, 脾心兩虛, 血瘀 등의 病機 역시 고려하고 있다¹⁾.

갱년기증후군에 관한 임상관련 논문을 살펴보면, 임상연구 논문⁸⁻¹²⁾, 환자 증례 논문¹³⁻²¹⁾, 및 임상시험 논문²²⁻²⁸⁾이 있었는데, 이 가운데 임상시험 논문에서 手指療法, 香氣療法, 체열분포양상, 大棗丸, 丹梔逍遙散에 대한 연구가 이루어졌으나 실제 임상에서 다용하는 湯劑를 이용한 연구는 찾아볼 수 없었다.

이에 저자는 腎陰陽兩虛型이 갱년기증후군에 대표적으로 쓰이는 처방으로 임상에서 상용하고 있는 二仙湯加味方²⁹⁾을 임상시험 처방으로 선정하여, 안면홍조를 호소하는 40-60세의 여성들을 대상으로 임상시험을 진행하여 유의한 결과를 얻었기에 그 결과를 보고한다.

II. 본론

1. 연구 방법

1) 대상

동국대학교 일산한방병원 IRB의 임상시험계획 승인 하에 동국대 일산병원 한방여성의학과에서 2006년 11월부터 2007년 11월까지 임상시험에 참가하고자 하는 안면홍조(Hot flushes)를 호소하는 갱년기 여성 중 다음의 선정기준과 제외기준에 적합한 피험자를 대상으로 대조군 없는 pilot test로 임상시험을 실시하였다.

22명이 지원하였으나, 2명은 선정기준과 제외기준에 적합하지 않아 탈락하였고, 20명이 임상

시험에 참여하여 임상시험을 진행하였다. 20명 중 6명은 폐경 후 안면홍조에 대한 침 임상 연구에 참여하여 유의한 효과를 거두지 못하고 완고하게 증상이 지속되어 한약에 의한 치료를 희망한 피험자였다.

2) 피험자의 기준

다음 기술된 조건에 부합되는 환자를 피험자로 선정하였다.

(1) 선정기준

- ① 나이: 40-60세
- ② 성별: 여성
- ③ 다른 질환이 없는 지원자
- ④ 구체적 기준

- 임상시험에 참가하고자 하는 閉經 前後의 갱년기 여성

- 일주일에 적어도 14회 이상의 안면홍조가 나타나는 여성

- 100mm VAS로 자가 측정한 안면홍조 정도가 50 이상인 여성

- 임상시험 기간 동안 새로운 약물이나 건강식품을 복용하지 않을 것이며, 현재 복용중인 약물이나 건강식품의 용량을 바꾸지 않기로 동의한 여성

- 현재 안면홍조 정도에 영향을 끼칠 수 있는 약물(예 : HRT, SSRI's)을 복용하고 있거나 한적이 있는 경우, 약물 효능의 소거기간(washout period)이 경과된 여성 : SSRI's와 전신적 HRT(피부에 붙이는 패치제제 포함)의 약물 효능 소거기간 (washout period)은 8주, 국소적 에스트라디올 제제는 4주를 기준 한다.

- 본 임상시험에 대한 충분한 설명을 듣고 동의한 여성

(2) 제외기준

다음 기술된 조건에 해당되는 환자는 피험자에서 제외하였다.

- ① 약성 질환에 의한 자궁적출 혹은 항암요법으로 인해 閉經된 여성
- ② 과거 5년 이내의 암 과거력을 가지고 있는 여성
- ③ 심장관막질환이 있는 여성
- ④ 허혈성 심혈관질환이 있거나 심혈관질환의 병력이 있는 여성

- ⑤ 혈압조절이 잘 안 되는 고혈압 환자
- ⑥ 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증 환자
- ⑦ 활동성 간 질환 또는 담낭 질환 환자
- ⑧ 갑상선 기능 저하증 환자
- ⑨ 갑상선 기능 항진증 환자
- ⑩ 당뇨병 환자
- ⑪ 6개월 이내에 원인을 알 수 없는 질 출혈이 있었던 여성
- ⑫ 장기 이식 여성
- ⑬ 정신과적 질환 환자
- ⑭ 약물 남용 또는 알코올 중독 여성
- ⑮ 스크리닝 시 실시한 임상병리검사 결과 임상적으로 유의한 이상 (SGOT/SGPT : 정상 상한치 2배 이상, 혈청 크레아티닌: 정상 상한치의 20% 이상)이 있는 자
- ⑯ 연구 수행과 관련된 서식 작성 능력이 없는 것으로 판단되는 여성

3) 임상시험에 사용된 처방

본 연구에서 채택한 二仙湯加味方은 湯劑의 형태로 제조하여, 약간의 침전물이 있고 특유의 향이 나는 황갈색 액체의 성상으로, 1일 2회, 1회 120cc 1팩씩 식후 30분에 복용함을 원칙으로 하였으며, 총 40캡 60pack을 30일간 복용시켰다.

Table 1. Prescription of Yiseontang-gami

구 성	생약명	용 량
龍眼肉	Longanae arillus	16.0 g
拘杞子	Lycii fructus	8.0g
續 斷	Dipsaciradix	8.0g
巴 戟 (酒浸去骨)	Morindae officinalis radix	8.0g
當 歸	Angelicae gigantis radix	8.0g
仙 茅	Curculiginis rhizoma	4.0g
知 母	Anemarrhenae rhizoma	8.0g
黃 柏	Phellodendri cortex	2.0g
砂 仁	Amomi fructus	6.0g
生 薑	Zingiberis rhizoma recens	6.0g
大 棗	Jujubae fructus	6.0g
	total	80.0 g

4) 임상시험의 개요

(1) 임상시험의 방법

본 임상시험은 clinical trial로 진행되었다. 자의에 의해 임상시험 동의서에 서명한 피험자가 임상시험 계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 선정기준 및 제외기준에 의해 적합하다고 판단이 되면 본 임상시험에 등록되었다. 등록된 피험자는 15일간의 관찰 기간을 거친 후 방문 2 부터 30일간 시험약을 복용하고 정해진 일정에 따라 평가받았다.

투약이 종료되는 시점에 각 피험자는 병원에 방문하여 추가적인 검사를 실시하였고, 이로부터 1개월(4주)±7일 사이에 Follow-up을 실시하여 치료의 유효성과 지속 정도를 파악하도록 하였다.

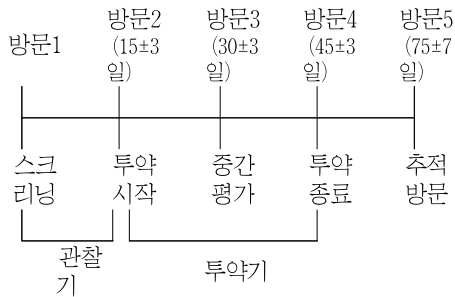


Fig. 1. Clinical trial process

(2) 투여량, 투여기간 및 투여방법

총 40캡, 60 pack으로 1일 2회, 1회 1캡씩 경구 복용을 30일간 하였다.

(3) 사상체질 분석을 위한 QSCC II 설문과 안면홍조 정도의 전반적 평가를 위한 FDA 3단계 기준 조사

임상시험에 있어서 사상체질별 유병률의 차이와 치료의 유효성 분석을 위한 기초 자료로서 QSCC II 설문을 시행하였고, 주 증상인 안면홍조의 정도를 파악하기 위해 FDA의 3단계 기준을 조사하였다.

사상체질 설문 결과의 결과는 각 체질별 %로 표시하였다. FDA 3단계 기준은 혈관운동장애 증상을 나누는 데 있어서 FDA에서 권고하는 방법³⁰

으로, 증상의 중증도를 輕微(發汗 없이 熱感을 느낌), 中等度(發汗이 있고 열감을 느끼나 활동을 지속할 수 있음), 重症(發汗이 있고 열감을 느끼며 활동을 멈추어야 함)의 3단계로 표시했다.

(4) 기기 검사

1차 방문 시에 Inbody 2.0(한국, 주. 바이오스페이스社)을 이용한 체성분 검사를 통하여 피험자의 체지방률(%)과 BMI(kg/m²)를 조사하여 기록하였다. 각 유효성 평가 지수 항목들에 대한 체지방률 및 BMI에 따른 유효성을 비교하였다.

또한 HRV(Heart Rate Variability), 혈관노화 진행도, 자율신경안정도 등을 평가할 수 있는 SA2000E(한국, 주 한의사랑社)를 이용한 검사를 시행하여 그 결과를 기록하여 이들 결과 항목과 각 유효성 평가 지수 항목들과의 상관관계를 검토하게 하였다.

(5) 이학적 검사

이학적 검사는 1차 방문과 4차 방문 시에 실시하였다. 이 검사는 심혈관계, 폐 및 호흡기계, 위장관계/간 및 담도계, 대사계/내분비계, 신장/요로계, 생식기계, 근골격계, 피부 및 결합조직, 신경계, 정신계, 기타 신체기관 검진을 포함한다.

1차 방문 시 검사상 발견된 유의할 만한 사항은 증례기록표의 이학적 검사란에 기록하고, 시험 시술의 개시 후 이상반응의 정의에 부합되는 이학적 소견상의 유의할 만한 사항이 발견된 경우에는 이상반응 증례기록표에 기록하였다. 단 시험 시술의 개시 이전에 발현된 바람직하지 못한 이학적 증상의 발현의 경우에는 현병력 조사란에 추가하여 기입하게 하였다.

(6) 임상병리 검사

1차 방문 시에 임상병리 검사를 실시하여 피험자의 전신적인 건강상태를 평가하고 안전성을 검증하기 위한 기초 자료로 삼았다. 임상병리 검사는 방문 4에 일부 항목을 다시 반복하여 실시하였다.

임상병리 검사 항목에는 다음이 포함 된다.

	방문 1	방문 4
혈액학적	헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구, 백혈구(총백혈구/백혈구분획), 혈소판, 적혈구침강속도 (ESR)	헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구, 백혈구(총백혈구/백혈구분획), 혈소판, 적혈구침강속도 (ESR)
혈액화학적	AST(SGOT), ALT(SGPT), BUN, 혈청크레아티닌, Glucose, Estradiol, FSH, LH	AST(SGOT), ALT(SGPT), BUN, 혈청크레아티닌, FSH, LH
소변검사	노당, 뇨단백, 혈뇨, nitrate	노당, 뇨단백, 혈뇨, nitrate

5) 평가방법

(1) 유효성 평가

① 일차 유효성 평가척도

· 평균 100mm Hot flush VAS(Visual Analog Scale)

매 방문 시 전반적인 顔面紅潮의 평균 정도를 100mm 직선을 이용하여 연구자의入睡 하

에 환자 자신이 주관적으로 평가한 결과를 ‘顔面紅潮가 없음’에서 ‘顔面紅潮 중 가장 심하며, 견딜 수 없음’ 까지의 정도로 나누어 아래의 예와 같이 Scale에 표시하게 한 후 표시된 지점에 해당하는 수치를 연구자가 판독하여 mm단위까지 기록한다.



② 이차 유효성 평가척도

· Hot flush 빈도(회/week)

顔面紅潮를 평가할 수 있는 이차 유효성 척도로 주간 발생 빈도의 감소 효과를 평가하였다.

· Hot flush 지속시간(min/회)

顔面紅潮를 평가할 수 있는 이차 유효성 척도로 일중 평균 지속 시간의 감소 효과를 평가하였다.

그 외 100mm Sweating VAS, 100mm Palpitation VAS, 100mm Sleep disturbance VAS 등을 측정하여 비교하였다.

(2) 안전성 평가

이상반응의 유무를 평가하였다. 이는 시험약물을 투여하기 전에 관찰되지 않았던 증상이 투여기간 중에 새로이 나타난 것으로서 시험약과의 인과관계에 상관없이 의도하지 않았던 증후(임상병리 검사상 비정상치 포함) 및 증상과 시험약 사용과 관련된 일시적인 현상 등을 평가하였다.

6) 통계 분석

통계 처리는 SPSS (SPSS 13.0K for Window)를 사용하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의성이 있다고 판단하였다. 방문주기에 따른 결과는 모클리 구형성가정(Muchly's sphericity test)을 만족하는 경우($p > 0.05$) 반복측정에 의한 분산분석을 사용하였고, 모클리 구형성가정을 만족하지 않을 경우($p < 0.05$) 자유도를 보정한 검정방법을 사용하였다. 약물투여에 따른 증상의 호전이 몇 차 방문 시부터 좋아졌는지 알아보기 위해서 Dunnett test에 의한 사후분석법을 사용하였다.

여러 가지 변수사이의 상관성을 알아보기 위해서 Spearman 상관분석과 Mann-Whitney Test를 사용하였다.

또한 1차, 4차 방문 시에 시행한 혈액검사 결과를 각각 비교하여 유의하게 변화된 것이 있는가를 살펴보기 위해서는 wilcoxon signed rank test를 시행하였다.

2. 결 과

1) 참가자들에 대한 기본자료

본 임상시험에는 총 22명이 지원하여 20명이 참가하였고, 3명은 도중에 이상반응을 호소하여 임의로 탈락하였고, 1명은 경과기 동안 호르몬제를 복용하여 통계처리에서 제외되었다. 따라서 통계처리에서 유의한 대상자는 16명이었다.

참가자들의 기본적인 정보는 Table 2와 같다.

또한 참가자들의 안면홍조 정도에 대한 FDA 3단계 평가에서는 1단계가 1명(6%)이었고, 2단계가 13명(65%), 3단계가 6명(30%)으로 나타났다. 약물 치료력은 있는 경우가 12명으로 60%였고, 없는 경우가 8명으로 40%였으며, LAB 약물 순응도는 1차 약물 치료시(18명) 83%에서 100%까지 평균 95.37%로 나타났고, 2차 약물 치료시(17명) 83%에서 100%까지 평균 94.73%였다.

Table 2. Data of 20 subjects

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
나 이	20	45	60	52.95	3.677
초경연령	20	13	17	15.45	1.276
폐경연령	19	30	54	46.79	5.473
기간(일수)	20	2	7	4.95	1.761
만기출산횟수	20	0	3	1.95	.686
자연유산횟수	20	0	4	.30	.923
인공유산횟수	20	0	6	1.70	1.559
체지방률	20	23.4	39.6	31.435	4.3272
BMI	20	19.8	26.8	22.975	1.9703
복부지방률	20	.82	.95	.8750	.03791
심박변이복잡도1*	20	21.7	94.4	41.510	21.3687
안정도1*	20	8.5	92.6	35.950	19.3871
혈관노화진행도1*	20	7	63	35.20	14.472
약물순응도1	18	83	100	95.37	6.066
약물순응도2	17	83	100	94.73	6.885
Valid N (listwise)	19				

* : SA2000E 측정에 의함.

임상시험을 종료하여 통계 처리한 16명에 대한 정보를 분석해보면 다음과 같다. 한편 FDA 단계는 1단계가 1명(6.3%), 2단계가 10명(62.5%), 3단계가 5명(31.3%)이었다. SA2000E에 의한 가속도 맥파 유형은 근근파가 6명

(37.5%)이었고, 불량파가 10명(62.5%)이었으며, 약물 치료력을 가진 경우는 9명으로 56.35%를 차지하였다. 이러한 결과는 20명의 정보를 분석한 것과 유사함을 알 수 있다.

Table 3. Data of 16 subjects

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
초경연령	16	13	17	15.38	1.147
Age	16	45	60	52.81	4.020
폐경연령	16	30	54	46.38	5.818
기간(일수)	16	3	7	5.00	1.592
만기출산횟수	16	0	3	2.00	.730
자연유산횟수	16	0	4	.31	1.014
인공유산횟수	16	0	6	1.69	1.702
체지방률	16	23.4	38.4	30.913	4.2638
BMI	16	19.8	26.8	22.638	1.9120
복부지방률	16	0.82	0.95	0.8706	0.3872
심박변이복잡도1*	16	22.2	94.4	42.444	23.0267
안정도1*	16	19.8	92.6	38.781	20.1205
혈관노화진행도1*	16	7	63	35.56	15.925
약물순응도1	16	83	100	95.83	5.512
약물순응도2	16	83	100	94.40	6.971
Valid N (listwise)	16				

* : SA2000E 측정에 의함.

2) 방문주기에 따른 결과

(1) Hot flush VAS(안면홍조 정도)

방문주기에 따른 결과는 모클리 구형성가정을 만족하는 경우 ($p \geq 0.05$) 반복측정에 의한 분산분석을 사용하였고, 모클리 구형성가정을 만족하지 않을 경우 ($p < 0.05$) 자유도를 보정한 검정방법을 사용하였다. 개체내 검정 $p=0.003$ 이 나왔으므로 자유도를 보정한 검정방법을 사용하여 통계처리 하였으며, Hot flush VAS값은 치료 후에 호전되었다고 볼 수 있다.

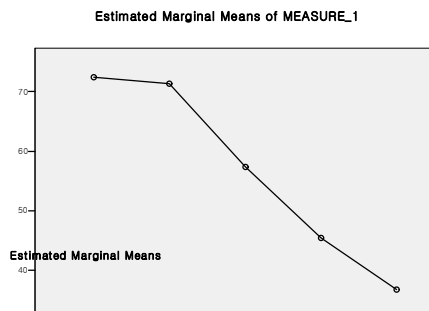


Fig. 2. Estimated marginal means of HF VAS

Table 4. Multiple Comparisons of HF VAS

(I) 관찰방문	(J) 관찰방문	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
2	1	-1.08	5.083	.999	-13.83 11.67
3	1	-15.06(*)	5.083	.016	-27.81 -2.31
4	1	-27.00(*)	5.083	.000	-39.75 -14.25
5	1	-35.63(*)	5.083	.000	-48.38 -22.87

각 단계마다의 개선도를 살펴보기 위해 사후 분석법(Dunnett test)을 사용하였으며, 1, 2차 방문과의 차이에 대한 $p=0.999$ 로 유의한 차이가 없게 되고, 1차와 3차 방문은 $p=0.016$ 이므로 유

의한 차이가 났다고 볼 수 있고, 4차 방문 시에도 $p=0.000$, 5차에서도 $p=0.000$ 이 나왔으므로 2차 방문 시부터 5차까지 유의한 치료효과가 나타났다고 볼 수 있다. 즉 치료 전인 1, 2차가 유

의한 차이가 없고 2차 방문 시부터 유의한 치료 효과가 5차까지 지속되었다고 볼 수 있다.

(2) Hot flush frequency(안면홍조 빈도 회/week)

개체 내 검정에서 p=0.004가 나와 Hot flush 빈도가 치료 후 호전된 것으로 볼 수 있다.

각 단계간의 개선도를 살펴보면 1차와 2차 방문 차이에 대한 p=1.000이 나와서 차이가 없다고 볼 수 있고, 1차와 3차 p=0.175, 1차와 4차 방문차이도 p=0.062이므로 유의한 효과가 있다고 볼 수 없다. 1, 5차시에 p=0.000으로 유의한 효과가 나타났다고 볼 수 있다. 즉 Hot flush 빈도는 치료 전인 1, 2차 방문 시에도 차이가

없고, 3, 4차까지 유의한 효과가 나타나지 않다가 추적방문시기인 5차에 이르러서야 유의한 효과가 나타났다고 볼 수 있다.

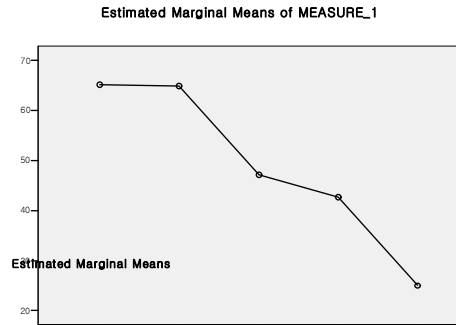


Fig. 3. Estimated marginal means of HF FQ

Table 5. Multiple Comparisons of HF FQ

(I) 관찰방문	(J) 관찰방문	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
2	1	-.25	9.271	1.000	-23.50 23.00
3	1	-17.94	9.271	.175	-41.19 5.32
4	1	-22.44	9.271	.062	-45.69 .82
5	1	-40.13(*)	9.271	.000	-63.38 -16.87

(3) Hot flush consistence time(안면홍조 지속시간 min/회)

개체내 검정 p=0.796이므로 Hot flush 지속시간은 치료 후에 그 값은 감소되기는 하였으나, 유의성 있는 치료효과가 있었다고 보기 힘들다.

각 단계별 개선도를 살펴보면 1, 2차 방문사이에 p=0.858, 1, 3차 사이에는 p=0.320, 1, 4차 사이의 p=0.135, 1, 5차사이의 p=0.376으로 1차부터 5차 방문에 이르기까지 유의한 치료효과가 있었던 시기는 없었다고 볼 수 있다.

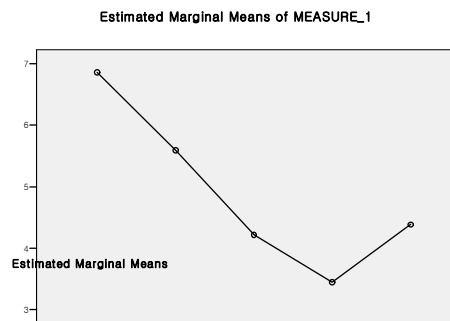


Fig. 4. Estimated marginal means of HF CONT.

Table 6. Multiple Comparisons of HF CONT.

(I) 관찰방문	(J) 관찰방문	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
2	1	-1.27	1.649	.858	-5.40 2.87
3	1	-2.64	1.649	.320	-6.78 1.50
4	1	-3.41	1.649	.135	-7.54 .73
5	1	-2.47	1.649	.376	-6.61 1.66

(4) Sweating VAS(발한 정도)

개체 내 검정 $p=0.000$ 이므로 발한정도는 치료 후에 유의한 감소효과가 있었다고 볼 수 있다.

각 단계사이의 개선도를 살펴보면 1, 2차 방문 사이의 $p=0.998$ 로 유의한 변화가 없다고 볼 수 있고, 1, 3차 사이의 $p=0.292$ 로 유의한 효과가 없다고 나왔고, 1, 4차사이의 $p=0.27$ 로 유의한 효과가 없으나, 1, 5차사이의 $p=0.000$ 으로 유의한 치료 효과가 5차에 이르러서야 나타났다고 볼 수 있다.

즉 치료 전인 1, 2차 사이의 값의 변화가 없고, 2차부터 4차까지는 치료효과가 나타나지 않

다가, 추적방문시기인 5차에 이르러서야 유의한 치료효과가 나타났다고 볼 수 있다.

Estimated Marginal Means of MEASURE_1

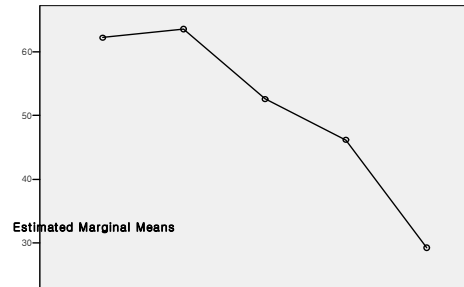


Fig. 5. Estimated marginal means of SW VAS

Table 7. Multiple Comparisons of SW VAS

(I) 관찰방문	(J) 관찰방문	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
2	1	1.37	5.810	.998	-13.21 15.94
3	1	-9.62	5.810	.292	-24.19 4.96
4	1	-15.99(*)	5.810	.027	-30.56 -1.41
5	1	-32.89(*)	5.810	.000	-47.46 -18.31

(5) 기타 항목의 결과

두근거림의 경우 개체 내 검정 $p=0.002$ 이므로 두근거림의 정도는 치료 후에 유의한 감소효과가 있었다고 볼 수 있다.

수면장애의 경우, 수면장애의 정도를 나타내는 100mm Sleep Disturbance VAS의 개체내 검정 $p=0.003$ 이므로 치료 후에 유의한 효과가 있었다고 볼 수 있다.

3) 안전성 평가 결과

1차, 4차 방문 시에 내분비기능 변화와 약물 안전성을 평가하기 위해 시행한 혈액검사 결과를 비교하여 유의하게 변화된 것이 있는가를 살펴보았으며, wilcoxon signed rank test를 시행하여 통계 처리하였다.

1차로 측정된 값과 2차로 측정된 값의 평균값을 비교해보면 약간의 차이는 나지만, 모든 값에서 유의한 수준의 차이가 나는 경우는 없음을 알 수 있었다. 이는 간과 신장 독성이 없음을 시사하는 결과로 볼 수 있다.

4) 이상반응 결과

임상참가자 20명 중에서 임상시험 도중에 이상반응을 호소한 경우는 6명이었고, 이 중에서 이상반응으로 임의 탈락한 사람은 3명이었고, 나머지 3명은 경미한 이상 반응에도 불구하고 임상시험을 종결하였다.

이상 반응을 보인 6명 중 한약과 유관할 것으로 사료되는 환자는 5명이었다. 그 증상을 살펴보면 大腸의 痛症, 消化不良, 便秘, 不眠이었다. 이 중에서 大腸의 痛症, 消化不良, 便秘를 호소한 3명의 참가자들은 임의로 한약복용을 중지하여 탈락되었고, 不眠을 호소한 2명의 환자들을 끝까지 임상에 참여하였다.

탈락한 환자들은 원래 大腸의 炎症所見, 慢性 消化不良, 便秘를 호소하는 환자들이었기 때문에 한약의 생약반응에 의한 민감성 반응으로 보여졌고, 不眠을 호소한 환자들의 경우 한약 복용하는 내내 不眠을 호소하였다. 모든 환자들이 韓藥을 중지하고 모든 증상이 별다른 조치 없이 치

유되었다.

한편 이상반응을 호소한 환자 6명중 1명은 원래 가지고 있던 피부질환이 한약복용 중에 나타나 잠시 복용하던 약을 복용하고 나서 그 증상이 가라앉아 임상 참여하는 내내 발현되지 않았다. 환자가 원래 나타날 시기였다고 하였고, 한약복용 후에도 다시 재발하지 않은 점으로 미루어 한약과 무관한 환자 개인의 체질에 의한 반응으로 보였다.

Ⅲ. 고 찰

HRT의 보편적 적용에 대한 의료인과 일반사이의 인식 변화는 자연스럽게 갱년기에 대한 자연적이고 부작용이 적은 치료법의 모색 노력으로 이어지고 있다. 한약과 천연물 유래의 phytoestrogen을 포함한 HRT를 대체할 수 있는 약물요법과 관련된 연구로 isoflavones^{31,32}, lignans³³, 升麻(black cohosh), chaste tree berry (vitex agnus castus), 當歸, 人蔘, 甘草에 관한 연구³⁴ 등이 있었다.

한국 여성들은 閉經의 원인을 자연노화 과정에 의한 것으로 인지하는 사람이 73%로 호르몬 결핍에 의한 것으로 인지하는 21%보다 많이³⁵ 갱년기증후군의 치료를 한방치료와 같은 자연적인 치료를 선호하는 것으로 볼 수 있으나, 환자들이 갱년기 치료에 대한 한방부인과의 한방인 지도가 낮고, 한방 갱년기 치료를 선택한 경우 고가의 비용 때문에 치료를 중단하게 되는 경우가 많다고 보고되어진다³⁶.

최근 한의학계의 이런 상황에 대한 자체적 인식으로 갱년기 증상³⁷ 및 한방치료에 대한 인식도 조사³⁶, 한방 갱년기 클리닉의 운영방안⁸, 에 대한 연구가 진행되었고, 치험례 및 임상시험과 관련해서는 人蔘養寧湯, 血寧湯, 荊防瀉白散, 逍遙散加味, 丹梔逍遙散, 大棗丸, 當歸芍藥散, 桂枝茯苓丸³⁸⁻⁴¹ 등을 이용한 연구논문들이 있다.

갱년기증후군의 증상이 다양하므로 肝鬱, 心肝火旺, 心身不交, 脾腎兩虛, 血瘀 등으로 辨證되기도 하나, 갱년기증후군은 腎虛가 그 病因 病機에 있어 가장 기본이 된다고 할 수 있다¹.

따라서 저자들은 이런 이론적 배경에 타당한 腎陰陽兩虛型의 갱년기증후군에 대표적으로 쓰이는 二仙湯加味方を 실질적으로 적용하는 탕제 제형으로 하여 임상시험 치료약물로 선택하였다. 원래 二仙湯의 出典은 〈中醫方劑臨床手冊〉으로 主治는 갱년기 고혈압과 갱년기증후군으로, 선행 연구에서 갱년기 정신증상의 개선에 치료효과가 있다는 근거가 제시되었고¹, 淫羊藿, 龍眼肉, 枸杞子, 續斷, 山茱萸, 巴戟, 當歸, 杜沖, 砂仁, 仙茅, 知母, 黃柏, 木香, 生薑, 大棗로 이루어져 있다²⁹.

임상시험은 동국대학교 일산한방병원에서 이루어졌으며, 40-60세의 다른 질환이 없는 갱년기 여성 중 안면홍조를 호소하는 지원자 중 선정기준과 제외기준을 통과한 20명을 대상으로 임상시험을 진행하였다.

본 연구에서는 1차 평가 지수로 Hot flush VAS를 채택하여 안면홍조의 정도를 파악하고자 하였으며, 2차 평가 지수로 Hot flush 빈도, Hot flush 지속시간, Sweating(발한) VAS, Palpitation(심계) VAS, Sleep disturbance(수면장애) VAS 등을 채택하여 자각증상의 개선도를 객관화하여 치료 전후의 호전도를 비교하여 이를 통계적으로 검증하고자 하였다.

환자들은 총 5회 방문을 하였는데, 매 방문 때마다 1, 2차 평가지수가 포함된 설문지를 시행하였고, 방문 1회 이후에는 병력 및 치료력 변화여부에 대해서도 매회 조사하였다. 1차 방문시에는 특별히 월경력, 산과력, 질병력, 약물 치료력에 대해 조사하였고, 四象體質 분석을 위한 QSCC II 설문을 시행하였으며, 체성분 검사, 이학적 검사, 임상병리 검사를 시행하였다. 임상병리 검사는 4차 방문 시에 약물 복용후의 변화를 살펴보기 위해 한 번 더 시행하였다.

임상병리 검사 중간에 대한 안전성 평가를 위해 치료 전후의 ALT, AST 수치를 비교하였고, 신장에 대한 안정성 평가를 위해 BUN, Creatinine 수치를 비교 평가하여 시험 약물의 안전성을 확인하였다.

임상 시험 결과, 1차 평가 지수인 Hot flush VAS(안면홍조 정도)에 대해서 二仙湯加味方は 유의한 개선 효과를 나타내었다. (P=0.003) 또한

2차 평가 지수인 Hot flush frequency(안면홍조 빈도), Sweating VAS(발한 정도), Palpitation VAS(두근거림 정도), Sleep disturbance VAS(수면장애 정도)에 대해서는 유의한 개선효과를 확인하였으나 Hot flush Consistence time(안면홍조 지속시간)에서는 유의한 개선효과를 확인할 수 없었다. 그러나 피험자 수를 늘린 연구라면 이 평가 항목 역시 일정한 유의성을 나타낼 것으로 추측되었다.

한편 이상반응으로 탈락한 3명의 증상은 大腸의 痛症, 소화불량, 변비였는데, 大腸의 痛症을 호소한 환자는 腸이 원래 민감하여 음식에 의해서도 大腸의 통증이 잘 느껴지는 분이었고, 평소 大腸에 경미한 만성염증소견을 가지고 있었다. 그리고 소화불량을 호소한 사람은 약 복용 후 소화불량의 상태가 심해져 약복용을 임의로 중단 후 정상상태로 돌아왔고, 변비를 호소한 참가자도 약복용후 변비 증상이 나타나 몇 일간 不大便의 상황이 지속되어 약복용 중단 후에 배변 상태가 정상으로 돌아왔다고 하였다. 이는 변증하여 개개인별로 처방이 나가지 않고, 일괄적으로 약 처방이 이루어져, 참가자들의 원래 素症을 살피지 못한 결과라고 사료된다.

또한 임상시험을 성공적으로 마친 참가자들 중에도 임상시험 도중 이상반응을 호소한 사람이 3명이었는데, 2명은 不眠을 호소하였고, 1명은 피부 알러지를 호소하였다. 不眠을 호소한 참가자들은 복용 내내 淺眠의 형태를 호소, 睡眠 중간에 자주 깨는 증상을 호소하였는데, 경과기 동안 그 증상이 소실된 것으로 미루어 한약과 유관한 증상으로 사료되었다. 이는 腎陰虛로 변증되는 안면홍조 환자들이 二仙湯加味方 중 腎陽을 북돋는 약을 복용함으로써 이상반응이 일어난 것으로 사료되었다. 피부 알러지를 호소한 1명의 참가자는 원래 1년에 몇 번씩 병발하는 형태의 피부 알러지를 가지고 있었는데, 한약 복용중 발병하여 원래 드시던 피부약을 2번 드시고 1주일 안에 가라앉았고, 그 이후에는 재발되지 않은 것으로 미루어 보아 한약과는 무관한 것으로 사료되었다.

이 논문의 의의는 갱년기장애의 대표적인 증상인 안면홍조에 대해서 여러 가지 의미 있는

요소들과 함께 객관화된 수치들을 통해 실제 임상에서 널리 다용되고 있는 二仙湯加味方의 개선효과와 비교적 높은 안전성을 임상적으로 검증했다는 것이라 할 수 있을 것이다. 그러나 대조군을 미설정하지 않은 것과 임상시험 경비 등의 문제로 피험자의 수가 적어 결과의 일반화에 일정한 한계점을 가지고 있기도 하다.

한편 일부 피험자에서 나타난 이상반응을 감소시키기 위해서는 본 연구에서와 같이 시험 처방을 고정하지 않고 증상에 따른 가감을 허용하거나 변증에 따라 陰虛, 陽虛, 陰陽兩虛型으로 환자를 분류하여 처방을 선택하여 투여하는 연구방법을 적용할 수 있을 것으로 사료된다. 이러한 경우 피험자의 수가 늘어나는 문제가 있겠으나 더욱 한방의 실제 임상에 가까운 임상연구가 될 것으로 생각된다.

IV. 결 론

갱년기 여성의 안면홍조와 동반 증상에 대한 이선탕가미방의 개선효과를 검증하기 위한 임상 시험에 참가한 20명의 피험자 중 중도 임의 탈락한 4명을 제외한 16명의 결과를 통계 처리한 결과 1차 평가 지수인 Hot flush VAS(안면홍조 정도)에 대해서 二仙湯加味方은 유의한 개선 효과를 나타내었다.

2차 평가 지수인 Hot flush frequency(안면홍조 빈도), Sweating VAS(발한 정도), Palpitation VAS(두근거림 정도), Sleep disturbance VAS(수면장애 정도)에 대해서는 유의한 개선효과를 확인하였으나 Hot flush Consistence time(안면홍조 지속시간)에서는 유의한 개선효과를 확인할 수 없었다. 또한 한약복용 후에 이루어진 혈액 검사상 특이한 독성 결과를 관찰하지 못하였다.

따라서 二仙湯加味方은 안면홍조를 중심으로 한 갱년기장애에 대한 치료 처방으로 적합한 것으로 사료된다. 향후 피험자 수를 증대시킨 연구와 변증에 의한 처방 구성 변화를 가능하게 하는 연구와 같은 후속연구를 통해 그 유효성을 더욱 명확히 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

V. 참고문헌

1. 한의부인과학 편찬위원회. 한의부인과학 (상). 서울: 도서출판 정담. 2001; 218-234.
2. 박철영. 갱년기 여성에서 후기질병의 관리. 경희의학. 2001;17(1):19-30.
3. Jonathan S. Berek. Novak's Gynecology. 1996, 12th. Williams&Wilkins:981-1003.
4. 통계청 자료 <http://www.nso.go.kr>. e-나라지표;출생사망추이, 인구구조.
5. 김현우. 갱년기의 정신 질환 진단과 치료. 진단과 치료. 1992;12(10):1215-1218.
6. Chlebowski RT et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health Initiative randomized trial. JAMA. 2003;289:3243-3253.
7. 이혜숙. 갱년기 여성의 호르몬 대체요법 경험에 관한 연구. 중앙대 대학원. 2001; 11.
8. 김동일 등. 임상연구-갱년기클리닉의 운영 방안과 활용 약물에 관한 고찰. 대한한방부인과학회지. 2000;13(2):418-436.
9. 정진홍. 갱년기 장애에 응용되는 향기요법에 대한 임상적 연구. 대전대학교 한의학 연구소. 한의학논문집. 1999;8(1) :291-299.
10. 송병기 등. 갱년기장애의 임상적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1998;11(1) :23-29.
11. 이태균. 갱년기 증후군환자 임상관리. 의림. 2001;276:22-26.
12. 임현빈 등. 갱년기장애의 변증치료. 동양의학. 2001;7(8):12-15.
13. 박찬수 등. 자궁적출술 후에 갱년기 증후군으로 이행된 환자의 임상보고. 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):267-276.
14. 반혜란 등. 인삼양명탕 투여로 호전된 갱년기장애 15례에 대한 임상 고찰. 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):257-266.
15. 이보라 등. 정신적 문제로 갱년기 장애가 악화된 증례. 대한한방부인과학회지. 2004;17(4):196-207.
16. 이진아 등. 자궁절제술 후유증을 동반한 갱년기증후군 환자 치험 1례. 대한한의 학방제학회지. 2004;12(1):263-276.
17. 정민영 등. Kupperman's index로 평가된 급성 갱년기 장애 치험 1례. 대한한 방부인과학회지. 2004;17(2):191-199.
18. 김승현 등. 갱년기증후군을 나타낸 조기 폐경 환자 치험 1례. 대한한방부인과학 회지. 2003;16(3):194-199.
19. 劉英杰. 血寧湯을 基礎로 하여 更年期의 機能性 子宮出血 95例를 治療한 例. 中 醫臨床. 2003;通卷(6):27-32.
20. 김경석. 갱년기 장애 환자를 소양인 형 방사백산으로 치료한 치험 1례. 사상체 질의학회지. 2003;15(3):118-123.
21. 馮立新. 逍遙散加味로 女性 更年期 不眠 症 35例의 治驗 事例. 中醫臨床. 2003;通 卷(5):55-59.
22. 신경숙 등. 단치소요산이 갱년기 장애에 미치는 효능에 관한 임상보고. 대한한방 부인과학회지. 2003;16(4):77-82.
23. 송영아. 수지요법이 갱년기 여성의 폐경 증상과 FSH, LH 및 Estradiol에 미치는 효과. 경희대 대학원. 2006 ;42-62.
24. 이해경. 향기요법이 갱년기 증상에 미치 는 효과. 경기대 대체의학대학원. 2005;1 -41.
25. 김수민 등. 갱년기 증후군에 미치는 대 조환의 효과에 대한 임상 연구. 대한한 방부인과학회지. 2006;19(4):225-244.
26. 김의일 등. 대조환 투약만으로 호전된 갱년기 환자에서 치료 3개월 후 임상경 과에 대한 조사연구. 대한한방부인과학 회지. 2006;19(1):251-260.
27. 최정은 등. 갱년기 증후군 여성 환자 50 인의 임상 양상 분석. 대한한방부인과학 회지. 2002;15(2):144-154.
28. 김로사 등. DITI를 이용한 갱년기 환자 의 체열분포 양상. 대한한방부인과학회 지. 2001;14(3):58-69.
29. 동국대학교 한의과대학 부속한방병원. 동국대학교 의료원한방병원 처방집.
30. Heather G. Miller, MFS, Rose Maria L i. Measuring Hot Flashes: Summary of a National Institutes of Health Worksh op. Mayo Clinic Proceedings; Jun 200 4;79(6):777.
31. 조현희 등. 수술 후 인공 폐경 여성에서 아이소플라본의 영향. 대한산부인과학회 지. 2004;47(6):1223-1227.
32. Phytoestrogen supplements for the trea tment of hot flushes : the isoflavons e xtract study : a randomised controlled trial. JAMA. 2003;290(2) :207-214.
33. NAMS. Treatment of menopause -asso ciated vasomotor symptoms. Clin Obst et Gynecol. 2000;43:162-183.
34. Fredi kronenberg. Ann Intern Med. 20 02;137:805-813.
35. 최훈 등. 한국 폐경 여성의 폐경에 대한 인식도 조사. 대한폐경학회지. 2003;9:39-

- 43.
36. 배경연 등. 동인당 한방병원에 내원한 갱년기 여성의 폐경과 양한방 치료에 대한 인식도 조사. 대한한방부인과학회지. 2004;17(3):116-132.
 37. 김은하 등. 폐경 및 갱년기 증후군 양상에 관한 설문적 조사. 대한한의대학교 제한동의학술원. 제한동의학술논문집. 1999;4(1):48-60.
 38. 박제민. 폐경 후 여성에 대한 당귀작약산 및 계지복령환 과립제의 삶의 질 개선 효과에 관한 임상연구. 대한한방부인과학회지. 2007;20(3):213-229.
 39. 김종대 등. 갱년기장애에 대한 동서 의학적 고찰. 제한동의학술원논문집. 1999;4(1):61-72.
 40. 楊素榮. 更年期綜合症 淺探. 天津中醫. 1992;5:6.
 41. 홍영욱 등. 二仙湯, 甘麥大棗湯, 山棗仁湯이 serotonin, melatonin의 변화와 백서의 행동양태에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 1999;12(1):209-230.

* 본 논문은 대한한방부인과학회지 2008년 21권 3호에 실린 논문을 저자의 동의를 받아 게재하였습니다.