

## 퇴행성 슬관절염 환자의 한열 성향에 따른 한약 제제의 유효성과 안전성 비교

송지연 · 김민정 · 성원석 · 김필군 · 구본혁 · 곽현영 · 김지혜 · 김동혁 ·  
박연철 · 서병관 · 백용현 · 최도영 · 이재동 · 박동석\*

경희대학교 한의과대학 침구의학교실

### Abstract

### Efficacy and Safety of Herb Medication According to Cold-heat Tendency of Knee Osteoarthritis Patients

Song Ji-yeon, Kim Min-jung, Sung Won-seok, Kim Pil-kun, Goo Bon-hyuk,  
Kwak Hyun-young, Kim Ji-hye, Kim Dong-hyuk, Park Yeon-cheol,  
Seo Byung-kwan, Baek Yong-hyeon, Choi Do-young, Lee Jae-dong and Park Dong-suk\*

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine,  
Kyung Hee University

**Objectives** : To demonstrate the importance of syndrome differentiation in clinical research of herb medication, through the comparative study on efficacy and safety of herb medication according to cold-heat tendency of OA knee patients.

**Methods** : During December 2010 to July 2011, 138 knee OA patients were randomly assigned to WIN-34B 600mg(300mg, *b.i.d.*), 1,200mg(600mg, *b.i.d.*) and placebo *b.i.d.* for 8 weeks. Patient were re-classified into cold-heat tendency group according to cold-heat questionnaires. To investigate efficacy and safety, we assessed the 100mm pain VAS at baseline and 8 weeks later, and we monitored adverse event of patients during treatment period.

**Results** : 1. Efficacy study : In WIN-34B 1,200mg group, VAS mean changes of heat tendency group showed slightly increase than those of cold tendency, but no significant difference within two groups. In heat tendency group, WIN-34B 1,200mg group showed a significant decrease of VAS compared to placebo group. but there were no significant difference in cold tendency group.

· 접수 : 2012. 9. 10. · 수정 : 2012. 10. 6. · 채택 : 2012. 10. 6.  
· 교신저자 : 박동석, 서울시 강동구 상일동 149번지 강동경희대학교 한방병원 침구의학과  
Tel. 02-440-7702 E-mail: dspark49@yahoo.co.kr

2. Safety study; In WIN-34B 600mg group, incidence of adverse events of cold tendency group was higher than those of heat tendency, but not in WIN-34B 1,200mg group.

**Conclusions** : This study suggests that WIN-34B tend to have more efficacy in heat tendency-knee OA patients and WIN-34B is safe drug relatively, regardless of cold-heat tendency. In further clinical research on efficacy and safety of WIN-34B, stratification using syndrome differentiation is required.

**Key words** : knee osteoarthritis, cold-heat questionnaires, efficacy, safety, syndrome differentiation

## I. 서론

전통의학 및 대체의학에 대한 관심이 높아지면서 새로운 한약 제제 개발 및 한약처방에 대한 연구가 활발해지고 있다. 그러나 단일 질환에 단일 표적을 대상으로 하는 서양의학적 치료와는 달리 다중 표적을 대상으로 하는 복합 제제인 한약처방의 특성과 辨證施治가 이루어지는 한방 임상실제의 실재를 반영하지 못하고, 단순히 서양의학적 임상연구 방법론에 맞추어 설계된 임상연구로는 한약제 및 한약처방의 치료 효과와 안전성을 충분히 평가할 수 없다는 한계가 있다<sup>1-3)</sup>.

辨證은 望聞問切을 통해 환자의 증상과 징후를 포괄적으로 분석함으로써 질병의 부위, 특성을 파악하는 한의학적 진단 방법이다<sup>2)</sup>. 변증 특이적인 한의학의 치료 체계상, 서양의학적으로 동일한 질병이라도 변증에 따라 다른 처방이 이루어지기도 하고, 다른 질환임에도 동일한 변증의 경우 동일한 한약이 처방되기도 한다. 따라서 서양의학적 실험 연구 및 임상연구적 방법론은 질병 특이적인 대상을 목표로 한 서양의학적 사고를 기반으로 하기 때문에, 변증 특이적인 한약 제제의 효능을 충분히 설명할 수 없는 한계가 있다<sup>4)</sup>. 이에 특정 질환 치료제로서 한약 제제에 대한 임상연구를 진행함에 있어, 변증 체계에 따라 증화하여 그 유효성과 안전성을 확인하고, 평가지표 또한, 질병 특이적인 서양의학적 지표뿐 아니라 삶의 질 또는 동반 증상 개선 등과 같이 한약 투여 후 예상되는 전반적인 개선 사항을 평가할 수 있는 지표의 개발이 요구되고 있다<sup>5)</sup>.

본 연구진은 부작용이 적으며 통증 개선에 효과적인, 퇴행성 슬관절염에 대한 치료제로서 한약 제제 WIN-34B(금은화·지모)를 개발하였다. 2010년 12월

부터 2011년 7월까지 강동경희대병원 침구학과와 경희의료원 침구학과에서 퇴행성 슬관절염 환자에게 WIN-34B 600mg/일, 1,200mg/일 8주 투여 용량군 간의 유효성 및 안전성 비교평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 병행 임상 2상 시험을 진행하였다.

본 연구에서는 WIN-34B 구성 약물이 ‘寒性’ 약물이라는 특성과 본 약물이 ‘熱證’에 주로 사용되는 실제 임상을 반영하여, 개인의 한열 성향이 WIN-34B 한약 제제의 효능과 안전성에 미치는 영향을 확인하고자, 한열설문지로 평가한 한열 지수 및 한열 성향에 따른 유효성 및 안전성 평가를 진행하였다. 이를 통해 한약 제제의 특성을 반영할 수 있는 변증 증화 임상설계의 중요성에 대해 논의하고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 임상 시험은 퇴행성 슬관절염 환자군을 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, WIN-34B 두 가지 용량군(저용량군 : 600mg/일, 고용량군 : 1,200mg/일)과 위약군의 병행 임상시험으로 설계되었다. 2010년 12월부터 2011년 7월까지 피험자 모집 광고를 통해 모집된 피험자 144명 중, 병력청취, 이학적 검진, 임상병리학 검사 등의 진단검사를 통해 선정기준에 적합한 피험자 138명을 대상으로 강동경희대병원 침구학과와 경희의료원 침구학과에서 수행되었다. 임상시험 진행 전, 피험자들에게 임상시험동의서를 받았으며, 동의서를 비롯한 protocol은 각 center IRB 승인을 받았고, 독립적인 CRO업체에 의해 감독되었다.

### 1) 선정기준

본 연구를 위해 자원하여 등록한 ① 만 35세 이상 80세 이하의 남녀 중, ② 6개월 전에 American College of Rheumatology classification criteria(ACR criteria)<sup>6)</sup>를 기준으로 퇴행성 슬관절염 진단 받은 사람으로, ③ 슬관절 통증에 대한 100mm pain VAS상 40mm 이상 80mm 미만에 표시하고, ④ 연구자와 충분히 의사소통을 할 수 있고 연구기록일지를 작성할 수 있는 사람을 대상으로 하였다.

### 2) 제외기준

① 연구시작 3개월 이내에 Hyaluronic acid 또는 steroid 약제로 관절강 내 주사를 시행한 사람, ② 통증 감각에 영향을 미칠 수 있는 항정신성 의약품, 마약성 진통제를 습관적으로 투여한 경험이 있는 사람, ③ 위장관계 질환이 있거나 위장관계 약물 투여 중인 사람, ④ 임신 중이거나 수유 중인 사람, 스크리닝 시점에서 LFT, RFT 수치가 정상상한치의 2배를 초과하는 사람, ⑤ 점액낭염, 건초염, 섬유근통 증후군, 외상으로 인한 통증 등 유효성 판정에 영향을 줄 수 있는 정형외과적 질환을 앓고 있거나, ⑥ 염증성, 대사성, 신경병성, 종양, 감염, 자가면역질환으로 인하여 슬관절 통증을 호소하는 사람은 피험자에서 제외하였다.

## 2. 연구방법

최대 2주의 약물 체외 배출 기간을 완료하였고, 기타 피험자 적합성 평가결과, 선정기준에 적합한 피험자에 한하여 무작위 배정하여 시험약(WIN-34B) 또는 위약(유당수하물, 옥수수전분 및 식용색소 등으로 시험약과 맛·향이 동일)을 투여하였다. 피험자는 임상 시험에 참여하는 순서대로 사전에 만들어진 블록화 무작위 배정법의 할당코드에 의하여 위약군, WIN-34B 600mg군(300mg, b.i.d), WIN-34B 1,200mg군(600mg, b.i.d)으로 1 : 1 : 1로 배정되었고, 피험자는 8주간 아침, 저녁 식후 2회 시험약 또는 위약을 경구 복용하였다.

## 3. Outcome measure

### 1) 한열설문지

2회 방문 시 한열설문지를 작성하도록 하여 피험자의 한열 성향을 구분하였다.

한열 지수는 김 등<sup>7)</sup>이 개발한 한열변증설문지를 사용하였다. 김 등<sup>8)</sup>의 연구에서 사용된 한열 성향 구

분 방법을 적용하여, 한열설문지 15개 문항을 사전 검증된 6개 범주(Ci; 口渴, 煩燥, 便秘, 惡寒-喜煖, 手足冷, 泄瀉)로 나누고, 6개 범주를 성별에 따라 다른 가중치를 부여하여 가중치 범주 평균값(WMCi)을 구하며, 이를 이용하여 한증과 열증의 정도를 산출할 수 있는 한 점수(S-cold : cold score)와 열 점수(S-heat : heat score)를 구하였고, 열 점수에서 한 점수를 뺀 값을 한열 지수(cold-heat score)로 산출하였다. 한열 성향 구분은, 앞서 구한 한 점수와 열 점수를 각각 한 점수 최댓값과 열 점수 최댓값으로 나누어, 한열 점수의 점유율을 의미하는 한 지수(I-cold : index number of cold)와 열 지수(I-heat : index number of heat)를 산출하여, 이를 피험자의 한열 성향을 구분하는데 응용하였다. 즉 한 지수가 열 지수보다 큰 경우를 한성향인(cold-tendency)으로, 한 지수가 열 지수보다 작은 경우를 열성향인(heat-tendency)으로 평가하였다.

남성 열 점수=0.792×(煩燥요인)+0.676×(口渴요인)+0.282×(便秘요인)

남성 한 점수=0.940×(惡寒-喜煖요인)+0.722×(手足冷요인)+0.040×(泄瀉요인)

여성 열 점수=0.692×(煩燥요인)+0.822×(口渴요인)+0.377×(便秘요인)

여성 한 점수=0.944×(惡寒-喜煖요인)+0.749×(手足冷요인)+0.059×(泄瀉요인)

### 2) 유효성 평가 - 100mm pain VAS

피험자의 통증 증증도를 파악하기 위해, 다용되는 시각적 상사척도(visual analog scale, 이하 VAS)를 사용하였고, baseline 시와 8주 투약(±3 days) 후 VAS 평균 차이를 비교 평가하였다.

### 3) 안전성 평가

약물 안전성 평가를 위해 약물 투여 후 방문 시마다 이상 반응을 확인하였고, 8주 투여 후 임상병리학 검사, 심전도 검사 등을 제시행하여 약물 투여 전후 비교 평가를 통해 안전성을 평가하였다.

## 4. 통계방법

통계분석은 SPSS 13.0 for Windows를 사용하였으며, 유효성에 대한 자료는 원칙적으로 ITT 분석법을 주 분석법으로 하고, 인구통계학, 안전성에 대한 자료는 원칙적으로 safety 분석을 주 분석법으로 하였다.

또한 LOCF 분석법을 적용하였으며, 모든 분석에서  $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 간주하였다.

### 1) 인구통계학 자료

한열 성향군 간 동질성 검증 위해 연속형 자료는 independent  $t$ -test를 이용하여 군간 비교를 실시하였고, 범주형 자료의 경우 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 등을 이용하여 분석하였다.

### 2) 유효성 자료

약물 투여 전후 100mm pain VAS 변화량에 대해 Wilcoxon test를 시행하여 군내 변화량을 비교하였고, Mann-Whitney test를 시행하여 위약군과 시험군 간 차이를 비교 평가하였다.

### 3) 안전성 자료

Chi-square test를 시행하여 시험군에서 한열 성향에 따른 이상 반응 발현율을 비교하였고, 한열 성향군에서 각 처치군에 따른 이상 반응 발현율을 비교 평가하였다.

## III. 결 과

### 1. 한열설문지 결과값

본 임상시험에 참여하기로 동의한 피험자는 144명 이었으며, 그 중 138명의 피험자가 선정기준에 적합하였고, 각 군단 46명씩 무작위 배정되었다. 무작위 배정된 피험자 중 5명이 투약 전 탈락되어 총 133명의 피험자(고용량군 46명, 저용량군 42명, 위약군 45명)를 대상으로 safety 분석을 시행하였다.

전체 피험자 133명을 대상으로 산출한 한열 지수는 평균  $-1.30 \pm 1.96$ 였고, 열 점수  $5.34 \pm 1.41$ , 한 점수  $6.64 \pm 1.73$ 의 평균 분포를 보였다. 열 지수, 한 지수, 각 세부 범주 가중치 평균값은 다음과 같다(Table 1).

### 2. 한열 성향군 분포 및 대상자 특성

한 지수와 열 지수의 크기를 비교하여 한열 성향을 구분해보면, 한 성향군 107명(고용량군 38명, 저용량군 32명, 위약군 37명), 열 성향군 26명(고용량군 8명, 저용량군 10명, 위약군 8명)이었다. 한열 성향군에 따른

Table 1. Descriptive Statics of Cold-heat Score

	Total (n=133)	Min	Max
Cold-heat score, mean(SD)	-1.30(1.96)	-5.65	3.89
S-heat, mean(SD)	5.34(1.41)	1.38	8.79
S-cold, mean(SD)	6.64(1.73)	1.70	10.21
I-heat, mean(SD)	47.59(12.57)	12.20	77.46
I-cold, mean(SD)	63.40(16.39)	16.16	97.08
WMC1, mean(SD)	2.14(.99)	1.15	3.96
WMC2, mean(SD)	2.42(.71)	.00	4.93
WMC3, mean(SD)	.79(.44)	.00	1.89
WMC4, mean(SD)	3.75(.88)	1.51	5.66
WMC5, mean(SD)	2.71(1.15)	.00	4.49
WMC6, mean(SD)	.18(.08)	.00	.35

Values are means(SD).

S-heat : heat score. S-cold : cold score.

I-heat : index number of heat. I-cold : index number of cold.

WMCi(i=1~6) : weighted means of 6 categories.

Table 2. General Characteristics according to Cold-heat Tendency

	Cold tendency (n=107)	Heat tendency (n=26)	p-value	
Age(years), mean(SD)	59.44(6.68)	61.77(10.58)	.292*	
OA disease duration (months), mean(SD)	69.01(64.45)	73.85(70.23)	.736*	
BMI(kg/m <sup>2</sup> ), mean(SD)	24.70(2.94)	24.82(2.07)	.911*	
Sex, n(%)	Male	9(8.4)	10(38.5)	.000**
	Female	98(91.6)	16(61.5)	
100mm pain VAS, mean(SD)	56.93(10.66)	56.08(11.32)	.717*	
Cold-heat score, mean(SD)	-1.99(1.41)	1.56(1.06)	.000*	

Values are means(SD) or n(%).

\* : tested by independent  $t$ -test.

\*\* : tested by  $\chi^2$ -test or Fisher's exact test.

대상자 특성은 다음과 같다. 연령, 유병기간, 100mm pain VAS값은 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 남녀 성비는 한 성향군에서 남녀 9명(8.4%)/98명(91.6%), 열 성향군 10명(38.5%)/16명(61.5%)으로 한 성향군에서 여성의 비율이 열 성향군에 비해 유의하

게 높게 나타났다( $p=.000$ )(Table 2).

시험 진행 중 11명(열 성향군 1명, 한 성향군 10명)의 피험자가 탈락되어 최종적으로는 열 성향군 25명(고용량군 7명, 저용량군 10명, 위약군 8명), 한 성향군 97명(고용량군 35명, 저용량군 29명, 위약군 33명) 총 122명의 피험자를 대상으로 ITT분석을 시행하였다.

### 3. 시험군에서의 한열 성향에 따른 유효성 차이

WIN-34B 투여군(시험군)에서 한열 성향에 따른 약물 유효성의 차이가 있는지 확인하기 위해, 각 시험군당 한열 성향군으로 구분한 후, 약물 투여 진후 VAS 변화량을 비교 평가하였다. 먼저 고용량군에서는, 8주 투여 종료 후 한 성향군( $n=35$ )의 경우  $13.60 \pm 14.63$ , 열 성향군( $n=7$ )에서  $15.71 \pm 8.38$  감소하여 두 군 모두 통계적으로 유의한 군내 변화량을 보였다(열 성향군  $p=.026$ , 한 성향군  $p=.000$ ). 열 성향군에서 한 성향군에 비해 보다 큰 평균 변화량을 보였으나, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p=.443$ ). 저용량군에서는, 8주 투여 종료 후 열 성향군( $n=10$ )에서  $7.30 \pm 11.91$  감소하였고, 한 성향군( $n=29$ )에서  $8.14 \pm 12.77$  감소하였으며, 한 성향군에서만 군내 유의한 평균 감소를 보였으나( $p=.004$ ), 군간 유의한 차이는 없었다( $p=.581$ )(Table 3).

### 4. 한열 성향에 따른 각 처치군 간 유효성 차이

열 성향군( $n=25$ )을 대상으로 8주 투여 종료 후 각 처치군간 VAS 변화량을 비교 평가한 결과, 고용량군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였으나( $p=.022$ ), 저용량군과 위약군 간에는 유의한 차이가

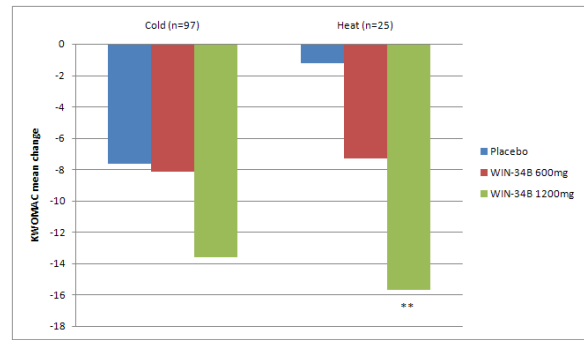


Fig. 1. Comparison of 100mm pain VAS mean changes among placebo group and treatment groups in cold+Heat classification. Statistical signification are calculated by Mann-Whitney U-test. \*\* :  $p<0.01$ . WIN-34B 1,200mg Vs. placebo.

없었다( $p=.143$ ). 반면에 한 성향군( $n=97$ )에서는, 시험군과 위약군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다(고용량군 vs. 위약군 ;  $p=.648$ , 저용량군 vs. 위약군 ;  $p=.254$ )(Fig. 1).

### 5. 시험군에서의 한열 성향에 따른 안전성 차이

시험군에서 한열 성향에 따른 약물 안전성에 영향을 미치는지 확인하기 위해, 각 시험군당 한열 성향군으로 재분류하여 이상 반응 발현율을 구하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다.

저용량군(열 성향군 10명, 한 성향군 32명)의 이상 반응 발현율을 살펴보면, 열 성향군 1명(10.0%), 한 성향군 10명(31.3%)으로 한 성향군에서 높게 나타났으나, 유의한 차이는 아니었다( $p=.245$ ). 반면에 고용량군(열 성향군 8명, 한 성향군 38명)의 경우, 열 성향군 2명(25.0%), 한 성향군 7명(18.4%)으로 열 성향군에서

Table 3. 100mm Pain VAS Mean Changes according to Cold-Heat Tendency, in Treatment Groups

		WIN-34B 600mg( $n=39$ )		WIN-34B 1,200mg( $n=42$ )	
		C ( $n=29$ )	H( $n=10$ )	C( $n=35$ )	H( $n=7$ )
100mm pain VAS, mean (SD)	Baseline	54.11(10.74)	53.95(10.03)	59.72(10.28)	55.88(11.89)
	Mean change week 8	-8.14(12.77)	-7.30(11.91)	-13.60(14.63)	-15.71(8.38)
$p$ -value* (within group)		.004**	.072	.000**	.026*
$p$ -value† (between group)		.581		.443	

Values are means(SD). C : cold tendency group. H : heat tendency group.

$p$ -value\* (within group) : tested by Wilcoxon test.  $p$ -value† (between group) : tested by Mann-whitney test.

\* :  $p<0.05$ . \*\* :  $p<0.01$ .

Table 4. Incidence of Adverse Events According to Cold-heat Tendency, in Treatment Groups

		Incidence adverse eventsn(%)	p-value
WIN-34B 600mg(n=42)	C(n=32)	10(31.3)	.245*
	H(n=10)	1(10.0)	
WIN-34B 1,200mg(n=46)	C(n=38)	7(18.4)	.645*
	H(n=8)	2(25.0)	

Values are n (%).

C : cold tendency group, H : heat tendency group.

\* : tested by Fisher's exact test.

높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p=.645)(Table 4).

### 6. 한열 성향에 따른 각 처치군간 안전성 차이

열 성향군(n=26)을 대상으로 이상 반응 발현율을 비교해보면, 고용량군 25.0%, 저용량군 10.0%, 위약군 12.5%로 고용량군에서 가장 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=.807). 한 성향군(n=107)의 경우에는, 고용량군 18.4%, 저용량군 31.3%, 위약군 10.8%로 저용량군에서 가장 높은 이상 반응 발현율을 보였으나, 군간 유의한 차이는 없었다(p=.100) (Fig. 2).

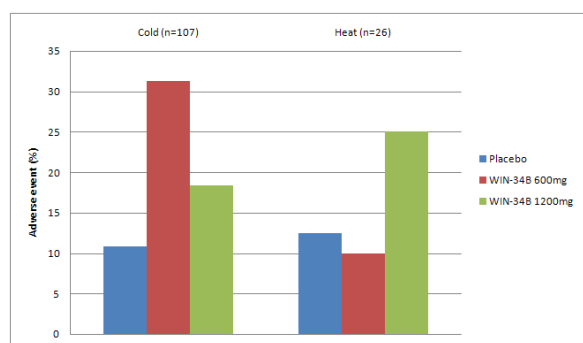


Fig. 2. Comparison of incidence of adverse event among placebo group and treatment groups in cold-heat classification

Statistical signification are calculated by Mann-Whitney U-test.

## IV. 고찰

효능과 안전성이 입증된, 표준화된 골관절염 한약 제제 개발을 목표로 본 연구진은 국내생약에서 유효성분을 추출하여 약물 스크리닝을 해오던 중, WIN-34B (금은화·지모)를 최종 처방으로 선정하였다. WIN-34B에 대한 비임상시험 결과 대표적인 골관절염 치료제인 Celecoxib과 천연물 의약품인 조인스정보다 빠른 약효(MIA, Hargreaves test에서 빠른 효과를 보임) 및 동등 이상의 진통 및 소염, 연골 보호 효과를 보이고<sup>9)</sup>, 골관절염 치료제의 일반적 부작용인 소화기 장애를 해소하는 것을 확인하였다<sup>10)</sup>.

비임상시험의 결과를 바탕으로 WIN-34B의 적정 임상 용량을 탐색하기 위해 2010년 12월부터 2011년 7월까지 강동경희대병원 침구의학과, 경희의료원 침구의학과에서 퇴행성 슬관절염 환자에서 WIN-34B 600mg/일, 1,200mg/일 8주 투여 용량군 간의 유효성 및 안전성 비교평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 병행 임상시험을 진행하였다.

골관절염은 한의학적으로 痺證의 범주에 해당하고<sup>11)</sup>, 痺證은 전신의 근골, 기육, 관절에 흔히 발생할 수 있는 통증, 산창감, 마목, 중창감을 말하며, 특히 슬관절에 많이 발생한다<sup>12)</sup>. 비증의 주요 병인은 風·寒·濕·熱邪로, 이러한 邪氣로 인하여 氣血運行이 폐색되어 발생하게 된다. 각각의 병사의 편승에 따라 行痺·痛痺·着痺·熱痺 등으로 변증할 수 있다<sup>11)</sup>.

금은화(金銀花)는 인동과(忍冬科, Caprifoliaceae)에 속한 다년생 半常綠木質藤本人 인동덩굴 및 동속 근속식물의 花蕾를 건조한 것으로<sup>13)</sup>, 이 중 *Lonicera japonica* THUNB를 WIN-34B 과립제에 사용하였다. 금은화는 ‘性微寒甘無毒’하며<sup>14)</sup> ‘清熱解毒, 涼散風熱’의 효능이 있어 外癰內癰, 熱毒瀉痢, 外感風熱, 溫病初期 등의 병증을 치료한다<sup>13)</sup>. 금은화는 주로 癰疽를 치료하는데 주요한 약으로 설명하고 있는데, 癰疽란 신체에 발생한 염증 상태를 의미한다<sup>15)</sup>. 즉 금은화는 신체에 나타나는 염증 반응과 그로 인한 통증을 제거하는데 주요한 효능이 있다<sup>16)</sup>.

지모(知母)는 지모과(知母科, Haemodoraceae)에 속한 다년생초본인 지모(知母, *Anemarrhena asphodeloides* BUNGE)의 根莖을 건조한 것을 기원으로 한다<sup>13)</sup>. 지모는 ‘性寒味苦無毒’하여<sup>14)</sup> ‘清熱除煩, 滋陰降火’의 효능이 있고, 肺胃實熱, 高熱煩渴, 肺熱肺燥咳嗽, 陰虛潮熱, 津傷口渴, 消渴 등의 병증을 치료한다<sup>13)</sup>. 《本經》에

“除邪氣肢體浮腫下水補不足益氣”라 하였고<sup>13)</sup>, 《東醫寶鑑》에서는 足少陰腎經의 本經藥으로 補陰하고 腎水를 더한다고 하였으며, 황련·황백 등과 마찬가지로 五臟의 實火를 사한다고 하였다. 특히 골관절염 치료와 관련해 ‘主骨蒸勞熱 腎氣虛損’이라 언급되어 있다<sup>14)</sup>. 지모 역시 항진균, 항바이러스, 항염증 작용이 있음이 확인되었다<sup>17)</sup>.

본 연구진은 금은화·지모의 ‘清熱作用’과 지모의 ‘補陰, 補益腎水’하는 효능이 골관절염의 염증 반응으로 인한 부종과 통증개선 및 연골보호 효과를 나타낼 것으로 사료되어 비임상시험을 통해 그 진통, 소염, 연골보호 및 재생 효능 및 기전을 확인하였고, 적정 임상용량을 확인하기 위해 임상시험을 계획하였다.

기존의 서양의학적 임상연구 방법론으로 한약재 및 한약처방의 치료 효능과 안전성을 충분히 평가할 수 없다. 특정 질환군에 대한 한의학 치료 약물을 개발하거나, 기존 처방의 효과를 검증하고자 할 때는 한약재가 복합물질이라는 점과 그 처방의 임상활용이 질병에 의한 것이 아니라, 변증에 의해 처방이 이루어진다는 점이 고려되어야 한다<sup>3)</sup>.

변증은 한의학적 치료의 가장 중요한 이론 중 하나로, 한의학의 생리학·병리학에 근간을 두고 있다. 한의학 치료의 목표는 특정 병인을 길항하는 것이 아니라, 전신의 불균형을 조정하고, 자가 조정 능력을 크게 함에 있다. 따라서 각기 다른 질병도 동일한 변증인 경우 같은 한약을 처방하기도 하고, 동일한 질병이라도 변증이 다른 경우 각기 다른 한약이 처방될 수도 있다<sup>4)</sup>. 이러한 한의학 고유의 정체관과 개인 맞춤형 의학적 특징은 서양 약물 효과 연구의 표준인 무작위 대조 연구를 어렵게 만들어왔다. 현재 이러한 임상연구 설계의 한계점을 극복하고자, 한의학적 변증 체계를 접목한 많은 임상연구가 시도되어 좋은 결과를 얻고 있으며<sup>18,19)</sup>, 변증에 따라 치료의 유효성과 안전성의 차이에 대한 보고가 이어지는 등<sup>20,21)</sup> 한약 제제와 한의학적 임상 특성을 반영한 연구설계 및 평가 도구개발의 필요성을 시사하는 연구가 이루어지고 있다.

특히 최근에 류마티스관절염(RA) 환자군을 대상으로 변증에 따라 군을 나눈 후 서양의학적 치료 및 전통중의학(TCM) 치료의 효과를 비교한 다기관 무작위 배정 연구가 시행되었다<sup>22-25)</sup>. 이를 통해 RA 환자의 증상 특성에 따라 서양의학적 치료, TCM 치료의 효용성 및 안전성이 다름을 보고하였고, 치료의 효용성과 안전성을 평가함에 있어, 서양의학적인 방법론 외에 한약 제제의 특성을 반영할 수 있는 평가도구가

필요함을 역설하였다<sup>22,23)</sup>. 또한 RA 환자의 한열 특성에 따라 biomedical therapy의 유효성에 차이가 있음을 보고하였다<sup>24)</sup>. 뿐만 아니라, RA 환자의 한열 특성에 따라 대사물의 생화학적 차이 및 유전자 발현에 차이가 있음을 보이고, 이를 통해 TCM 진단과 서양의학간의 관계를 밝히고 있다<sup>25)</sup>.

한편 변증은 의사의 주관적이고 경험적인 판단에 의해 이루어지는 복잡한 진단 방법이기 때문에<sup>26)</sup>, 변증 체계를 접목한 임상연구의 핵심은 변증 진단 체계를 어떻게 표준화하고 객관화 할 것인가의 문제이다<sup>2)</sup>. 이에 최근 한의학계에서는 환자의 증상을 정량화하고 객관적인 생체정보 신호를 확보하여 상호 관계를 규명함으로써 변증 객관화를 도모하는 연구들이 시도되고 있다. 사상체질분류검사지<sup>27)</sup>, 음양성향구분설문지<sup>28)</sup>, 한열설문지<sup>7)</sup> 등에 대해 문진 정량화 연구 등이 이루어져왔고, 설진<sup>29)</sup>, 맥진<sup>30)</sup>을 비롯한 진단기기 개발 노력이 이어져 오고 있다.

한의학에서 寒熱의 개념을 살펴보면, ‘寒熱者 陰陽之化也’, ‘陽盛即熱, 陰盛即寒’, ‘陽虛外寒, 陰虛內熱’이라 하여 寒熱을 陰陽偏盛偏衰의 구체적 표현이라 보았다. 특히 寒熱에도 虛實의 구분이 있고, 氣血, 表裏, 五臟 등의 구분이 있어서 각각의 진단에 따라 처방과 약물의 쓰임이 다름을 강조하였다<sup>31)</sup>. 금은화와 지모는 각각 ‘清熱解毒, 涼散風熱’, ‘清熱除煩, 滋陰降火’의 효능이 있어서 그 치료하는 바가 다르다, 특히 지모는 肺胃의 實熱을 사하면서도, 腎虛潮熱, 骨蒸勞熱 등 虛熱을 두루 치료하는 약재로 알려져 있다. 그러나 두 약재 모두 ‘清熱’ 작용으로 골관절염 치료약물로 다용되어 왔으며, 약물의 특성상 두 약물 모두 ‘寒性’ 약물로 분류할 수 있다. 따라서 금은화·지모로 구성된 WIN-34B는 ‘熱性’ 경향의 골관절염 환자에게서 보다 유효한 효과를 나타낼 것으로 예상되며, 보다 ‘寒性’ 경향의 환자에게서 부작용이 나타날 가능성이 높을 것이라고 가정해보았다.

이에 저자는 WIN-34B 구성 약물의 한열 특성 및 슬부 비증에 대한 한의학적 변증을 고려하여, 개인의 한열 성향이 WIN-34B 한약 제제의 효능과 안전성에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

이를 위해 한열 변증 도구로, 김 등<sup>7)</sup>이 개발한 한열설문지를 사용하였다. 한열설문지는 음양의 개념에 잘 부합하며 임상에서 사용되는 한열에 대해 객관적인 변증 과정을 확립하는데 기여했다는 평가를 받고 있다<sup>8)</sup>. 口臭와 胃熱과의 관계 연구<sup>32)</sup>, 한열 성향에 따른 만성 변비 환자의 자율신경학적 특징 연구<sup>33)</sup> 등

질환 연구에 있어 한열 변증 도구로 한열설문지가 이용되어 그 유효성을 인정받고 있다. 한열 성향을 구분하기 위해, 김 등<sup>8)</sup>의 연구와 같이, 한열설문지 15개 문항을 사전 검증된 6개 범주로 나누고, 6개 범주에 가중치를 부여하며, 이를 이용하여 한증과 열증의 정도를 산출할 수 있는 한 점수와 열 점수를 구하였고, 열 점수에서 한 점수를 뺀 값을 한열 지수로 산출하였다. 한열 성향 구분은, 한 점수, 열 점수의 점유율을 구하기 위해 각각의 최댓값으로 나눈 한 지수, 열 지수를 산출하여, 한 지수가 열 지수보다 큰 경우 한 성향인, 열 지수가 보다 큰 경우를 열 성향인으로 구분하였다.

Safety 분석군 133명을 대상으로 산출한 한열 지수는 평균  $-1.30 \pm 1.96$ 이었고, 한 성향군 107명(고용량군 38명, 저용량군 32명, 위약군 37명), 열 성향군 26명(고용량군 8명, 저용량군 10명, 위약군 8명)으로, 피험자 전체적으로 한성에 치우친 경향이 있었다. 한열 성향군 간 연령, 유병기간, VAS값은 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 성비를 살펴보면, 여성의 비율이 한 성향군 91.6%로 열 성향군 61.5%에 비해 유의하게 높게 나타났다( $p=0.000$ ).

한열 성향이 약물 유효성과 안전성에 영향을 미치는지 확인하고자, 피험자의 한 지수와 열 지수의 크기를 비교하여 한열 성향을 구분한 결과, ITT 분석군의 경우 열 성향군 25명(고용량군 7명, 저용량군 10명, 위약군 8명), 한 성향군 97명(고용량군 35명, 저용량군 29명, 위약군 33명)이었다. 시험군을 대상으로 한열 성향에 따른 유효성과 안전성의 차이가 있는지 살펴보고, 한 성향군, 열 성향군 각각에서 각 처치군당 약물 유효성과 안전성의 차이를 확인해보았다.

약물 투여 전후 VAS 평균 변화량으로 살펴본 유효성 측면에서는, 우선 시험군을 대상으로 한열 성향에 따른 차이를 살펴보면, 고용량군에서는 열 성향군에서  $15.71 \pm 8.38$  평균 감소를 보여, 한 성향군  $13.60 \pm 14.63$ 에 비해 보다 큰 평균 변화를 나타냈으나, 군간 차이는 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.443$ ). 저용량군에서는 유의하지는 않지만( $p=0.581$ ), 한 성향군에서  $8.14 \pm 12.77$  감소하여 열 성향군  $7.30 \pm 11.91$  감소한데 비해, 한 성향군에서 평균 변화가 보다 크게 나타났다. 한열 성향에 따른 각 처치군별 차이를 확인해보면, 열 성향군에서 위약군과 고용량군 간에 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었으나( $p=0.022$ ), 한 성향군에서는 군간 차이가 유의하지 않았다.

본 시험 결과를 미루어볼 때, 본 약물은 고용량 투

여군에서 열 성향인에게서 한 성향인에 비해 통증 개선 효과가 유효하게 나타나는 경향성을 볼 수 있었으나, 통계적인 유의성은 확인할 수 없었다.

이상 반응 발현율로 평가한 안전성 측면에서는, 저용량군을 대상으로 했을 때, 한 성향군이 열 성향군에 비해 높은 이상 반응 발현율을 보였으나(31.3% vs. 10.0%), 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.245$ ). 그러나 고용량군에서는 열 성향군에서 약간 높은 이상 반응 발현율을 보였으나(25.0% vs. 18.4%), 역시 유의한 차이는 없었다( $p=0.645$ ). 한열 성향에 따른 각 처치군별 이상 반응 발현율을 살펴보면, 한열 성향에 관계없이 위약군과 시험군 간에 유의한 차이가 없었다.

본 약물은 시험 기간 동안 중대한 이상 반응 보고도 없었고, 이상 반응 또한 약물과 관련 없거나 특별한 치료를 요하지 않는 경미한 반응이 대부분이었기 때문에, 비교적 안전한 약물이라고 볼 수 있다. 따라서 한열 성향에 따라 안전성의 차이는 명확하게 볼 수 없었지만, 이는 한열 성향에 상관없이 본 약물은 안전하다고 볼 수 있을 것이다.

저자는 개체의 한열 성향에 따라 WIN-34B 약물의 유효성과 안전성이 차이가 있을 것이라는 가정을 검증하기 위해, 한열설문지로 평가한 한열 지수를 이용하여 피험자를 한 성향군과 열 성향군으로 재분류하여 약물의 유효성과 안정성을 비교 평가하였다. 결과로 WIN-34B 고용량 약물이 열 성향군에서 한 성향군에 비해 통증개선 효과가 보다 유효한 경향성을 확인할 수 있었으나, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 안전성 측면에서는 한열 성향에 상관없이 시험군과 위약군 간에 유사한 이상 반응 발현율을 보였다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖는다.

첫째, 연구 설계 단계에서 한열 성향에 따른 층화모집이 이루어지지 않았고, 추후에 한열 성향을 구분하여 비교 평가하는 작업을 하였기 때문에, 피험자의 한열 성향을 분석한 결과, 한성 경향군과 열성 경향군의 대상자 수가 큰 차이를 보였다. 이는 여성 피험자가 많았고, 피험자의 연령이 높고 유병기간이 긴 만성 질환의 특성 때문이라고 추측된다. 따라서 추후 수행되는 후기 임상 2상 연구에서는 시험 설계단계에서부터 변증 층화 배정을 하여 유효성 및 안전성 평가가 이루어져야 할 것이다.

둘째, 본 연구에서 사용한 한열설문지는 개체의 한열 성향을 객관적으로 진단하기 위한 용도로, 특정 질환의 한열 정도를 평가하기에는 한계가 있다. 특히 본



연구에서와 같이 만성 경과를 갖는 질환군의 경우 한열이 착잡되는 경향을 보여 단순히 한 지수와 열 지수의 산술 차이로 한열 성향을 구분하기에 무리가 있어 보였다. RA 연구<sup>22-25)</sup>에서와 같이 전신의 한열 상태뿐 아니라, 한열 변증에 따른 질환의 특징적인 임상 증상 및 징후를 반영할 수 있는, 객관적이고 표준화된 질환별 한열 변증 지표 개발에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

마지막으로, WIN-34B는 한의학적 처방 원리에 의해 구성된 처방이 아니라, 문헌, 임상 데이터 검색 및 실험실적 연구를 통해 구성된 처방으로, 처방의 방향성과 한열특성을 기존의 한의학적 변증 체계로 충분히 설명할 수 없다는 한계가 있다. 금은화·지모 모두 ‘清熱藥’에 속하고, ‘寒性’을 지니는 한약재이나, 금은화는 熱毒 및 外感實熱, 지모는 肺胃實熱 및 腎陰虛熱에 두루 쓰이는 한약재로 그 효능과 주치가 다르다<sup>13)</sup>. 또한 본 연구에서 한열변증 도구로 사용한 한열설문지 역시 虛熱, 眞寒假熱, 上熱下寒, 寒熱錯雜의 열증 등에 대해서는 진단에 어려운 점이 있어서<sup>31)</sup>, 본 처방의 한열특성 및 적응증을 진단하기에 부족한 점이 있었다. 그러나 본 연구에서는 이러한 한계점에도 불구하고 변증 체계를 적용한 한약 제제의 유효성 및 안전성 평가와 임상 프로토콜의 중요성을 제시하는데 의의를 두었으며, 향후 본 한약 제제의 특성을 보다 잘 반영할 수 있는 팔강변증 도입에 대한 노력이 지속되어야 할 것이며, 보다 적합한 팔강변증을 적용한 증화 임상연구가 시도되어야 할 것이다.

저자는 본 연구를 통해, WIN-34B 약재 특성과 변증을 고려하여, 한열 성향에 따라 약물의 유효성 및 안전성에 차이가 있는지 검증하고자 하였다. 향후 한약 제제의 특성과 한의학적 변증 체계에 근거한 한방 임상 프로토콜 및 평가 도구의 개발 노력은 지속되어야 하며, 이를 통한 한의학 치료의 유효성 및 안전성 검증은 한의학 치료의 임상적인 효용성을 보다 높일 수 있을 것이다.

## V. 결 론

퇴행성 슬관절염 환자에서 WIN-34B 600mg/일, 1,200mg/일 8주 투여 용량군 간의 유효성 및 안전성 비교평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 병행 임상시험을 진행하였다. 한열 성향에 따

른 약물 유효성과 안전성을 평가하기 위해, 한열설문지를 통해 피험자의 한열 성향을 판별한 후 약물 투여 8주 후 VAS 평균 변화량을 분석하고, 이상 반응 발현율을 비교 평가하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전체 피험자 133명을 대상으로 산출한 한열 지수는 평균  $-1.30 \pm 1.96$ 이었고, 한 성향군 107명, 열 성향군 26명이었다. 한열 성향군 간 인구통계학적 자료 및 VAS값은 유의한 차이가 없었으나, 여성의 비율이 한 성향군에서 열 성향군에 비해 유의하게 높았다.
2. 고용량군을 대상으로 VAS 평균 변화량으로 판단한 약물 유효성 측면에서는, 열 성향군에서 한성군에 비해 보다 큰 VAS 평균 감소를 볼 수 있었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 저용량군에서는 한 성향군의 평균 변화가 약간 크게 나타났다.
3. 한열 성향에 따른 각 처치군간 VAS 평균 변화량을 비교해보면, 열 성향군에서 위약군과 고용량군간 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었고, 한 성향군에서는 군간 차이가 유의하지 않았다.
4. 저용량군을 대상으로 이상 반응 발현율로 판단한 약물 안전성 측면에서는, 한 성향군이 열 성향군에 비해 높은 이상 반응 발현율을 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다. 고용량군에서는 열 성향군의 이상 발현율이 약간 높게 나타났다. 한열 성향과 관계없이 위약군과 시험군간 이상 반응 발현율의 군간 차이는 없었다.

향후 한약 제제의 유효성과 안전성 평가를 위해, 객관화된 변증 체계를 도입한 변증 증화 임상연구가 필요하며, 질환별 변증 지표의 개발 노력이 요구된다.

## VI. 참고문헌

1. Nahin RL, Straus SE. Research into complementary and alternative medicine: problems and potential. *BMJ*. 2001 ; 322(7279) : 161-4.
2. Ziang M, Lu C, Zhang C, Yang J, Tan Y, Lu A, Chan K. Syndrome differentiation in modern research of traditional Chinese medicine. *J*

- Ethnopharmacol. 2012 ; 140(3) : 634-42.
3. 서병관, 류성룡, 이승실, 허정은, 백용현. 퇴행성관절염 한방치료에 대한 최근 연구 동향: 임상연구 방법론을 중심으로. 대한침구학회지. 2004 ; 21(3) : 265-82.
  4. Jiang WY. Therapeutic wisdom in traditional Chinese medicine: a perspective from modern science. Trends Pharmacol Sci. 2005 ; 26(11) : 558-63.
  5. Critchley JA, Zhang Y, Suthisisang CC, Chan TY, Tomlinson B. Alternative therapies and medical science: designing clinical trials of alternative/complementary medicines—is evidence-based traditional Chinese medicine attainable? J Clin Pharmacol. 2000 ; 40(5) : 462-7.
  6. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Arthritis Rheum. 1986 ; 29 : 1039-49.
  7. 김숙경, 박영배. 한열변증 설문지 개발. 대한한방진단학회지. 2003 ; 7(1) : 64-75.
  8. 김숙경, 임재중, 박영재, 박영배. 한열이 심기도의 측정치표에 미치는 영향. 대한한의원진단학회지. 2004 ; 8(2) : 135-53.
  9. Kang M, Jung I, Hur J, Kim SH, Lee JH, Kang JY, Jung KC, Kim KS, Yoo MC, Park DS, Lee JD, Cho YB. The analgesic and anti-inflammatory effect of WIN-34B, a new herbal formula for osteoarthritis composed of *Lonicera japonica* Thunb and *Anemarrhena asphodeloides* BUNGE *in vivo*. J Ethnopharmacol. 2010 ; 131 : 485 - 96.
  10. Huh JE, Lee WI, Seo BK, Baek YH, Lee JD, Choi DY, Park DS. Gastro-protective and safety effects of WIN-34B, a novel treatment for osteoarthritis, compared to NSAIDs. J Ethnopharmacol. 2011 ; 137 : 1011 - 7.
  11. 대한침구학회 교재편찬위원회 편저. 침구학. 하권. 파주 : 집문당. 2008 : 110-24.
  12. 王北嬰, 李儀奎 主編. 中藥新藥 研制開發技術與方法. 上海 : 上海科學技術出版社. 2001 : 721.
  13. 전국한의과대학 공동교재편찬위원회. 본초학. 서울 : 영림사. 2002 : 367-9, 411-2.
  14. 윤석희, 김형준 외 역. 동의보감. 경남 : 동의보감출판사. 2005 : 1195, 2164, 2174.
  15. 문한주. 透膿散의 마우스 刺傷炎症에 미치는 影響. 원광대학교 대학원. 1999.
  16. Yoo HJ, Kang HJ, Song YS, Park EH, Lim CJ. Anti-angiogenic, antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Lonicera japonica* extract. J Pharm Pharmacol. 2008 ; 60 : 779 - 86.
  17. Park HJ, Lee JY, Moon SS, Hwang BK. Isolation and anti-oomycete activity of niasol from *Anemarrhena asphodeloides* rhizomes. Phytochemistry. 2003 ; 64 : 997 - 1001.
  18. Gong Y, Zha Q, Li L, Liu Y, Yang B, Liu L, Lu A, Lin Y, Jiang M. Efficacy and safety of Fufangkushen colon-coated capsule in the treatment of ulcerative colitis compared with mesalazine: a double-blinded and randomized study. J Ethnopharmacol. 2012 ; 141(2) : 592-8.
  19. Yang Y, Wang SC, Bai WJ, Li RL, Ai J. Evaluation by survival analysis on effect of traditional Chinese medicine in treating children with respiratory syncytial viral pneumonia of phlegm-heat blocking Fei syndrome. Chinese Journal of Integrative Medicine. 2009 ; 15 : 95-100.
  20. Shen HB, Bai YJ, Huo ZJ, Li WN, Tang XP. Assessment of clinical effect of therapy combining disease with syndrome on rheumatoid arthritis. Journal of Traditional Chinese Medicine. 2011 ; 31 : 39 - 43.
  21. 이태호. 마황 복용 후 사상 체질별 이상반응에 관한 임상연구. 우석대학교 대학원. 한의학과 박사학위논문. 2006.
  22. He Y, Lu A, Zha Y, Yan X, Song Y, Zeng S, Liu W, Zhu W, Su L, Feng X, Qian X, Lu C. Correlations between symptoms as assessed in traditional chinese medicine(TCM) and ACR20 efficacy response: a comparison study in 396 patients with rheumatoid arthritis treated with TCM or Western medicine. J Clin Rheumatol. 2007 ; 13 : 317-21.
  23. He Y, Lu A, Zha Y, Tsang I. Differential effect on symptoms treated with traditional Chinese medicine and western combination therapy in RA patients. Complement Ther Med. 2008 ;

- 16(4) : 206-11.
24. Lu C, Zha Q, Chang A, He Y, Lu A. Pattern differentiation in Traditional Chinese Medicine can help define specific indications for biomedical therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med.* 2009 ; 15(9) : 1021-5.
  25. Lu C, Niu X, Xiao C, Chen G, Zha Q, Guo H, Jiang M, Lu A. Network-based gene expression biomarkers for cold and heat patterns of rheumatoid arthritis in traditional chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* Epub 2012 Mar 22.
  26. 박영재, 박영배. 통계기법을 활용한 변증 정량화 연구. *대한한의진단학회지.* 2001 ; 5(2) : 306-30.
  27. 김선호, 고병희, 송일병. 사상체질분류검사의 타당화 연구. *사상의학회지.* 1993 ; 5(1) : 61-80.
  28. 이상범, 최경미, 박영배. 설문에 의한 음양성향이 지침용적맥파에 미치는 영향. *대한한의진단학회지.* 2003 ; 7(1) : 90-102.
  29. Su W, Xu ZY, Wang ZQ, Xu JT. Objectified study on tongue images of patients with lung cancer of different syndromes. *Chinese Journal of Integrative Medicine .* 2011 ; 17 : 272 - 6.
  30. Tang AC, Chung JW, Wong TK. Validation of a novel traditional Chinese medicine pulse diagnostic model using an artificial neural network. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine.* Epub 2011 Sep 13.
  31. 배노수, 박영재, 오환섭, 박영배. 한열변증 설문지 개발을 위한 한열 고찰. *대한한의진단학회지.* 2005 ; 9(1) : 98-111.
  32. 이선령, 김진성, 김소연, 허원영, 엄국현, 김현경, 이준석, 윤상협, 류봉하. 구취의 한열변증 분석: 구취는 위열증으로 발생하는가? *대한한방내과학회지.* 2006 ; 27(2) : 500-9.
  33. 박종주, 이명수, 공경환, 고호연. 만성변비 환자의 한열 변증에 따른 심박변이도에 관한 연구. *대한한방내과학회지.* 2012 ; 33(2) : 209-21.

**Appendix**

**한열설문지**

지난 한 달 동안 느꼈던 몸 상태에 대한 질문입니다. 해당되는 항목에 √ 또는 ○ 표시하여 주십시오.

항목	전혀 아니다 (0)	아니다 (1)	아닌 편이다 (2)	보통 이다 (3)	그런 편이다 (4)	그렇다 (5)	매우 그렇다 (6)
1. 텅거나 운동을 하지 않아도 자주 갈증을 느낀다.							
2. 물이나 음료수를 자주 마신다.							
3. 대변을 하루에 1회 이상 본다.							
4. 일이 생각대로 되지 않아서 짜증이 잘 난다.							
5. 할 일이 있으면 빨리 해버려야 마음이 편하다.							
6. 자주 마음이 답답하다.							
7. 대변보기가 힘들다.							
8. 대변이 딱딱한 편이다							
9. 추위를 잘 탄다.							
10. 손발이 자주 시리다.							
11. 찬 음식보다는 따뜻한 음식이 더 좋다.							
12. 옷을 따뜻하게 입는 것을 좋아한다.							
13. 추울 때는 밖에 잘 안 나간다.							
14. 따뜻한 곳에 있는 것이 좋다.							
15. 손발이 차가운 편이다.							