

## 온경탕이 족부냉증에 미치는 영향에 대한 다기관 이중맹검 무작위 대조군 연구

<sup>1</sup>세명대학교 한의과대학 한방부인과 교실, <sup>2</sup>상지대학교 한의과대학 사상체질의학교실  
권나연<sup>1</sup>, 유준상<sup>2</sup>, 김형준<sup>1</sup>, 이동녕<sup>1</sup>

### ABSTRACT

#### Effect of *Onkyung-tang* on Cold Hypersensitivity on Feet: A Multi-center Double-blind Randomized Controlled Trial

Na-Yoen Kwon<sup>1</sup>, Joon-Sang Yoo<sup>2</sup>, Hyeong-Jun Kim<sup>1</sup>, Dong Nyung Lee<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dept. of Korean Obstetrics and Gynecology, College of Korean Medicine,  
Se-Myung University  
<sup>2</sup>Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine,  
Sang-Ji University

**Objectives:** This study was aimed to figure out the effect of *Onkyung-tang* (OKT) on cold hypersensitivity on feet in female patients.

**Methods:** This study was designed to implement multi-center randomized clinical trial in three Korean medical hospitals. The female patients who were enrolled in this study were 112 women who suffered from cold hypersensitivity on feet. They were randomly allocated into OKT group or control group in 1:1 ratio. The primary outcome was change in score of visual analogue scale of hypersensitivity on feet, and the secondary outcomes were thermometer of LU4, PC8, ST32, LR3, visual analogue scale of hypersensitivity on hands, result of cold stress test, and score of World Health Organization Quality of Life-BREF.

**Results:** In both groups, the VAS of hypersensitivity on feet and hands was decreased while taking the medicine, and the effect of decreasing the VAS continues for the 4 weeks after the end of medication ( $p < 0.001, 0.003, 0.001$ ). In OKT group, the body temperature difference in lower extremity (ST32-LR3) was steadily decreased at every visit and it was statistically significant ( $p = 0.003, < 0.001$ ). On the other hand, in control group, the body temperature difference in lower extremity was decreased only while taking the medicine ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** OKT significantly reduced discomfort coldness on feet in patients, and the effect of treatment was maintained at least for four weeks after medication.

**Key Words:** Cold Hypersensitivity, Randomized Controlled Trial, OKT, Herbal Medicine

“본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의약선도기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임. (HB16C0048-010016)”

“This study was supported by the Traditional Korean Medicine R & D Program funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI) (HB16C0048-010016).”

## I. 서론

냉증이란 '냉각과민증'으로도 불리며, 일반적으로 냉감을 호소하지 않는 온도에서 신체의 극소부위에서 추위를 느껴 일상생활이 어려운 상태를 의미한다. 냉증은 특히 동양인에서 다발하며, 여성에서 많고 대다수의 경우 수족부에서 나타난다<sup>1)</sup>. 냉증은 주로 환자의 자각적 증상에 기대어 진단하지만, 객관성 확보를 위해 적외선체열검사(Digital infrared thermal imaging, DITI), 비접촉식 디지털 체온계(Digital thermometer) 등을 추가적으로 활용하기도 한다<sup>2)</sup>. 수족냉증을 체온계로 진단 시, 측정부위에 대한 표준화 또한 연구가 되어왔으며 고 등<sup>2)</sup>의 연구에서 수부냉증의 경우, 상완내측(LU4)과 수장부(PC8)를 측정시 수부냉증의 중증도와 측정 온도간의 통계적 유의성이 있다고 밝혔다. 족부냉증의 경우에는 측정부위에 대한 표준화 연구는 아직 없으나, 대부분의 수족냉증 관련 임상 시험에서는 전대퇴 중심부(ST32)과 족배부 전면부(LR3)를 기준으로 진단하고 있으며, 이러한 진단 방법에 대해 2017년에 발표된 "한의표준임상진료지침 개발을 위한 수족냉증에 대한 한의사 인식 및 치료현황 연구"에서 임상 한의사들은 62.68% 정도 동의하고 있다<sup>3)</sup>.

현대의학에서 수족냉증을 원인을 알 수 없는 경우는 특발성 레이노 현상으로, 수근관 증후군, 갑상선 저하증, 혈관질환 등 원인 질환이 있는 경우는 2차성 레이노 현상으로 진단하여 치료한다<sup>4)</sup>. 그러나 최 등<sup>5)</sup>의 연구에 따르면 추위민감자중 43%만이 레이노 현상으로 진단

되고, 나머지 57%는 진단이 되지 않았다. 이는 현대의학에서 말하는 레이노 현상은 단순 냉감 호소뿐만 아니라 추위 노출 시 손가락의 색 변화도 함께 나타나야 진단되기 때문에, 환자가 실제로 손과 발에 냉감을 호소하여도 손가락에 색 변화가 나타나지 않으면 진단할 수 없는 한계가 있다.

한의학에서는 수족냉증을 증상에 따라手足厥冷으로 기록하였고 원인에 따라 다시 熱厥, 寒厥로 나누지만, 대부분의 경우 寒厥로 파악하고 치료한다<sup>6)</sup>. 냉증의 원인을 본인이 가진 체질에 血虛, 瘀血, 氣虛, 心陽虛, 脾陽虛 등의 병리적인 기전이 더해진 것으로 보고 있으며 개인에 맞춘 치료를 하고 있다<sup>6)</sup>. 현대에 들어서도 수족냉증을 호소하는 환자는 꾸준히 유지되고 있으나, 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)내에 수족냉증을 지칭하여 진단할 수 있는 코드가 부재하여, 의사 또는 한의사에 따라 진단코드가 상이하고, 환자가 병원을 옮겨 치료하고자 하는 경우에도 치료의 연속성이 유지되기 어렵다<sup>3)</sup>. 수족냉증에 대한 표준 한의 진료지침이 개발되었으나 아직 한의 치료에 대한 임상연구가 부족하여 환자의 치료는 임상 한의사들의 개별적인 판단에 전적으로 의존하고 있어 환자가 최적화된 치료를 받지 못하고 있는 실정이다.

현재 수족냉증에 대하여 발표된 연구로는, '수족냉증 환자의 월경 특성에 관한 연구<sup>7)</sup>', '여성 수족냉증 환자의 임상 특성에 관한 연구<sup>8)</sup>', '수족냉증 환자의 HRV 특성 연구<sup>9)</sup>' 등 환자 관찰 연구와, 'DITI를 이용한 수족 냉증 진단의 표준화<sup>10)</sup>', '수족냉증 중증도 판단에 영향을

미칠 수 있는 요인 분석<sup>11)</sup> 등 수족냉증의 진단 관련 연구와, 진료와 치료의 표준화를 위한 ‘수족냉증 치료 표준화를 위한 델파이 연구<sup>12)</sup>’, ‘한의표준임상진료 지침 개발을 위한 수족냉증에 대한 한의사의 인식과 치료현황<sup>3)</sup>’ 등 치료 표준화를 위한 연구가 계속 진행되고 있다.

그러나 수족냉증 치료와 관련된 연구로는 몇 개의 치험례를 제외하고는 표준화된 처방을 이용한 대조군 연구가 없는 실정이다. 이에 저자들은 족부냉증의 표준화된 처방으로써 온경탕을 이용하여 수족냉증에 대한 유효성 및 안정성을 확인하고자, 다기관 이중맹검 무작위배정 위약 평행군 임상시험을 시행하였으며, 그 결과를 보고하는 바이다.

## II. 본 론

### 1. 연구 대상

본 연구의 대상자 모집은 각 기관의 IRB 승인을 받아 상지대학교 부속한방병원, 세명대학교 제천한방병원, 세명대학교 충주한방병원 총 3개의 한방병원에서 실시하였으며, 대상자에게 연구의 목적 및 방법에 대해 설명한 후 동의를 얻어 시행하였다. 연구 대상자 모집은 2018년 5월부터 2019년 8월까지 약 16개월간

시행하였다.

#### 1) 선정대상

연구대상자는 만 19세 이상에서 만 59세 이하의 여성 중 일반적으로 추위를 느끼지 않는 온도에서 족부냉증을 느끼거나, 추위를 느낄만한 온도에서 주변 사람보다 과도하게 족부냉증을 호소하거나, 추운 환경에서 따뜻한 환경으로 이동시 냉증이 쉽게 호소되지 않는 사람을 일차적으로 선정하였다. 그 뒤, 각 기관으로 내원하게 하여 방문 당시 족부냉증의 시각적 상사척도(Visual analogue scale, 이하 VAS)가 4 이상이고, 24°C(±2)의 실온에서 10분간 노출 후 전대퇴부 중심부(ST32)와 족배부 전면(LR3)의 온도차가 2.0°C 이상인 자를 대상으로 혈액검사를 시행하였고, 족부냉증을 일으킬 수 있는 기저질환을 가진 대상자들을 배제하여 최종 대상자로 선정하였다(Fig. 1).

#### 2) 제외대상

내원한 족부냉증을 호소하는 환자 중 족부냉증에 영향을 줄 수 있는 질환이 있거나 관련 약물을 복용중인 여성, 임신계획이 있거나 적절한 피임방법 선택에 동의하지 않는 가임여성, 악성종양을 진단받았거나 치료 경험이 있는 여성, 당뇨 및 심질환자이거나 정신장애, 알코올이나 약물 남용자는 연구대상에서 제외하였다(Fig. 1).

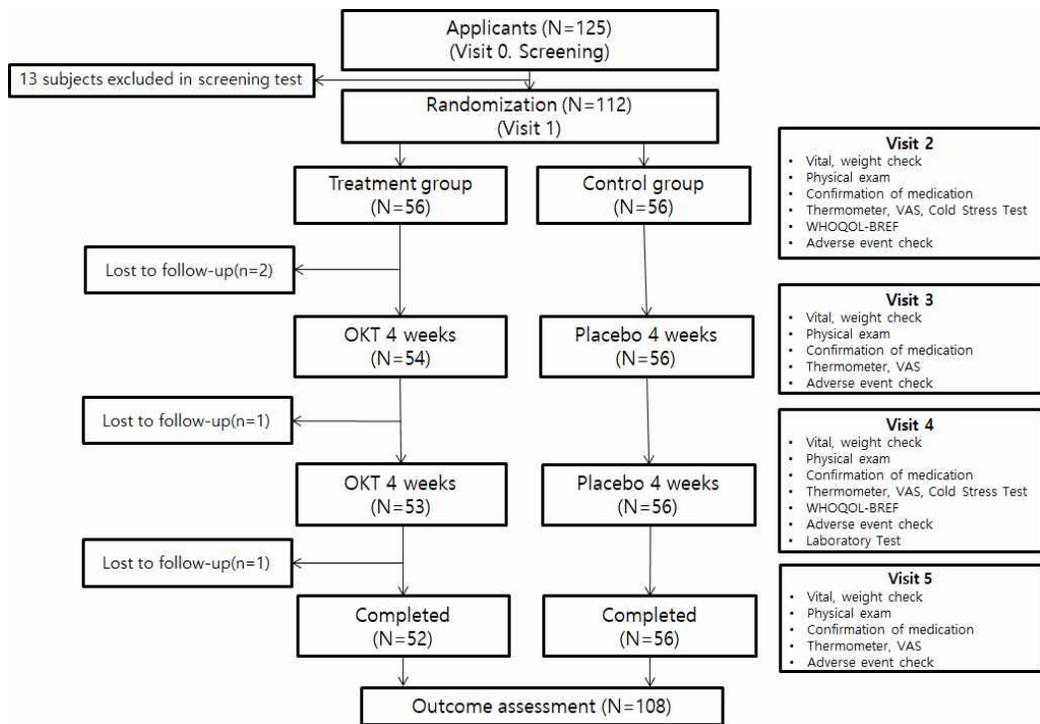


Fig. 1. Flow chart of the trial.

## 2. 연구방법

### 1) 연구 대상자수

본 연구에서 스크리닝을 통해 등록된 연구 대상자는 총 112명이었다. 수족냉증의 위해도가 크지 않다고 판단하여 시험군과 위약군은 동일하게 1:1로 배정되었으며 중도탈락률 20%를 고려해서 각 군당 56명씩을 모집하는 것을 목표로 하였다. 그중 시험군 4명이 중도 탈락하여 시험군 52명, 위약군 56명 총 108명이 최종적으로 연구를 종료하였다.

### 2) 대상자수 산출 근거

본 연구는 족부냉증 환자를 대상으로 온경당 복용시, 위약군에 비해 증상이 개선 될 것이라는 가정 하에 설계되었으며, 연구대상자수는 박 등<sup>13)</sup>이 연구한 홍삼의 수족냉증에 관한 무작위 배정시험을 근거로 하여 산출하였다. 참조한

임상시험의 결과에서 대조군 Hand VAS score의 VAS difference 평균은 8.80, 표준편차는 12.35이며, 홍삼군 Hand VAS score의 VAS difference 평균은 20.65, 표준편차는 17.69이다. 이것으로 예상되는 OKT difference로 예상되는 차이는 11.85이며, 합동표준편차 공식을 이용하여 표준편차는 15.255로 추정되었다(Fig. 2). 제 1종 오류를 범할 확률인 유의수준( $\alpha$ )은 0.05을 적용하였으며, 제 2종 오류를 범할 확률( $\beta$ )는 0.2로 가정하였고 이에 따라 검정력( $1-\beta$ )은 80%이다. OKT 투여군과 위약군의 대상자수를 동일하게 설정하고, 두 집단의 평균비교를 통한 연구대상자 추정 공식은 다음과 같다(Fig. 3). 상기내용을 바탕으로 연구대상자 수를 산출하면 각 군당 45명이며, 탈락률 20%를 고려하여, 군당 56명이 등록

되어야 한다. 본 임상시험은 총 112명을 등록하여, OKT 투여군과 위약군에 각각 56명을 배정하며 분석하도록 계획하였다.

$$s_p = \sqrt{\frac{(n_c - 1)s_c^2 + (n_t - 1)s_t^2}{n_c + n_t - 2}}$$

Fig. 2. The formula for pooled standard deviation.

\* $s_p$  : pooled standard deviation, † $n_c$  : number of samples in the control group, † $n_t$  : number of samples in the treatment group, § $s_c$  : standard deviation of the control group, † $s_t$  : standard deviation of the treatment group

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_c - \mu_t)^2}$$

Fig. 3. The formula for estimating the sample size.

\* $Z_{\alpha}$  : Z score for significance level, † $Z_{\beta}$  : Z score for statistical power, † $\mu_c$  : average score in the control group, † $\mu_t$  : average score in the treatment group

### 3) 환자 배정 방법

본 임상시험에서는 외부기관 1인이 대상자 모집 이전에 무작위로 번호를 추출하여 시험약 및 위약에 라벨숫자를 표기하였다. 이후, 연구자에게 무작위로 배정된 숫자 및 약물을 전달하였으며 연구자는 스크리닝을 통과한 대상자들에게 순서대로 번호를 부여하여 미리 생성된 무작위 배정표 대로 시험약 및 위약을 투여하였다. 투여된 시험약과 위약은 모두 포장방법이 같아 대상자 및 연구자 모두 구분할 수 없게 하였다.

### 4) 시험약

(유)한풍제약에서 제작한 온경탕 엑스과립제는 암갈색의 산제로 총 11.35 g 중 麥門冬이 3.33 g, 半夏가 1.67 g, 吳茱萸와 當歸가 각 1 g, 人蔘, 芍藥, 阿膠, 川

芎, 牡丹皮, 甘草가 각 0.67 g, 乾薑이 0.33 g으로 구성되어있다. 복용은 총 8주간 1일 3회, 1회 1포씩 식전 또는 식간에 복용하도록 하였다.

### 5) 위 약

위약은 색, 모양, 무게, 향, 맛 등 시험약과 동일한 성상의 과립제로, 주성분은 유당수화물 1.7 g, 옥수수전분 1.0 g, 시트르산수화물 0.1 g, 카라멜색소 0.1 g, 쌍화향 0.1 g이다. 제작회사는 시험약과 동일하게 (유)한풍제약이며, 위약 포장과 복용방법은 시험약과 같다.

### 6) 임상 연구 일정

스크리닝 통과 후 7일 이내에 내원하여 시험약 또는 위약을 4주간 복용하도록 하였다. 복용이 끝난 후 기관을 재방문하여 복약순응도 및 약물 투여력, 이상반응을 조사하고 수족부 온도 및 냉증의 VAS를 측정하여 약물 처방 이전과의 차이를 확인한 뒤 동일한 약물을 다시 4주간 복용하도록 하였다. 복용이 끝나는 날 다시 내원하여 복약순응도 및 약물 투여력, 이상반응을 조사하고 설문지를 통해 삶의 질을 평가하도록 하였으며 한냉부하검사 및 수족부 온도 및 냉증의 VAS를 측정하고 혈액검사를 시행하여 약물의 안정성을 확인하였다. 이후 약물이 투여되지 않은 상태에서 4주간 일상생활을 보낸 뒤 다시 내원하여 약물 투여력, 이상반응을 조사하고 수족부 온도 및 냉증의 VAS를 측정하였다.

## 3. 유효성 평가 방법

### 1) 1차 유효성 평가 지표(Primary outcome variable)

본 임상시험의 1차 유효성 평가 변수는 족부냉증의 시각적 상사척도(Visual

Analogue Scale, VAS)이며, 박 등<sup>13)</sup>이 연구한 홍삼의 수족냉증에 관한 무작위 배정시험에서 수족냉증증상의 변화를 평가하기 위해 사용한 척도이다. 족부냉증의 VAS는 매 방문마다 확인하였으며, 0부터 10까지의 숫자가 표시된 가로방향 직선을 사용하여 대상자가 자신의 냉증 정도에 해당하는 숫자 중에 선택하도록 하였다. 직선의 왼쪽 끝에는 '냉증없음'이라는 설명을, 오른쪽 끝에는 '상상할 수 있는 가장 심한 냉증'이라는 설명을 추가하여 이해를 도왔다. 점수는 환자가 선택한 숫자 그대로 점수를 삼았다.

2) 2차 유효성 평가 지표(Secondary outcome variable)

(1) 수부냉증의 시각적 상사척도(Visual Analogue Scale, VAS)

족부냉증의 시각적 상사척도와 같은 방법으로 측정하였으며, 매 방문마다 확인하여 치료시작 전과 치료 종료 후의 결과 차이를 내원일별로 살펴보았다.

(2) Body temperature

임상시험에서 매 방문마다 대상자의 상지와 하지를 24(±2)℃의 실온에서 10분간 노출 후 양측의 전완부 중심부(이하 LU4)와 수장부위(이하 PC8), 전대퇴부 중심부(이하 ST32)와 족배부 전면(이하 LR3)의 체표면 온도를 써모미터(Thermometer, testo 835-T1)로 측정하였다. 스크리닝을 위한 방문 시에는 환자의 활동량으로 인한 체표면 온도변화를 제외하기 위하여 좌측을 측정하였고, 등록된 이후부터는 양측을 모두 측정하였다.

(3) 삶의 질 평가 설문지(WHOQOL-BREF)

삶의 질 평가 설문지는 약물 투여 직전과 약물 투여 종료 직후 총 2회에 걸쳐

측정하였으며, 평가지는 전반적인 삶의 질 및 건강상태, 신체적 건강, 심리적 건강, 사회적 관계, 환경 등 각 항목으로 구성되었다. 점수 산출 방식은 WHOQOL Group에서 발표한 문헌<sup>14)</sup>을 참고하여 각 항목별 100점을 환산점수로 산출하였다.

(4) 한랭부하검사(Cold stress test)

한랭부하검사는 스크리닝을 통과한 이후 약물을 투여하기 직전과, 약물 투여가 끝난 직후 총 2회 시행하였다. 24(±1)℃의 실온에서 20분간 노출 후 양측 족배부 전면(LR3)의 체표면 온도를 써모미터(Thermometer)로 측정하고 20℃ 물에 양측 족부를 1분간 담근 뒤 타올로 물기를 제거하고, 즉시와 6분 후의 양측 족배부 전면(LR3)의 체표면 온도를 측정하였다. 각 측정부위 온도 값 및 측정 시간대별 온도 값, 좌우 양측 같은 측정부위 온도 값의 평균 및 회복 온도를 수치화하여 평가하였다.

#### 4. 안전성 평가 방법

시험대상자는 매 방문마다 혈압, 맥박, 체온 등 활력 징후를 측정하였다. 스크리닝 검사를 위해 방문한 시기(Visit 1)와 약물 종료 시기(Visit 4)에는 혈액학적 검사(White blood cell, Red blood cell, Hemoglobin, Platelet) 및 혈액생화학적 검사(Blood urea nitrogen, Creatinine, Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase, γ-glutamyl transpeptidase)를 시행하여 결과를 시험담당자가 검진 결과 및 이상반응을 모니터링하여 안전성을 평가하였다. 임상 연구 일정 중에는 대상자에게 이상반응을 매 방문마다 확인하였으며, 이상반응 관찰시 모두 기록하였고, 대상자에게 본인의 의사에 따라 중단할 수 있음을 고지하였다.

### 5. 자료 분석 및 통계 방법

연속형 자료는 기술통계량을 제시하고, 범주형 자료는 빈도와 비율을 제시하였다. 시험군과 위약군간 통계학적 차이를 검정하기 위해 연속형 자료는 independent t-test, paired t-test 혹은 Wilcoxon rank sum test를, 범주형 자료는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용해 분석하였다. 통계분석을 위해 R version 3.6.1 및 SPSS version for window version 23.0을 사용하였다. p-value가 0.05 이하인 경우 유의성이 있는 것으로 표현하였다.

총 120명의 지원자 중 선정기준에 해당되는 112명의 연구대상자가 시험군(이하 OKT군)과 위약군에 무작위로 배정되었고, 인구학적 특성은 아래 표와 같이 나타났다. 그 중 신장, 체중, 음주여부, 방문 횟수에서 OKT군과 위약군에서 유의성 있는 차이가 나타났다(Table 1). 신장은 OKT군에서 159.6±5.7 cm, 위약군에서는 162.0±4.7 cm로 위약군에서 신장이 더 높게 관찰되었으며, 체중은 OKT군에서는 54.5±7.3 kg, 위약군에서는 57.3±7.1 kg으로 위약군에서 더 높게 관찰되었다. 연구동안의 방문 횟수에서는 OKT군에서는 4.8±0.6회, 위약군에서는 5.0±0.0회로 위약군에서 높게 관찰되었으나, 약물 복용 순응도에서는 통계적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다(Table 1).

## Ⅲ. 결 과

### 1. 연구 대상자의 특성

#### 1) 연구 대상자의 인구학적 특성

Table 1. Characteristics of Both Groups

		OKT <sup>+</sup> (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value
Age (years)		36.1±10.3	36.6±10.1	0.836
Height (cm)		159.6±5.7	162.0±4.7	0.029*
Weight (kg)		54.5±7.3	57.3±7.1	0.049*
Occupation	Yes	24 (42.9%)	21 (37.5%)	0.700
	No	32 (57.1%)	35 (62.5%)	
Excercise	Yes	26 (46.4%)	24 (42.9%)	0.849
	No	30 (53.6%)	32 (57.1%)	
Smoking	Yes	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1.000
	No	55 (98.2%)	56 (100.0%)	
Alcohol	Used to, not now	23 (41.1%)	11 (19.6%)	0.033*
	No	0 (0.0%)	1 (1.8%)	
Sleep	Good	33 (58.9%)	44 (78.6%)	0.688
	Bad	36 (64.3%)	39 (69.6%)	
Number of visits		4.8±0.6	5.0±0.0	0.044*
Dose compliance		91.7±6.1	91.4±4.8	0.413

Research participation route	Self visit	7 (12.5%)	2 (3.6%)	0.148
	Recommendation of friends/family	46 (82.1%)	48 (85.7%)	
	Recommendation of doctor	3 (5.4%)	6 (10.7%)	
	The others	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Motivation of research participation				
Experience in previous treatment	Yes	55 (98.2%)	54 (96.4%)	1.000
	No	1 (1.8%)	2 (3.6%)	
Unsatisfaction of past treatment	Yes	55 (98.2%)	54 (96.4%)	1.000
	No	1 (1.8%)	2 (3.6%)	
Expectation of drug dose reduction	Yes	56 (100.0%)	55 (98.2%)	1.000
	No	0 (0.0%)	1 (1.8%)	
Interest in herbal medicine	Yes	3 (5.4%)	3 (5.4%)	1.000
	No	53 (94.6%)	53 (94.6%)	
Other method attempt	Yes	52 (92.9%)	55 (98.2%)	0.360
	No	4 (7.1%)	1 (1.8%)	

\*Statistically significant by independent t-test ( $p < 0.05$ )

†OKT : *Onkyung-tang* group

## 2. 복용 전후 군별 유효성 평가 변수 변화

### 1) VAS

온경탕의 효능을 파악하기 위하여, 본 임상시험에서는 각 방문 별 수족부냉증 VAS점수를 파악하여 주관적으로 호소하는 냉증의 정도를 파악하고, VAS점수의 변화량을 확인하였다.

온경탕 또는 위약의 복용 직전(Visit 2, 이하 V2)을 baseline으로 하여 4주간 온경탕 또는 위약을 투약한 이후(Visit 3, 이하 V3)의 VAS 변화량, 온경탕 또는 위약의 투여가 끝난 직후(Visit 4, 이하 V4)의 VAS 변화량, 투약 종료후 4주 이후(Visit 5, 이하 V5)의 VAS 변화량을 파악하고, OKT군과 위약군간의 통계적 유의성을 확인하였다.

OKT군의 V2 족부냉증의 VAS 점수는  $7.0 \pm 1.1$ 점이었고, V2 대비 V3는  $1.0 \pm 1.4$ 점,

V4는  $1.4 \pm 1.6$ 점, V5는  $1.3 \pm 2.0$ 점 감소하였다. 위약군의 V2 족부냉증의 VAS 점수는  $7.1 \pm 1.4$ 점이었고, V2 대비 V3는  $1.0 \pm 1.6$ 점, V4는  $1.7 \pm 2.0$ 점, V5는  $1.8 \pm 2.1$ 점 감소하였다. V2의 VAS점수대비 각 방문에서는 위약군에서 더 감소하는 양상이 관찰되었으나, 두 군 간의 차이는 통계적 유의성이 없었다(Table 2).

OKT군의 V2 수부냉증의 VAS 점수는  $6.2 \pm 1.2$ 점이었고, V2 대비 V3는  $0.5 \pm 1.6$ 점, V4는  $1.0 \pm 1.7$ 점, V5는  $1.1 \pm 2.3$ 점 감소하였다. 위약군의 V2 수부냉증의 VAS 점수는  $6.2 \pm 1.7$ 점이었고, V2 대비 V3는  $0.5 \pm 2.0$ 점, V4는  $1.0 \pm 2.0$ 점, V5는  $1.1 \pm 2.2$ 점 감소하였다. V2의 VAS점수 대비 각 방문에서의 VAS점수는 OKT군과 위약군 모두 감소하는 양상이 관찰되었으나, 두 군 간의 차이는 통계적 유의성이 없었다(Table 2).

Table 2. Vas of Feeling Coldness on Feet and Hands

		OKT** (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value	
VAS of feet	V2 <sup>‡</sup>	m*±sd <sup>†</sup>	7.0±1.1	7.1±1.4	
		m±sd	5.9±1.4	6.1±1.4	
	V3 <sup>§</sup>	Change of score (V3-V2)	-1.0±1.4	-1.0±1.6	0.945
		Rate of change (%)	14.29	14.08	
		m±sd	5.6±1.7	5.4±1.6	
	V4 <sup>¶</sup>	Change of score (V4-V2)	-1.4±1.6	-1.7±2.0	0.642
		Rate of change (%)	20.00	23.94	
		m±sd	5.6±2.1	5.3±1.7	
	V5 <sup>¶</sup>	Change of score (V5-V2)	-1.3±2.0	-1.8±2.1	0.370
		Rate of change (%)	18.57	25.32	
VAS of hands	V2	m±sd	6.2±1.2	6.2±1.7	
		m±sd	5.7±1.6	5.7±1.6	
	V3	Change of score (V3-V2)	-0.5±1.6	-0.5±2.0	0.853
		Rate of change (%)	8.06	8.77	
		m±sd	5.2±1.7	5.2±1.6	
	V4	Change of Score (V4-V2)	-1.0±1.7	-1.0±2.0	0.950
		Rate of change (%)	16.13	16.13	
		m±sd	5.2±2.2	5.1±1.7	
	V5	Change of score (V5-V2)	-1.1±2.3	-1.1±2.2	0.701
		Rate of change (%)	17.74	17.74	

\*m : mean score, †sd : standard deviation, ‡V2 : visit 2, §V3 : visit 3, ¶V4 : visit 4, ¶V5 : visit 5, \*\*OKT : *Onkyung-tang* group

2) 써모미터

(1) 상완 중심부(LU4) 온도의 변화량  
 V2 대비 V3, V4, V5의 각 시점에서 써모미터로 LU4온도의 변화량을 확인하였다. 우측 LU4의 온도 변화량은 OKT군에서는 V2 대비 V3는 0.2±1.1℃, V4는 0.1±1.4℃, V5는 0.4±1.5℃ 각각 증가하였다. 위약군에서는 V2 대비 V3는 0.2±1.6℃, V4는 0.0±1.9℃, V5는 0.2±1.7℃ 각각 증가하였지만 양 군간에 의미 있는 변화는

없었다(Table 3).

좌측 LU4의 온도 변화량은 OKT군에서 V2 대비 V3는 0.3±1.1℃, V4는 0.2±1.4℃, V5는 0.3±1.3℃ 각각 증가하였다. 위약군에서 V2 대비 V3는 0.4±1.5℃, V4는 0.1±1.8℃, V5는 0.5±1.5℃ 각각 증가하였다. 양측 LU4의 온도 변화량은 OKT군과 위약군 모두 상승하는 양상이 관찰되었으나, 양군간에 통계적으로 유의성 있는 차이는 발견되지 않았다(Table 3).

Table 3. Thermometer Results on LU4

			OKT** (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value
Thermometer (Rt. LU4) (°C)	V2 <sup>‡</sup>	m*±sd <sup>†</sup>	32.5±1.0	32.8±1.1	
		m±sd	32.7±1.1	33.0±1.1	
	V3 <sup>§</sup>	Change of Temp <sup>††</sup> (V3-V2)	0.2±1.1	0.2±1.6	1.000
		Rate of change (%)	0.62	0.61	
		m±sd	32.6±1.4	32.9±1.6	
	V4 <sup>  </sup>	Change of Temp (V4-V2)	0.1±1.4	0.0±1.9	0.859
		Rate of change (%)	0.31	0	
		m±sd	32.9±1.3	33.1±1.3	
	V5 <sup>¶</sup>	Change of Temp (V5-V2)	0.4±1.5	0.2±1.7	0.534
		Rate of change (%)	1.23	0.61	
Thermometer (Lt. LU4) (°C)	V2	m±sd	32.5±1.0	32.8±1.1	
		m±sd	32.8±1.1	33.3±1.0	
	V3	Change of Temp (V3-V2)	0.3±1.1	0.4±1.5	0.705
		Rate of change (%)	0.92	1.22	
		m±sd	32.7±1.3	33.0±1.6	
	V4	Change of Temp (V4-V2)	0.2±1.4	0.1±1.8	0.926
		Rate of change (%)	0.62	0.30	
		m±sd	32.8±1.2	33.3±1.1	
	V5	Change of Temp (V5-V2)	0.3±1.3	0.5±1.5	0.558
		Rate of change (%)	0.92	1.52	

\*m : mean score, †sd : standard deviation, ‡V2 : visit 2, §V3 : visit 3, ||V4 : visit 4, ¶V5 : visit 5, \*\*OKT : *Onkyung-tang* group, ††Temp : temperature

(2) PC 8 온도의 변화량

V2 대비 V3, V4, V5의 각 시점에서 써모미터로 PC8 온도의 변화량을 확인하였다. 우측 PC8의 온도 변화량은 OKT군에서 V2 대비 V3는 0.5±2.2°C, V4는 1.6±2.5°C, V5는 1.8±3.3°C 각각 감소하였다. 위약군에서는 V2 대비 V3는 0.0±2.7°C, V4는 0.0±3.3°C, V5는 1.0±4.1°C 각각 감소하였다 (Table 4).

좌측 PC8의 온도 변화량은 OKT군에

서는 V2 대비 V3는 0.4±2.1°C, V4는 1.2±2.3°C, V5는 1.7±2.9°C 각각 감소하였다. 위약군에서 V2 대비 V3는 0.0±2.7°C, V4는 0.1±3.7°C, V5에 0.5±3.5°C 각각 감소하였다. 양측 PC8의 온도 변화량에서는 OKT군과 위약군 모두 감소하는 양상이 관찰되었으며, V4에서만 위약군이 OKT군에 비해 변화폭이 크지 않는 것에서 유의한 차이가 관찰되었고 나머지는 양군간에 유의성 있는 변화량은 관찰되지 않았다 (Table 4).

Table 4. Thermometer Results on PC8

			OKT** (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value
Thermometer (Rt. PC8) (°C)	V2§	m <sup>†</sup> ±sd <sup>‡</sup>	32.2±1.8	31.6±2.5	
		m±sd	31.7±1.8	31.6±2.3	
	V3	Change of Temp** (V3-V2)	-0.5±2.2	0.0±2.7	0.223
		Rate of change (%)	-1.55	0	
		m±sd	30.6±2.6	31.6±2.5	
	V4¶	Change of Temp (V4-V2)	-1.6±2.5	-0.0±3.3	0.004*
		Rate of change (%)	-4.97	0	
		m±sd	30.3±3.0	30.6±3.3	
	V5**	Change of Temp (V5-V2)	-1.8±3.3	-1.0±4.1	0.123
		Rate of change (%)	-5.59	-3.16	
Thermometer (Lt. PC8) (°C)	V2	m±sd	32.1±1.7	31.6±2.4	
		m±sd	31.7±1.7	31.6±2.4	
	V3	Change of Temp (V3-V2)	-0.4±2.1	0.0±2.7	0.354
		Rate of change (%)	-1.25	0	
		m±sd	30.9±2.4	31.5±2.8	
	V4	Change of Temp (V4-V2)	-1.2±2.3	-0.1±3.7	0.015*
		Rate of change (%)	-3.74	-0.32	
		m±sd	30.4±2.8	31.0±2.8	
V5	Change of Temp (V5-V2)	-1.7±2.9	-0.5±3.5	0.066	
	Rate of change (%)	-5.30	-1.58		

Statistically significant by independent t-test

†m : mean score, ‡sd : standard deviation, §V2 : visit 2, ||V3 : visit 3, ¶V4 : visit 4, \*\*V5 : visit 5, ††OKT : *Onkyung-tang* group, ‡‡Temp : temperature

(3) ST32 온도의 변화량

V2 대비 V3, V4, V5의 각 시점에서 써모미터로 ST32 온도의 변화량을 확인하였다. 우측 ST32의 온도 변화량은 OKT군에서 V2 대비 V3는 1.0±2.2°C, V4는 1.6±3.0°C, V5는 1.7±2.4°C 각각 감소하였다. 위약군에서 V2 대비 V3는 1.3±2.2°C, V4는 1.9±3.2°C, V5는 1.9±3.1°C 감소하였으며 두 군 모두 감소하는 양상이 관찰되었으나 양군 간의 차이에는 통계적 유

의성은 없었다(Table 5).

좌측 ST32의 온도 변화량은 OKT군에서 V2 대비 V3는 1.1±2.2°C, V4는 1.7±3.1°C, V5는 1.8±2.5°C 감소하였다. 위약군에서 V2 대비 V3는 1.4±2.3°C, V4는 1.9±3.2°C, V5는 1.8±3.2°C 감소하였다. 양측 ST32의 온도 변화는 두 군 모두 감소하는 양상이 관찰되었고, 군간 비교에서 통계적 유의성은 없었다(Table 5).

Table 5. Thermometer Results on ST32

		OKT** (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value	
Thermometer (Rt. ST32) (°C)	V2 <sup>‡</sup>	m*±sd <sup>‡</sup>	31.0±1.6	31.4±1.5	
		m±sd	30.0±1.5	30.1±1.6	
	V3 <sup>§</sup> Change of Temp <sup>††</sup> (V3-V2)		-1.0±2.2	-1.3±2.2	0.447
	Rate of change (%)		-3.23	-4.14	
		m±sd	29.4±2.4	29.6±2.5	
	V4 <sup>  </sup> Change of Temp (V4-V2)		-1.6±3.0	-1.9±3.2	1.000
	Rate of change (%)		-5.16	-6.05	
		m±sd	29.3±2.1	29.5±2.4	
	V5 <sup>¶</sup> Change of Temp (V5-V2)		-1.7±2.4	-1.9±3.1	0.974
	Rate of change (%)		-5.48	-6.05	
Thermometer (Lt. ST32) (°C)	V2	m±sd	31.0±1.6	31.4±1.6	
		m±sd	29.9±1.5	31.4±1.6	
	V3 Change of Temp (V3-V2)		-1.1±2.2	-1.4±2.3	0.488
	Rate of change (%)		-3.55	-4.46	
		m±sd	29.3±2.5	29.5±2.5	
	V4 Change of Temp (V4-V2)		-1.7±3.1	-1.9±3.2	0.864
	Rate of change (%)		-5.48	-6.05	
		m±sd	29.2±2.2	29.6±2.4	
	V5 Change of Temp (V5-V2)		-1.8±2.5	-1.8±3.2	0.987
	Rate of change (%)		-5.81	-5.73	

\*m : mean score, †sd : standard deviation, ‡V2 : visit 2, §V3 : visit 3, ||V4 : visit 4, ¶V5 : visit 5, \*\*OKT : *Onkyung-tang* group, ††Temp : temperature

(4) LR 3 온도의 변화량

V2 대비 V3, V4, V5의 각 시점에서 써모미터로 LR3 온도의 변화량을 확인하였다. 우측 LR3의 온도 변화량은 OKT군에서 V2 대비 V3는 0.7±3.5°C 증가하고, V4는 0.3±3.0°C, V5는 0.5±3.2°C 각각 감소하였다. 위약군에서 V2 대비 V3는 0.2±2.6°C 증가하고, V4는 0.0±3.5°C, V5는 0.2±3.6°C 각각 감소하였다. 우측 LR3의 변화는 두 군 모두 V3에서 증가하였으나, 이후 감소하는 모습이 관찰되었지만 군간 비교

에는 유의성 있는 변화는 없었다(Table 6).

좌측 LR3의 온도 변화량은 OKT군에서 V2 대비 V3는 0.3±3.5°C 증가하였고, V4는 0.3±3.1°C, V5는 0.5±3.0°C 각각 감소하였다. 위약군에서 V2 대비 V3는 0.0±2.5°C, V4는 0.3±3.3°C, V5는 0.3±3.9°C 각각 감소하였다. 좌측 LR3의 온도 변화는 OKT군에서는 V3에서 증가 후 감소하였고, 위약군에서는 모두 감소하는 양상이 관찰되었지만, 두 군 간의 차이에서는 통계적으로 유의한 의미는 없었다(Table 6).

Table 6. Thermometer Results on LR3

		OKT** (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value	
Thermometer (Rt. LR3) (°C)	V2* m*±sd*	28.7±2.6	28.7±2.9		
		m±sd	29.4±2.8	28.9±2.7	
	V3§ Change of Temp** (V3-V2)	0.7±3.5	0.2±2.6	0.396	
	Rate of change (%)	2.44	0.70		
		m±sd	28.4±2.8	28.7±3.0	
	V4   Change of Temp (V4-V2)	-0.3±3.0	-0.0±3.5	0.666	
	Rate of change (%)	-1.05	0		
		m±sd	28.2±2.9	28.5±3.1	
	V5¶ Change of Temp (V5-V2)	-0.5±3.2	-0.2±3.6	0.699	
	Rate of change (%)	-1.74	-0.70		
Thermometer (Lt. LR3) (°C)	V2 m±sd	28.7±2.5	28.9±2.7		
		m±sd	29.0±2.9	28.9±2.7	
	V3 Change of Temp (V3-V2)	0.3±3.5	-0.0±2.5	0.593	
	Rate of change (%)	1.05	0		
		m±sd	28.4±2.8	28.6±3.0	
	V4 Change of Temp (V4-V2)	-0.3±3.1	-0.3±3.3	0.991	
	Rate of change (%)	-1.05	-1.04		
		m±sd	28.2±2.9	28.6±3.3	
	V5 Change of Temp (V5-V2)	-0.5±3.0	-0.3±3.9	0.832	
	Rate of change (%)	-1.74	-1.04		

\*m : mean score, †sd : standard deviation, ‡V2 : visit 2, §V3 : visit 3, ||V4 : visit 4, ¶V5 : visit 5, \*\*OKT : *Onkyung-tang* group, ††Temp : temperature

3) 한랭부하검사

(1) 우측 족부의 온도 변화량

한랭부하검사로 한랭부하 실시전, 실시 직후 그리고 6분후에 우측 족부의 온도 변화량을 써모미터로 측정하였다. 측정 결과, OKT군에서 V2 대비 V4는 0.4±2.9°C 감소하였고, 위약군에서 V2 대비 V4는 0.2±3.7°C 감소하였다. 한랭부하 실시 직후의 OKT군은 V2 대비 V4에서 0.0±1.7°C, 위약군은 0.2±2.5°C 증가하였고, 한랭부하 실시 6분후 우측 족부의 체표면 온도는 OKT군이 0.3±2.6°C, 위약군은 0.0±2.9°C 각각 감소하였다. 우측 족부의 한랭부하 검사는 약물투여 이전대비 약물 투여 이후, 두 군 모두 검사 직후에는 증가하였으나, 직전과 6분 후의 변화량은 모두 감소하였으며, 두 군 간의 차이는 통계적으로 유

의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 7).

그리고 한랭부하이후 하지의 체온회복 능력을 알아보기 위한 실험에서, 우측 하지에 있어서 OKT군은 3.62±1.6°C에서 3.12±1.4°C로, 위약군은 3.32±1.4°C에서 3.26±1.7°C로 두 군 모두 감소하였으며 양군 모두 통계적으로 의미는 없었다(Table 7).

(2) 좌측 족부의 온도 변화량

한랭부하검사로 한랭부하 실시전, 실시 직후 그리고 6분후에 좌측 족부의 온도 변화량을 써모미터로 측정하였다. 측정 결과, OKT군은 V2 대비 V4가 0.2±3.0°C, 위약군은 0.3±3.3°C 각각 감소하였다. 한랭부하 직후 OKT군은 V2 대비 V4가 0.1±2.0°C 감소하고, 위약군은 0.2±2.9°C 증가하였다. 한랭부하 6분후의 체표면 온도는 OKT군이 0.2±2.7°C 감소하고, 위

약군은 0.1±2.7℃ 증가하였다. 한랭부하 실시전, 직후, 6분후의 좌측 족부 체표면 온도의 V2 대비 V4의 변화량을 양군간 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 8).

그리고 한냉부하검사이후 하지의 체온

회복 능력을 알아보기 위한 실험에서, 좌측 하지에 있어서 OKT군은 3.53±1.6℃에서 3.16±1.3℃로, 위약군은 3.43±3.1℃에서 3.54±1.4℃로 OKT군은 감소하였으나 위약군은 증가하였으며 양군간 차이에는 통계적으로 의미는 없었다(Table 8).

Table 7. Cold Stress Test of Right Feet (m<sup>||</sup>±sd<sup>¶</sup>)

		OKT <sup>§</sup> (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value
Pre-test (°C)	V2*	28.9±2.5	28.8±2.9	0.842
	V4 <sup>†</sup>	28.5±2.6	28.5±3.2	
	Change of Temp <sup>‡</sup> (V4-V2)	-0.4±2.9	-0.2±3.7	
	Rate of change (%)	-1.38	-0.69	
Post-test (°C)	V2 (A)	22.9±1.4	23.0±1.6	0.650
	V4 (B)	22.9±1.6	23.2±2.2	
	Change of Temp (V4-V2)	0.0±1.7	0.2±2.5	
	Rate of change (%)	0	0.87	
6 min-after-test (°C)	V2 (C)	26.3±2.4	26.4±2.7	0.647
	V4 (D)	26.0±2.2	26.4±2.7	
	Change of Temp (V4-V2)	-0.3±2.6	-0.0±2.9	
	Rate of change (%)	-1.14	0	
Recovery of Temp (°C)	Before treat (C-A)	3.62±1.6	3.32±1.4	0.300
	After treat (D-B)	3.12±1.4	3.26±1.7	0.642

\*V2 : visit 2, <sup>†</sup>V4 : visit 4, <sup>‡</sup>Temp : temperature, <sup>§</sup>OKT : *Onkyung-tang* group, <sup>||</sup>m : mean, <sup>¶</sup>sd : standard deviation

Table 8. Cold Stress Test of Left Feet (m<sup>||</sup>±sd<sup>¶</sup>)

		OKT (n=56)	Placebo (n=56)	P-Value
Pre-test (°C)	V2*	28.7±2.5	28.9±2.7	0.830
	V4 <sup>†</sup>	28.5±2.7	28.6±3.0	
	Change of Temp <sup>‡</sup> (V4-V2)	-0.2±3.0	-0.3±3.3	
	Rate of change(%)	-0.70	-1.04	
Post-test (°C)	V2 (A)	23.1±1.6	22.8±3.2	0.917
	V4 (B)	23.0±1.6	23.0±1.6	
	Change of Temp (V4-V2)	-0.1±2.0	0.2±2.9	
	Rate of change (%)	-0.43	0.88	
6min-after-test (°C)	V2 (C)	26.4±2.3	26.4±2.6	0.578
	V4 (D)	26.2±2.2	26.5±2.6	
	Change of Temp (V4-V2)	-0.2±2.7	0.1±2.7	
	Rate of change (%)	-0.76	0.38	
Recovery of Temp (°C)	Before treat (C-A)	3.53±1.6	3.43±3.1	0.819
	After treat (D-B)	3.16±1.3	3.54±1.4	0.158

\*V2 : visit 2, <sup>†</sup>V4 : visit 4, <sup>‡</sup>Temp : temperature, <sup>§</sup>OKT : *Onkyung-tang* group, <sup>||</sup>m : mean, <sup>¶</sup>sd : standard deviation

4) Quality of life : WHOQOL-BREF  
 각 군의 피험자를 대상으로 치료전후 삶의 질을 평가하기 위하여, 약물투여 직전과 약물투여가 끝난 직후에 WHOQOL-BREF 설문지를 사용하여 평가하였다.

OKT군은 V2에 비해 V4에서 신체적 건강 항목이 1.1±9.7점 증가하고, 심리적 건강항목이 0.1±8.8점 감소하고, 사회적 관계가 0.6±7.7점 증가하고, 환경적 건강

항목이 0.3±7.3점 감소하였다(Table 9).

위약군은 V2에 비해 V4에서 신체적 건강 항목이 1.6±11.5점, 심리적 건강항목이 1.9±9.7점 증가하고, 사회적 관계가 0.0±10.3점, 환경적 건강항목이 1.8±8.5점 증가하였다.

두 군 모두 치료전후 삶의 질 점수 변화량 및 군간 비교는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 9).

Table 9. WHOQOL-BREF Score of Both Groups

		OKT <sup>  </sup> (n=56)		Placebo (n=56)		P-Value
		V2*	m <sup>‡</sup> ±sd <sup>§</sup>	60.7±10.9	61.9±13.5	
Physical health	V4 <sup>†</sup>		m±sd	61.8±12.4	63.5±11.5	0.800
		Change of score (V4-V2)		1.1±9.7	1.6±11.5	
		Rate of change (%)		1.81	2.58	
Psychological health	V2		m±sd	56.6±12.4	55.3±13.5	0.252
	V4		m±sd	56.6±11.3	57.2±12.7	
		Change of score (V4-V2)		-0.1±8.8	1.9±9.7	
		Rate of change (%)		-0.18	3.44	
Social relationship	V2		m±sd	62.1±8.8	62.9±10.3	0.495
	V4		m±sd	62.7±10.9	63.0±11.2	
		Change of score (V4-V2)		0.6±7.7	0.0±10.3	
		Rate of change (%)		0.97	0	
Environment	V2		m±sd	53.4±11.5	55.4±11.7	0.128
	V4		m±sd	53.0±12.5	57.2±12.6	
		Change of score (V4-V2)		-0.3±7.3	1.8±8.5	
		Rate of change (%)		0.56	3.25	

\*V2 : visit 2, †V4 : visit 4, ‡m : mean, §sd : standard deviation, ||OKT : *Onkyung-tang* group

5) 각 유효성 평가변수별 군내 변화량 비교

(1) OKT군내 족부 및 수부 VAS의 방문별 비교

OKT군의 족부 VAS 점수는 V2에서 7.0±1.1점이었으나, V3에서 5.9±1.4점, V4에서 5.6±1.7점, V5에서 5.6±2.1점으로 꾸준히 감소되었으며, 이러한 감소는 통계적 유의성이 있었다. 수부 VAS 점수는 V2에서 6.2±1.2점이었으나, V3에서 5.7±1.6점, V4에서 5.2±1.7점, V5에서 5.2±2.2점으로

지속적으로 감소되었으며, 이러한 감소는 통계적으로 의미 있었다(Table 10).

위약군 역시 V2에서 7.1±1.4점이었으나, V3에서 6.1±1.4점, V4에서 5.4±1.6점, V5에서 5.3±1.7점으로 꾸준히 감소되었으며, 이러한 감소는 통계적 유의성이 있었다. 수부 VAS 점수는 V2에서 6.2±1.7점이었으나, V3에서 5.7±1.6점, V4에서 5.2±1.6점, V5에서 5.1±1.7점으로 지속적으로 감소되었으며, 통계적으로 의미가 있었다(Table 10).

Table 10. In-group Comparison of VAS

		OKT <sup>§</sup> (n = 56)				Placebo (n = 56)				
		V2 <sup>  </sup>	V3 <sup>¶</sup>	V4 <sup>**</sup>	V5 <sup>††</sup>	V2	V3	V4	V5	
VAS	Foot	m <sup>†</sup> ±sd <sup>‡</sup>	7.0±1.1	5.9±1.4	5.6±1.7	5.6±2.1	7.1±1.4	6.1±1.4	5.4±1.6	5.3±1.7
	coldness	P-Value		<0.001*	<0.001*	<0.001*		<0.001*	<0.001*	<0.001*
	Hands	m±sd	6.2±1.2	5.7±1.6	5.2±1.7	5.2±2.2	6.2±1.7	5.7±1.6	5.2±1.6	5.1±1.7
	coldness	P-Value		0.021*	<0.001*	0.003*		0.084	0.001*	0.001*

\*Statistically significant by paired t-test

†m : mean, ‡sd : standard deviation, §OKT : *Onkyung-tang* group, ||V2 : visit 2, ¶V3 : visit 3,

\*\*V4 : visit 4, ††V5 : visit 5

(2) 써모미터의 방문별 군내 비교

써모미터로 OKT군과 위약군의 양측 족부 4군데(ST32, LR3), 수부 4군데(LU4, PC8)를 측정하여 각 부위의 온도변화를 방문시점별로 비교하였다.

OKT군의 상지부, Rt. LU4에서의 온도는 V2가 32.5±1.0°C, V3가 32.7±1.1°C, V4가 32.6±1.4°C, V5가 32.9±1.3°C로 V2에 비해 모든 방문에서 체표면 온도가 증가되는 경향이 있었으며, V5에서는 통계적으로 유의한 결과가 관찰되었다. Lt. LU4에서는 V2가 32.5±1.0°C, V3가 32.8±1.1°C, V4가 32.7±1.3°C, V5가 32.8±1.2°C로 관찰되어 V2 대비 모든 방문에서 체표면 온도가 증가되었고, V3 및 V5에서 통계적으로 유의성 있는 결과가 관찰되었다(Table 11).

OKT군의 상지부, Rt. PC8에서의 온도는 V2가 32.2±1.8°C, V3가 31.7±1.8°C, V4가 30.6±2.6°C, V5가 30.3±3.0°C로 관찰되었다. Lt. PC8에서는 V2가 31.7±1.7°C, V3가 31.7±1.7°C, V4가 30.9±2.4°C, V5가 30.4±2.8°C로 관찰되어 양측 모두 체온이 감소 경향이 있었으며, V4, V5에서 통계적 유의성이 관찰되었다(Table 11).

OKT군의 하지부, Rt. ST32에서의 온도는 V2가 31.0±1.6°C, V3가 30.0±1.5°C,

V4가 29.4±2.4°C, V5가 29.3±2.1°C로 측정된 체온이 낮아지는 경향이 있었다. Lt. ST32에서의 온도 역시 V2가 31.0±1.6°C, V3가 29.9±1.5°C, V4가 29.3±2.5°C, V5가 29.2±2.2°C로 측정된 온도가 낮아지는 경향이 있었으며, 양측 온도 모두 통계적으로 유의성 있는 변화였다(Table 11).

OKT군의 하지부, Rt. LR3에서의 온도는 V2가 28.7±2.6°C, V3가 29.4±2.8°C, V4가 28.4±2.8°C, V5가 28.2±2.9°C로 조금씩 체온이 감소되었는데 반해, Lt. LR3에서는 V2가 28.7±2.5°C, V3가 29.0±2.9°C, V4가 28.4±2.8°C, V5가 28.2±2.7°C로 체온이 증가하였다가 감소되는 양상을 보였으며, 통계적으로 유의성은 없었다(Table 11).

위약군의 상지부, Rt. LU4에서의 온도는 V2가 32.8±1.1°C, V3가 33.0±1.1°C, V4가 32.9±1.6°C, V5가 33.1±1.3°C로 V2에 비해 체표면 온도가 증가 되었으며, 통계적으로 유의성은 없었다. Lt. LU4에서는 V2가 32.8±1.1°C, V3가 33.3±1.0°C, V4가 33.0±1.6°C, V5가 33.3±1.1°C로 관찰되어 V2 대비 증가하였으며, V3와 V5에서 통계적으로 유의성 있는 결과가 관찰되었다(Table 11).

위약군의 상지부, Rt. PC8에서의 온도는 V2가 31.6±2.5°C, V3가 31.6±2.3°C, V4

가 31.6±2.5℃, V5가 30.6±3.3℃로 관찰되었다. Lt. PC8에서는 V2가 31.6±2.4℃, V3가 31.6±2.4℃, V4가 31.5±2.8℃, V5가 31.0±2.8℃로 관찰되어 양측 모두 체온이 감소 경향이 있었으며, 통계적으로 유의성은 없었다(Table 11).

위약군의 하지부, Rt. ST32에서의 온도는 V2가 31.4±1.5℃, V3가 30.1±1.6℃, V4가 29.6±2.5℃, V5가 29.5±2.4℃로 측정된 체온이 낮아지는 경향이 있었다. Lt. ST32에서의 온도 역시 V2가 31.4±1.6℃, V3가 31.4±1.6℃, V4가 29.5±2.5℃, V5가

29.6±2.4℃로 측정된 온도가 낮아지는 경향이 있었으며, 양측 온도 모든 값이 통계적으로 유의성 있는 변화였다(Table 11).

위약군의 하지부, Rt. LR3에서의 온도는 V2가 28.7±2.9℃, V3가 28.9±2.7℃, V4가 28.7±3.0℃, V5가 28.5±3.1℃로 측정된 온도가 V2대비 V3에서 상승, 그 외에 하강하는 경향이었고, Lt LR3에서는 V2가 28.9±2.7℃, V3가 28.9±2.7℃, V4가 28.6±3.0℃, V5가 28.6±3.3℃로 V2대비 체표면 온도가 유지되다가 감소하는 양상을 보였으며, 통계적으로 유의성은 없었다(Table 11).

Table 11. In-group Comparison of Thermometer

		OKT <sup>§</sup> (n = 56)				Placebo (n = 56)			
		V2 <sup>  </sup>	V3 <sup>¶</sup>	V4 <sup>**</sup>	V5 <sup>**</sup>	V2	V3	V4	V5
Thermometer (°C)	Rt. m <sup>†</sup> ±sd <sup>‡</sup>	32.5±1.0	32.7±1.1	32.6±1.4	32.9±1.3	32.8±1.1	33.0±1.1	32.9±1.6	33.1±1.3
	LU4 P-Value		0.181	0.684	0.041*		0.280	0.388	0.388
	Lt. m±sd	32.5±1.0	32.8±1.1	32.7±1.3	32.8±1.2	32.8±1.1	33.3±1.0	33.0±1.6	33.3±1.1
	LU4 P-Value		0.028*	0.348	0.049*		0.035*	0.266	0.018*
	Rt. m±sd	32.2±1.8	31.7±1.8	30.6±2.6	30.3±3.0	31.6±2.5	31.6±2.3	31.6±2.5	30.6±3.3
	PC8 P-Value		0.082	<0.001*	<0.001*		0.904	1.000	0.215
	Lt. m±sd	32.1±1.7	31.7±1.7	30.9±2.4	30.4±2.8	31.6±2.4	31.6±2.4	31.5±2.8	31.0±2.8
	PC8 P-Value		0.154	<0.001*	<0.001*		0.946	0.880	0.260
	Rt. m±sd	31.0±1.6	30.0±1.5	29.4±2.4	29.3±2.1	31.4±1.5	30.1±1.6	29.6±2.5	29.5±2.4
	ST32 P-Value		0.001*	<0.001*	<0.001*		<0.001*	<0.001*	<0.001*
	Lt. m±sd	31.0±1.6	29.9±1.5	29.3±2.5	29.2±2.2	31.4±1.6	31.4±1.6	29.5±2.5	29.6±2.4
	ST32 P-Value		<0.001*	<0.001*	<0.001*		<0.001*	<0.001*	<0.001*
	Rt. m±sd	28.7±2.6	29.4±2.8	28.4±2.8	28.2±2.9	28.7±2.9	28.9±2.7	28.7±3.0	28.5±3.1
	LR3 P-Value		0.163	0.478	0.246		0.653	0.960	0.610
	Lt. m±sd	28.7±2.5	29.0±2.9	28.4±2.8	28.2±2.9	28.9±2.7	28.9±2.7	28.6±3.0	28.6±3.3
	LR3 P-Value		0.578	0.437	0.235		0.890	0.483	0.518

\*Statistically significant by paired t-test

<sup>†</sup>m : mean, <sup>‡</sup>sd : standard deviation, <sup>§</sup>OKT : *Onkyung-tang* group, <sup>||</sup>V2 : visit 2, <sup>¶</sup>V3 : visit 3,

<sup>\*\*</sup>V4 : visit 4, <sup>\*\*</sup>V5 : visit 5

(3) 군내 상하지부 써모미터 온도차의 방문별 비교

피험자를 대상으로 양측 상지부 두 부위(LU4, PC8)의 체표면 온도의 차이의 평균을 확인하여, 각 군내 방문별 온도

변화량을 확인하였다. 각 방문별 온도의 변화는 OKT군이 V2에서 0.33±1.57℃, V4에서 1.84±2.62℃, V5에서 2.43±3.10℃로 온도의 차이가 커지는 양상이 관찰되었으며 통계적으로 유의성 있었다. 위약군 역

시 V2에서 1.26±2.35℃, V4에서 1.40±2.41℃, V5에서 2.38±3.04℃로 온도의 차이가 커지는 양상이 관찰되었으나, 통계적 의미는 없었다(Table 12).

양측 하지부 두 부위(ST32, LR3)의 체표면 온도의 차이의 평균을 확인하여, 군내 방문별 온도 변화량을 확인하였다. 각 방문별 온도의 변화는 OKT군이 V2에

서 2.31±1.82℃, V4에서 0.84±2.94℃, V5에서 0.84±2.36℃으로 감소하는 양상이 관찰되었다. 위약군은 V2에서 2.62±2.21℃, V4에서 0.88±2.87℃, V5에서 1.04±2.99℃로 감소 이후 다시 온도의 폭이 커지는 양상이 관찰되었다. 각 군내 하지 온도 변화량은 통계적으로 의미 있게 나타났다(Table 12).

Table 12. In-group Comparison of Both Extremity Temperature Difference

		OKT <sup>  </sup> (n=56)			Placebo (n=56)		
		V2 <sup>¶</sup>	V4 <sup>**</sup>	V5 <sup>**</sup>	V2	V4	V5
LU4-PC8 (℃)	m <sup>‡</sup> ±sd <sup>§</sup>	0.33±1.57	1.84±2.62	2.43±3.10	1.26±2.35	1.40±2.41	2.38±3.04
	P-Value		<0.001 <sup>†</sup>	<0.001 <sup>†</sup>		0.930	0.098
ST32-LR3 (℃)	m±sd	2.31±1.82	0.84±2.94	0.84±2.36	2.62±2.21	0.88±2.87	1.04±2.99
	P-Value		0.003 <sup>†</sup>	<0.001 <sup>*</sup>		<0.001 <sup>*</sup>	<0.001 <sup>*</sup>

\*Statistically significant by paired t-test

†Statistically significant by Wilcoxon signed rank test

‡m : mean, §sd : standard deviation, ||OKT : *Onkyung-tang* group, ¶V2 : visit 2, \*\*V4 : visit 4, ††V5 : visit 5

#### 4. 안전성 평가 변수의 통계분석 결과

##### 1) 이상반응

본 연구에서 이상반응의 보고건수는 OKT군에서 총 20건, 위약군 총 16건 관찰되었다. 중대한 이상반응 보고 건수는 OKT군 총 0건, 위약군 총 1건 관찰되었다. 위약군에서 관찰된 중대한 이상반응의 경우 교통사고로 인한 입원이었으며,

온경탕과의 연관성은 없는 것으로 생각된다. 시험약과 관련성이 있을 것으로 보고된 이상반응 건수는 OKT군 총 1건(두드러기), 위약군 총 0건이었다. 이상반응을 보고한 대상자의 비율을 기준으로 군간 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 13, 14).

Table 13. Number of Participants Who Reported Adverse Event

		OKT <sup>†</sup> (N=56)	Placebo (N=56)	P-Value
Adverse event	Incidence	17 (30.4%)	15 (26.8%)	0.834
	Non-incidence	39 (69.6%)	41 (73.2%)	

\*Values are number.

†OKT : *Onkyung-tang* group

Table 14. List of Reported Adverse Events

	OKT* (N = 56)	Placebo (N = 56)
Sensory organ abnormality		Otitis externa (1)
Musculoskeletal system abnormality	Neck pain (1), Finger pain (1)	
Digestive system abnormality	Dyspepsia (4)	Dyspepsia (1)
Nervous system abnormality	Headache (1)	Both knee pain (1), Left ankle pain (2), Neck pain (1), Low back pain (1), Left shoulder pain (1)
Skin system abnormality	Urticaria (1)	Seborrheic dermatitis (1), alopecia (1)
Blood and lymphatic abnormality	Anemia (1)	Anemia (1)
Respiratory system abnormality	Cold (n = 6), Tonsillitis (1)	Cold (3), Cough (1)
Blood test abnormality	Decreased platelet (1)	Alanine amino transferase elevation (1)

\*Values in parenthesis are number of occurrences.

†OKT : *Onkyung-tang* group

## 2) 임상 실험실 검사 결과

V4에서 실시한 9종의 임상실험실 검사 결과 OKT군에서 총 1건(Platelet), 위약군에서 총 2건(Hemoglobin, Alanine amino transferase)의 비정상 소견 보고 되었으며, 이중 임상적으로 유의미한 검사 결과는 OKT군에서 총 1건(Platelet), 위약군에서 총 1건(Hemoglobin)이었다. 스크리닝 검사를 위한 방문(Visit 1, 이하 V1)대비 V4의 변화량을 군간 비교한 결과 통계적으로 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 9종 임상실험실 검사 값에 대해 V1대비 V4시점에서 군내 변화량 비교 결과 AST(Aspartate aminotransferase), ALT(Alanine amino transferase) 검사치에서 통계적으로 유의한 차이가 발견되었으나, OKT군이 아닌 위약군에서 발견되어 온경탕의 안정성에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

## 3) 활력 징후

체온, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박의 각 활력징후 측정값에 대해 V2 대비 V3, V4, V5의 각 시점 측정값의 변화량을 군간 비교한 결과, V4의 수축기 혈압 변화량을 제외하고 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다. V4의 수축기 혈압 측정값 또한 정상 범위 안에 있는 것으로 판단되어, 의학적 유의성은 없었다. 상기 활력징후 측정값에 대해 V2 대비 V3, V4, V5의 각 시점 측정값의 군내 변화량을 비교한 결과, 일부 값에서 유의한 변화가 관찰되었으나, 측정시 정상 범위 안에 있는 것으로 판단되어, 의학적 유의성은 없었다.

## IV. 고 찰

냉증은 일반적으로 환자가 실온에서도 신체 일부분이 차갑다고 느끼는 상태를

의미한다<sup>15)</sup>. 냉증의 부위는 손, 발, 허리, 배부 등 다양하게 나타나지만, 대다수의 경우 손과 발에서 나타나는 경우가 많기 때문에, 수족냉증으로 부르는 경우가 많다<sup>16)</sup>.

수족냉증의 주요 병리는 국소부의 혈류 감소로 생각되며, 이는 여성에게 더 흔하다. 한의학적으로 여성은 본래 체질이 陽虛하여 寒邪에 상하기 쉽고, 生冷之物을 과식하면 血이 凝滯不通하여 냉증이 쉽게 발생하며, 이는 단순 냉증의 불편함이 아닌 陰陽, 氣血, 臟腑, 寒熱의 불균형을 가져올 수 있기 때문에 월경, 대하, 자연유산 등 생식관련 질환으로 이어지기 쉽다<sup>15)</sup>.

현대의학에서는 특정 기준 하에 손가락의 색 변화가 관찰되는 수족냉증을 원인에 따라 특발성 레이노 증후군과 속발성 레이노 증후군으로 구분하여 치료하기는 하나, 환자가 단순히 자각하는 냉증으로는 진단 기준에 맞지 않아 치료의 대상이 되지 않고 대증적인 치료로 혈류 개선제를 처방하고 있는 실정이다<sup>4)</sup>. 그러나 한의학에서는 색변화가 동반되지 않는 단순 자각적 냉증도 치료의 대상으로 삼고 있으며, 냉증의 진단과 치료를 객관화하기 위한 노력으로서 여러 연구가 시행되었고, 진료의 기준을 위한 '수족냉증 한의표준임상진료지침'이 개발되었다.

'수족냉증 한의표준임상진료지침'에 따르면, 성인의 수족냉증 개선을 위해서는 當歸四逆湯, 桂枝茯苓丸, 溫經湯, 當歸芍藥散, 理中湯을 치료처방으로 권고하고 있다. 이중 溫經湯은 본래 동의보감에서 《金櫃要略·婦人雜病脈證并治》의 처방으로 調經散이라고도 하며 衝任脈이 虛損되어 월경이 不調한 증상을 치료하는 처

방이라고 하였다<sup>17)</sup>. 본 연구에서 사용된 溫經湯은 麥門冬 3.33 g, 半夏 1.67 g, 吳茱萸 1 g, 當歸 1 g, 人蔘 0.67 g, 芍藥 0.67 g, 阿膠 0.67 g, 川芎 0.67 g, 牡丹皮 0.67 g, 甘草 0.67 g, 乾薑 0.33 g으로 구성된다. 이중 人蔘, 阿膠, 麥門冬은 補氣生津하고 當歸와 川芎은 補血和血하여 血의 鬱滯를 풀며 혈액을 증축시키고, 芍藥과 甘草는 營氣를 조화롭게 하고 半夏와 生薑은 溫胃, 牡丹皮는 清血, 通經한다<sup>18)</sup>. 현재 溫經湯은 식품의약품안전처에 따르면 단순 월경 질환뿐만 아니라 신경과민, 불면, 하지의 냉감, 동창 등의 질환에도 허가를 받아 처방되고 있다. 이처럼 다양한 임상증상에 온경탕을 활용할 수 있으며 온경탕을 활용한 대표적인 연구로는 문헌고찰<sup>19)</sup>, 치험례<sup>20)</sup>와 함께 자궁 및 난소에 미치는 영향을 확인하기 위해 rat를 이용한 in vivo 연구<sup>21)</sup> 등이 있다. 다만 온경탕의 다양한 활용성에도 불구하고 연구는 월경질환에 편중되어 있으며, 온경탕을 활용한 다른 질환에 대한 연구사례는 빈약한 상황이다. 이에 저자들은 온경탕의 효능 중 하지의 냉감, 즉 족부냉증에 대한 유효성을 확인하고자 임상 연구를 실시하였다.

본 연구는 3개의 의료기관에서 각각 IRB의 허가(IRB no. 1710-16, 2018-08, 17-002)를 받아 2018년 5월부터 2019년 8월까지 약 16개월간 대상자를 모집하였으며, 총 112명의 대상자가 모집되었다. 이들 중 무작위로 시험군(n=56)과 대조군(n=56)으로 배정하였으며, 시험군중 4명은 시험도중 중도 탈락하였다. 연구의 결과는 ITT(Intention to treat)방식으로 분석하였다.

시험군(이하, OKT군)의 평균 연령은

36.1±10.3세이고 위약군은 36.6±10.1세였으며, 각 군간 연령 차이는 없었다. OKT군의 평균 신장은 159.6±5.7 cm, 위약군은 162.0±4.7 cm으로 위약군에서 통계적으로 유의성 있게 높게 나타났으며, 평균 체중은 OKT군에서 54.5±7.3 kg, 위약군에서 57.3±7.1 kg으로 위약군에서 통계적으로 의미 있게 높게 나타났다.

본 연구는 족부냉증을 기준으로 피험자를 모집하였으며, 연구과정에서 수부냉증도 추가로 검사하였다. 족부냉증 정도를 확인하기 위해 피험자가 자각적으로 족부냉증을 호소하는 정도를 시각적상사 척도(visual analog scale, VAS)로 측정하였다. V2에서 OKT군은 7.0±1.1점, 위약군은 7.1±1.4점으로 각 방문별 족부냉증 VAS 점수 및 변화량은 군간 차이는 통계적 유의성이 없었다. 그러나 OKT군내에서는 V3에서는 5.9±1.4점, V4에서 5.6±1.7점, V5에서 5.6±2.1점으로 자각적 냉증의 완화가 관찰되었으며 이는 통계적으로 유의성 있는 결과였다( $p<0.001$ ). 위약군내에서도 V3에서는 6.1±1.4점, V4에서 5.4±1.6점, V5에서 5.3±1.7점으로 점차 완화 되었으며 통계적으로 의미 있는 결과였다( $p<0.001$ ). 수부냉증 VAS점수에서도 군간 비교에서는 통계적으로 의미 있는 차이는 없었으나, 방문별 군내 점수 차이는 통계적으로 의미 있었다. OKT군에서 약물투여 이전 수부냉증 VAS점수는 6.2±1.2점이었고, V3에서 5.7±1.6점, V4에서 5.2±1.7점, V5에서 5.2±2.2점으로 냉증이 완화되는 양상이 관찰되었다( $p<0.05$ ). 위약군에서는 약물투여 이전 6.2±1.7점이었으며, V3에서는 5.7±1.6점이었으나 통계적 의미가 없었고, V4에서 5.2±1.6점, V5에서 5.1±1.7점으로 냉증이 완화되는 모습이 관찰되

었다( $p<0.001$ ). OKT군과 위약군 모두 치료기간이 비례하여 수족냉증이 완화되며, 그 효과는 약물복용이 끝난 4주 뒤까지 지속되었는데, OKT군 뿐만 아니라 위약군에도 반응을 보인 것은 수족냉증이 정신 심리적 요인에 의해서도 발생할 수도 있을 것이라고 추측할 수 있다.

냉증의 상태를 객관적으로 평가하기 위해, 써모미터(Thermometer, testo 835-T1)를 활용하여 양측 LU4, PC8, ST32, LR3 부위를 기준으로 체표면 온도를 측정하였다. OKT군의 우측 LU4의 체표면 온도는 V2에 32.5±1.0°C, V3에 32.7±1.1°C, V4에 32.6±1.4°C, V5에서는 32.9±1.3°C로 치료기간에 비례하여 체표면 온도가 증가하는 양상을 보였고, 통계적으로 유의성은 V5에서만 관찰되었다( $p=0.041$ ). 위약군의 온도변화는 V2에 32.8±1.1°C, V3에서 33.0±1.1°C, V4에 32.9±1.6°C, V5에 33.1±1.3°C로 측정되었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 군간 비교에서는 온도 변화량에서는 통계적 의미가 없었으나 V4에서 측정된 값에서 OKT에 비해 위약군이 높게 관찰되었으며 통계적 유의성이 관찰되었다( $p=0.046$ ).

좌측 LU4의 체표면 온도에서는 OKT군은 V2에 32.5±1.0°C, V3에 32.8±1.1°C, V4에 32.7±1.3°C, V5에 32.8±1.2°C로 관찰되어 치료기간에 비례하여 증가하는 경향성이 있었으며 군내비교에서는 V3, V5에서 통계적 유의성이 관찰되었다( $p<0.05$ ). 위약군에서는 V2에 32.8±1.1°C, V3에 33.3±1.0°C, V4에 33.0±1.6°C, V5에 33.3±1.1°C로 증가의 양상이었으며 V3와 V5에서 통계적 유의성이 관찰되었다( $p<0.05$ ). 군간 비교에서는 변화량에서는 의미가 없었으나, V3,4,5에 측정된 값에서 위약군이 OKT

군에 비해 통계적으로 유의성 있게 높게 관찰되었다.

우측 PC8의 체표면 온도는 OKT군에서 V2는  $32.2 \pm 1.8^\circ\text{C}$ , V3는  $31.7 \pm 1.8^\circ\text{C}$ , V4는  $30.6 \pm 2.6^\circ\text{C}$ , V5는  $30.3 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 로 관찰되었는데, 치료기간에 비례하여 체표면 온도가 감소하는 양상이 관찰되었고, V4와 V5에서 통계적 유의성이 관찰되었다( $p < 0.001$ ). 위약군에서도 V2가  $31.6 \pm 2.5^\circ\text{C}$ , V3가  $31.6 \pm 2.3^\circ\text{C}$ , V4가  $31.6 \pm 2.5^\circ\text{C}$ , V5가  $30.6 \pm 3.3^\circ\text{C}$ 로 감소의 양상이 관찰되었으나, 통계적 의미는 없었다. 군간 비교에서는 OKT군에서 V2 대비 V4에서  $1.6 \pm 2.5^\circ\text{C}$  감소하였고, 위약군에서는  $0.0 \pm 3.3^\circ\text{C}$  감소하였으며 변화량에 대해 통계적 유의성이 관찰되었다( $p = 0.004$ ). 좌측 PC8의 체표면 온도에서는 OKT군에서 V2는  $32.1 \pm 1.7^\circ\text{C}$ , V3는  $31.7 \pm 1.7^\circ\text{C}$ , V4는  $30.9 \pm 2.4^\circ\text{C}$ , V5는  $30.4 \pm 2.8^\circ\text{C}$ 로 관찰되어 치료기간에 비례하여 감소하는 경향이 있었으며, V4와 V5에서 통계적으로 의미 있는 결과가 관찰되었다( $p < 0.001$ ). 위약군에서도 V2가  $31.6 \pm 2.4^\circ\text{C}$ , V3가  $31.6 \pm 2.4^\circ\text{C}$ , V4가  $31.5 \pm 2.8^\circ\text{C}$ , V5가  $31.0 \pm 2.8^\circ\text{C}$ 로 관찰되어 치료기간에 비례하여 감소하는 경향이 있었으나 통계적 의미는 없었다. 온도변화량에서 군간 차이의 통계적 유의성은 V2 대비 V4에서 관찰되었으며 OKT군에서는  $-1.2 \pm 2.3^\circ\text{C}$ , 위약군에서는  $-0.1 \pm 3.7^\circ\text{C}$ 로 OKT에서 더 큰 감소가 보였다( $p = 0.015$ ).

우측 ST32의 체표면 온도는 OKT군이 V2 당시  $31.0 \pm 1.6^\circ\text{C}$ , V3는  $30.0 \pm 1.5^\circ\text{C}$ , V4는  $29.4 \pm 2.4^\circ\text{C}$ , V5는  $29.3 \pm 2.1^\circ\text{C}$ 로 감소하는 양상이 관찰되었으며 모두 통계적으로 의미 있는 결과였다( $p = 0.001$ ). 위약군에서는 V2 당시  $31.4 \pm 1.5^\circ\text{C}$ , V3가  $30.1 \pm 1.6^\circ\text{C}$ , V4가  $29.6 \pm 2.5^\circ\text{C}$ , V5가  $29.5 \pm 2.4^\circ\text{C}$ 로 감

소하는 양상이 관찰되었으며 모두 통계적으로 의미 있는 결과였다( $p < 0.001$ ). 군간 비교에서는 온도 변화량 및 측정된 온도에서 통계적 의미 있는 결과는 관찰되지 않았다. 좌측 ST32의 체표면 온도는 OKT군에서 V2 당시  $31.0 \pm 1.6^\circ\text{C}$ , V3가  $29.9 \pm 1.5^\circ\text{C}$ , V4가  $29.3 \pm 2.5^\circ\text{C}$ , V5가  $29.2 \pm 2.2^\circ\text{C}$ 로 감소하는 양상이 관찰되었으며 모두 통계적으로 의미 있는 결과였다( $p < 0.001$ ). 위약군에서는 V2 당시  $31.4 \pm 1.6^\circ\text{C}$ 로, V3가  $31.4 \pm 1.6^\circ\text{C}$ , V4가  $29.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$ , V5가  $29.6 \pm 2.4^\circ\text{C}$ 로 감소하는 양상이 관찰되었으며 모두 통계적으로 의미 있는 결과였다( $p < 0.001$ ). 군간 비교에서는 온도 변화량 및 측정된 온도에서 통계적 의미는 없었다.

우측 LR3의 체표면 온도에서 OKT군은 V2 당시  $28.7 \pm 2.6^\circ\text{C}$ , V3는  $29.4 \pm 2.8^\circ\text{C}$ , V4는  $28.4 \pm 2.8^\circ\text{C}$ , V5는  $28.2 \pm 2.9^\circ\text{C}$ 로 감소하는 양상이 관찰되었으며 모두 통계적인 의미는 없었다. 위약군에서 V2 당시  $28.7 \pm 2.9^\circ\text{C}$ 가, V3에  $28.9 \pm 2.7^\circ\text{C}$ , V4에  $28.7 \pm 3.0^\circ\text{C}$ , V5에  $28.5 \pm 3.1^\circ\text{C}$ 로 감소하였으며 모두 통계적 의미가 없었다. 좌측 LR3의 체표면 온도에서는 OKT군에서 V2 당시  $28.7 \pm 2.5^\circ\text{C}$ , V3에서  $29.0 \pm 2.9^\circ\text{C}$ , V4에서  $28.4 \pm 2.8^\circ\text{C}$ , V5에서  $28.2 \pm 2.9^\circ\text{C}$ 로 감소하였으며 모두 통계적 의미는 없었다. 위약군에서는 V2 당시  $28.9 \pm 2.7^\circ\text{C}$ , V3에서  $28.9 \pm 2.7^\circ\text{C}$ , V4에서  $28.6 \pm 3.0^\circ\text{C}$ , V5에서  $28.6 \pm 3.3^\circ\text{C}$ 로 감소하는 양상이 관찰되었으며 모두 통계적 의미가 없었다. LR3의 값은 양측 모두 군간 비교에서 통계적인 의미가 없었다.

이처럼 수족냉증 임상시험에 참여한 대부분의 OKT군과 위약군 피험자들은 치료기간에 비례하여 체표면 온도가 저하되는 경향을 보였는데, 이러한 것은 피

험자들이 대부분 겨울이 시작하는 시기에 수족냉증을 느끼고 임상시험을 참여하고, 겨울이 심해지는 시기에 임상시험을 완료함에 따라 짧은 시간에 외부 온도에 영향을 받아 체온이 감소된 것으로 보인다. 정확한 임상시험을 위해 체온측정 공간을 일정하게 유지하려고 노력하였으나 질환의 특성 또는 참여 환자의 체질적 특성이 외부 온도에 영향을 쉽게 받아 발생한 바이어스라고 생각된다.

방문마다의 상지와 하지부 체표면 온도를 측정하여, 양측 LU4와 PC8, ST32와 LR3의 체표면 온도의 차이를 평균산출하여 군내의 변화량을 확인하였다. OKT군에서 양측 상지부 온도차(LU4-PC8)의 평균은 V2에서  $0.33 \pm 1.57^\circ\text{C}$ , V4에서  $1.84 \pm 2.62^\circ\text{C}$ , V5에서  $2.43 \pm 3.10^\circ\text{C}$ 로 간격이 증가하였으며, 이는 통계적으로 의미가 있었다( $p \leq 0.001$ ). 위약군에서는 V2에서  $1.26 \pm 2.35^\circ\text{C}$ , V4에서  $1.40 \pm 2.41^\circ\text{C}$ , V5에서  $2.38 \pm 3.04^\circ\text{C}$ 로 온도차가 증가하였으나 통계적 의미는 없었다. 그 외에 V2와 V4에 시행한 한랭부하검사 및 WHOQOL-BREF검사 역시 군별 및 군내 점수 및 변화량에 대해 통계적으로 의미 있는 결과는 구하지 못하였다.

OKT군에서 V2의 양측 하지부 온도차(ST32-LR3) 평균은  $2.31 \pm 1.82^\circ\text{C}$ , V4는  $0.84 \pm 2.94^\circ\text{C}$ , V5는  $0.84 \pm 2.36^\circ\text{C}$ 이었다. 위약군에서 약물이 투여되기 직전 양측 하지부 온도차의 평균은  $2.62 \pm 2.21^\circ\text{C}$ 이었고, 약물 복용이 끝난 직후에는  $0.88 \pm 2.87^\circ\text{C}$ 이었으며, 약물 투여가 끝난 4주 뒤에는  $1.04 \pm 2.99^\circ\text{C}$ 이었다. OKT군의 경우 양측 하지부 온도차가 점차 감소하였으며, 약물 투여가 끝난 4주 뒤에도 그 효과가 지속되는 것으로 관찰되었다. 위약군에서도 약

물 복용기간에는 온도차가 감소하는 것으로 관찰되었으나, 약물 투여가 끝난 4주 뒤에는 다시 온도차가 커졌으며 이 결과는 통계적으로 유의성이 있었다( $p = 0.003$ ,  $< 0.001$ ). 즉, 약물을 복용하는 동안 OKT군과 위약군 모두 감소하는 모습이 관찰되는 것은 수족냉증이 환자의 주관적인 감각에 많은 부분이 의존되고 있으며, 그 결과는 실제 써모미터로 측정된 체표면 온도에서도 나타나는 것으로 생각된다. 그러나 실제 온경탕이 투여된 군에서는 투여가 끝난 뒤에도 효과가 지속적인 것으로 관찰되어 플라시보 효과를 제외하고도 실제 유효성이 있는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 시험약의 플라시보 효과를 제외하기 위해 OKT군과 위약군 간의 차이를 구하려고 하였으나, 군간 차이에서는 의미 있는 결과를 구하지 못하였다. 이는 수족 말단의 기혈순환 기능은 외부 환경이나 자율신경에 의한 심리적 반응에 많은 영향을 받기 때문에, 위약군에서도 플라시보 효과처럼 OKT군과 같은 효과가 발휘하였을 것으로 추정된다.

본 임상시험은 써모미터로 족부냉증이 확인된 피험자를 대상으로 임상시험을 실시하였다. 따라서 일부 참여자 중에는 수부냉증이 없는 피험자도 포함되었고 실제로 써모미터 검사상 수부냉증은 없는 것으로 확인되었다(Table 3, 4). 그래서 OKT군에서의 수부 써모미터 변화는 위약군에 비해 작거나 오히려 상승하는 모습이 관찰되었다. 그리고 임상시험이 1년 이상 진행되었지만 실제로 임상시험에 참여하는 피험자는 수족냉증을 느끼는 겨울초기에 비교적 많은 등록하였으며, 이로 인해 추위가 심한 시기에 임상시험을 종료하게 되었다. 실제로 VAS상 수족

냉증이 개선되었다고 응답했던 OKT군과 위약군에서 실제 측정된 체표면 온도는 참여기간에 비례하여 오히려 낮아졌다는 점에서, 체온측정시 일정한 환경을 유지하려고 노력하였으나 외부환경인 계절적 영향을 많이 받았던 것으로 생각된다. 따라서 상기 문제점을 해결하기 위해서 차후에 시행되는 임상 연구에서 무처치군을 추가하거나, 계절별 참여인원을 제한하는 층화표본추출방법을 활용한다면, 효과를 보다 객관적으로 파악할 수 있을 것으로 생각된다.

이상 연구결과, 수족냉증 환자를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위 대조군 연구로 온경탕을 투여한 결과, 수족냉증의 VAS가 호전되었음을 확인하였고, 그 효과는 약물투여가 끝난 4주 뒤에도 유지되는 것을 확인하였다. 이러한 효과는 위약군에서도 같은 효과가 있음을 확인하였다. 따라서 본 임상시험으로 수족냉증 치료에 OKT군과 위약군 모두 효과가 있었던 것으로 보아, 향후 수족냉증 치료와 증상 완화에 있어서 심리적 지지도 중요할 것으로 생각된다. 그리고, 온경탕 투여로 인한 특별한 부작용은 관찰되지 않았으며, 온경탕의 냉증치료에 대한 안정성을 확인하였다. 본 연구가 한의학의 근거중심의학 연구에 기초가 되길 바라는 바이다.

## V. 결 론

족부냉증을 호소하는 여성 환자 총 112명을 대상으로 실험군(OKT군)과 위약대조군(위약군)으로 56명씩 무작위 배정하여, 온경탕이 족부냉증에 미치는 영향

을 살펴본 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. OKT군에서 호소하는 족부냉증의 VAS 점수는 약물이 투여되기 전  $7.0 \pm 1.1$ 점이었고, 약물투여가 끝난 직후에는  $5.6 \pm 1.7$ 점이었으며, 약물투여가 끝나고 난 4주 뒤에는  $5.6 \pm 2.1$ 점으로, 온경탕은 족부냉증의 자각적 증상완화에 효과가 있었으며, 투여가 끝난 4주 뒤에도 효과가 유지되었다( $p < 0.001$ ).
2. OKT군에서 호소하는 수부냉증의 VAS 점수는 약물이 투여되기 이전  $6.2 \pm 1.2$ 점이었고, 약물투여가 끝난 직후에는  $5.2 \pm 1.7$ 점이었으며, 약물 투여가 끝난 4주 뒤에는  $5.2 \pm 2.2$ 점으로, 온경탕은 수부냉증의 자각적 증상 완화에도 효과가 있으며, 효과는 투여가 끝난 4주 뒤에도 유지되었다( $p = 0.003$ ).
3. OKT군과 함께 위약군에서도 족부냉증의 VAS 점수는 약물이 투여되기 전  $7.1 \pm 1.4$ 점이었고, 약물 투여가 끝난 직후에는  $5.4 \pm 1.6$ 점, 약물 투여가 끝나고 난 4주 뒤에는  $5.3 \pm 1.7$ 점으로 모두 완화되었으며, 투여가 끝난 4주 뒤에도 효과가 유지되었다( $p < 0.001$ ). 위약군에서의 수부냉증 VAS 점수는 약물 투여되기 전에는  $6.2 \pm 1.7$ 점, 약물 투여가 끝난 직후에는  $5.2 \pm 1.6$ 점이었으며, 약물 투여가 끝난 4주 뒤에도  $5.1 \pm 1.7$ 점으로 효과가 유지되었다( $p = 0.001$ ).
4. 양측 상지의 온도차(LU4-PC8)를 써모미터로 확인한 결과, OKT군은 V2에서  $0.33 \pm 1.57^\circ\text{C}$ , V4에서  $1.84 \pm 2.62^\circ\text{C}$ , V5에서  $2.43 \pm 3.10^\circ\text{C}$ 이었고, 위약군은 동일 방문시기의 온도차가 각각  $1.26 \pm 2.35^\circ\text{C}$ ,  $1.40 \pm 2.41^\circ\text{C}$ ,  $2.38 \pm 3.04^\circ\text{C}$ 이었으며, OKT

군내에서만 통계적으로 유의성 있는 결과였다( $p < 0.001$ ).

5. 양측 하지의 온도차(ST32-LR3)를 써 모미터로 확인한 결과, OKT군은 V2에서  $2.31 \pm 1.82^\circ\text{C}$ , V4에서  $0.84 \pm 2.94^\circ\text{C}$ , V5에서  $0.84 \pm 2.36^\circ\text{C}$ 로 관찰되었다. 위약군에서는 동일 방문시기의 온도차가 각각  $2.62 \pm 2.21^\circ\text{C}$ ,  $0.88 \pm 2.87^\circ\text{C}$ ,  $1.04 \pm 2.99^\circ\text{C}$ 로 관찰되었으며, 이는 군내 비교시 통계적으로 유의성 있는 결과였다( $p = 0.003$ ,  $< 0.001$ ).
6. 온경탕 및 위약을 8주간 투여한 결과 두 그룹 모두 체온, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박 및 혈액검사상 임상적으로 유의미한 결과는 관찰되지 않았으며, 보고된 이상반응에서도 위약군과 비교시 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Received : Jul 18, 2020

Revised : Jul 20, 2020

Accepted : Aug 28, 2020

## Reference

1. Jang JB, Lee KS, Song BK. Study on the Definition of the Female's Part-Coldness Syndrome. *Journal of Korean Medicine*. 1994;15(2):397-411.
2. Ko SW, et al. Diagnostic Tool for Cold Sensation of Hands: A Preliminary Study. *J Int Korean Med*. 2015;36(3):228-35.
3. Lee DN, et al. A Survey on Korean Medicine Doctors' Recognition and Treatment for Developing Korean Medicine Clinical Practice Guideline of Coldness of Hands and Feet. *J Korean Obstet Gynecol*. 2017;30(3):92-116.
4. Kim CM. Diagnosis and treatment of cold hands/feet syndrome. *Korean Journal of Family Medicine*. 2004;25(11):273-7.
5. Choi WS, et al. The Prevalence of Raynaud's Disease among the Complaints of Abnormal Sensation on Hands and Feet. *J Korean Acad Fam Med*. 2003;24(12):1085-91.
6. Lee SR, et al. *Shanghanlun*. 1<sup>st</sup> rev. ed. Seoul:Kyunghee university publishing Co. 1996:568, 608.
7. Kwon NY, Lee DN. A Study on Menstrual Pattern of Patients with Cold Hypersensitivity on Hands and Feet. *J Korean Obstet Gynecol*. 2019;32(3):174-91.
8. Kwon JY, et al. A Study of Clinical Characteristics of Female Patients with Cold Hypersensitivity on Hands and Feet. *J Korean Med*. 2018;39(2):64-79.
9. Park YK, et al. Study on Heart Rate Variability Characteristics of Cold Hypersensitivity of Hands and Feet Patients. *J Korean Obstet Gynecol*. 2015;28(1):92-101.
10. Kim DH, et al. Standardization of Diagnosis of Cold Hypersensitivity of Hands and Feet by D.I.T.I. *J Korean Obstet Gynecol*. 2001;14(2):129-34.
11. Kim JW, et al. Analysis of Factors that Can Affect the Assessment of

- Severity of Cold Hypersensitivity in Hands and Feet. *J Korean Obstet Gynecol.* 2012;25(4):38-45.
12. Sun SH, et al. A Delphi Study for Treatment Standardization of Coldness in Hands and Feet. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine.* 2015; 19(3):131-40.
13. Park KS, et al. Efficacy and safety of Korean red ginseng for cold hypersensitivity in the hands and feet : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology.* 2014;158(Part A) :25-32.
14. Harper A, et al. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med.* 1998;28(3):551-8.
15. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. *Korean Medicine Obstetrics & Gynecology Ha.* 3rd rev. ed. Seoul:Euiseongdang Publishing Co. 2012:888.
16. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. *JinRyoPyeonRam (Manual of Korean Gynecology).* 2<sup>nd</sup> rev. ed. Seoul:Euiseongdang Publishing Co. 2017:304.
17. Heo J. *Dongeuibogam.* 4<sup>th</sup> rev. ed. Hadong :Dongeuibogam publishing Co. 2010: 1751.
18. Hwang D Y. *Bangyackhappyun.* 2<sup>nd</sup> rev. ed. Seoul:Yeongnim Publishing Co. 2011:171-2.
19. Lee YT, Oh SS. Study on Indications for the Use of Onkyung-tang in Hyungsang Medicine. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2005;19(2) :339-46.
20. Kim KJ, Kim KJ. A Case about the Effect of Onkyung-tang on Acne. *Collection of dissertations of Kyungwon graduate school.* 2010.
21. Kwon CN, Lee IS. The Effect of Onkyung-tang on Uterine Changes of Ovariectomized Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2001;14(2):56-68.