

기능성 소화불량에 대한 육군자탕 엑스과립의 사상체질별 치료효과: 위약 대조, 이중 맹검, 무작위 시험

전수형 · 김종원*

동의대학교 한의과대학 사상체질과

Abstract

Effects of a Herbal Medicine, Yukgunja-Tang Extract Granule, on Functional Dyspepsia Patients by Sasang Constitution: Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial

Soo-Hyung Jeon · Jong-Won Kim*

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Dong-eui Univ.

Objectives

This study was aimed to compare effects of Yukgunja-tang (YGJT) extract granule on functional dyspepsia (FD) by sasang constitution.

Methods

A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center trial was performed. We obtained 3D face images of FD patients participating in this study using face-only scanner and classified them into two types as narrow face and wide face by 3D facial shape diagnosis system (3-FSDS). 96 subjects (48 subjects per type) were enrolled and were randomly allocated into treatment or control groups in a 2:1 ratio. YGJT extract granule or placebo were administered to each group during the 8 week treatment period. One of sasang constitutional specialist diagnosed their constitutions by referring to questionnaires and 3D face images. The primary outcome was total dyspepsia symptom scale (TDS scale), the secondary outcomes were single dyspepsia symptom scale (SDS scale), visual analog scale (VAS) and so on. This trial was registered with clinical research information service identifier: KCT0001920, 15 May, 2016.

Results

In the Taeumin treatment group, the TDS scale was significantly decreased after 8 weeks compared to the control group ($t=2.331$, $p=0.025$) and the SDS scale also significantly decreased. ($t=2.042$, $p=0.048$). The specific effects of the YGJT extract granule without the placebo effect on the Taeumin with functional dyspepsia were 30.61% in TDS scale and 28.33% in SDS scale.

Conclusions

The effects of Yukgunja-tang extract granule on functional dyspepsia was different according to Sasang constitution. So the constitution should be considered in randomized controlled trials using herbal extract granules.

Key Words : Dyspepsia, Herbal Medicine, Constitution, Classification

Received May 28, 2018 Revised June 7, 2018 Accepted June 22, 2018

Corresponding author Jong-Won Kim

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Dong-eui Medical Center, 62, Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, Republic of Korea.

Tel: +82-51-850-8640, Fax: +82-51-850-8744, E-mail: jwonkim@deu.ac.kr

© The Society of Sasang Constitutional Medicine. All rights reserved. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons attribution Non-commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>)

I. 緒論

기능성 소화불량증이란 상복부에서 시작하는 위장 증상으로 소화성궤양, 위장관 악성종양, 위식도역류 질환, 궤담도질환 등 그 인과관계가 뚜렷한 기질적 질환이 없으면서 증상을 유발하는 경우를 통틀어 말한다. 소화불량증은 흔한 질환으로, 1차 의료기관에 방문하는 환자 전체의 5% 정도를 차지하고² 우리나라의 경우 유병률이 7.7%이고³ 전 세계적 유병률은 11~29.2%라는⁴ 보고가 있다.

기능성 소화불량증의 진단기준은 로마기준 III에 의하면, 1) 식후 포만감, 조기만복감, 심와부 통증, 심와부 쓰림의 4가지 증상 중 1개 이상이 적어도 6개월 이전에 발생하여 최근 3개월 동안 지속되며, 2) 병력청취, 진찰 및 검사(상부 위장관 내시경 등)에서 증상을 유발할 만한 기질적 질환이 없어야 한다⁵.

기능성 소화불량증의 국내 한의치료는 반하백출천마탕⁶, 이진탕가미방⁷, 보중익기탕⁸, 계지반하생강탕^{9,10} 등의 탕약을 주로 사용하였고 소시호탕⁶, 가미소요산⁶, 반하사심탕¹⁰, 금은화연교탕¹⁰ 등의 엑스과립을 보조적으로 사용하였다. 또한 윤¹¹은 반하사심탕엑스과립의 임상적 효능을 확인하기 위한 임상연구를 수행하고 효과가 있고 부작용이 없다고 하였으나 박¹²은 무작위위약대조군 임상연구 결과 반하사심탕엑스과립이 대조군에 비해 유의한 효과가 있음을 입증하지 못하였다. 중국에서는 육군자탕과 향사육군자탕의 효능과 안전성 평가를 위한 문헌검색 연구가 있었고¹³ 우울과 불안을 동반한 기능성 소화불량증에 심위(Xinwei)탕이 효능이 있다고 하였고¹⁴ 육군자탕엑스과립을 사용한 무작위위약대조군 연구에서 유의한 효과가 있음을 보고하였다¹⁵. 일본에서는 반하후박탕엑스과립이 장내 가스를 감소시켜 식후팽만과 조기포만감을 개선하는 효과가 있다고 하였고¹⁶ 육군자탕엑스과립이 위의 수용¹⁷⁻¹⁸과 배출¹⁹⁻²¹에 효능이 있음을 입증하는 연구와 그 기전을 입증하기 위한 동물실험^{22,26}이 있었고 무작위위약대조군 임상연구를 통해 기능성 소화불량에 유효하다고 하였고²⁷ 상복부 통증과 식후

팽만증상에 효과가 있다고 하였다²⁸.

본 연구는 중국과 일본에서 기능성소화불량에 다용되고 있고 관련 임상연구가 활발히 진행된 육군자탕엑스과립의 효능이 대상자의 형상유형에 따라 어떠한 차이가 있는지를 알아보기 위해 무작위위약대조군 임상연구²⁹를 계획하였고 모집된 동수의 담체군과 방광체군의 대상자에게 사상체질검사를 실시하여 사상체질별로 임상시험 결과에 어떠한 차이가 있는지를 살펴보았다. 96명의 대상자가 임상연구에 참여하였고 94명의 자료를 분석한 결과 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1. 연구설계

무작위배정, 이중맹검, 위약대조군, 2기관 임상 연구로 OO대학교 부속한방병원과 OO대학교한방병원 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 각각 받고 임상연구정보시스템(<https://cris.nih.go.kr/CRIS>)에 등록(KCTI0001920) 후 2016년 7월부터 2018년 4월까지 연구가 수행되었다.

2. 연구대상

1) 연구대상자: 기능성소화불량 환자

2) 선정기준

- ① 만 19~75세
- ② Rome III criteria에 근거하여, 소화불량이 주소증으로 6개월 이전에 발병, 3개월 동안 지속된 다음과 같은 증상(식후 포만감, 조기 포만감, 상복부 통증, 상복부 쓰림)이 하나 이상 있으면서, 상기증상이 발생한 이후 실시한 상부위장관내시경검사 상 소화불량증과 관련된 기질적 질환(소화성궤양, GERD, 식도암, 위암 등)이 없는 경우

- ③ 전반적 소화불량의 정도가 VAS(0-100)로 측정하였을 때 40점 이상인 경우
- ④ 연구 기간 동안 다른 치료를 받지 않을 것에 동의한 경우
- ⑤ 본 연구에 대한 설명을 듣고 자발적으로 동의서에 참여에 대한 동의를 한 경우

3) 제외기준

- ① 현재 소화성궤양과 위식도역류질환이 있는 경우
- ② 현재 과민성 장증후군의 뚜렷한 임상증상이 있는 경우(ROME III criteria 참고)
- ③ Alarm symptom (심한 체중감소, 흑색변, 연하곤란 등)이 있는 경우
- ④ 심각한 기질적 질환 혹은 정신과적 병력이 있는 경우
- ⑤ 소화기 질환 관련 수술을 받은 경우 (단, 충수절제술의 경우 6개월 이상이면 무관함)
- ⑥ 현재 소화기 및 내장에 다른 기질적 질환이 있는 경우 (예: 담관염, 췌장염 등)
- ⑦ 악안면수술 또는 안면윤곽수술을 받은 경우
- ⑧ 현재 위장관에 영향을 주는 약물(제산제, H2길항제, 위장운동촉진제, 항생제, NSAIDs, 근육이완제, 항우울제, 신경안정제 등)을 복용하고 있는 경우 (단, 그 약제를 중단한 후 1주간의 wash-out 기간이 지나면 다시 본 연구에 참여할 수 있음)
- ⑨ 현재 임신 또는 수유중인 경우
- ⑩ 영양흡수불량증, 소화불능상태인 경우
- ⑪ HIV 양성 반응자인 경우
- ⑫ 임상연구에 참여하거나 치료를 받는 것이 힘든 경우 (심각한 정신적 혹은 심리적 이상, 치매, 약물중독, 연구에 참가할 시간이 안 되는 경우, 심각한 시각이나 청각의 이상, 통원이 불가능한 경우, 한국어로 읽고 쓰기가 안 되는 경우 등)
- ⑬ 최근 3개월 내에 다른 임상시험용의약품을 복용한 경우

3. 연구대상자수와 산출근거

1) 연구대상자수

임상시험 완료를 위한 총 대상자수는 96명이다. 3차원안면형상진단기 진단결과에 따라 얼굴이 넓은 방광체군 48명, 얼굴이 좁은 담체군 48명을 모집하였고 임상시험의 윤리적 문제와 치료적 측면을 고려하여 실험군(육군자탕 투여군)과 대조군(위약 투여군)을 2:1로 배정하였다. 따라서 모집 대상자 구성은 실험군 64명 중 방광체 32명, 담체 32명이고 대조군 32명 중 방광체 16명, 담체 16명이다. 실제 임상시험에서 137명이 지원하였고 41명이 스크리닝 검사에서 탈락되어 96명이 등록되었다. 중재 도중 6명이 중도 탈락하였고 그 중 제외기준 위배 2명을 제외한 4명을 포함한 94명의 자료를 최종적으로 통계 분석하였다 (Figure 1).

2) 산출근거

기능성소화불량 환자에 대한 3차원안면형상진단 유형별 육군자탕의 효능 비교에 대한 연구는 현재까지 없으며 실험군과 위약군의 비교를 통한 육군자탕의 효능에 대한 선행연구결과를 이용하여 연구대상자수를 결정하였다. Zhang¹⁵의 선행연구에서 Primary outcome으로 Patient Total Dyspepsia Symptom (TDS) scores를 평가하였고, 복용전과 4주 복용후의 점수를 비교하여 호전 정도를 평가하였다. 실험군과 위약군의 호전 정도 차이는 1.57포인트, 표준편차 합동추정량은 2.148이었다. 본 연구에서 실험군과 대조군의 비 λ 는 2이고 검정력(1- β)은 80%, 유의수준 α 는 0.05이다. $Z_{\alpha/2} = Z_{0.025} = 1.960$, $Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.842$ 이고 실험군 44명, 대조군 22명이 필요한데 탈락률 30%를 고려하면 실험군 64명, 대조군 32명이 필요하다. Sample size를 구하기 위한 수식은 다음과 같다(Figure 2).

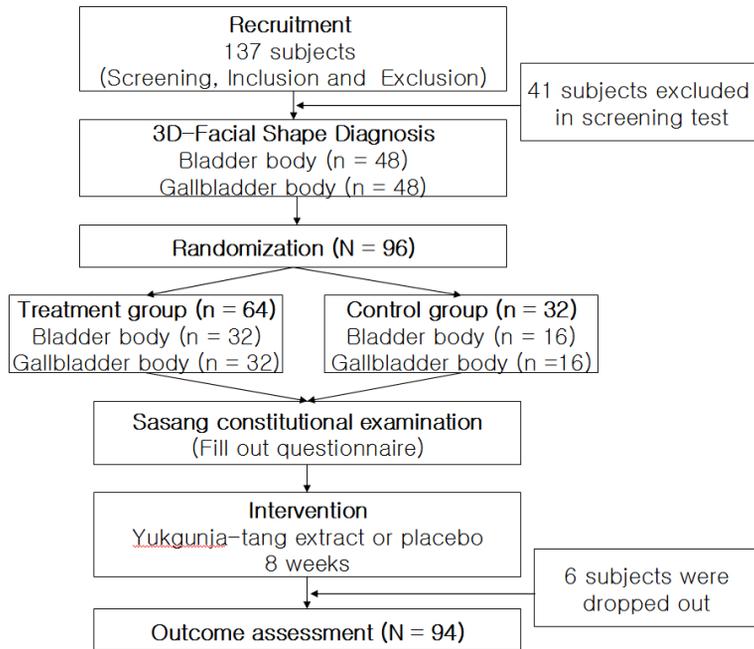


Figure 1. Flow chart of the trial

$N = n_t + n_c$ (n_t , the number of treatment group; n_c , the number of control group)

$$n_c = \frac{1}{2}n_t = \frac{\{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2 (\lambda + 1) / \lambda\}}{(\mu_c - \mu_t)^2} = \frac{(1.96 + 0.842)^2 (2.148)^2 3/2}{1.57^2} = 22$$

Figure 2. Formula for estimating the sample size

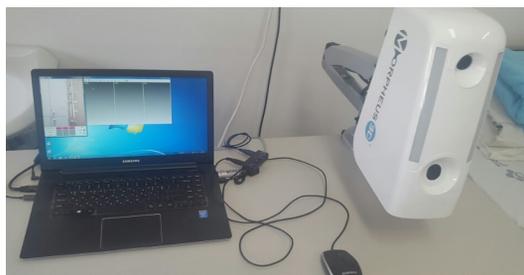


Figure 3. Morpheus 3D, Korea

4. 연구방법

1) 3차원안면형상진단

(주)모르페우스(성남시, 대한민국)에서 개발한 3차원안면형상진단기(Morpheus3D Scanner, Figure 3)를 이

용하여 대상자의 얼굴 전면과 좌우 45도 측면을 촬영하고 세 영상을 취합하여 하나의 3차원 입체 영상을 획득하였다. 그 영상 파일을 외부 분석 기관의 독립된 담당자 1인에게 전송하고 담당자는 3차원형상진단프로그램을 사용하여 형상 유형을 진단하고 그 결과를

비밀로 한 채 각 형상 유형별 모집 인원수를 고려하여 해당 임상시험기관에 대상자의 선정, 탈락 여부와 선정시 해당 유형의 무작위 배정번호를 통보하였다.

얼굴의 상하좌우 길이를 비교하여 얼굴의 전면이 측면보다 넓으면 방광체이고 측면이 전면보다 넓으면 담체이다^{30,31}. 본 연구에서는 이마발제 정중점(L1)과 아래턱 정중점(L3)을 잇는 직선을 얼굴 길이로 하고 좌우 귀앞점(S3)간 거리를 얼굴 너비로 하여 길이와 너비의 비가 1.5 이상인 길고 좁은 얼굴을 담체로 분류하고 반대로 1.5 미만인 넓은 얼굴을 방광체로 분류하였다(Figure 4).

2) 무작위배정

독립된 통계학자의 관리 하에 두 임상시험 기관에 대한 무작위 배정이 48명씩 독립적으로 이루어졌다. 기관별로 32개의 시험약과 16개의 위약에 SPSS를 이용하여 비복원으로 무작위 추출한 번호를 라벨링하고 별도의 용지에 시험약과 위약에 대한 라벨 숫자를 기록하였다. 통계학자는 외부 분석기관의 독립된 담당자 1인에게 담체군과 방광체군별로 무작위 배정번호가 정렬된 용지를 보내고, 안면형상진단 검사 후에 대상자로 선정되었을 경우 번호 순서대로 무작위 배정번호를 해당 임상시험기관에 알리도록 하였다.

3) 할당은닉

임상시험용의약품 용기에 부착된 무작위배정번호는 통계학자의 무작위 배정표에 따라 용기에 라벨링을 한 제3자 이외에 모든 시험담당자는 알지 못하고 시험담당자 및 관리약사는 어떤 용기에 시험약 혹은 위약이 들어있는지 알지 못하게 하였다.

4) 이중 맹검

실험군과 대조군의 연구대상자와 연구자를 눈가림하기 위해 성상이 동일한 위약을 제작하여 제공받고, 독립된 통계학자가 사전에 제작한 무작위 배정표에 따라 라벨링한 임상시험용의약품 용기에 시험약과 위약을 넣고 각 임상시험기관에 전달하여 이중 맹검이 되도록 하였다.

5) 임상시험용의약품

(1) 시험약

(주)한국신약(논산시, 대한민국)에서 제작한 한신육군자탕엑스과립은 회갈색의 과립제로 1포(5g) 중, 인삼 1.33g, 백출 1.33g, 복령 1.33g, 반하 1.33g, 진피 1.33g, 대추 0.67g, 감초 0.50g, 생강 0.67g 이상 물건조엑스 1.3g, 첨가제:유당수화물(소, 우유)로 구성되어 있고 총 8주간 1일 3회, 1회 1포 복용한다. 4주 분량씩 두 번 대상자에게 제공하였다.

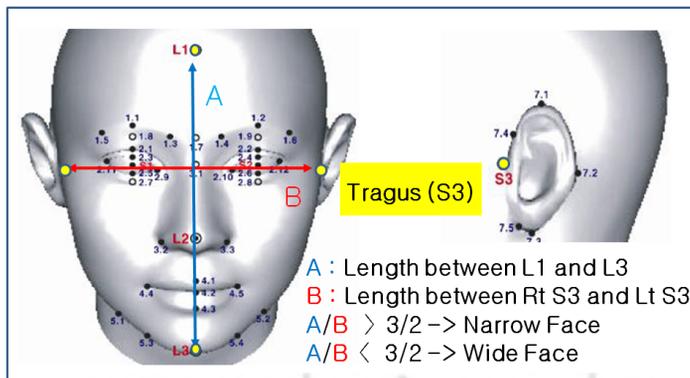


Figure 4. Narrow and wide face classification criteria

(2) 위약

(주)한국신약에서 시험약과 동일한 성상 및 제형으로 만들었고 복용기간과 방법은 시험약과 동일하다.

6) 사상체질진단

연구대상자의 사상체질검사를 위해 환자용 사상체질 설문지(SSCQ-P) 축약형³²과 사상체질 분류설문지(KS-15)³³를 작성해 하였고 연구 종료 후 사상의학 전문의 1인이 설문결과와 3차원형상진단기 입체 영상을 참고하여 체질진단을 하였다.

7) 유효성 평가 기준 및 방법

(1) 1차유효성 평가 변수(primary outcome)

Total dyspepsia symptom scale(TDS scale): Zhang S¹⁵, Zhao L³⁴ 등의 선행연구에서 기능성소화불량 환자의 소화불량 증상의 정도를 평가하기 위해 사용된 척도이다. 식후 포만감 및 팽만감, 조기 포만감, 상복부 통증, 상복부 쓰림, 트립, 구역, 구토, 기타 증상(소화불량 관련)에 대해 ‘전혀 없음’, ‘약한 정도 있음’, ‘보통 정도 있음’, ‘심한 정도 있음’으로 평가한다. Visit 1(0주), Visit 2(4주), Visit 3(8주)에 각각 평가하였다.

(2) 2차유효성 평가 변수(secondary outcome)

① Single dyspepsia symptom scale(SDS scale): Zhang S¹⁵, Zhao L³⁴ 등의 선행연구에서 기능성소화불량 환자를 평가하기 위해 사용된 척도이다. 기능성소화불량의 4가지 대표적인 증상(상복부 통증, 상복부 쓰림, 식후 포만감, 조기 포만감)

각각의 빈도, 강도, 불편한 정도에 대해 ‘전혀 없음’, ‘약한 정도’, ‘보통 정도’, ‘심한 정도’로 평가한다. Visit 1(0주), Visit 2(4주), Visit 3(8주)에 각각 평가하였다.

② 소화불량증 시각적 유사 척도 (visual analogue scale, VAS): Screening visit, Visit 1(0주), Visit 2(4주), Visit 3(8주)에 평가하였다.

③ 기타 NDI-K (nepean dyspepsia index-korean version), functional dyspepsia-related quality of life (FD-QoL), 비기허증 진단평가도구 (spleen qi deficiency questionnaire; SQDQ)가 사용되었다.

8) 통계분석

대상자의 성별, 사상체질, 형상유형 분포는 빈도분석(frequency analysis)을 하였고 유효성 평가를 위해 카이제곱검정(chi-square test)을 하였다. 평가 변수의 0주 대비 8주의 차이값 평균과 표준편차를 구하고 실험군과 대조군의 차이, 사상체질별 차이를 비교하기 위해 t-test, F-test를 하였다. p-value가 0.05 이하의 경우 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 結果

1. 대상자의 체질분포

대상자 94명의 체질분포는 태음인 40명, 소음인 30명, 소양인 24명의 순으로 나타났고 성별간 체질분포의 차이가 없었다(Table 1). 좁은 얼굴, 긴 얼굴로 구분

Table 1. Distribution of Sasang Constitution by Male and Female

	Soyangin	Taeumin	Soeumin	Total	chi-square (p-value)
Male	3 (21.4%)	5 (35.7%)	6 (42.9%)	14 (100%)	0.906 (0.636)
Female	21 (26.25%)	35 (43.75%)	24 (30.0%)	80 (100%)	
Total	24 (25.5%)	40 (42.6%)	30 (31.9%)	94 (100%)	

missing value = 2

Table 2. Distribution of Sasang Constitution by Narrow and Wide Face Shape

	Soyangin	Taeumin	Soeumin	Total	chi-square (p-value)
Narrow Face	11 (23.9%)	18 (39.1%)	17 (37.0%)	46 (100%)	
Wide Face	13 (27.1%)	22 (45.8%)	13 (27.1%)	48 (100%)	1.06 (0.589)
Total	24 (25.5%)	40 (42.6%)	30 (31.9%)	94 (100%)	

missing value = 2

Table 3. Comparison Between YGJT and Placebo in Soyangin

	Soyangin	N	Mean	SD	t (p-value)
dit_TDS	YGJT	16	4.00	3.58	0.52 (0.609)
	Placebo	8	3.13	4.49	
dit_SDS	YGJT	16	6.31	6.64	0.024 (0.981)
	Placebo	8	6.25	3.99	
dit_VAS	YGJT	16	20.31	16.59	-1.204 (0.241)
	Placebo	8	31.50	29.29	

YGJT: Yukgunja-Tang Extract Granule

SD: Standard Deviation

dit_: Difference after 8weeks compared to 0week

한 형상유형별 사상체질분포 역시 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 복용 전후 체질별 유효성 평가변수 변화

시험약 또는 위약의 복용 전(0주)과 후(8주)의 유효성 평가변수값 차이의 평균과 표준편차를 구하고 체질별로 실험군(YGJT)과 대조군(Placebo)을 비교하였다.

1) 소양인

실험군 16명, 대조군 8명의 TDS scale, SDS scale, VAS 값은 0주 대비 8주 차이 값이 모두 양(+)의 수로 나타나 복용 전에 비해 복용 후 소화불량 증상이 모두 감소한 것으로 나타났다. TDS scale과 SDS scale에서 시험약이 위약에 비해 복용 후 증상 감소가 더 있었으나 통계적으로 유의하지 않았고 반대로 VAS 값은 위약이 시험약보다 복용 후 증상 감소가 더 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 3).

2) 태음인

실험군 26명, 대조군 14명의 TDS scale, SDS scale, VAS 값은 0주 대비 8주 차이 값이 모두 양(+)의 수로 나타나 복용 전에 비해 복용 후 소화불량 증상이 모두 감소한 것으로 나타났다. TDS scale, SDS scale, VAS 모두 시험약이 위약에 비해 복용 후 증상 감소가 더 있었고, TDS scale과 SDS scale에서 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

3) 소음인

실험군 21명, 대조군 9명의 TDS scale, SDS scale, VAS 값은 0주 대비 8주 차이 값이 모두 양(+)의 수로 나타나 복용 전에 비해 복용 후 소화불량 증상이 모두 감소한 것으로 나타났다. TDS scale, SDS scale, VAS 값 모두 위약이 시험약보다 복용 후 증상 감소가 더 있는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

Table 4. Comparison Between YGJT and Placebo in Taeumin

Taeumin		N	Mean	SD	t (p-value)
dit_TDS	YGJT	26	5.46	3.15	2.331
	Placebo	14	2.64	4.45	(0.025)
dit_SDS	YGJT	26	9.62	6.43	2.042
	Placebo	14	5.00	7.50	(0.048)
dit_VAS	YGJT	26	34.30	20.36	1.967
	Placebo	14	22.64	11.74	(0.056)

Table 5. Comparison Between YGJT and Placebo in Soeumin

Soeumin		N	Mean	SD	t (p-value)
dit_TDS	YGJT	21	4.48	4.20	-1.117
	Placebo	9	6.56	5.68	(0.274)
dit_SDS	YGJT	21	7.19	7.09	-0.959
	Placebo	9	9.78	5.91	(0.346)
dit_VAS	YGJT	21	31.43	25.29	-0.179
	Placebo	9	33.11	18.64	(0.859)

Table 6. Changes of TDS and SDS Scale Value in Taeumin

Taeumin		TDS			SDS		
		0 week	8 week	0-8 week	0 week	8 week	0-8 week
YGJT	Mean	8.42	2.96	5.46	15.31	5.69	9.62
	SD	2.99	2.59	3.15	5.84	5.30	6.43
Placebo	Mean	7.71	5.07	2.64	14.50	9.50	5.00
	SD	4.01	3.32	4.45	7.35	5.67	7.50
Total	Mean	8.18	3.70	4.48	15.03	7.03	8.00
	SD	3.35	3.01	3.85	6.33	5.66	7.09

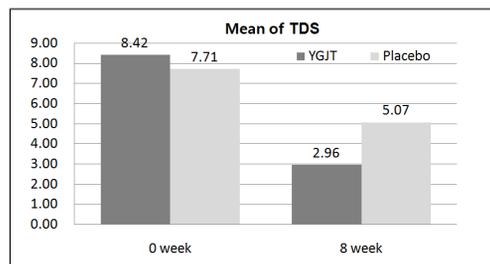


Figure 5. Changes in TDS scale

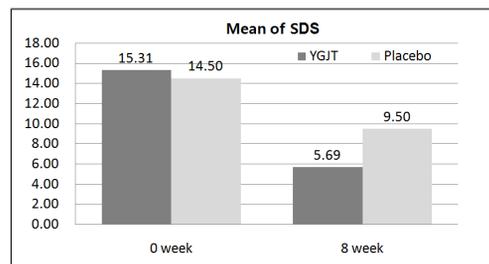


Figure 6. Changes in SDS scale

3. 태음인에서 복용 전후 TDS, SDS scale 변화

태음인에서 시험약이 위약보다 어느 정도 치료 효과가 있는지 알아보기 위해 복용 전후 TDS와 SDS scale의 변화를 표로 정리하였고(Table 6), 막대그래프로 시각화하였다(Figure 4, 5). 실험군은 0주에 비해 TDS

scale이 64.85% 감소한 반면 대조군은 0주에 비해 34.24%가 감소하여 태음인의 경우 기능성 소화불량에 대해 플라시보 효과를 뺀 육군자탕엑스과립의 특이적 효과³⁵⁾는 30.61%로 나타났다. 그리고 SDS scale에서는 28.33%로 나타났다.

IV. 考察

기능성 소화불량은 뚜렷한 기질적 이상이 없이 식후 팽만, 조기 포만감, 상복부 통증, 쓰림 등의 위장관 증상이 3개월 이상 지속되는 경우로 비교적 흔한 질환이고 일상생활에 많은 불편감을 주지만 뚜렷한 치료제는 없다.

기능성 소화불량이 한의치료에 대한 국내 연구에서 박⁶은 비위허약과 담음으로 변증하여 반하백출천마탕을 처방하고 한열왕래 흉협고만의 증상에 소시호탕과립과 상열감, 안면홍조의 증상에 가미소요산과립을 보조적으로 함께 사용하였다. 오⁷는 담화 습열로 변증하여 이진탕에 창출, 신곡, 맥아, 황련을 가미하여 사용하였고 강⁸은 비기허와 비기운화실조로 변증하여 보중익기탕을 사용하였다. 그리고 김¹⁰은 소음인 태음증으로 체질변증하여 계지반하생강탕을 사용하였고 반하사심탕과립과 금은화연교탕과립을 보조적으로 사용하였다. 이렇듯 환자가 호소하는 주된 증상 위주로 변증하여 탕약을 처방하고 추가 증상에 대해서는 과립제를 보조적으로 사용하였다. 윤¹¹은 반하사심탕엑스과립의 임상적 효능을 확인하기 위해 임상연구를 수행하였고 효과가 있고 부작용이 없다고 하였으나 위약 대조군이 없이 4주간 진행되어 플라시보 효과를 배제하지 못하는 한계가 있었다. 박¹²은 무작위 위약대조군 임상연구를 수행하였고 반하사심탕엑스과립이 기능성소화불량에 유의한 영향을 미치지 않았지만 조기포만감에 유의한 개선이 있었다고 하였다.

국내에서는 기능성소화불량에 반하사심탕의 효능을 입증하기 위한 연구가 있었다면 중국과 일본에서는 육군자탕에 대한 연구가 많았다. 특히 일본에서는 육군자탕엑스과립에 대한 임상연구와 실험연구가 활발하게 이루어졌고 임상연구를 통해 위의 근위부 수용 능력이 개선¹³되고 스트레스로 인한 상복부 팽만을 호전¹⁸시키고 위의 배출 속도를 증가¹⁹⁻²⁰시키고 위의 근력을 향상²¹시킨다고 하였다. 또한 동물실험을 통해 위의 근육 이완^{22,25}과 배출을 촉진^{23,24}고 식욕부진과 위장장애 치료에 효과²⁶가 있다고 하였다. 또한 무작

위위약대조군 임상연구를 통해 기능성소화불량에 효과²⁶가 있고 상복부 통증과 식후팽만 증세를 줄일 수 있다고 하였다²⁷.

본 연구는 육군자탕엑스과립을 사용한 국내 첫 무작위위약대조군 임상연구이다. 국내 제약 회사중 육군자탕엑스과립과 위약의 제조가 가능한 (주)한국신약에 임상약 제작을 의뢰해서 사용하였다. 투약 기간은 기능성소화불량이 만성질환이고 선행 무작위위약대조군 연구를 참조하여 8주간 충분히 투여하였다. 그리고 위약 사용에 따른 임상시험의 윤리적 문제와 치료적 측면을 고려하여 실험군과 대조군의 피험자수를 2:1로 하였다. 임상평가 지표는 최신 임상평가 지표인 TDS scale과 SDS scale을 주로 사용하였다. 대상자 모집은 소화불량의 정도를 VAS(0-100)로 측정하여 40점 이상인 경우만 지원 가능케 하여 증상이 미미한 경우 탈락시켜 실제로 약이 필요한 중등도 이상의 대상자를 모집하였다. 육군자탕은 형상의학에서는 얼굴이 넓은 방광체에 더욱 적합한 약으로 알려져있다. 방광체와 얼굴이 좁은 담체의 구분은 의사의 주관에 개입되지 않도록 3차원안면형상진단기의 진단결과에 따라 분류하였고 48명씩 동일하게 모집하였다.

피험자 94명의 체질분포는 태음인 40명(42.6%), 소음인 30명(31.9%), 소양인 24명(25.5%)의 순으로 나타났고 일반적인 체질분포와 비교하면 소음인의 비중이 조금 더 많다고 할 수 있다. 여자 80명, 남자 14명으로 여자가 많지만 남녀 모두 체질 분포가 유사하고 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

형상 유형별 체질분포에서 좁은 얼굴에 소음인 비중이 다소 높으나 통계적으로 유의하지 않았다. 따라서 본 연구에 모집된 피험자의 체질 분포는 성별과 형상유형에 큰 영향을 받지 않았다.

육군자탕은 동의보감³⁶에서 의학정전(醫學正傳) 처방으로 기가 허하여 담이 성한 것을 다스린다(治氣虛痰盛)고 하였다. 진기가 허약한 것을 보하여 숨이 짧은 것과 기운이 없는 것을 치료하는 사군자탕(인삼, 백출, 백복령, 감초)과 담음을 두루 치료하는 이진탕(반하, 진피, 복령, 감초)의 합방에 대조가 가미된 처방

이다.

본 연구에서 사용한 한신육군자탕엑스과립은 소음인 사상체질처방이 아닌 위에서 언급한 후세방 육군자탕과 같은 약제 구성과 비율로 만들어진 회갈색의 과립제로 1포(5g) 중에 인삼 1.33g, 백출 1.33g, 복령 1.33g, 반하 1.33g, 진피 1.33g, 대추 0.67g, 감초 0.50g, 생강 0.67g의 물건조 엑스 1.3g에 부형제로 유당이 첨가되었다. 유당을 사용한 과립제는 유당분해효소결핍증과 같은 특수한 경우나 심한 알러지의 경우가 아니라면 문제될 것이 없고 본 연구에서도 임상약과 관련된 심각한 부작용은 없었다.

임상약 복용 전(0주)과 후(8주)의 유효성 평가 변수의 차이는 소양인, 태음인, 소음인 모두 양(+)의 값으로 나타나 복용 전에 비해 복용 후 소화불량 증상이 모두 감소한 것으로 나타났다. 대개 만성적인 질환인 경우 증상의 심각도는 시간이 지남에 따라 덜하여 질 수 있는데 이를 평균으로의 회귀라는 통계현상³⁵으로 설명하기도 한다. 자연적 혹은 평균으로의 회귀 정도를 알기 위해서는 무처치 군이 있어야 하지만 임상연구의 윤리적 측면과 8주간 대상자 관리의 한계가 있어 본 연구에서는 시도되지 않았다.

플라시보 효과를 뺀 육군자탕의 특이적 치료효과가 체질별로 유의한 차이가 있는지를 알기 위해서 우선 실험군(YGJT)과 대조군(Placebo)의 복용 전후 소화불량의 감소 정도가 체질별로 유의한 차이가 있는지 살펴보았다. 소양인에서 TDS scale, SDS scale, VAS 값의 감소 정도가 실험군과 대조군간에 유의한 차이가 없어 육군자탕엑스과립이 소양인에게 유의미한 효능이 있지 않는 것으로 나타났다. 반면 태음인에서 TDS scale과 SDS scale의 감소 정도가 실험군과 대조군간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타나 태음인 기능성 소화불량에 육군자탕엑스과립이 위약보다 통계적으로 유의한 치료효과가 있는 것으로 나타났다. 그리고 육군자탕엑스과립이 0주에 비해 TDS scale이 64.85% 감소한 반면 대조군은 0주에 비해 34.24%가 감소하여 태음인 기능성 소화불량에 대한 육군자탕엑스과립의 특이적 효과는 30.61%라고 할 수 있다. SDS scale의

경우 28.33%로 나타났다.

소음인에서 통계적으로 유의한 차이는 아니나 TDS scale, SDS scale, VAS 모두 시험약이 위약보다 오히려 복용 후 증상 감소가 덜한 것으로 나타나 소음인 기능성 소화불량에 육군자탕엑스과립이 플라시보 효과보다 못한 것으로 나타났다. 육군자탕의 구성 약제가 대부분 소음인 약제여서 소음인 소화불량증 환자에게 유리할 것으로 예상하였으나 본 연구에서는 태음인에게 통계적으로 유의한 효능이 있는 것으로 나타났다.

기능성 소화불량은 소음인의 경우 표병보다는 리병인 경우가 많은데 후세방육군자탕은 약제 구성을 보면 인삼, 백출, 복령, 감초의 사군자탕이 위주가 되어 기가 허한 것을 보하고 반하, 진피가 습담을 보조적으로 제거하는 약제 구성을 하고 있어 升陽益氣해야 하는 소음인 표병에 더 적합한 처방이기 때문에 소음인 리병에 해당하는 기능성 소화불량에 효과가 나타나지 않고 오히려 위약보다 못한 결과가 나타난 것으로 추측된다.

반면 태음인의 경우 소화불량은 燥熱병증 위주의 태음인 리병 보다는 寒濕병증 위주의 태음인 표병에 가깝고 후세방육군자탕이 습담을 제거하는 효능이 있어 태음인 소화불량에 위약보다 좋은 효과를 발휘한 것으로 생각된다.

그리고 소음인 대조군의 치료전후 증상 감소 정도인 dit_TDS, dit_SDS, dit_VAS의 평균값이 각각 6.56, 9.78, 33.11로 다른 체질에 비해 모두 크게 나타나 소음인의 경우 플라시보 효과가 크게 작용한데 비해 태음인 대조군의 dit_TDS, dit_SDS, dit_VAS의 평균값은 각각 2.64, 5.00, 22.64로 다른 체질에 비해 모두 작게 나타나 플라시보 효과도 체질에 따라 다르게 나타날 수 있는지에 대한 향후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근에는 전통적 파우치 형태의 탕약보다 엑스과립제나 연조엑스제의 형태로 제형이 변화하고 있다. 엑스과립의 경우 규격화된 시설에서 대량생산이 가능하고 약 보관이 용이한 장점이 있어 건강보험의 적용을 받는 다양한 엑스과립이 한의원에서 사용되고 있

다. 본 연구와 같은 임상연구가 여럿 진행된다면 건강 보험약 역시 체질에 맞춰 효과적으로 투여할 수 있는 근거가 될 수 있을 것이다.

본 연구는 피험자 모집에서 남자 대상자가 적고 체질별 대상자 수가 다르며 태양인 대상자가 없는 한계점이 있으나 차후 엑스과립을 이용한 무작위위약대조군 임상연구시 사상체질에 따라 치료 효과가 다르게 나타날 수 있으므로 대상자의 사상체질과 나아가 표리병의 구분이 필요하다는 근거 자료를 제시한 의미 있는 연구라 생각된다.

V. 結論

기능성 소화불량증에 대한 육군자탕엑스과립의 치료 효과는 체질에 따라 달리 나타나므로 향후 한약을 이용한 무작위위약대조군 임상연구의 경우 반드시 체질을 고려해야 한다.

VI. Acknowledgement

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(HI15C3114)

VII. References

1. Shin CM, Huh KC. Dagnosis and treatment of functional dyspepsia. J Korean Med Assoc. 2016;59(4): 311-8.(Korean)
2. Kim JR. Gastrointestinal disorders. Seoul: Ilchokak; 2011.(Korean)
3. Min BH, Huh KC, Jung HK, Yoon YH, Choi KD, Song KH, et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. Dig Dis Sci. 2014;59(11):2721-9.
4. Mahadeva S, Goh K. Epidemiology of functional dyspepsia. A global perspective. World J Gastroenterol. 2006;12(17): 2661-6.
5. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1466-79.
6. Park SK, Kim JS, Hong JH, Hong SS, Lim JH, Han SY, et al. An Evaluation & Clinical Report on Three cases of Functional Dyspepsia. J. Int. Korean Med. 2002;23(2):244-52.(Korean)
7. Oh JH, Kim BS, Lim HY, Kim DW, Choi BH, Hur JI, et al. Three Cases Report of Functional Dyspepsia Patients Who were Administered by LJTG(Ljintang-Gamibang). J. Int. Korean Med. 2005;26(3):641-51. (Korean)
8. Kang RY, Kim HJ, Han HJ, Park EY, Jang JA, Kim JW, et al. Two cases of the Gastric Dysmotility-like Dyspepsia in functional dyspepsia that were improved by Bojungiki-Tang. Herbal formula science. 2009; 17(2):203-13.(Korean)
9. Lee SY, Ban DJ, Bae HS, Park SS. A Case Study of Yul Gyuk Similarity in Soeumin Patient. J Sasang Constitut Med. 2009;21(1):263-9.(Korean)
10. Kim SJ, Lee JH, Ko SJ, Pack JW. Clinical Case Report of Functional Dyspepsia with Gyejibanhasaenggang-tang, Acupuncture, and Moxibustion. J. Int. Korean Med. 2016;37(2):406-11.(Korean)
11. Yoon SH, Ryu BH, Ryu KW, Kim JS. Evaluation for Therapeutic Effectiveness of Banwhasashim-tang in Functional Dyspepsia. J. Int. Korean Med. 2003; 24(2):329-36.(Korean)
12. Park JW, Ko SJ, Han GJ, Yeo IK, Ryu BH, Kim JS. The Effects of *Banba-sasim-tang* on Dyspeptic Symptoms and Gastric Motility in Cases of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Two-Center Trial. eCAM 2013,

- 265035.
13. Xiao Y, Liu YY, Yu KQ, et al. Chinese herbal medicine liu jun zi tang and xiang sha liu jun zi tang for functional dyspepsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *eCAM* 2012, 936459.
 14. Zhao L, Gan AP. Clinical and Psychological Assessment on Xinwei Decoction for Treating Functional Dyspepsia Accompanied with Depression and Anxiety. *Am. J. Chin. Med.* 2005;33(2):249-57.
 15. Zhang S, Zhao L, Wang H, Wang C, Huang S, Shen H, et al. Efficacy of modified LiuJunZi decoction on functional dyspepsia of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2013, 13:54.
 16. Oikawa t, Ito G, Hoshino T, Koyama H, Hanawa T. Hangekobokuto (Banxia-huopo-tang), a Kampo Medicine that Treats Functional Dyspepsia. *eCAM* 2009;6(3):375 - 8.
 17. Kusunoki H, Haruma K, Hata J, Ishii M, Kamada T, Yamashita N, et al. Efficacy of Rikkunshito, a traditional Japanese medicine(Kampo), in treating functional dyspepsia. *Intern Med.* 2010;49(20):2195 - 202.
 18. Shiratori M, Shoji T, Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Effect of rikkunshito on gastric sensorimotor function under distention. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(4):323-9.
 19. Tatsuta M, Iishi H. Effect of treatment with Lui-Jun-Zi-Tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7:459-62.
 20. Kawahara H, Mitani Y, Nomura M, Nose K, Yoneida A, Hasegawa T, et al. Impact of rikkunshito, an herbal medicine, on delayed gastric emptying in profoundly handicapped patients. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(11): 987-90.
 21. Yagi M, Homma S, Kubota M, Iinuma Y, Kanada S, Kinoshita Y, et al. The herbal medicine Rikkunshi-to stimulates and coordinates the gastric myoelectric activity in post-operative dyspeptic children after gastrointestinal surgery. *Pediatr Surg Int.* 2004;19(12): 760-5.
 22. Hayakawa T, Arakawa T, Kase Y, Akiyama S, Ishige A, Takeda S, et al. Liu-Jun-Zi-Tang, a kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25:211-8.
 23. Kido T, Nakai Y, Kase Y, Sakakibara I, Nomura M, Takeda S, et al. Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N(G)-nitro-L-arginine. *J Pharmacol Sci.* 2005;98:161-7.
 24. Tominaga K, Kido T, Ochi M, Sadakane C, Mase A, Okazaki H, et al. The traditional Japanese medicine rikkunshito promotes gastric emptying via the antagonistic action of the 5-HT₃ receptor pathway in rats. *eCAM* 2011, 248481.
 25. Kito Y, Suzuki H. Properties of Rikkunshi-to (TJ-43)-induced relaxation of rat gastric fundus smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(5):755-63.
 26. Saegusa Y, Hattori T, Nahata M et al. A New Strategy Using Rikkunshito to Treat Anorexia and Gastrointestinal Dysfunction. *eCAM* 2015, 364260.
 27. Togawa K, Matsuzaki J, Kobayakawa M, Fukushima Y, Suzaki F, Kasugai K, et al. Association of baseline plasma des-acyl ghrelin level with the response to rikkunshito in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(2):334-41.
 28. Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, Suzaki F, Kasugai K, Nishizawa T, et al. Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia-a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26:950-961.

29. Kim JY, Park JW, Ko SJ, Jeon SH, Kim JW, Yeo IK, et al. Effects of a Herbal Medicine, Yukgunja-Tang, on Functional Dyspepsia Patients Classified by 3-Dimensional Facial Measurement: A Study Protocol for Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *eCAM* 2017, 2894507.
30. Kim GC, Lee JW, Kim H, Shin SS, Lee HW, Lee YT et al. Basic Study on the Image Instrument of the Facial-form by the 3D-facial Scanner. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2008;22(2):497-501. (Korean)
31. Na YJ, Kang SH, Kim JW, Jeon SH. A Study on the Response Differences to the Sasang Constitution Questionnaire by Sasang Constitutions in Adult Women with Menstrual Pain. *J Sasang Constitut Med*. 2016;28(4):330-337.(Korean)
32. Jeong JH, Jeon SH, Na, YJ, Kang SH, Dong SO, Lee SW, et al. A Study about a Short-form of the Sasang Constitution Questionnaire for Patient(SSCQ-P). *J of Sasang Constitut Med*, 2017;26(4):339-349. (Korean)
33. Jang ES, Beak YH, Park KH, Yoo JH, Jin HJ, Lee SW. Development and Validation of Brief KS-15 (Korea Sasang Constitutional Diagnostic Questionnaire) Based on Body Shape, Temperament and Symptoms. *J of Sasang Constitut Med*. 2015;27(2):211-221. (Korean)
34. Zhao L, Zhang S, Wang Z, Wang C, Huang S, Shen H, et al. Efficacy of Modified Ban Xia Xie Xin Decoction on Functional Dyspepsia of Cold and Heat in Complexity Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *eCAM* 2013, 812143.
35. Claudia M. Witt, Klaus Nilde. *Clinical Research in Complementary and Integrative Medicine*. 1st edition, Seoul: translated by Elsevier Korea LLC, 2013: 13-17.
36. Huh Joon. *Donguibogam*. Hadong: Donguibogam Publisher. 2006: 72, 218.(Korean)