

원저

요통환자 대상 오적산 엑스산 투여 임상시험 이상반응 연구

윤은혜* · 장민기* · 황지후* · 이승훈** · 정원제* · 이재동** · 이승덕* ·
김경호* · 김갑성* · 김은정*

*동국대학교 서울캠퍼스 일반대학원 한의학과 침구학교실

**경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Adverse Event Study on *Ojeok-san* Extract Powders RCT in Low Back Pain Patients

Yoon Eun-hye*, Jang Min-gee*, Hwang Ji-hoo*, Lee Seung-hoon**, Jeong Won-je*,
Lee Jae-dong**, Lee Seung-deok*, Kim Kyung-ho*, Kim Kap-sung* and Kim Eun-jung*

*Department of Acupuncture & Moxibustion, Graduate School of Oriental Medicine,
Dongguk Univ - Seoul

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

Objectives : This study was performed to report adverse events in *Ojeok-san* extract powders RCT.

Methods : 180 patients with LBP were randomized into groups for a double blind, placebo-controlled clinical study. They received *Ojeok-san* simple Extract, *Ojeok-san* complex Extract or placebo in powders, orally dissolved 3times a day for 4weeks. During 4weeks, we researched the symptoms and duration of adverse events and Digest ability, Milk hypersensitivity, Starch hypersensitivity, Caramel hypersensitivity, West-med hypersensitivity, Herb-med hypersensitivity in patients who had adverse events.

Results : 52patients(28.9%) had adverse events and of them 44patients(28.9%) had lost adverse events naturally. But 5patients(2.8%) were withdrawn from the research because of the adverse events. Most of the symptoms of adverse event was Gastrointestinal symptom(88.3%) and adverse events frequency was not different from *Ojeok-san* simple Extract, *Ojeok-san* complex Extract and placebo.

Conclusions : *Ojeok-san* extract powders had adverse events no different from the placebo, which shows that it is a safe drug.

Key words : *Ojeok-san* extract powders, adverse event

* 본 연구는 보건복지가족부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(B082011)
· 접수 : 2010. 7. 22. · 수정 : 2010. 7. 30. · 채택 : 2010. 8. 2.
· 교신저자 : 김은정, 경기도 고양시 일산동구 식사동 814번지 동국대학교 부속병원 한방병원 침구과
Tel. 031-961-9125 E-mail : hanijjung@naver.com

I. 서론

현재 모든 의학분야에서 근거중심의학(evidence based medicine)적 필요성이 강조되면서¹⁾, 국내에서도 한약제제에 관련한 RCT 연구^{2,3)} 및 관련 해외논문 분석^{4,5)}이 이루어지고 있다. 그 결과 한약제제의 효능성뿐만 아니라 안전성에 관련된 연구결과²⁻⁵⁾가 보고되고 있다.

임상연구에서 약물의 안전성을 관찰하는 항목은 일반적으로 이상반응(adverse events)의 발생 수, 반응 증상의 종류, 반응 증상의 심각성(severity) 여부 등이다. 기존에 보고된 국내 한약제제 관련 RCT 연구에서 이상반응 발생 수^{2,3)} 및 이상반응 증상항목³⁾이 조사되어 있는 몇몇의 연구보고를 접할 수 있으나, 이상반응 관련항목이 누락되거나 언급되지 않은 연구^{6,7)}도 다수 존재한다. 그러므로 현재까지는 한약제제를 중심으로 한 임상연구에 있어 안전성에 관한 체계적인 연구가 부족한 실정이다.

현재 한약제제 투약 후 발생한 이상반응⁸⁾ 및 이상약물반응(ADR ; adverse drug reaction)⁸⁾에 대한 정확한 정보는 없는 상태이다. 다만 임상에서 한방제제 투약 후 발생된 이상반응에 대해 인과관계 없이 논의가 이루어지고 있거나, 이상반응과 이상약물반응이 명확히 구별되지 않고 거론되고 있다. 관련된 연구에 있어서는 증례형식의 한약물 장기독성(organ toxicity) 유발에 대한 보고^{9,10)}로 연구결과가 한정되어 있다.

본 연구에 사용된 오적산 엑스산은 보험한약제제에 대한 청구내역상¹¹⁾ 가장 많이 처방되고 있는 한약제제이다. 이에 본 연구는 만성 요통환자를 대상으로 오적산 엑스산의 추출방식에 차이를 두어 이중 맹검 무작위 대조군 임상시험을 시행하였다. 이에 저자는 임상시험 과정 중 보고된 이상반응에 대한 연구결과를 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 피험자 선정

본 연구는 동국대학교 일산한방병원, 동국대학교 분당한방병원, 경희대학교 한방병원이 참여한 다기관 참여 임상연구로, 기관연구 심의위원회(IRB, institutional review board)의 사전승인을 받아 피험자 선정이 이

Table 1. Inclusion Criteria

Inclusion Criteria
Men and women patients between the age 18 and 75 at time of research.
Patients who had continuously suffered from low back pain for over 3 months
The low back pain of the patients had to classify in Class 1(pain in the lumbar area, without radiation below the gluteal fold and in the absence of neurologic signs) or Class 2(Low back pain with radiation of pain not beyond the knee, no neurological signs by the classification of Quebec Task Force System.
Patients who suffered from VAS(Visual Analog Scale) scale of over 40mm

Table 2. Exclusion Criteria

Exclusion Criteria
Those who had a history of extrinsic trauma in the past 6 months.
Those who had lower back surgical history in the past 6 months.
Low back pain caused by malignancy, inflammatory disease, fibromyalgia, vertebral fracture, infection, juvenile scoliosis, congenital malformation and etc.
Those who had more pain in the neck, back, knees, hips, ankle than the low back
Those who had mental disorders which could influence the pain and survey.
Those who had illnesses that could influence absorption, metabolism, excretion of the medicine.
Those who had problems with alcohol or drug abuse in the past 12 months
Women who were pregnant, breastfeeding or without appropriating contraception.

루어졌다(Table 1, 2).

2. 연구방법 설계

연구방식은 8주간의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 임상시험으로 설계되었으며, 2009년 7월부터 2010년 5월까지 시행되었다. 2주간의 전화 스크린 과정을 거쳐 선정된 180명의 피험자(동국대 일산 : 70명, 동국대 분당: 40명, 경희대 : 70명)가 오적산 혼합단미엑스산 투여군(simple Ex), 오적산 복합전탕엑스

산 투여군(Complex Ex), 위약 투여군(Placebo)으로 각각 60명씩 동일한 비율로 무작위 배정되었다. 이 과정에서 피험자와 평가자 모두 이중맹검이 유지되었다(Fig. 1).

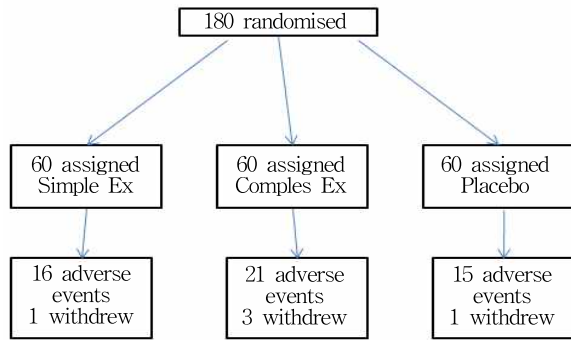


Fig. 1. Trial profile

3. 투약 약물

오적산은 《太平惠民和劑局方·傷寒文》에서 처음 서술된 처방으로, 蒼朮 8g, 麻黃·陳皮 4g, 厚朴·桔梗·枳殼·當歸·乾薑·白芍藥·白茯苓 각 3g, 川芎·白芷·半夏·肉桂 2.8g, 甘草 2.4g, 生薑 3g으로 구성되어 있다¹²⁾(Table 3).

본 연구는 오적산 엑스산의 안전성을 평가와 추출 방법에 따른 차이를 비교하기 위해 투여 약물을 오적산 처방 구성의 단미 엑스산제를 혼합하여 제조한 오적산 혼합단미엑스산 투여군(simple Ex), 오적산 복합 처방 구성 후 전탕하여 제조한 오적산 복합전탕엑스산 투여군(complex Ex), 위약 투여군(placebo)으로 나누어 GMP허가 제조회사에서 조제하였다.

즉 simple Ex은 처방구성 한약제를 각각 추출, 여과, 농축하여 유당 및 옥수수 전분 등의 부형제를 첨가한 실험군으로, 조제 후의 마지막 과정에서 혼합되었다. Complex Ex은 simple Ex와 다르게 처방구성 한약제를 먼저 혼합 전탕한 후, 동일한 추출, 여과, 농축, 첨가, 혼합의 과정을 거쳐 하나의 엑기스산제 형태로 제조되었다. 대조군인 Placebo군은 앞의 두 실험군에 첨가된 부형제와 같은 성분의 유당과 옥수수전분을 먼저 혼합한 뒤, 2차로 CMC Na, 카라멜 색소, 쌍화향, 정제수 등의 결합액을 혼합함으로써 맛과 향, 색을 최대한 실험군과 유사하게 하였다.

피험자가 기타 약물을 병용복용 시 타 질환으로 인한 약물(진통성 약물도 포함)인 경우에는 임상시험에 영향을 미치지 않는 한 복용을 허용하였으며, 이에 관

Table 3. Formula Foundation of *Ojeok-san*

韓藥名	Herbs	Amount(g)
蒼朮	<i>Atractylodes japonica</i>	8
麻黃	<i>Ephedra sinica</i>	4
陳皮	<i>Citrus unshiu Markovich</i>	4
厚朴	<i>Machilus thunbergii</i>	3
桔梗	<i>Platycodon grandiflorum</i>	3
枳殼	<i>Ponicirus trifoliata Rafn.</i>	3
當歸	<i>Angelica gigas Nakai</i>	3
乾薑	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	3
白芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i>	3
白茯苓	<i>Poria cocos Wolf</i>	3
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	2.8
白芷	<i>Angelica dahurica Benthamet Hooker</i>	2.8
半夏	<i>Pinellia ternata</i>	2.8
肉桂	<i>Cinnamomum cassia Blume</i>	2.8
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	2.4
生薑	<i>Zingiber officinale</i>	3

련된 변동사항 존재 시에는 수시로 보고하도록 하였다.

4. 피험자 기저치(Baseline) 및 발생 이상증상 조사

임상연구 시행 2주 전 피험자의 성별, 연령, 과거력 및 최근 3개월간의 약물 복용력을 조사하였다. 또 이상반응을 호소한 피험자를 대상으로 피험자 개인별 기저치(Baseline)를 조사하기 위해 평소 소화 정도,乳制品 과민반응 여부, 진분류 과민반응 여부, 카라멜 색소 과민반응 여부, 양약 복용 후의 소화장애 여부, 한약 복용 후의 소화장애 여부를 조사하였다.

각각의 해당 약물은 임상연구 시행 4주 동안 1일 3회 1포(14.47g)씩 식전 경구투여하고, 동시에 임상연구 제0, 2 및 제4주차의 병원방문 및 제1, 3주의 전화 인터뷰를 통해 약물 복용과 함께 나타난 이상반응의 양상, 반응 발생시점 및 지속기간을 조사하였다.

5. 자료분석

범주형 요인들에 대해서는 Pearson's Chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였으며 p 값이 0.05 이하인 경우 유의성을 인정하였다. 통계분석은 STATA 통계 프로그램 9.0 SE version(Stata Corp.

Colleg Station Tex, USA)을 이용하였다.

III. 결 과

1. 이상반응을 보인 피험자의 일반적 특성

전체피험자 180명 중 이상반응을 보인 피험자는 52명(28.9%)으로 남자가 14명(26.9%), 여자가 38명(73.1%)이었으며, 평균연령은 52.6세였다.

2. 각 군별 이상반응을 보인 피험자 발생수

이상반응 호소 피험자 중 simple Ex군에 해당되는 피험자는 16명(30.8%), complex Ex군에 해당되는 피

험자는 21명(40.4%), placebo군에 해당되는 피험자는 15명(28.8%)으로 총 52명(전체 피험자의 28.9%)이었다. 그 중 이상반응이 자연 소실된 피험자는 simple Ex군 13명(21.7%), complex Ex군 18명(30%), placebo군 13명(21.7%)으로 총 44명(전체 피험자의 24.4%)이었고, 증상이 소실되지 않아 치료를 받은 피험자가 Simple Ex군 3명(5%), complex Ex군 3명(5%), placebo군 2명(3.3%)으로 총 8명(전체 피험자의 4.4%)이었다. 또 임상연구를 지속하지 못하고 탈락된 피험자가 simple Ex군 1명(1.7%), complex Ex군 3명(5%), placebo군 1명(1.7%)으로 총 5명(전체 피험자의 2.8%)이었으며 모두 이상반응 증상으로 인해 탈락되었다(Table 4).

3. 이상반응 발생 피험자의 각 군별 기저치(Baseline) 비교

Simple Ex군, Complex Ex군, Placebo군 각각의 군에서 이상반응 발생 피험자를 대상으로 평소의 소화

Table 4. Proportion of Patients Reporting Adverse Events

	Simple Ex	Complex Ex	Placebo	Total
Patients	60	60	60	180
Adverse events patients	16(26.7%)	21(35.0%)	15(18.8%)	52(28.9%)
Adverse events loss patients	13(21.7%)	18(30%)	13(21.7%)	44(24.4%)
Adverse events treatment patients	3(5%)	3(5%)	2(3.3%)	8(4.4%)
Withdrew patients	1(1.7%)	3(5%)	1(1.7%)	5(2.8%)

Table 5. Baseline Number of Patients Reporting Adverse Events

		Simple Ex	Complex Ex	Placebo	Total
Digest ability	Good Normal	13(11.1)	13(14.5)	10(10.4)	36(36.0)
	Bad	3(4.9)	8(6.5)	5(4.6)	16(16.0)
Milk hypersensitivity	Yes	5(5.8)	9(7.7)	5(5.5)	19(19.0)
	No	11(10.2)	12(13.3)	10(9.5)	33(33.0)
Starch hypersensitivity	Yes	2(4.9)	10(6.5)	4(4.6)	16(16.0)
	No	14(11.1)	11(14.5)	11(10.4)	36(36.0)
Caramel hypersensitivity	Yes	3(1.5)	2(2.0)	0(1.4)	5(5.0)
	No	13(14.5)	19(19.0)	15(13.6)	47(47.0)
West-med hypersensitivity	Yes	3(1.2)	0(1.6)	1(1.2)	4(4.0)
	No	13(14.8)	21(19.4)	14(13.8)	48(48.0)
Herb-med hypersensitivity	Yes	1(0.9)	2(1.2)	0(0.9)	3(3.0)
	No	15(15.1)	19(19.8)	15(14.1)	49(49.0)

The numbers in parentheses refer to the expected frequency of the chi-square test. All data is not significantly different at level of $p < 0.05$ chi-square test(expected frequency).

Table 6. Frequency and Proportion of Adverse Events

		Simple Ex	Complex Ex	Placebo	Total
Diarrhea	Yes	4(3.7)	4(4.8)	4(3.5)	12(12.0)
	No	12(12.3)	17(16.2)	11(11.5)	40(40.0)
Gas physconia	Yes	4(4.9)	6(6.5)	6(4.6)	16(16.0)
	No	12(11.1)	15(14.5)	9(10.4)	36(36.0)
Dyspepsia	Yes	4(2.8)	2(3.6)	3(2.6)	9(9.0)
	No	12(13.2)	19(17.4)	12(12.4)	43(43.0)
Abdominal pain	Yes	2(2.8)	5(3.6)	2(2.6)	9(9.0)
	No	14(13.2)	16(17.4)	13(12.4)	43(43.0)
Heartburn	Yes	3(2.2)	2(2.8)	2(2.0)	7(7.0)
	No	13(13.8)	19(18.2)	13(13.0)	45(45.0)
Headache	Yes	3(1.5)	2(2.0)	0(1.4)	5(5.0)
	No	13(14.5)	19(19.0)	15(13.6)	47(47.0)

The numbers in parentheses refer to the expected frequency of the chi-square test.
All data is not significantly different at level of $p < 0.05$ chi-square test(expected frequency).

Table 7. Correlation between Adverse Events and Patients' Baseline.

		Digest ability	Milk Hyper sensitivity	Starch Hyper sensitivity	Caramel Hyper sensitivity	West-med Hyper sensitivity	Herb-med Hyper sensitivity
Diarrhea	Yes-Yes, No-No	26(22.2)	33(29.8)	30(31.4)	35(37.4)		37(38.4)
	Yes-No	26(29.8)	19(29.2)	22(20.6)	17(14.6)		15(13.6)
Gas physconia	Yes-Yes, No-No	26(22.2)	25(28.6)	30(29.8)	35(34.0)	34(34.4)	33(34.8)
	Yes-No	26(29.8)	27(23.4)	22(22.2)	017(18.0)	18(17.6)	19(17.2)
Dyspepsia	Yes-Yes, No-No	17(19.4)	30(30.6)	35(32.6)	40(39.8)	41(40.4)	42(41.0)
	Yes-No	35(32.6)	22(21.4)	17(19.4)	12(12.2)	11(11.6)	10(11.0)
Abdominal pain	Yes-Yes, No-No	15(19.4)	36(30.6)**	35(32.6)	40(39.8)	43(40.4)	42(41.0)
	Yes-No	37(32.6)	16(21.4)**	17(19.4)	12(12.2)	9(11.6)	10(11.0)
Heartburn	Yes-Yes, No-No	19(18.6)	32(31.2)	31(33.4)	44(41.4)	41(42.0)	44(42.8)
	Yes-No	33(34.4)	20(20.8)	21(18.6)	8(10.6)	11(10.0)	8(9.2)
Headache	Yes-Yes, No-No	21(18.0)	34(31.6)	33(34.0)	42(43.0)	47(43.8)**	44(44.6)
	Yes-No	31(34.0)	18(20.4)	20(19.5)	10(9.0)	5(8.2)**	8(7.4)

The numbers in parentheses refer to the expected frequency of the chi-square test.

** : significantly different at level of $p < 0.05$ chi-square test.

Except ** : not significantly different at level of $p < 0.05$ chi-square test(expected frequency).

정도를 조사하였다. 우제품 과민반응(우유를 먹고 설사, 복통 등의 소화장애를 가진 경험) 유무, 전분 과민반응(옥수수, 밀가루, 감자 등을 먹고 설사 복통, 등의 소화장애를 가진 경험) 유무, 캐러멜 색소 과민반응(황설탕, 콜라, 흑갈색 색상이 진한 사탕, 아이스크림,

춘장, 노란 과자류를 먹고 설사 복통 등의 소화장애를 가진 경험) 유무, 양약복용 후의 소화장애 유무, 한약복용 후의 소화장애 유무에 대해 조사한 결과 구간 차이는 없었다($p > 0.05$, Table 5).

4. 이상반응 증상

이상반응 증상으로 소화기계 증상이 대부분(88.3%)을 차지해 복부 팽만감 및 가스 참 16례(26.7%), 설사 12례(20.0%), 소화불량 9례(15.0%), 복통 9례(15.0%), 속쓰림 7례(11.7%)로 보고되었으며, 그 외 증상으로 두통 5례(8.3%), 가슴통증 1례(1.7%), 가슴부위 답답함 1례(1.7%)가 보고되었다.

또 각각의 이상반응 증상(설사, 복부 팽만감 및 가스 참, 소화불량, 복통, 속쓰림, 두통) 발생에 따른 군간 차이는 없었으며, 피험자의 평소 소화 정도에 따른 이상반응 증상간의 발생 차이도 존재하지 않았다. 하지만 췌제품 과민 반응이 있는 그룹에서 복통이 유의하게 발생했으며($p=0.048$), 양약 복용 시 소화장애가 존재하는 그룹에서 두통이 유의하게 발생하였다($p=0.042$, Table 6, 7).

5. 이상반응 발생시점과 지속시간

이상반응 발생시점은 평균 오적산 복용 이후 6.1일이었으며, 각 군별로 simple Ex군은 평균 5.3일, complex Ex군은 평균 5.4일, placebo군은 7.7일로 군간 차이는 없었다($p=0.073$). 이상반응 지속시간은 평균 9.4일로, 각 군별 simple Ex군은 평균 5.9일, complex Ex군은 13.5일, placebo군은 7.5일로 complex Ex군이 비교적 높게 나와 군간 차이가 존재하였다($p=0.004$)

6. 이상반응 발생과 양약 병용투약과의 상관성

총 피험자 180명 중 양약을 병용 투여한 피험자는 53명(29.4%)으로 그 중 15명(8.3%)이 이상반응을 보였다. 각 군별로 나누어 보면 simple Ex군 4명(2.2%), complex Ex군 8명(4.4%), placebo군 5명(2.8%)으로 보고되었다.

IV. 고찰

이상반응이라 함은 임상시험시술(study medication 또는 study device)을 받는 기간이나 미리 명시되었던 시술 후의 기간에 임상시험 참여자에게 발생한 건강상 이상변화(adverse change)나 부작용(side effect)을

말한다¹³⁾.

모든 임상시험에서 이상반응이 일어날 수 있는 가능성은 항상 존재한다. 그러나 이상반응의 발생원인은 연구와 관련이 있을 수도 있지만, 연구와 관련이 없을 수도 있다¹³⁾. 이에 이상반응 중에서 임상시험 시술과의 관련성을 완전히 배제할 수 없는 이상반응은 이상약물반응으로 분류된다⁸⁾.

이상반응 중에서도 사망을 초래하거나 생존을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간 연장이 필요한 경우, 지속적이거나 두드러진 기능저하 및 불구, 선천적 기형 및 이상을 유발하는 이상반응은 심각한 이상반응(SAE : serious adverse event)으로 분류된다¹³⁾.

본 임상시험에서는 간독성(hepatotoxicity)의 위험을 가진 심각한 이상반응의 발생유무를 조사하기 위하여 약물 투약 전후에 간기능검사(AST, ALT, ALP, T-Bil, γ -GT)를 시행하였다. 그 결과 3군 모두에서 간기능검사 수치가 모두 정상 범위 내에 있었으며, 기저치로부터 통계적으로 유의한 변화를 나타내지 않았다. 이에 대한 구체적인 연구결과는 다른 논문에서 다루어질 예정이다.

본 연구에서 약물 및 위약 투약 후 이상반응을 보인 피험자는 전체 피험자의 28.9%인 52명이다. 그러나 약을 계속 투여하면서도 증상이 자연 소실된 피험자가 simple Ex군 13명(21.7%), complex Ex군 18명(30%), placebo군 13명(21.7%)으로 총 44명(24.4%)에 달해 이상반응의 정도가 비교적 경하다고 할 수 있다. 증상이 자연소실 되지 않아 다른 추가적인 치료를 받은 피험자는 8명(4.4%)으로, 이상반응은 속쓰림, 소화불량, 복통, 가스참, 설사, 두통이며 평균 6.8일 지속되었다. 그 중 5명(2.8%)은 이상반응으로 인해 연구과정에서 탈락되었다.

이번 연구에서 가장 많이 나타난 이상반응은 소화기계 증상(복부 팽만감 및 가스 참 16례(26.7%), 설사 12례(20.0%), 소화불량 9례(15.0%), 복통 9례(15.0%), 속쓰림 7례(11.7%)로 전체 부정적 약물반응 60례의 88.3%로 가장 많이 차지하고 있으며, 그 외 두통 5례(8.3%), 가슴통증 1례(1.7%), 가슴부위 답답함 1례(1.7%)가 보고되었다.

오적산 엑스산의 이상반응 연구결과를 퇴행성 관절염, 류마티스 관절염 환자 대상의 celecoxib 투여 임상연구 이상반응 결과와 비교해보면, celecoxib군의 이상반응 발생률은 50%로 나타났다. 또 치료에 관련된 이상반응 발생률 30%, 심각한 이상반응 발생률 1~3%로, 본 임상연구 결과보다 이상반응 발생률이

높다고 할 수 있다. 더불어 NSAID 및 placebo투여군 이상반응 발생률은 celecoxib군의 이상반응 발생률보다 더 높은 것으로 보고되었다¹⁴⁾.

Celecoxib투여군의 소화기계 관련 이상반응(오심, 구토, 복통, 소화불량, 설사)은 전체 이상반응의 25%만을 차지했다. 그 외 75%의 이상증상은 심장감염, 심부전, 고혈압, creatinine 상승과 같은 심혈관/신장 관련 증상 등이었으며¹⁴⁾ 이는 발생 이상반응의 대부분이 소화기계 증상(88.3%)인 오직산 엑스산 투여군과 차이점이라 할 수 있다.

또 다른 연구인 퇴행성 관절염 환자를 대상으로 3년 동안 하루에 한 번씩 glucosamine sulphate를 위약과 대조제 투여한 임상연구 이상반응과 비교해보면 이상반응 glucosamine군에서 94%, 대조군에서 93% 발생했으며, 이상반응 발생 증상 및 빈도에 있어 두 군 사이에 큰 차이는 없었다. 이상반응의 빈도에서는 소화기계 증상(복통, 설사, 소화장애)가 나타났으며, 그 외 증상으로 고혈압, 저혈압, 심부전, 두통, 어지럼증, 우울, 피로 등이 보고되었다¹⁵⁾.

본 연구에서 발생된 설사, 복부 팽만감 및 가스 참, 소화불량, 복통, 속쓰림, 두통의 이상반응은 simple Ex군, complex Ex군, 위약 투여군 3군 사이에 균간 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 이는 오직산 엑스산 투약 시 발생한 이상반응 발생률이 위약 투약 시 발생한 이상반응 발생률과 차이가 없다는 결과로 오직산 엑스산이 비교적 안전성이 높은 약임을 시사한다. 즉 오직산 엑스산으로 인한 이상약물반응이 일어나지 않았음을 보여준다. 환자의 개체별 평소 소화정도, 乳제 품 과민반응, 진분류 과민반응, 카라멜 색소 과민반응, 양약 복용 후의 소화장애, 한약 복용 후의 소화장애 여부와 발생된 부정적 약물 반응 사이의 상관성에 있어서는 乳제 품 과민 반응이 있는 피험자 그룹에서 복통이 유의하게 발생했으며, 양약 복용 시 소화장애가 존재하는 피험자 그룹에서 두통이 유의하게 발생하였다. 이 같은 결과는 오직산 엑스산의 이상반응이 피험자 개체별 乳제 품 과민, 양약 복용 시 소화장애 유무에 따라 다르게 발생할 수 있음을 보여준다.

총 피험자 180명 중 양약을 병용 투여한 피험자는 53(29.4%)명으로 그 중 15명(8.3%)만이 이상반응을 보였으며, 양약을 병용 투여하지 않은 피험자 중 이상반응을 보인 피험자가 37명(20.6%)으로 더 많이 발생되었으므로, 본 임상연구 결과상으로는 양약 병용 투여가 이상반응을 유발인자로 작용했다고 볼 수 없다.

이상반응 증상을 분류함에 있어서 WHO adverse

reaction terminology¹⁶⁾가 기준으로 사용된다. 임상기간 동안 일관된 기준으로 이상반응이 분류되지 않는다면 이상반응 보고체계에 문제가 생기게 된다¹⁷⁾. 따라서 가능한 모든 이상반응에 위의 기준을 적용해야 하며, 특히 치료가 필요한 응급적 이상반응에서는 필수적으로 위의 기준이 활용되어야 한다. 그러나 본 연구에서는 WHO adverse reaction terminology가 사용되지 못했다.

본 연구의 다른 한계점은 치료에 관련된 이상반응과 관련되지 않은 이상반응으로 구분¹⁷⁾하여 조사하지 못했다는 점이다. 이상반응의 정도를 조사함에 있어서는 주관적인 판단에 의존했을 뿐, 생체징후(혈압, 체온 등), 심전도, 위내시경 소견¹⁷⁾, Tolerability on 4-point¹⁸⁾ / 5-point¹⁹⁾ 와 같은 객관적 지표를 활용하여 조사하지 못했다.

더불어 이상반응 발생에 관련된 개체별 기저치를 임상시험 시행 전 모든 피험자에게 조사하지 못하고, 이상반응을 일으킨 피험자를 대상으로 이상반응 발생 후 조사하였다는 점도 한계점이라 할 수 있다.

하지만 본 연구를 통해 오직산 엑스산이 이상약물 반응을 일으키지 않는 안전한 약임을 확인하였고, 한 약제제 임상연구 중에 발생한 이상반응을 이상약물 반응과 차이를 두어 고찰하였다. 본 연구는 피험자 개체별 차이에 따라 이상반응 발생에 차이가 존재한다는 점을 보여주는 연구라는 점에서 그 의의가 있다.

V. 결 론

1. 본 임상연구에서 참여한 피험자 180명 중 이상반응을 보인 피험자는 52명(28.9%)이며, 그 중 투약을 계속 시행했으나 증상이 자연 소실된 피험자가 44명(24.4%)이었다.
2. 본 임상연구에서 발생한 이상반응인 설사, 복부 팽만감 및 가스 참, 소화불량, 복통, 속쓰림, 두통 증상은 오직산 혼합단미엑기산제 투여군, 오직산 복합전당엑기산제 투여군, 위약 투여군 3군 사이에 균간 차이를 보이지 않았다.
3. 乳제 품 과민 반응이 있는 피험자 그룹에서 복통이 유의하게 발생했으며, 양약 복용 시 소화장애가 존재하는 피험자 그룹에서 두통이 유의하게 발생하였다.

VI. 참고문헌

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine : a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992 ; 268 : 2420-5.
2. 배한호, 강위창, 박양춘. 감기에 대한 연교패독산의 유효성 평가를 위한 community-based 이중맹검 위약 대조군 연구. 동의생리병리학회지. 2008 ; 22(1) : 234-45.
3. 정수경, 김동일. 갱년기 여성의 안면홍조에 대한 이선탕가미방의 증상 완화 효과 및 안전성 평가를 위한 임상연구. 대한한방부인과학회. 2008 ; 21(3) : 75-89.
4. 정희, 이지형, 장보형, 고성규. 성요한초제제 임상시험 고찰을 통한 한약기원 항우울제 임상시험 방법론 연구. 대한한방내과학회지. 2007 ; 28(2) : 363-76.
5. 박정현, 남종경, 권동현, 김호준, 이명중. 비만 치료 한약의 무작위 대조임상시험에 대한 체계적인 분석. 한방재활의학과학회지. 2009 ; 19(3) : 33-46.
6. 형례창, 양창섭, 이태호, 김락형, 곽민정, 서의석, 장인수. 마황 단기복용이 사상체질인의 불안에 미치는 영향 : 이중맹검 임상시험. 대한한방내과학회지. 2007 ; 28(1) : 86-93.
7. 여진주, 형례창, 양창섭, 정승일, 서의석, 장인수. 마황 복용이 성인의 체중감소에 미치는 영향에 대한 이중맹검 임상연구. 대한한의학회지. 2007 ; 28(1) : 63-71.
8. 식품의약품안전청. 임상시험 이상반응 보고지침. 의약 65625-13553호(2000.12.29) http://opendrug.kfda.go.kr/drugsafeuse/data/data_2_view.jsp?bo_id=540.
9. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after use of Ma Huang. Am J Gastroenterol. 2001 ; 96 : 1654-5.
10. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune Hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. Am J Gastroenterol. 1997 ; 92 : 703-4.
11. 국민건강보험공단. 2008년 건강보험통계.
12. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 서울 ; 경희대학교 출판국. 2006 ; 27-28. 연보. 2009.
13. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Expert Working Group (Efficacy) of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH). (August 25, 2007). "Guideline for Industry-Clinical safety data management : definitions and standards for expedited reporting. <http://www.fda.gov/cder/guidance/iche2a.pdf>.
14. R Andrew Moore, Sheena Derry, Geoffrey T Mankinson and Henry J McQuay. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. Arthritis Research & Therapy. 2005 ; 7 : 644-65.
15. Jean Yves Reginster, Rita Deroisy, Lucio C Rovati, Richard L Lee, Eric Lejeune, Olivier Bruyere, Giacobelli, Yve Henrotin, Jane E Dacre, Christiane Gossett. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression : a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2001 ; 357 : 251-6.
16. World Health Organisation. Adverse Reactions Terminology (WHO-ART). Uppsala : World Health Organisation. 1999.
17. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA, Collins SL. Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved : lessons from acute postoperative pain. J Pain Symptom Manage. 1999 ; 18 : 427-37.
18. Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, Mannel M. Hypericum extract LI 160 fluoxetine in mild to moderate depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005 ; 255 : 40-7.
19. Woelk H. Comparison of St John's Wort and imipramine for treating depression : randomized controlled trial. 2000 ; 321(7260) : 536-9.