

# 산조인 복합오일을 이용한 향기건식 흡입요법과 스파 프로그램이 스트레스에 미치는 효과 : 이중맹검, 무작위배정, 단일기관 임상시험

오서영<sup>1</sup>, 강재희<sup>1</sup>, 장태수<sup>2</sup>, 최희정<sup>3</sup>, 안택원<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 한의과대학 침구학교실, <sup>2</sup>서울대학교 그린바이오과학기술연구원, <sup>3</sup>차의과대학교 통합의학대학원,  
<sup>4</sup>대전대학교 한의과대학 사상체질의학교실

## Efficacy of Inhalation Therapy using *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* Blended Oil and Spa Therapy on Stress : A Double-blind, Randomized, Single center Clinical Trial

Seo Young Oh<sup>1</sup>, Jae Hui Kang<sup>1</sup>, Tae Soo Jang<sup>2</sup>, Hee Jeong Choi<sup>3</sup>, Taek Won Ahn<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

<sup>2</sup>Institutes of Green Bio Science Technology, Seoul National University

<sup>3</sup>Graduate School of Intergrated Medicine, Cha University

<sup>4</sup>Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

**Objectives** : The purpose of this study was to investigate the efficacy of inhalation therapy using *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* blended oil and spa therapy on stress in adults. **Methods** : The study design was a double blind, randomized, single center clinical trial. A total of 30 volunteers who were highly stressed and were over 9 points on POMS(profile of mood states) participated in this study. Inhalation therapy using *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* blended oil and spa therapy were applicate for the experimental group and *Jojoba* oil inhalation and spa therapy was given for the control group. During the 2 weeks, the participants were treated about inhalation and spa therapy twice a week. The treatment sequence is spa therapy after inhalation therapy. **Result** : The improvement of stress was evaluated by POMS, HRV(Heart Rate Variability), EEG(Electroencephalography), PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index), salivary cortisol. After treatment, POMS was significantly decreased between the experimental group and the control group. In other measurement(HRV, EEG, PSQI, salivary cortisol) except POMS, there were not significant. Overall, however, they showed a tendency to alleviate stress in the experimental group. **Conclusions** : We suggest that inhalation therapy using *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* blended oil and spa therapy might be effective on stress.

**Key words** : *Zizyphus jujuba* var. *spinosa*, Inhalation therapy, Spa therapy, Stress, Clinical trial.

## 서론

현대인의 업무스트레스로 인한 질병은 약 70%가 스트레스로 인한 것이라는 의학 보고가 있을 만큼 오늘날 스트레스는 현대인들의 적으로 부상하고 있다<sup>1)</sup>. 스트레스는 일반인, 직장인, 학생, 주부들의 신체적·정신적 건강을 악화시키며, 보건복지부의 보건복지정책조사 결과에 의하면 20세 이상의 성인 중에서 1/3 이상이 평소 스트레스를 많이 느끼는 것으로 나타났다<sup>2)</sup>.

현대인의 가장 큰 문제인 신체적·심리적 스트레스성 질병에 대한 치료는 주로 약물요법에 의존하고 있으나 부작용이 발생하는 경우가 많다. 이로 인해 전세계적으로 스트레스에 관한 대체의학들이 각광 받기 시작하였으며, 요즘 현대인들은 스트레스로부터 벗어나 건강하고 안정적인 삶을 추구하려는 경향이 높아짐에 따라 건강과 미용, 휴양, 취미생활 등의 관심이 증가하고 있다.

우리나라의 경우 1990년대 말부터 보완대체요법에 대한 관심이 높아졌으며<sup>3)</sup>, 한방치료 외에도 수많은 대체요법들이 등장하였는데 그 중 향기요법은 비침습적인 방법으로 후각을 통해 뇌

에 직접적으로 영향을 미쳐서 효과가 신속하고 부작용이 매우 적은 요법이다<sup>4)</sup>. 또 다른 요법 중 스파요법은 스트레스 해소와 수면 촉진 효과를 제공하기 때문에 신경계에 긍정적인 효과를 주며 스파를 통한 따뜻한 물리 치료법에 의해 엔돌핀이 생성되도록 자극을 받는다는 것이 증명되었다<sup>5)</sup>.

한의학에서도 스트레스 질환 치료에 효능이 있는 한약재를 통한 다양한 연구들이 진행되어 왔다. 신경질환과 관련된 치료 약재 중 다용되는 산조인은 항스트레스 효과<sup>6)</sup>, 수면시간 증가에 관한 임상적 연구<sup>7)</sup>와 serotonin 함량 변화<sup>8)</sup>, catecholamine 함량 변화<sup>9)</sup> 등에 관한 실험 보고 등으로 인해 안정 및 진정, 불면치료에 있어 효능이 있음을 밝혀왔다.

현재까지 한약재를 이용한 향기요법에 관한 연구는 향부자 정유 흡입이 스트레스 이완에 미치는 영향<sup>10)</sup> 및 산조인 에센셜오일 흡입이 인간의 뇌파에 미치는 영향<sup>11)</sup> 등이 있었으나, 본 연구와 같이 한약재로 만들어진 오일과 일반적으로 사용되는 오일의 효과를 비교한 임상시험은 많지 않은 것으로 보고되고 있는 실정이다.

Received August 1, 2017, Revised August 7, 2017, Accepted August 16, 2017

Corresponding Author : Taek won Ahn

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University. Doojeong-dong 621, Seobuk-gu, Cheonan city, Chungcheongnamdo, 331-958, Korea. Tel: +82-41-521-7535 Fax: +82-41-521-7007 E-mail: twahn@dju.kr

이에 본 연구에서는 산조인 복합오일의 향기흡입요법 및 스파 요법을 병행한 치료법이 대조군의 경우보다 스트레스와 관련된 항 스트레스 효과, 수면 질 개선 효과, 인지 및 집중력 개선 효과 등을 확인하기 위한 임상시험을 진행하였으며, 일부 유효한 결과를 얻어 보고하는 바이다.

## 본 론

### 1. 연구대상

본 연구는 대전대학교 부속 천안한방병원에서 원내광고를 통해 선정/제외기준에 적합한 만 19세 이상 64세 이하의 스트레스를 호소하는 성인들을 대상으로 자발적인 동의하에 2017년 6월 22일부터 시험을 진행하였다. 시험참여에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험제품의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자발적으로 인체 시험에 참여를 결정하고 서면으로 동의한 피험자들을 대상으로 시행하였다. 본 연구 계획은 대전대학교 부속 천안한방병원의 임상시험위원회 사전 승인을 받았다.

(승인번호:DJUMC-P-2017-05)

#### 1) 선정/제외기준

대상질환 또는 적응증은 스트레스를 호소하며 불안척도 POMS 설문지상 9점 이상인 자에 해당하였다.

항불안제 및 항우울제, 수면제를 복용하는 자, 호르몬 요법 및 아로마 요법을 받고 있는 자, 다른 스트레스 관리(명상, 요가, 마사지 등)를 하고 있는 자, 협심증, 심근경색, 급성전염병에 대해 3개월 이내에 증상이 있었던 기왕력을 갖는 자, 온천의 일반 급기에 해당하는 다음 상황에 놓인 자 : 38도 이상의 발열자, 상기도 감염 증상을 호소하는 자, 인후염, 피부 화농, 음주 상태, 임신 초기와 말기, 활동성 결핵, 약성종양, 백혈병, 호흡부전, 급성기 뇌졸중, 출혈성 질환이 있는 자, 임신 또는 수유중인 여성과 임신 가능성이 있는 여성, 임상시험 시작 전 3개월 내에 중재 및 시술의 임상시험에 참여한 자는 제외되었다.

### 2. 시험재료 및 연구방법

#### 1) 시험재료

산조인 복합 오일의 경우 초임계 추출법을 이용하여 산조인 30%, 천초 30%, 후박 20%, 곽향 20%의 비율로 만들어진 오일이다. 이는 10ml 단위로 갈색 용기에 포장되며, 실온상태에서 차광한 상태로 보관된다.

대조군은 산조인 복합 오일의 베이스 오일로 사용한 호호바 오일을 사용하여 음성대조군으로 진행하였으며, 이는 초임계 추출법을 이용하여 호호바 오일 100%로 만들어진 오일이다. 산조인 복합 오일과 동일하게 투명한 액체로 만들어지며 10ml 단위로 갈색 용기에 포장된다. 저장방법도 동일하다.

### 2) 연구방법

본 임상시험은 전향적, 이중맹검, 무작위배정, 단일기관으로 설계된 연구자 임상시험이다. Visit 1에 대상자 기초정보를 수집하여 스크리닝 한 후 선정/제외기준에 적합한 대상자에게 1주 동안 2~4일 간격으로 총 2회(Visit 2, 3) 향기건식 흡입요법과 스파 프로그램을 기관에서 시행하였다.

향기건식 흡입요법의 경우, 산조인 복합 오일을 사용하는 시험군과 호호바 오일을 사용하는 대조군으로 나누어 1:1 비율로 무작위배정을 하여 진행하였다.

그 외 나머지 시술과정에 있어 방법과 조건 등 모두 동일하게 진행되었으며, 시험제품은 향기건식 흡입요법, 비쉬 스파 프로그램 순으로 치료를 시행하였다.

향기건식 흡입요법은 대상자에게 배정된 오일을 거즈에 3방울 점적하여 코 10cm 앞에서 3분 동안 흡입하도록 하고, 비쉬 스파 프로그램은 32~36℃, 20분으로 프로그램을 설정하여 비쉬 스파를 진행하였다. 마지막으로 Visit 4에는 치료 없이 모든 평가지수를 다시 측정하였다(Fig. 1).



Fig. 1. Study procedure

#### 3) 무작위배정

Screening을 위한 모든 절차 완료 후 선정/제외기준에 따라 적합하다고 확인된 대상자는 Visit 2에 방문 순서에 따라 순차적으로 무작위 배정 번호를 받았으며, 환자 앞에서 순서대로 무작위 배정봉투를 개봉하여

대상자를 배정하도록 하였다. 피험자는 무작위 배정 목록에 따라 임상시험용 제품을 치료 받았다. 무작위 배정번호는 사전에 통계학자에 의해 생성되고 임상시험용 제품을 각 군에 무작위 배정하였으며, 무작위 배정코드는 불투명한 봉투에 밀봉되어 임상시험 실시기관에서 보관하였고, 종료 될 때까지 시험자에게 공개되지 않았다.

### 3. 평가변수

#### 1) 일차 유효성 평가

(1) POMS(Profile of Mood States, 불안척도)

기본상태 측정도구로 POMS의 불안척도를 사용한다. 이 불안척도는 9개(긴장, 불안정, 흥분, 당황, 편안함, 불쾌, 안절부절, 초조, 걱정)의 문항으로 나눈다. 이 도구는 5점 척도로 '0=전혀 그렇지 않다', '1=조금 그렇다', '2=보통 그렇다', '3=많이 그렇다', '4=대단히 그렇다'로 표시한 값으로 점수 범위는 최저 0점

에서 최고 36점이며, 표시한 값으로 점수가 높을수록 정서적으로 불안 정도가 높음을 의미한다<sup>2)</sup>.

POMS 도구에서 불안항목은 지난주부터 현재까지를 포함하여 기분상태를 측정하도록 한다.

## 2) 이차 유효성 평가

### (1) HRV(Heart Rate Variability, 심박변이도)

본 연구에서 사용된 심박변이도 제품은 SA-3000P(Medicore, Korea)로, 심박동의 미세한 변화를 파형 분석하여 스트레스에 대한 인체의 자율신경 반응을 가시화 하고 현재의 건강상태 및 정신 생리학적 안정 상태를 확인할 수 있는 장비이다. 심박 간격의 변화를 시간과 주파수 영역으로 자동 분석하여 자율신경계의 활동 및 균형 정도를 정량적으로 나타낸다.

### (2) EEG(Electroencephalography, 뇌파검사)

본 연구에서 뇌파검사를 위해 사용된 제품은 CANS-3000(LAXTHA Inc., Korea) 으로, 이는 컴퓨터에 연결하여 사용하는 전산화된 시스템으로 뇌파로부터 검출한 인지강도, 인지속도, 집중도, 좌/우뇌 활성화, 작업부하도를 객관적으로 측정함으로써 인지능력을 종합적으로 평가할 수 있는 검사이다.

### (3) PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index, 수면의 질 지수)

19문항의 본인 평가 문제로 시행한다. 19개의 본인 평가 사항은 7가지 component 점수를 이루기 위해 조합되며, 각각 0-3점 범위를 가진다. 모든 경우에 있어, '0'점은 아무런 어려움이 없다는 것을 나타내며, '3'점은 심각한 어려움을 나타낸다. 7가지 component 점수들은 하나의 "전체적" 점수를 만들기 위해 더해지며, 0-21의 점수 범위를 가진다. 0점은 아무런 어려움이 없다는 것을 나타내며, 21점은 전 방면에 걸쳐 심각한 어려움을 가지는 것으로 나타난다.

### (4) 타액 코티졸

혈액 내에 있는 코티졸의 약 95-99%는 결합단백질(binding protein)과 결합되어 있는 형태이고, 나머지 부분만이 향후 기능을 하게 되는 비결합 자유형(unbound free form)이다. 비결합형 자유형 코티졸은 확산형태로 타액 샘으로 유입되는데, 그 정도는 다른 인체조직에서 사용된 코티졸의 양에 비례하므로, 코티졸이 인체 내에서 작용한 정도를 반영할 수 있다. 혈액 내 코티졸을 측정하는 것은 결합형과 비결합형을 모두 측정하기 때문에, 기능적인 면을 반영할 수 없지만, 타액 코티졸은 거의 대부분 비결합형인 자유형(unbound free form)이기 때문에 인체의 다양한 기능적 상태를 반영할 수 있다.

## 4. 통계분석

본 임상시험의 유효성 평가를 위한 분석 대상군은 Modified

ITT(intent-to-treat)군을 주 분석 대상군으로 하였으며, 이는 무작위 배정되고 시험 제품 또는 대조 제품을 1회 이상 적용 받은 모든 임상시험 피험자 중 최종 방문 시 1차 유효성 평가가 이루어진 임상시험피험자를 대상으로 하였다. 안전성 평가는 임상시험에 배정되어 1회라도 증재에 참여한 피험자를 대상으로 한 안전성(Safety) 분석군을 대상으로 분석하였다. 결측된 경우 last-observation-carried-forward(LOCF)방법을 적용하기로 하였으나 실제 결측된 사례는 없었다.

모든 데이터는 평균과 표준편차, 중앙값, 최대값, 최소값 등으로 요약하였으며, 통계 분석은 SPSS version 20을 이용하여 수행하였다.

시험 전 대상자 분석에서 두군 간 차이를 비교 시 연속형 변수는 Student's t-test를 이용하였고, 범주형 변수는 Chi-square test를 이용하였다.

POMS, HRV, EEG, PSQI, 코티졸에 대해 두군 간의 비교 시 해당 변수 값의 분포가 정규성 가정을 따르면 Student's t-test를 사용하고 만약 정규성 가정을 만족하지 않으면 비모수적인 방법인 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 각 군에서의 시술 전후 비교 시 정규성 가정을 따르면 Paired t-test를 사용하고 만약 정규성 가정을 만족하지 않으면 비모수적인 방법인 Wilcoxon signed rank test를 사용하였다. 모든 경우, P값이 0.05이하인 경우를 유의한 것으로 검정하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상자 분석

본 연구는 2017년 6월 22일부터 2017년 7월 12일까지 대전대학교 부속 천안한방병원에서 이루어졌다. 스크리닝을 통해 시험군 15명, 대조군 15명으로 총 30명의 대상자가 등록되었고 최종방문까지 30명 모두 시험을 완료하였다(Table 1, Fig. 2).

Table 1. Subject disposition

Population	Experimental group	Control group
Withdrawal	0(0%)	0(0%)
Safety population	15(100%)	15(100%)
Modified ITT population	15(100%)	15(100%)
Per-Protocol population	15(100%)	15(100%)

### 2. 인구통계학적 분석

본 임상시험의 baseline 분석을 위한 인구학적 특성을 살펴보면, 성별분포의 경우 시험군에서 여자 13명(86.7%), 남자 2명(13.3%)이었고, 대조군에서 여자 14명(93.3%), 남자 1명(6.7%)이었다. 평균 연령은 시험군에서 35.07±3.52세, 대조군에서

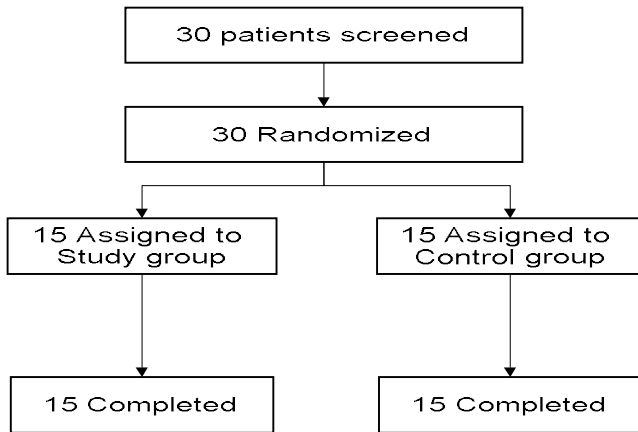


Fig. 2. Flow diagram

37.00±2.69세로 인구학적 특성에서 시험군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.(P=0.666)

복용 약물 여부는 시험군에서 있는 경우 2명(13.3%), 없는 경우 13(86.7%)명, 대조군에서 있는 경우 1명(6.7%), 없는 경우 14명(93.3%)이었으며, 두군 간의 유의성은 없었다(P=1.000). 또한 모두 제외기준에 해당하는 약물은 없었다.

폐경 유무도 시험군에서 폐경 2명, 미폐경 11명, 대조군에서 폐경 0명, 미폐경 14명으로 두군 간의 유의성은 없는 것으로 나타났다.(P=0.222) 미폐경 피험자의 경우 임신진단 검사를 시행하였으며 Urine HCG검사결과는 모두 Negative였다(Table 2).

Table 2. Baseline demographics

	Experimental group (n=15)		Control group (n=15)		Total(n=30)		p-value†
<b>Sex</b>							1.000
Male	2	13.3%	1	6.7%	3	10%	
Female	13	86.7%	14	93.3%	27	90%	
<b>Age</b>							0.666
Mean (SD)	35.07	(3.52)	37.00	(2.69)	36.03	(11.76)	
Median	35		39				
Min-Max	(19	60)	(22	52)	(19	60)	
<b>Combined medication</b>							1.000
Yes	2	13.3%	2	13.3%	4	13.3%	
NO	13	86.7%	13	86.7%	26	86.7%	
<b>Pregnancy test</b>							0.222
Menopause	2	15.4%	0	0%	2	7.4%	
Not menopause	11	84.6%	14	100%	25	92.6%	

Note: n=Number; SD=Standard Deviation; Min=Minimum; Max=Maximum

†: p-value by chi-square test or students' t-test

### 3. 평가변수 분석

#### 1) Baseline 분석

Baseline에서의 시험군과 대조군간의 비교에서 P=0.115로 POMS 데이터 값에 대한 두군 간의 차이는 보이지 않았다.

HRV의 경우, baseline에서의 시험군과 대조군간의 비교에서 P=0.042로 HRV-스트레스 저항도에 대한 두군 간의 유의한 차이가 있었다. 시험군은 94.33로, 대조군은 101.47로 시험군에서 스트레스 저항도 평균이 더 낮게 측정되었다. 또한 HRV-스트레스지수에서 P=0.367로 두군 간의 차이는 보이지 않았다.

EEG의 경우, baseline에서의 시험군과 대조군간의 비교에서 인지강도는 P=0.494, 인지속도는 P=0.257, 집중력은 P=0.616, 작업부하도는 P=0.838로 모두 두군 간의 차이는 보이지 않았다.

PSQI의 경우, baseline에서의 시험군과 대조군간의 비교에서 P=0.838로 PSQI에 대한 두군 간의 차이는 보이지 않았다.

코티졸의 경우, baseline에서의 시험군과 대조군간의 비교에서 P=0.106으로 코티졸에 대한 두군 간의 차이는 보이지 않았다.

#### 2) 일차 유효성 평가 분석

##### (1) POMS

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 POMS 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 19.73에서 11.00으로 유의하게 감소하였으며 (P=0.000) 대조군도 평균 16.67에서 12.87로 시험 후 유의하게 감소하였다(P=0.043).

시험군의 시험전후 POMS 변화량의 평균값을 대조군과 비교해보면 시험군은 -8.73±6.27, 대조군은 -3.80±6.62로 P=0.045로 통계적으로 유의성이 있음을 확인하였다(Table 3).

Table 3. Change of POMS from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	19.73	5.08	11.0	26.0	16.67	5.23	9.0	26.0	0.115
Visit 4	11.00	3.87	4.0	19.0	12.87	4.45	6.0	23.0	0.231
Changes‡	-8.73	6.27	-22.0	-1.0	-3.80	6.62	-13.0	10.0	0.045*
p-value‡		0.000***				0.043*			

\*: p-value≤0.05 and \*\*\*: p-value≤0.001

‡ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by students' t-test. ‡: p-value by paired t-test

#### 2) 이차 유효성 평가 분석

##### (1) HRV

##### ① HRV-스트레스저항도

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 HRV-스트레스저항도 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 94.33에서 97.13으로 유의한 변화

가 없었으며(P=0.245), 대조군도 평균 101.47에서 98.87로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.683).

시험군과 대조군 간 HRV-스트레스저항도 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 2.80±18.30, 대조군 -2.60±24.17, P=0.367로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

**Table 4. Change of Stress resistance(HRV) from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)**

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	94.33	10.44	72.0	110.0	101.47	7.64	91.0	119.0	0.042*
Visit 4	97.13	20.07	50.0	150.0	98.87	21.38	50.0	150.0	0.325
Changes‡	2.80	18.30	-48.0	40.0	-2.60	24.17	-64.0	45.0	0.367
p-value‡	0.245				0.683				

\*: p-value ≤ 0.05

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test or mann-whitney U test.

‡: p-value by paired t-test or wilcoxon signed rank test

## ② HRV-스트레스지수

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 HRV-스트레스지수 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 97.27에서 95.80으로 유의한 변화가 없었으며(P=0.609), 대조군도 평균 92.07에서 92.13로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.986).

시험군과 대조군 간 HRV-스트레스지수 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 -1.47±10.85, 대조군 0.07±14.74, P=0.748로 유의하지 않았다(Table 5).

**Table 5. Change of Stress Index(HRV) from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)**

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	97.27	7.14	90.0	111.0	92.07	7.83	71.0	100.0	0.367
Visit 4	95.80	11.37	66.0	120.0	92.13	13.41	67.0	122.0	0.595
Changes‡	-1.47	10.85	-24.0	27.0	0.07	14.74	-24.0	34.0	0.748
p-value‡	0.609				0.986				

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test or mann-whitney U test

‡: p-value by paired t-test

## (2) EEG

### ① 인지강도

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 인지강도 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 51.63에서 51.27로 유의한 변화가 없었으며(P=0.859), 대조군도 평균 50.20에서 48.31로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.755).

시험군과 대조군 간 인지강도 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 -0.37±7.87, 대조군 -1.89±9.38, P=0.935로 유의한 변화가 나타나지 않았다(Table 6).

**Table 6. Change of Recognition intensity(EEG) from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)**

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	51.63	4.56	40.7	57.6	50.20	6.58	43.9	70.4	0.494
Visit 4	51.27	7.40	40.4	65.5	48.31	4.44	37.9	54.1	0.195
Changes‡	-0.37	7.87	-15.9	10.2	-1.89	9.38	-26.0	7.5	0.935
p-value‡	0.859				0.755				

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test, mann-whitney U test.

‡: p-value by paired t-test or wilcoxon signed rank test

### ② 인지속도

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 인지속도 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 50.32에서 47.69로 유의한 변화가 없었으며(P=0.477), 대조군도 평균 46.89에서 48.81로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.630).

시험군과 대조군 간 인지속도 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 -2.63±13.97, 대조군 1.97±15.51, P=0.400으로 유의하지 않았다(Table 7).

**Table 7. Change of Recognition speed(EEG) from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)**

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	50.32	8.88	37.9	66.9	46.83	7.58	37.9	69.2	0.257
Visit 4	47.69	10.66	32.9	72.1	48.81	12.69	32.1	77.3	0.795
Changes‡	-2.63	13.97	-22.5	29.3	1.97	15.51	-23.7	32.4	0.400
p-value‡	0.477				0.630				

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test

‡: p-value by paired t-test

③ 집중력

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 집중력 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 44.05에서 46.57로 유의한 변화가 없었으며 (P=0.125), 대조군도 평균 45.42에서 44.63으로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.630).

시험군과 대조군 간 집중력 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 2.52±12.11, 대조군 -0.79±6.03, P=0.148로 유의하지 않았다(Table 8).

Table 8. Change of concentration(EEG) from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	44.05	8.08	33.6	66.9	45.42	6.60	36.6	57.8	0.616
Visit 4	46.57	9.84	34.6	73.2	44.63	8.98	35.8	65.2	0.539
Changes‡	2.52	12.11	-32.3	21.1	-0.79	6.03	-10.8	9.3	0.148
p-value‡	0.125				0.621				

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test or mann-whitney U test

‡: p-value by paired t-test or wilcoxon signed rank test

④ 작업부하도

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 작업부하도 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 51.35에서 53.34로 유의한 변화가 없었으며 (P=0.407), 대조군도 평균 51.22에서 50.34로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.656).

시험군과 대조군 간 작업부하도 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 1.99±13.9, 대조군 -0.88±7.49, P=0.351로 유의하지 않는 것으로 나타났다(Table 9).

Table 9. Change of Workload(EEG) from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	51.35	13.35	21.8	63.4	51.22	10.19	30.4	63.4	0.838
Visit 4	53.34	10.11	31.3	63.7	50.34	10.26	32.9	66.3	0.427
Changes‡	1.99	9.00	-13.9	16.9	-0.88	7.49	-12.9	10.9	0.351
p-value‡	0.407				0.656				

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test or mann-whitney U test

‡: p-value by paired t-test

(3) PSQI

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 PSQI 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 7.93에서 6.27로 통계적으로 유의하였고 (P=0.024), 대조군도 평균 8.87에서 6.93으로 유의한 변화가 나타났다(P=0.001).

시험군과 대조군 간 PSQI 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 -1.67±2.53, 대조군 -1.93±1.87, P=0.595로 통계적으로는 유의하지는 않았다(Table 10).

Table 10. Change of PSQI from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	7.93	2.02	5.0	10.0	8.87	3.29	2.0	15.0	0.838
Visit 4	6.27	2.49	2.0	10.0	6.93	2.40	2.0	11.0	0.462
Changes‡	-1.67	2.53	-7.0	2.0	-1.93	1.87	-6.0	0.0	0.595
p-value‡	0.024*				0.001***				

\*: p-value≤0.05 and \*\*\*: p-value≤0.001

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by student's t-test or mann-whitney U test

‡: p-value by paired t-test or wilcoxon signed rank test

(4) 코티졸

Baseline(Visit 2) 대비 최종방문시점(Visit 4)의 코티졸 변화량에 대해 관찰한 결과, 각 군내에서 시험 전후 변화를 살펴보면 시험군은 평균 0.23에서 0.25로 통계적으로 유의한 변화가 없었고 (P=0.616), 대조군도 평균 0.14에서 0.17로 유의한 변화가 나타나지 않았다(P=0.410).

시험군과 대조군 간 코티졸 변화량의 평균값을 비교해보면 시험군 0.02±0.17, 대조군 0.03±0.11, P=0.902로 통계적으로는 유의하지는 않았다(Table 11).

Table 11. Change of Cortisol from Baseline(Visit 2) to End point(Visit 4)

Visit	Experimental group (n=15)				Control group (n=15)				p-value†
	Mean	±SD	Min	Max	Mean	±SD	Min	Max	
Visit 2	0.23	0.18	0.04	0.69	0.14	0.09	0.04	0.36	0.106
Visit 4	0.25	0.20	0.04	0.67	0.17	0.14	0.03	0.46	0.217
Changes‡	0.02	0.17	-0.27	0.22	0.03	0.11	-0.15	0.27	0.902
p-value‡	0.616				0.410				

¶ Changes = (Visit 4 - Visit 2)

†: p-value by mann-whitney U test.

‡: p-value by paired t-test or wilcoxon signed rank test

#### 4. 안전성 평가

안전성 분석군의 피험자는 시험군 15명, 대조군 15명이었고, 본 임상시험에서 시험군 및 대조군 모두 이상약물반응, 중대한 이상반응은 물론 단순 이상반응도 1건도 발생하지 않았다.

## 고 찰

현재 우리나라 20세 이상의 직장인들은 5명 중 1명이 업무로 인한 스트레스를 호소하고 있다<sup>12)</sup>. 이로 인해 현대에 스트레스로 인한 질환도 점점 증가하고 있다.

현대인들의 일상생활에서 개인의 스트레스 적응보다 스트레스 강도가 커지게 되면 신체적 증상뿐만 아니라 심리적인 고통 또한 받게 된다. 신체적 증상으로는 순환기 질환, 근골격계 질환, 면역력 저하 등이 발생할 수 있고 심리적 증상은 우울, 불안 및 걱정, 불면, 피로 등이 발생할 수 있다<sup>13)</sup>. 또한 스트레스에 지속적으로 노출될 경우, 중추신경계나 자율신경계가 과도하게 자극됨으로써 질병에 더 쉽게 이환되는 환경을 만든다.

스트레스와 관련된 질환의 치료는 주로 약물요법이 많이 사용되었으나, 장기 복용 시 나타나는 내성, 의존성, 금단증상 및 불안, 불면증 등의 부작용이 심각하여<sup>14)</sup>, 현재에는 약물을 대체할 보완대체요법이 대두되고 있는 실정이다.

특히 스트레스 완화를 위한 보완대체요법 중 오일을 통한 향기요법이 많이 사용되고 있다. 식물성 아로마 오일은 호흡기나 피부를 통하여 신경계에 전달되어 면역 기능을 높여주고 긴장된 근육을 이완시켜 통증을 완화시주며 항균, 항염, 항바이러스, 불면증, 우울증, 두통, 스트레스완화, 피부질환 예방, 수면 장애 극복에 도움을 준다. 즉 아로마 오일은 심리적, 생리적인 기능에 영향을 미치게 된다<sup>15)</sup>.

다른 대체요법으로, 최근 스파요법 또한 주목받는 요법 중 하나이며 스파의 효과는 혈액순환 촉진, 면역 강화, 물질 대사 촉진, 스트레스 해소, 피부 재생 및 노화 방지, 비만관리 등을 들 수 있다<sup>16)</sup>.

현재까지 한의학에서도 스트레스 및 신경질환 치료에 효능이 있는 다양한 한약재에 관한 연구들이 보고되어 왔다.

스트레스 질환에 다용되는 약재 중 하나인 산조인은 갈매나무과에 속한 낙엽관목인 뽕나무의 성숙한 씨로 만든 약재로, 心脾肝膽으로 귀경하며, 肝膽을 補해주고, 심신을 안정시켜주는 효능이 있어 불면, 경계, 다몽, 도한 등의 병증을 치료하는 데 사용되어 왔다<sup>17)</sup>.

앞서 산조인에 관해 선행되어진 연구들을 통해<sup>6-11)</sup>, 향스트레스 효과, 수면의 질 개선 등의 효능이 있음이 밝혀졌으나, 산조인으로 만들어진 오일이 일반적으로 사용되는 오일보다 더 우수한 효과가 있는지를 비교한 임상시험은 찾아볼 수 없었다.

이에 본 연구는 대조군인 호호바 오일을 두어, 산조인 복합오일을 이용한 향기건식 흡입요법과 스파 프로그램이 스트레스와 관련된 항 스트레스 효과, 수면 질 개선 효과, 인지 및 집중력 개선 효과 등에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

2017년 6월 22일 첫 번째 피험자를 모집하여 시험군, 대조군 각각 15명씩 총 30명의 피험자를 무작위배정하여 등록하였고, 총 30명 모두 임상시험을 완료하였다. 임상시험 완료일은 마지막 피험자의 최종 방문일 기준으로 2017년 7월 12일에 완료되었다. 임상시험의 대상질환은 스트레스로 인한 불안척도 POMS 설문지상 9점 이상인 자를 대상으로 실시하였다.

본 임상시험의 인구통계학적 자료를 살펴보면, 시험군에서 여자 13명(86.7%), 남자 2명(13.3%)이었고, 대조군에서 여자 14명(93.3%), 남자 1명(6.7%)이었다. 평균 연령은 시험군에서 35.07±3.52세, 대조군에서 37.00±2.69세로 두군 간 통계학적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 또한 유효성 평가변수에서 HRV-스트레스저항도를 제외한 POMS, HRV-스트레스지수, EEG, PSQI, 코티졸 등 모두 baseline에서 두군 간의 유의한 차이는 없었다.

본 임상시험의 유효성 평가항목은 POMS, HRV, EEG, PSQI, 코티졸인데 각 항목별로 군내에서 시험군후 통계적인 차이 및 시험군 대조군 두군 간의 통계적인 차이를 비교하여 제시하였다.

일차 유효성 평가지표인 POMS의 경우 설문지를 통한 피험자의 주관적인 생각을 점수로 수치화 한 것으로 대상자의 스트레스 영향에 따른 기분상태를 확인하기 위해 진행하였다. POMS 군간 비교에서는 시험군은 -8.73±6.27, 대조군은 -3.80±6.62, P=0.045로 유의한 차이가 나타났다. 이는 시험군이 대조군에 비해서 스트레스로 인한 기분상태에서 정서적으로 안정시키는데 유의한 효능이 있음을 확인할 수 있었다.

이차 유효성 평가지표 중 HRV는 심박동의 변화를 통해 스트레스에 대한 인체의 자율신경기능을 확인하기 위해 진행하였고, 확인한 항목은 스트레스를 얼마나 저항하는지와 스트레스 지수를 수치화하여 확인하였다.

HRV-스트레스저항도 군내 비교는 시험군의 경우 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 증가하였고 대조군의 경우 다소 감소하였으며, 통계적으로 유의하지 않았다. 군간 비교에서도 P=0.367로 통계적 유의성은 없었다.

HRV-스트레스지수 군내 비교는 시험군의 경우 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 감소하였고 대조군의 경우 다소 증가하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 군간 비교에서도 P=0.748로 유의하지 않았다.

전반적으로 HRV의 경우, 두 군 간의 유의성은 없었으나 시험군의 경우 대조군에 비해 큰 변화량으로 스트레스 저항도는 감소하였고, 스트레스 지수도 낮아지는 경향을 보였다. 이는 스트레스 완화에 효과가 있다는 가능성을 확인할 수 있었다.

EEG는 뇌파로부터 인지능력을 종합적으로 평가할 수 있는 검사법으로, 스트레스로 인해 저하되는 집중력, 인지 능력, 작업부하도 등을 확인하기 위해 진행하였다.

EEG에서 인지강도 군내 비교는 시험군과 대조군 모두 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 군간 비교에서도  $P=0.935$ 로 유의함은 나타나지 않았다.

EEG에서 인지속도 군내 비교는 시험군의 경우 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 감소하였으나 대조군의 경우 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 증가하였고, 통계적으로 유의하지 않았다. 군간 비교에서도  $P=0.400$ 로 유의하지 않았다.

EEG에서 집중력 군내 비교는 시험군의 경우 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 증가하였으나 대조군의 경우 다소 감소하였고, 통계적으로 유의하지 않았다. 군간 비교에서도  $P=0.148$ 로 유의하지 않았다.

작업부하도 군내 비교는 시험군의 경우 임상시험 전에 비해 임상시험 후 수치가 다소 증가하였으나 대조군의 경우 다소 감소하였고, 통계적으로 유의하지 않았다. 군간 비교에서도  $P=0.351$ 로 유의하지 않는 것으로 나타났다.

전반적으로 EEG의 검사에서는 모두 유의성이 없었으며, 시험군 및 대조군 모두 변화량 자체도 미미하였다. 이는 본 연구에 사용된 뇌파 기계가 고도의 인지 관련을 평가하는 기계로 대부분 학습 능력에 많이 사용되어 본 연구의 목적인 스트레스 항목을 체크하기에는 직접적 연관이 적을 수 있으며, 또한 뇌파 측정 상 여러 가지 내외적인 요인에 의해 뇌파소견에 대해 영향을 받기 쉽다는 점 등<sup>18)</sup>이 고려되지 않았다는 문제점이 있을 것으로 생각된다.

PSQI는 점수가 낮을수록 수면 질이 양호한 상태이고, 이는 수면과 스트레스의 상관관계를 이용한 평가도구로 사용하였다. 군내 비교는 시험군과 대조군 모두 임상시험 전에 비해 임상시험 후 점수가 통계적으로 유의하게 감소하였으나, 군간 비교에서도  $P=0.595$ 로 통계적으로는 유의하지는 않았다. 이는 향기요법 및 스파요법이 수면 질 개선에 있어 효과가 있는 것으로 보이나 병행요법이다 보니 어떠한 요법이 더 영향을 미쳤는지 확인이 어려운 부분이 있으며, 두군 간의 차이가 없는 것으로 보아 병행요법의 문제점 또는 대상자의 수가 적은 점 등과 관련이 있었을 것으로 생각된다.

코티졸은 스트레스에 대항할 때 분비되는 호르몬으로, 지속적이고 강한 스트레스에 노출될수록 코티졸의 농도가 증가한다. 군내 비교는 시험군과 대조군 모두 임상시험 전에 비해 임상시험 후 점수가 다소 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 군간 비교에서도  $P=0.902$ 로 통계적으로는 유의하지는 않았다. 코티졸은 즉시 분석할 수 있고 적절한 간격으로 검사할 수 있는 장점이 있으나 같은 스트레스 상황 하에서도 증가하거나 감소하며 대처양상에 따라서는 달라지는 등 개인차가 큰 점을 고려해야 하고 일중변동에 영향을 받으므로 비교를 위해서는 같은 시간대에 측정해야 비교적 정확한 수치를 얻을 수 있는데<sup>19)</sup>, 아무

래도 환자 내원시간이 매번 일치하지 못했다는 문제점이 있었다.

일차 유효성 평가를 바탕으로 시험군의 경우 대조군에 비해 유의한 효과가 있는 것으로 나타났고, 그 외의 평가지표에서 유의성은 없었으나 시험군에서 전반적으로 스트레스를 감소시켜줄 수 있는 가능성을 보였다. 또한 안전성 분석 결과 시험군 대조군 모두 중대한 이상반응이나 이상약물반응이 나타나지 않았으며 단순 이상반응도 단 1건도 발견되지 않아서 분석의 필요성도 제기되지 않을 정도의 안전성을 보였다.

그러나 시험기간이 1주간 2회 방문으로 짧았고 적용 횟수가 적었으며, 피험자수가 적기 때문에 그로 인한 낮은 검정력, 향기흡입요법과 스파요법의 병행치료였다는 한계점들이 있었다. 또한 폭넓게 스트레스 완화와 관련된 여러 가지 평가 지표를 진행하다 보니 모든 평가 지표에서 유의성을 얻지 못했다. 따라서 추후 연구 진행시에는 본 연구 결과를 바탕으로, 스트레스 관련 항목 내에서도 어떠한 부분을 더 자세하게 분석할 것인지 확인하여 세부적인 항목에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다. 추후 이러한 한계점들을 보완한 후속 연구를 통해 산조인 복합오일 자체의 항스트레스 유효성 및 기전에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

본 연구는 그동안 한방에서 산조인 약제가 안정 및 진정 작용으로 인해 스트레스로 인한 심리적 질환에 다용되어왔던 근거들을 바탕으로 하여 임상시험을 실시하였으며, 결과적으로 일차 유효성 평가 변수인 불안척도 POMS의 유효성 확인 및 안전성 확인이 가능했다.

1. POMS에서 시험군  $-8.73 \pm 6.27$ , 대조군은  $-3.80 \pm 6.62$ ,  $P=0.045$ 로 통계적으로 유의성이 있었다.
2. HRV-스트레스 저항도에서 시험군  $2.80 \pm 18.30$ , 대조군  $-2.60 \pm 24.17$ ,  $P=0.367$ 로 통계적으로 유의성은 없었다. HRV-스트레스지수에서 시험군  $-1.47 \pm 10.85$ , 대조군  $0.07 \pm 14.74$ ,  $P=0.748$ 로 통계적으로 유의성은 없었다.
3. EEG에서 인지강도에서 시험군  $-0.37 \pm 7.87$ , 대조군  $-1.89 \pm 9.38$ ,  $P=0.935$ 로 통계적으로 유의성은 없었다. 인지속도에서 시험군  $-2.63 \pm 13.97$ , 대조군  $1.97 \pm 15.51$ ,  $P=0.400$ 로 통계적으로 유의성은 없었다. 집중력에서 시험군  $2.52 \pm 12.11$ , 대조군  $-0.79 \pm 6.03$ ,  $P=0.148$ 로 통계적으로 유의성은 없었다. 작업부하도에서 시험군  $1.99 \pm 13.9$ , 대조군  $-0.88 \pm 7.49$ ,  $P=0.351$ 로 통계적으로 유의성은 없었다.



4. PSQI에서 시험군  $-1.67 \pm 2.53$ , 대조군  $-1.93 \pm 1.87$ ,  $P=0.595$ 로 통계적으로 유의성은 없었다.
5. 코티졸에서 시험군  $0.02 \pm 0.17$ , 대조군  $0.03 \pm 0.11$ ,  $P=0.902$ 로 통계적으로 유의성은 없었다.
6. 안전성 분석 결과 이상반응은 단 1건도 발견되지 않았다.

## 감사의 말씀

본 논문은 산업통상자원부의 제품개발 및 헬스테인먼트 연동 프로그램 개발사업(과제번호: R0004833)과 웰니스 스파 임상지원센터 구축사업(과제번호: N030300001) 지원비에 의해 수행되었습니다.

## References

1. Kim ST. Health After Middle Age. Seoul, SMC, 1997.
2. KOSHA. Job Stress Management. Seoul, KOSHA, 2011.
3. KIM MS. Lymph&Aroma management. Seoul, Hoonmins. 2006
4. Kim GD, Suh SR. Meta-Analysis about Effect of Aromatherapy on Stress. The Korean journal of hospice and palliative care. 2008;11(4): 188-95.
5. Han YS. Skincare equipment study. Seoul, Chungdam publish company, 2001.
6. Lim DS. The Antistress Effects of Semen Ziziphi Spinosae Extract. J of Oriental Neuropsychiatry. 2003;14(1):107-16.
7. Lee JH, Baek JY, Jeong HS, Park SD. A clinical study of Sanjoincho-induced injection on insomnia patients. J of Oriental Neuropsychiatry. 2000;11(2):79-86.
8. Hwang YM. A Study on Effect of Sanjoin on the Brain Serotonin Contents of Stressed Mice. Grad of Kyungwon Universtiy, 2000.
9. Cho KH. Effect of Suan Zao Ren and Keuibi Tang on Brain Catecholamine Contents of Restraint-stressed Mice. Grad of Daegu Hanny University, 1994.
10. Um JT, Bae SY, Park KS, Kim KS. A Study on Effects of Cyperus rotundus L. Essential Oil Inhalation on Stress Relaxation with HRV, EEG. Korea institute of oriental medicine of Daejeon university. 2014;22(2):81-92.
11. Haeme Cho, Byoungsun Yu, Kandhasamy Sowndhararajan, Ji-Wook Jung, Jin-Woo Jhoo, Songmun Kim. Effect of Essential Oil from San-Jo-In (Zizyphus jujuba Mill. seeds) on Human Electroencephalographic Activity. Journal of Life Science, 2013;23(9):1170-6.
12. Kang PR, Jung KM, Min SS, Seol GH. Effect of Basil Essential Oil-Inhalation on Pain, Anxiety and Vital Sign in Patients with Chronic Low.
13. Zhou M., Wege N., Gu H., Shang L., Li J., Siegrist J.. Work and family stress is associated with menstrual disorders but not with fibrocystic changes: Cross-sectional findings in Chinese working women. Journal of occupational Health, 2010 ; 52 : 361-6.
14. Yang CK. Pharmacological Treatment of Insomnia. J Korean Soc Biol Ther Psychiatry. 1998;4(1):103-17.
15. Ha BJ. Aroma Therapy. Seoul, SoomoonSa, 2000.
16. Lee HY. Study on actual use of Spa and Their Satisfaction. Grad of Sungshin university, 2012.
17. Shin MG. Clinical botany. Seoul, Yeougrimsa, 643-4, 2000.
18. Lee NY, Kim YH, Han JK. The Study of Cognitive Function and EEG Spectrum Difference between Allergic Rhinitis and Normal Children. The journal of Korean oriental pediatrics. 2007;21(2):1-12.
19. Kim KS. A Overview of Stress: Physiological and Behavioral Aspects. Study of stress. 2005;13(3):117-25.