

여성의 주요우울증에 대한 노에스액(육울탕)의 안전성, 유효성 평가 : 무작위배정, 양측눈가림, 위약대조, 평행설계 임상시험 프로토콜

서영경[#], 이은희^{*,#}, 김 환^{*}, 이지윤^{*}, 박채린, 최선영[†], 장은수[‡], 권오진[†], 김형준[†], 정인철^{*}

대전대학교 둔산한방병원 임상시험센터, 대전대학교 한의과대학 신경정신과학교실^{*}, 한국한의학연구원 임상의학부[†], 대전대학교 한의과대학 진단학교실[‡]

A Research to Evaluate the Safety and Efficacy of Yukwool-tang (Liuyu-tang) for Major Depression in Women: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Clinical Trial

Young Kyung Seo[#], Eun Hee Lee^{*,#}, Hwan Kim^{*}, Ji-yoon Lee^{*}, Chae Rin Park, Sunyoung Choi[†], Eunsu Jang[‡], Ojin Kwon[†], Hyungjun Kim[†], In Chul Jung^{*}

Clinical Trial Center, Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University, ^{*}Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daejeon University, [†]Division of Clinical Medicine, Korea Institute of Oriental Medicine, [‡]Department of Diagnosis, College of Korean Medicine, Daejeon University

Received: March 5, 2018
Revised: March 15, 2018
Accepted: March 17, 2018

Correspondence to

In Chul Jung
Department of Oriental
Neuropsychiatry, College of Korean
Medicine, Daejeon University, 62
Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon, Korea.
Tel: +82-42-470-9129
Fax: +82-42-470-9005
E-mail: npjeong@dju.kr

Hyungjun Kim
Division of Clinical Medicine, Korea
Institute of Oriental Medicine, 1672
Yuseong-daero, Yuseong-gu,
Daejeon, Korea.
Tel: +82-42-861-1994
Fax: +82-42-861-5800
E-mail: heyjoon73@kiom.re.kr

Objectives: The aim of this trial is to evaluate the efficacy and safety of Yukwool-tang (Liuyu-tang) for the treatment of major depression in women by comparing the Yukwool-tang (Liuyu-tang)-treated group with the placebo-treated group and assessing the association of various biological factors related to depression through various outcome measures.

Methods: This study is a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design clinical trial. The subjects to be selected are women between the ages of 19 and 65, and the registered subjects are to be randomly assigned to treatment with Yukwool-tang or the placebo control. The Yukwool-tang group will take 1 bottle of Yukwool-tang (30 mg) for 8 weeks, 3 times a day, before meals. The control group will take the placebo in the same way. The primary outcome to be examined will be the change between the total score after 8 weeks and the total score before the start of the study of the K-HDRS score. Secondary outcomes are assessed by the change in total score after 12 weeks of K-HDRS, K-HDRS remission rate, K-HDRS improvement rate, BDI-K, PITD, KSCL-95, ISI, STAI-K, EQ-5D, VAS, Emotional Stimulation Test, BDNF test, inflammatory cytokine and tumor necrosis factor test, intestinal microbiome test, dietary report and Beck's hopelessness scale.

Results: This protocol has been approved by the IRB of Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University and is registered in the CRIS, and it is made public in advance to ensure transparency of the research process and conduct ethical clinical trials.

Conclusions: Based on this protocol, when the trial is completed, its data can be used to access the validity and safety of Yukwool-tang for major depression in women, and it is also expected to be helpful

*The first two authors contributed equally to this study.

Acknowledgement

This study was supported by grants from the Korea Institute of Oriental Medicine (C17210).

This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI15C0006, HI17C2393).

in the study of the correlation between future treatment of Korean medicine for depression and related biological factors, and quality of life.

Key Words: Major depression of women, Yukwool-tang (Liuyu-tang), Study protocol, RCT.

I. 서론

울증(鬱證)은 정지불서(情志不舒)로 인하여 기기(氣機)가 울체(鬱滯)되어 생기는 병으로, 심정억울(心情抑鬱), 정서불녕(情緒不寧), 흉부만悶(胸部滿悶), 협늑창통(脇肋脹痛), 부종창만(浮腫脹滿), 흑이노욕곡(或易怒慾哭), 흑인중여유이물경조(或咽中如有異物梗阻) 등이 주요증상이다¹⁾.

《동의보감(東醫寶鑑)》²⁾에서 울(鬱)이라는 것은 엉키거나 물린 것이 헤쳐지지 않는 것이라 하였으며, 울증은 올라가야 할 것이 올라가지 못하고 내려가야 할 것이 내려가지 못하며 변화되어야 할 것이 변화되지 못하여 생긴다고 하였다. 울증은 기울(氣鬱)을 기본으로 하고 있기 때문에 사려과도(思慮過度)나 실의(失意), 비탄(悲嘆) 등 정신적인 스트레스에 의해 발생하는 증이라 할 수 있으며, 최근에는 우울증과 동일한 개념으로 해석하고 있다^{3,4)}.

우울이라는 단어는 일시적인 기분의 저하에서부터 일상의 큰 지장을 초래하거나 자살에 이르게 할 수도 있는 심각한 질환에까지 광범위하게 사용되며, 우울한 상태란 일시적으로 기분만 저하된 상태를 뜻하는 것이 아니라 사고의 형태나 흐름, 사고의 내용, 동기, 의욕, 관심, 행동, 수면, 신체 활동 등 전반적인 정신기능이 저하된 상태를 말한다⁵⁾.

주요우울장애는 조증이나 경조증의 삽화 없이 주요우울 삽화만이 일회성 혹은 반복적으로 나타나는 경우이며 한국 성인의 평생유병률은 3.3~5.6%로 파악되고 있어 비교적 흔한 정신장애라 할 수 있다⁵⁾. 특히 여자에서 2배 정도 많이 발생하는 것으로 알려져 있는데 그 원인은 사회심리학적 요인, 유전적 요인, 여성호르몬과 이의 변동의 복합적인 작용에 기인하는 것으로 유추된다⁶⁾.

육울탕(六鬱湯)은 《동의보감(東醫寶鑑)》²⁾ 잡병편(雜病篇)에 기재된 처방으로, 명대(明代) 공신(龔信)의 《고금의

감(古今醫鑑)》⁷⁾ 처방에 생강 3편을 추가한 것이다. 기혈습화담식(氣血濕火痰食) 6종의 울증(鬱證)을 다스려 개제울화(開諸鬱火) 즉, 모든 울화(鬱火)를 해소한다 하였다. 현재 임상에서도 월경부조(月經不調), 통경(痛經), 정신억울증(精神抑鬱症), 흉민협통(胸悶脇痛), 흉격비만(胸膈痞滿), 두훈목현(頭暈目眩), 심번구갈(心煩口渴) 및 울화(鬱火) 등에 널리 활용되고 있다⁸⁻¹⁰⁾.

육울탕에 대한 기존 연구로는 스트레스와 위궤양 및 혈중 catecholamine과의 관계¹¹⁾, 갑상선 기능항진증에 대한 보고¹²⁾, 인체자궁경부암세포의 증식억제에 관한 연구¹³⁾, 산화적 스트레스에 대한 뇌세포 보호효과¹⁴⁾ 등의 실험적 연구가 있으나, 사람을 대상으로 한 육울탕에 대한 임상시험은 아직 행해지지 않았다. 육울탕은 현재 비급여 일반의약품으로 품목허가가 되어 있고 울증이 효능효과로 제시되어 있다¹⁵⁾. 이에 본 연구진은 주요우울증 여성환자를 대상으로 무작위 배정을 통해 노에스액(육울탕) 투여군과 위약 대조군을 비교함으로써 노에스액(육울탕)의 주요우울증 개선에 대한 유효성과 안전성을 평가함과 동시에 다양한 평가변수들을 통해 우울증과 관련된 여러 생물학적 인자들과의 연관성을 확인하고자 본 임상시험을 계획하였다.

II. 대상 및 방법

이 연구는 단일기관, 무작위배정, 양측눈가림, 위약대조, 평행설계 임상시험이다. 선정대상은 만 19세 이상 65세 이하의 여성이며 등록된 시험대상자는 노에스액(육울탕) 투여군 또는 위약 대조군에 무작위 배정된다. 노에스액(육울탕) 투여군은 노에스액(육울탕) 1병(30 mg)을 8주간 1일 3회, 1회 1병 식전에 섭취한다. 대조군은 형태 및 포장조건이 노에스액(육울탕)과 동일한 액체 1병(30 mg)을 8주간 1일 3

회, 1회 1병 식전에 섭취한다(Fig. 1).

1. 시험대상자 선정

1) 선정기준

만 19세 이상 65세 이하의 여성으로서 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판(4th revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 이하 DSM-IV)¹⁶⁾의 주요우울증 진단기준에 부합하다고 평가되며 한글판 해밀턴 우울증 평가척도(Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale, 이하 K-HDRS) 점수가 14점 이상인 자로, 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 연구 참여 동의서(informed consent)에 서명한 경우 선정한다.

2) 제외기준

자살의 위험이 있는 자, 정신증적 양상이 있거나 있었던 자(망상, 환각 등의 정신증적 양상이 있거나 과거력이 있는 자, 조증삽화, 경조증 삽화, 흔재성 삽화의 과거력이 있는 자), 우울증 발현 정도에 영향을 줄 수 있는 물질이나 약물(항불안제, 항우울제, 항정신병약물, 부신피질호르몬제, 여성호르몬제, L-dopa, Digitalis, bromide, cyclosporin, disulfiram, isoniazid, yohimbine 등)을 투여하고 있는 자,

우울증상 발현 정도에 영향을 줄 수 있는 의학적 상태에 있는 자(심근경색, 뇌종양, 다발성경화증, 갑상선 기능저하·항진증, 부갑상선 기능항진증, Addison병, Cushing병, 류마티스 관절염, 압, 뇌혈관질환, 간질 등), 알코올 또는 다른 물질 남용·의존이 있거나 과거력이 있는 자, 최근 2주 동안 급, 만성 감염 질환이 있었던 자, 적절한 치료에도 잘 조절되지 않은 만성 질환을 가진 자(만성 활동성 간염, 고혈압, 당뇨병 등), 간암 또는 간경변증, 만성 신부전, 울혈성 심부전 등으로 치료 중인 자, 신장애환자(cockcroft-Gault 식으로 계산한 크레아티닌 청소율이 50 ml/min 미만인 자), 약물흡수에 영향을 줄 수 있는 질환이 있거나 그와 관련된 수술 이후 소화 장애가 있는 자, 연구시작 전 1개월 내에 중재가 있는 다른 임상시험에 참여했던 자, 연구관련 약물에 대한 과민반응·알러지 기왕력이 있는 자, 정신지체·지적문제로 동의서를 이해하지 못하거나 연구를 지속하기 어려운 자, 임신부 또는 수유부, 임상시험 기간 동안 인정받는 피임법(이중피임법, 경구 또는 비경구 호르몬 피임제, 자궁내 피임기구, 및 살정제)에 동의하지 않는 자, 그리고 기타 사유로 인하여 시험대상자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자는 제외한다.

3) 시험대상자 수

본 임상시험의 목적은 노에스액(육울탕)의 치료 효과를 검증하고자 하는 것으로, 1차 유효성 평가변수는 노에스액(육울탕) 복용군 및 위약 대조군에서 시험 시작 8주 후 K-HDRS의 변화가 군들 간에 차이가 있는지를 검정하는 것이다. 귀무가설(H_0)은 시험군과 대조군의 치료 전·후 평균 K-HDRS 점수의 변화량($\mu_c - \mu_t$)은 차이가 없다, 대립가설(H_1)은 시험군과 대조군의 치료 전·후 평균 K-HDRS 점수 변화량은 차이가 있다고 설정한다.

$$H_0: \mu_c - \mu_t = 0 \quad vs \quad H_1: \mu_c - \mu_t \neq 0$$

각 군에서 예상되는 K-HDRS 변화량 평균의 차이($\mu_c - \mu_t$)와 표준편차(σ)는 본 연구와 유사한 선행연구 Klaus Linde et al.의 연구¹⁷⁾를 참조하여 설정하였다. 이를 바탕으로 효과 크기는 ($d = (\mu_c - \mu_t) / \sigma$) 0.77, 유의수준 (α) 5%, 검정력($1 - \beta$) 80%를 고려한 후 군간 배정 비율을 1:1로 할당하여 대상자 수 산출 공식에 적용하면 군 당 대상

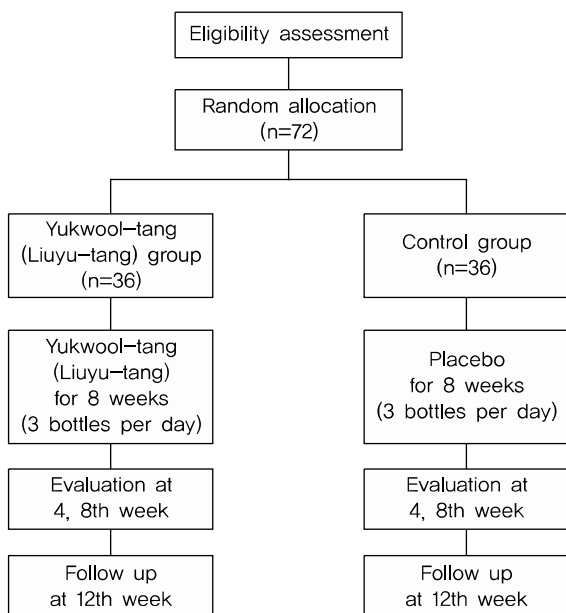


Fig. 1. A flow chart of the clinical trial process.

자수는 다음과 같다.

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_c - \mu_t)^2} = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2} \\ = \frac{2 \times (1.96 + 0.842)^2}{(0.77)^2} = 26.4 \approx 27$$

따라서 각 군은 27명의 대상자가 필요하며 예상되는 탈락율 25%를 고려하면 각 군당 적어도 36명의 대상자가 필요하다. 즉, 총 72명의 대상자를 필요로 한다.

$$n' = \frac{n}{(1-\omega)} = \frac{27}{(1-0.25)} = 36$$

4) 시험대상자 모집

시험대상자는 둔산한방병원 원내 전단지, 배너 및 대전광역시 지하철 광고 등을 통해 모집한다.

2. 시험기간

시험기간은 둔산한방병원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB) 승인일로부터 24개월로 한다.

3. 연구설계

본 연구는 단일기관, 무작위배정, 양측눈가림, 위약대조, 평행설계 임상시험으로, 본 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 후 선정기준에 부합하는 시험대상자가 무작위 배정을 받아 8주간 시험약(노에스액(육울탕)) 또는 대조약(위약)을 섭취하여 유효성 및 안전성을 평가한다. 노에스액(육울탕) 투여군은 노에스액 1병(30 mg)을 8주간 1일 3회, 1회 1병을 식전에 섭취하며, 위약 투여군은 형태 및 포장조건이 노에스액과 동일한 액제 1병(30 mg)을 8주간 1일 3회, 1회 1병 식전에 섭취한다.

4. 무작위배정 및 눈가림법

임상시험의 수행 및 평가에 관여하지 않는 무작위배정 담당자(또는 통계 담당자)가 구체적 계획 및 재현 가능한 방법으로 무작위배정 목록을 생성하고 임상시험책임자가 관리한다. 무작위배정 담당자는 통계프로그램 SAS[®] Version 9.4 (SAS institute. Inc., Cary, NC)을 사용하여 각 개체가

뽑힐 가능성이 동일한 상태에서 무작위로 각 군당 36명씩 배정한다. 장내미생물군총(microbiome) 검사 여부를 층화 요인으로 하는 층화블록무작위배정(Stratified block randomization) 방법을 사용하여 임상시험 전 발생할 수 있는 비뚤림(bias)을 최대한 통제한다.

시험약 및 대조약 또한 임상시험의 수행 및 평가에 관여하지 않는 무작위배정 담당자(또는 통계 담당자)에 의해 독립적으로 무작위배정을 시행하여 배정이 은폐되고 제품번호만이 표기된 상태로 완전 포장된 상태로 공급된다. 시험약과 대조약의 성상은 시험대상자가 구별할 수 없도록 제조하여 공급한다.

5. 노에스액(육울탕) 투여군 처치

노에스액(육울탕) 투여군은 노에스액 1병(30 mg)을 8주간 1일 3회, 1회 1병을 식전에 섭취한다. 시험에 사용된 노에스액(육울탕)은 향부자, 창출, 신곡, 치자, 연교, 진피, 천궁, 복령, 절매모, 지각, 자소엽, 감초, 건강을 원료약품의 분량대로 계량하여 열수추출, 여과, 감압농축하여 물연조엑스를 얻어 액제의 제법에 따라 제조하였다. GMP 준수 전문 제조업체((주)한국신약)에서 생산 및 관리하며, 생산된 원료는 확립된 기준규격에 맞는지 자가시험을 통하여 확인 및 관리한다.

6. 위약 대조군 처치

대조군은 노에스액(육울탕)의 위약으로서 주성분을 제외한 갈색의 액제 1병(30 mg)을 8주간 1일 3회, 1회 1병을 식전에 섭취한다.

7. 관찰 및 임상검사

본 임상시험에 참여를 신청한 지원자를 대상으로 스크리닝에 서면동의서를 취득하고 인구학적 정보 조사, 병력 및 치료력 조사, 활력징후(혈압, 맥박, 체온) 및 신체 계측, 임상 병리검사, 심전도 검사 및 흉부촬영, 임신반응 검사(가임기 여성에만 해당)를 시행한다. 이어서 K-HDRS, Beck의 절망 척도(Beck's hopelessness scale), 뇌유래신경영양인자(Brain-Derived Neurotropic Factor, 이하 BDNF) 검사, 염증성 사이토카인 및 종양괴사인자(IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1) 검사 및 우울관련 유전체다형성 및 후성유전체 검사를 실시한다.

해당 지원자가 시험대상자의 선정기준에 적합하다고 판단되면 10일 이내에 방문 1 (visit 1)을 통하여 한국판 Beck 우울척도(Korean version of the Beck Depression Inventory, 이하 BDI-K), 우울증 변증도구(Pattern Identifications Tool for Depression, 이하 PITD), 간이정신건강 진단검사 II (Korean Symptom Checklist-95-Revision, 이하 KSCL-95), 수면척도(Insomnia Severity Index, 이하 ISI), 상태특성 불안척도(State-Trait Anxiety Inventory, 이하 STAI-K), 삶의 질 평가(EuroQol-5 dimension, 이하 EQ-5D), 시각통증등급(Visual Analogue Scale, 이하 VAS),

정서자극반응검사(Emotional Stimulus Test)를 시행하도록 하고 자발적 선택에 의해 선착순 20명(군당 10명)은 장내미생물균총 검사와 식이보고서를 시행 및 제출하도록 한다. 이후 시험대상자들은 장내미생물균총 검사 여부에 따른 층화블록무작위배정에 따라 무작위배정 후 인체시험용 제품을 처방받도록 하며 이후 방문 1로부터 2주±4일에 방문 2, 방문 1로부터 4주±4일에 방문 3, 방문 1로부터 6주±4일에 방문 4, 방문 1로부터 8주±4일에 방문 5를 시행하고 방문 1로부터 12주±4일에는 추적조사를 위한 방문 6을 시행한다. 각 방문 일정에 따른 검사 내용은 Table 1과 같다

Table 1. Clinical Trial Schedule

Visit	Screening	1	2	3	4	5	6
Week	-1	0	2	4	6	8	12
Acquire informed consent of participants	●						
Check up inclusion/exclusion criteria	●						
Vital signs measurement	●	●	●	●	●	●	●
Check demographic information	●						
Height/Weight measurement	●						
Check past history	●						
Clinical laboratory examination	●					●	
Pregnancy test	●						
Electrocardiogram	●						
Chest X-ray	●						
Random allocation		●					
Guide the visit schedule	●	●	●	●	●	●	
Check other medications		●	●	●	●	●	●
K-HDRS*	●			●		●	●
BDI-K †		●		●		●	●
PITD ‡		●		●		●	●
BHOP§	●			●		●	●
KSCL-95		●		●		●	●
ISI†		●		●		●	●
STAI-K**		●		●		●	●
EQ-5D ††		●		●		●	●
VAS ††		●		●		●	●
Emotional Stimulus Test		●				●	
BDNF§§ examination	●					●	
Inflammatory cytokine and Tumor necrosis factor examination	●					●	
Depression-associated genomic variant and epigene examination	●					●	
Microbiome examination		●				●	
Submit diet report		●				●	
Distribute medicine		●	●	●	●	●	
Medication compliance assessment			●	●	●	●	
Blind test				●		●	
Check adverse event		●	●	●	●	●	●

*Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale. †Korean version of the Beck Depression Inventory. ‡Pattern Identifications Tool for Depression. §Beck's hopelessness scale. ||Korean Symptom Checklist-95-Revision. †Insomnia Severity Index. **State-Trait Anxiety Inventory. ††EuroQol-5 dimension. †††Visual Analogue Scale. §§Brain-Derived Neurotrophic Factor.

(Table 1).

8. 평가변수

1차 유효성 평가변수는 K-HDRS 점수의 시험 시작 전과 비교한 8주 후 총점의 변화로 한다.

2차 유효성 평가는 K-HDRS 점수의 시험 시작 전과 비교한 12주 후 총점의 변화, K-HDRS 관해율(시점별 K-HDRS 점수가 7점 이하로 호전된 시험대상자 비율), K-HDRS 호전율(시점별 K-HDRS 점수가 50% 이상의 호전을 보인 시험대상자 비율), BDI-K, PITD, KSCL-95, ISI, STAI-K, EQ-5D, 시각통증등급, 정서자극반응검사, 뇌유래신경영양인자 검사, 염증성 사이토카인 및 종양괴사인자 검사, 장내 미생물균총 검사, 식이보고서, Beck의 절망척도를 이용한다.

9. 통계분석방법

모든 통계분석은 양측검정을 원칙으로 하며 유의수준은 5%로 설정한다. 분석도구는 통계 프로그램 SAS[®] Version 9.4 (SAS institute. Inc., Cary, NC)를 이용한다. 결측치 발생 시 LOCF (Last Observation Carried Forward) 방법을 사용한다. 하지만 2차 유효성 평가변수 중 K-HDRS 관해율 및 호전율은 결측치 처리를 별도로 하지 않는다.

1) 분석군

유효성 분석시 FAS (Full Analysis Set, 전체분석) 분석군을 주분석군으로 하고 PP (Per-Protocol, 계획서 순응 분석) 분석군을 보조적으로 확인한다. 안전성 분석시에는 ITT (Intention-To-Treat, 배정된대로 분석) 분석군을 주분석군으로 하고 PP 분석군을 보조적으로 확인한다.

ITT 분석은 무작위로 배정된 집단의 처치를 비교하는 방법이다. 즉, 임상시험 계획서 미준수 및 참가자 순응, 철회와 상관없이 배정된 군에 따라 분석하는 것을 말한다. FAS 분석은 ITT 분석 원칙의 이상에 매우 가까우며, 무작위 배정된 대상자 중 분석에서 제외되는 자를 최소화하고, 정당한 이유가 있는 경우만을 제외시킨 대상자 집합을 분석하는 것을 말하며 주요 선정기준을 만족하지 못한 경우, 임상시험 계획서에 명시된 치료를 한 번도 받지 않은 경우, 무작위 배정 이후 한 번도 평가되지 않아 어떠한 자료도 수집하지 못한 경우는 제외하는 것이 해당된다. PP 분석은 임상시험 계획서에 명시되어 있는 대로 시험 시작 후 임상시험 계획

서 위배 없이 시험의 전 과정을 완료하여 모든 평가변수 값이 측정된 시험대상자 집합을 분석하는 것을 말한다.

2) 인구통계학적 자료와 시험 시작 시 임상병력 자료의 분석

본 임상시험에 포함된 시험대상자의 인구통계학적 자료 및 시험 시작 시 임상병력 자료들은 각 시험군 별로 연속형 자료는 평균(mean), 표준편차(SD) 등을 제시하고 범주형 자료는 빈도(frequency), 백분율(percentile)을 제시한다. 처리군 별로 각 자료의 비교 평가방법은 연속형 변수일 경우 정규성 여부에 따라 Student's independent sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 시행한다. 범주형 변수일 경우 Pearson chi-squared test 또는 Fisher's exact test를 시행한다.

3) 유효성 평가변수

1차 유효성 평가변수는 시험 시작 전 K-HDRS를 공변량(covariate), 시험 종료 시(8주 후) K-HDRS를 종속변수, 각 군을 고정요인(fixed factor)으로 하는 공분산분석(Analysis of Covariance)을 이용하여 검정한다. 인구학적 특성과 시험 시작 전 시험대상자 특성 중 각 군간 임상적 차이가 나는 변수가 있을 시 공변량으로 보정한다.

2차 유효성 평가변수는 시험 종료 시(12주 후) K-HDRS의 변화량에 대하여 각 군들 간의 차이가 있는지 1차 유효성 평가 방법과 동일한 방법으로 분석한다.

각 시점별 K-HDRS 관해율 및 호전율의 차이를 검정하기 위하여 Student's independent sample t-test를 시행한다.

K-HDRS 관해율 및 호전율을 제외한 2차 유효성 평가변수들의 각 군 내에서의 치료 전·후 측정값의 차이를 분석하기 위하여 정규성 여부에 따라 Student's paired t-test 혹은 Wilcoxon signed-rank test를 이용한다.

K-HDRS 관해율 및 호전율을 제외한 2차 유효성 평가변수의 시점별 변화량에 대하여 차이가 있는지 검정하기 위하여 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance)을 수행하며 다중비교 보정으로 Dunnett's procedure를 이용한다.

4) 안전성 변수

임상병리검사의 결과치에 대해 시험 전과 비교하여 임상

적으로 어떤 변화가 있는지를 평가한다. 발견된 모든 이상 반응은 자세한 설명과 함께 나열한다. 중대한 이상반응은 모두 서술적으로 기술된다. 이상반응은 환자의 증상 보고, 연구자의 관찰 등을 통해 수집된다. 시험약과 연관성이 있는 이상반응과 연관성이 없는 이상반응의 빈도를 기록하며, 기술통계량으로 제시한다.

10. 이상반응

1) 이상반응의 정의

임상시험용 의약품을 투여한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과 관계를 가져야 하는 것은 아니다.

2) 중대한 이상반응의 정의

임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 이상작용반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다 : 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우, 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우, 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우, 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우.

3) 반응의 기록

연구책임자 혹은 연구의사는 임상시험 참여 후 나타나는 이상반응 여부를 방문 시 마다 시험대상자에 대한 진찰로서 관찰하여 시험 치료법과의 인과관계에 대하여 '이상반응 기록표'에 기록한다. 이상반응 발현 시 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 시험약과 관련하여 취해진 조치 및 시험약과의 인과관계, 시험약 이외 의심되는 약물명, 이상반응에 대한 치료 여부 및 내용 등을 상세히 기록한다.

4) 이상반응의 중증도 기준

이상반응의 중증도는 최대강도 (maximum intensity)에 의거하여 다음과 같이 분류한다. ① 경증(mild): 시험대상자가 거의 느끼지 못할 정도로 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않는 정도, 대부분 치료가 필요하지 않는 정도. ② 중등증(moderate): 시험대상자가 불편감을 느낄 수 있으며, 정상적인 일상생활(기능)을 저해하는 정도, 시험대상자가

시험을 계속할 수는 있으나 치료가 필요할 수도 있는 경우. ③ 중증(severe): 시험대상자가 매우 불편하여 일상생활(기능)이 불가능하고, 시험의 지속적인 참여가 불가능한 정도, 치료나 입원이 필요할 수 있는 정도.

위의 기준에 의하여 분류가 어려운 경우에 CTCAE Version 4.0을 참고할 수 있다.

5) 시험치료법과의 인과관계 평가

임상시험용 의약품과의 인과관계는 통계학적으로 검증할 수 없으므로 개인적 상황, 의학적(생리학적, 병리학적, 약리학적) 가능성, 문헌정도 등을 이용하여 판단하며, 시간적 관계, 시험약의 투여 중지 및 재투여에 의한 소실, 재발현 여부, 병용요법 및 병용약제 등을 고려한다.

이상반응과 임상시험용 의약품과의 관계(또는 기타 원인-기저 질환의 진행, 병용 치료 등)의 확실성의 정도는 다음의 관점에서 이상반응이 얼마나 잘 설명될 수 있는가에 따라 결정한다 : 임상시험용 의약품에 대해 알려진 약리작용, 임상시험용 의약품이나 같은 계열의 약물에서 이전에 관찰되었던 유사한 작용, 유사한 약물과 관련 있다고 자주 보고된 반응들, 약물 투여의 시간과 연관되어 나타나는 반응(약물 투여 중지 시 없어지고, 재투여 시 다시 발생).

임상시험용 의약품과의 인과관계 기준은 다음과 같다.

① 관련성이 명백함(Definitely related): 시험약물과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우, 이상반응이 다른 어떤 이유보다 시험약물에 의해 가장 개연성이 있게 설명되는 경우, 시험약물 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우, 재치료 (rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우, 이상반응이 동일한 시험약물에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우. ② 관련성이 많음(Probably related): 시험약물과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우, 이상반응이 다른 원인보다 시험약물에 의해 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우, 시험약물 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우. ③ 관련성이 의심됨(Possibly related): 시험약물과 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우, 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인과 같은 수준으로 시험약물에 기인한다고 판단되는 경우, 시험약물 투여 중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우. ④ 관련성이 적음(Probably not related): 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우, 시험약물 투여

중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우, 재치료 (실시된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우. ⑤ 관련성이 없음(Definitely not related): 시험대상자가 임상시험용 의 약품을 투여하지 않은 경우, 시험약물과 이상반응 발현간의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우, 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우. ⑥ 평가 불가능(Unknown): 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우.

11. 모니터링

모니터링(Monitoring)은 임상시험 진행 과정을 감독하고, 해당 임상시험이 계획서, 표준작업지침서, 임상시험 관리기준 및 관련규정에 따라 실시·기록되는지 여부를 정기적으로 검토·확인한다.

임상시험에 대한 모니터링은 모니터링 담당자의 정기적인 시험자 방문과 전화를 통해서 이루어지도록 한다. 방문 시 모니터는 시험대상자 기록 원본, 자료보관(연구파일) 등을 확인한다. 또한 모니터는 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다.

12. 윤리적 문제

본 임상시험 프로토콜은 대전대학교 둔산한방병원 기관생명윤리위원회(IRB)의 승인을 받았으며(승인번호 DJDSKH-16-BM-16) 모든 적용 가능한 규정¹⁸⁻²³⁾을 준수하여 수행한다.

연구책임자는 임상시험계획서의 수정이 필요한 경우 기관생명윤리위원회에 이를 알린다.

시험대상자 동의(Patient Informed Consent)는 시험대상자가 시험과 관련된 임의의 모든 절차를 시작하기 전에 서면을 통하여 이루어진다.

시험대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 시험대상자의 신원을 비밀상태로 유지한다. 본 시험에 관련된 의뢰자, 모니터 및 점검자는 본 시험의 모니터링과 점검 및 진행사항 관리를 위한 목적으로 시험대상자의 기록을 열람할 수 있다. 시험자는 동의서에 서명함으로써, 국내의 법규와 윤리적 측면에서 임상시험 의뢰자 또는 임상시험수탁기관의 모니터 및 점검자가 시험대상자의 차트와 증례기록지 기록을 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 인정한다. 이러한 정보들은 기밀로 보관된다. 또한 증례

기록지 등 임상시험에 관련된 모든 서류에는 시험대상자 이름이 아닌 시험대상자 식별코드(일반적으로 시험대상자 이니셜)로 기록하고 구분한다.

III. 고찰 및 결론

우울이라는 정서는 일상생활에서의 슬픈 감정상태와 심한 정신병적 상태를 양극으로 하는 하나의 연속선상에서 설명되고 있다²⁴⁾. 대부분의 사람들이 살아가면서 어느 정도의 우울감을 경험하게 되니²⁵⁾, 원인이 분명하지 않거나 일상생활에 큰 곤란을 야기하거나 자살로 이어지는 경우 등은 비정상적이라 할 수 있다²⁶⁾.

우리나라의 주요우울장애 평생유병률은 2001년 4.0%, 2006년 5.6%, 2011년 6.7%로 지속적인 증가추세를 보이고 있다²⁷⁾. 특히 여성에서는 여성호르몬의 영향, 스트레스에 대한 민감도 증가, 다양한 사회적 역할 등으로 인해 남성보다 두 배 이상 많이 발생한다⁶⁾.

우울증의 한의학적 범주로는 울증(鬱證)이 대표적인 증후이고 기울(氣鬱), 전증(顛證), 탈영실정(脫營失情), 허로(虛勞), 불면(不眠), 불사식(不思食) 등도 연관이 있다²⁸⁾. 또한 울증의 심정억울(心情抑鬱), 정서불녕(情緒不寧), 흉부만민(胸部滿悶), 협늑창통(脇肋脹痛), 부종창만(浮腫脹滿), 흑이노욕곡(或易怒慙哭), 흑인중여유이물경조(或咽中如有異物梗阻) 등의 임상표현과 사려과도(思慮過度)나 실의(失意), 비탄(悲嘆) 등 정신적 스트레스로 인해 발병한다는 특징에 근거해 보았을 때, 울증은 신경증적 장애, 우울증, 갱년기장애, 신경쇠약 등과 유사하다¹⁾.

울증에 쓰이는 대표적인 처방인 육울탕(六鬱湯)은 향부자, 창출, 신곡, 치자, 연교, 진피, 천궁, 복령, 절매모, 지각, 자소엽, 감초, 생강으로 구성되어 있으며 기혈습화담식(氣血濕化痰食) 6종의 울증을 다스려 제울화(諸鬱化)를 개통(開通)하는 통치방으로 쓰였다¹⁴⁾. 육울탕은 실제 임상에서도 우울증 치료에 다용되고 있으나 아직 사람을 대상으로 한 임상시험은 행해지지 않았다.

따라서 본 임상시험에서는 무작위배정을 통해 주요우울증 여성환자를 노에스액(육울탕) 투여군과 위약 대조군으로 나누고 몇 가지 설문조사와 임상병리검사 등을 통해 약제 투여 전·후 상태를 비교함으로써 여성의 주요우울증 개선에 대한 노에스액(육울탕)의 유효성과 안전성을 평가하고

더불어 우울증과 관련된 여러 가지 인자들을 다양한 평가변수들을 통해 확인하고자 하였다.

해밀턴 우울증 평가척도(HDRS)는 우울증의 평가를 위해 가장 많이 사용되는 척도 중 하나로²⁹⁻³¹⁾, 국내에서는 2005년 Yi 등³²⁾에 의해 한글판 해밀턴 우울증 평가척도(K-HDRS)로 번역되었으며 만족할만한 내적 일관성과 높은 평가자 간의 신뢰도가 입증되었다. K-HDRS의 17개 항목은 우울한 기분, 죄책감, 자살, 일과 활동, 지체, 초조, 정신적 불안, 신체적 불안, 건강염려증의 0~4점으로 평가하는 9개의 항목과, 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증, 위장관계 신체증상, 전반적인 신체증상, 체중감소 증상, 성적인 증상, 병식 등 0~2점으로 평가하는 8개의 항목으로 구성된다. 총점은 0~52점으로 점수가 높을수록 우울증이 심하다는 것을 반영한다³³⁾. 또한 치료 이후 HDRS의 점수가 50% 이상 감소하는 경우를 일반적으로 치료에 반응이 있는 것으로 정의하며, 7점 이하를 관해로 정의하고 있다³⁴⁾.

본 임상시험에서는 K-HDRS가 14점 이상인 자를 선정기준에 포함하도록 하였고 시험 시작 8주 후 점수 변화를 통해 노에스액(옥울탕) 투여 전·후의 우울정도 변화량을 파악하도록 한다. 그와 더불어 시점별 K-HDRS 점수가 50% 이상의 호전을 보인 대상자 비율 및 7점 이하로 호전된 대상자 비율을 통해 호전율과 관해율을 확인하며 시험종료 4주 후 추적조사를 통해 약효의 지속정도를 파악하도록 한다.

Beck 우울척도(BDI)는 전세계적으로 가장 많이 사용되는 자기보고형 척도로 임상 현장에서 환자를 진단하거나 치료 효과를 평가하는데 뿐만 아니라 일반 인구에서 우울증의 가능성이 있는 사람을 선별하거나, 연구목적으로 시험대상자를 선별하는 도구로서 흔히 이용된다³⁵⁾.

우울증 치료시 항상 고려해야 할 점 중 하나는 자살사고이다. 우울증의 주요 증상 중의 하나가 자살생각이나 충동과 관련이 되어 있기 때문이다. 그리고 자살자의 대부분이 우울증상을 가지고 있다^{35,36)}. Beck의 절망척도를 통해 미래에 대해 얼마나 부정적이고 비관적인 생각을 하는지 측정하도록 하며 0~20점 범위 중 10점 이상을 자살 위험 지표로 본다. 본 임상시험에서는 윤리적 문제에 따라 자살 위험이 있는 자는 제외기준에 포함시키도록 하였다.

KSCL-95는 정신 관련 다양한 하위요인을 분석하는 데 장점이 있는 검사이다. 기존의 간이정신진단검사(SCL-90-R)를 현 시점의 한국사회와 그 구성원들의 정신건강 환경 및

사회문화적 특성을 반영할 수 있도록 개발한 것(Kwon, 2015)으로³⁷⁾, 이를 통해 우울증에서 나타나는 주요 임상심리적 증상을 포괄적으로 측정한다.

수면의 질과 우울증상 간에도 유의한 상관관계가 있다³⁸⁾. 수면장애는 흔히 우울증의 급성기에 나타나지만 그 뿐 아니라 전구 및 잔여 증상으로도 나타난다³⁹⁾. ISI는 수면의 질 및 불면증을 평가하기 위한 도구로, 이를 통해 불면증의 심각성, 현재 수면 양상의 만족, 주간기능의 방해, 수면장애에 의한 손상의 드러남, 수면에 의한 고통 등에 대해 파악한다.

STAI-K는 불안 경험을 측정하기 위한 항목으로 상태불안 및 특성불안으로 구성되어 있다. 상태불안과 특성불안은 우울증 환자에게 자주 동반되는 반응이다⁴⁰⁾.

EQ-5D는 EuroQoL 그룹에서 개발한 특정 질병에 국한되지 않은 일반적 평가도구로서⁴¹⁾, 건강 관련 삶의 질 평가에 중요한 도구이다. 운동능력, 자기관리, 일상활동, 통증· 불편감, 불안·우울의 5개 항목으로 평가한다^{41,42)}.

통증은 인간의 기능과 기분에 대한 주요한 결정 요소라 할 수 있으며⁴³⁾ 우울증을 포함한 다양한 신경증 환자군에서 많이 호소하는 증상 중 하나이다⁴⁴⁾. 국내 연구에 의하면 정신건강의학과 외래 환자의 32~45%가 통증 혹은 신체증상을 호소하고 있으며^{45,46)} 특히 정서장애가 있는 경우 통증을 좀 더 민감하게 인식하게 된다⁴⁷⁾. 이러한 점들을 통해 볼 때 우울증과 통증 증상은 깊은 연관성이 있다. 통증 정도는 VAS를 이용하여 간단하게 측정할 수 있는데, 양 끝을 통증 없음과 가장 심한 통증으로 표기한 10 cm 수평 혹은 수직 선 상에 대상자가 느끼는 통증 정도와 일치하는 점을 표시하게 한다.

기분장애 환자들은 정서 자극에 대한 반응 감정이 정상인과 차이가 날 수 있다는 사실이 뇌영상연구에서 밝혀져 있다⁴⁸⁾. 자극에 대한 감정 반응과 기분은 얼굴 표정이나 목소리에 잘 나타나므로 슬픔, 즐거움 등의 정서가를 가진 시청각 자극과 이에 대비되는 풍경에 대한 시청각 자극들을 컴퓨터 화면으로 5분 이내 동안 보여주며, 이에 대한 반응을 녹화·녹취하여 분석하여 감정반응을 평가한다.

한의학적 진단 방법으로는 변증(辨證)을 사용한다. 변증이란 사진(四診) 즉, 망(望), 문(聞), 문(問), 절(切)을 통해 수집된 정보들과 신체에서 드러나는 다양한 여러 징후들을 종합적으로 분석하여 진단하는 방법으로⁴⁹⁾, 병리의 본질을 보다 명확히 규정하면서 치료의 근거로 사용할 수 있다는 이

점이 있다⁵⁰. 우울증에 대한 변증은 신뢰도와 타당도가 검증된 <우울증 변증도구(Pattern Identifications Tool for Depression, PITD)>를 이용하며⁵¹, 변증 유형은 간기울결(肝氣鬱結), 심비양허(心脾兩虛), 담기울결(痰氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 기울화화(氣鬱化火), 음허화왕(陰虛火旺)의 6가지이다. 이 도구는 구조화된 면담도구로서, 측정항목별 값을 계산식에 대입하면 각각의 변증유형 점수가 계산된다. 이를 통해 시점 별 점수 변화 및 변증유형별 점수 변화를 알 수 있고 변증 유형을 확정하거나 변증 경향도 파악할 수 있게 된다.

우울증의 원인은 매우 다양한 것으로 알려져 있으며 그 가운데 가장 중요시되는 요인은 병태생리학적으로 뇌 중에서 세로토닌(serotonin)이나 에피네프린(epinephrine)과 같은 모노아민(monoamine) 계 신경전달물질의 감소 또는 결핍이다^{52,53}.

SLC6A4는 세로토닌 수송체 유전자(serotonin transporter promoter variants)로서 세로토닌의 운반과 연관되어 있으며 결함 발생 시 우울증이나 불안증 발병위험이 높아지는 것으로 알려져 있다. 5-HTTLPR은 유전자다형성(polymorphism)을 갖고 있는 SLC6A4의 프로모터(promoter) 부위로, 짧은 형태 또는 긴 형태로 발현될 수 있으며 그에 따라 세로토닌 수송체의 발현량이 결정된다⁵⁴. 이러한 다형성은 우울장애 발병 및 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제) 반응과 관련된 것으로 알려져 있다⁵⁵. 본 임상시험에서는 유전체다형성 및 후성유전체(epigenome) 검사를 수행하여 이러한 유전체다형성이 우울증 및 노에스액(육울탕)의 효과에 주는 영향을 파악하고 나아가 한약제제 약물 반응과의 관계를 분석하여 한약제제 반응자의 유전형을 규명하는데 바탕이 되고자 한다.

뇌유래신경영양인자(BDNF)는 신경성장촉진인자(nerve growth factor family) 중의 하나로 신경계통의 유지와 발달에 관여하며, 특히 신경전달물질의 조절이나 신경가소성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵⁶. 선행연구에서 BDNF가 우울증의 병태생리적 기전과 관련이 있음이 보고되었다. 주요우울증 환자의 혈청 BDNF 수치가 정상 대조군보다 유의하게 낮으며, 우울증의 심한 정도와 반대였다는 결과들도⁵⁷ BDNF가 우울증의 병태생리적 기전과 밀접한 관련이 있음을 제시한다⁵⁸. 또한 BDNF 유전자 다형성은 우울증 발현, 사회적 스트레스 및 우울증 관련 뇌구조·기능

에 영향을 줄 수 있다. 따라서 우울장애 환자의 생체지표가 될 수 있는 뇌유래신경영양인자(BDNF)의 혈장농도를 검사하여 노에스액(육울탕) 투여 후 이 지표가 변화하는지, 또한 노에스액(육울탕) 반응과 기저시점 농도와 관련이 있는지 분석한다.

염증성 사이토카인 및 종양괴사인자(IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1) 또한 우울증의 발병 및 약물 치료효과에 영향을 줄 수 있다^{59,60}. 따라서 노에스액(육울탕) 투여 전·후 시점별 혈장 농도의 변화를 측정하여 이 인자들이 노에스액(육울탕)의 효과에 영향을 주는지 또는 노에스액(육울탕) 복용이 이 인자들의 농도에 변화를 주는지 분석한다.

장내미생물 군총(microbiome) 연구와 관련하여 군총의 조성이 불안, 우울, 자폐 등 정신질환의 증상에 영향을 줄 수 있다⁶¹. 본 임상시험에서는 노에스액(육울탕) 투여 전·후 군총 조성의 변화를 측정하여 군총의 조성 변화와 우울감, 뇌유래신경영양인자, 사이토카인 변화와의 연관성을 분석한다. 또한 장내미생물 군총 검사를 시행하는 시험대상자에 한해 식이보고서를 제출받아 장내미생물 군총 조성에 영향을 줄 수 있는 음식물 섭취 빈도를 조사한다.

본 임상시험 프로토콜은 질병관리본부 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)에 등록하여(등록번호: KCT0002532) 사전 공개함으로써 연구과정의 투명성을 확보하고 윤리적인 임상시험을 수행하고자 하였다.

시험대상자 모집은 2017년 10월부터 시작하였고 2018년 9월 이내에 완료 예정이며 결과는 수 개월 이내에 정리하여 발표할 계획이다.

본 프로토콜을 바탕으로 상기와 같은 검사들이 완료되면 여성의 주요우울증에 대한 노에스액(육울탕)의 유효성 및 안전성 확보 자료로 활용될 뿐 아니라 향후 우울증에 대한 한약치료와 관련 생물학적 인자, 삶의 질 등과의 상관관계에 대한 연구에도 도움이 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry Textbook Compilation Committee. Oriental Neuropsychiatry (3rd ed). Gyeonggi : Jipmoondang. 2016;249-59.
2. Heo J. Donguibogam. Gyeongnam: Dongeubogam

- Publishing House. 2006;1382-6.
3. Hwang UW, Kim JH. Korean Psychiatry. Seoul: Hyeondae Medical Books. 1987:608-11.
 4. Mun JJ, Ahn GS, Choi SH. Oriental Pathology. Seoul : Gomunsa. 1990:60-2.
 5. The Korean Neuropsychiatric Association. Textbook of neuropsychiatry 3rd ed. Seoul : iMIS Company, 2017: 273-80.
 6. Cheon JS. Neurobiology of Depression in Women. J. of Korean Geriatric Psychiatry. 1999;3(2):129-39.
 7. Gongshin. Gogeuimuigam. Jiangxi : Scientific & Technical Publishing House. 1990: 98-100.
 8. Bae GC. Standard Clinical Medical Herbalprescriptions. Seoul : Traditional Medicine Institute. 1995;300-2.
 9. Yang OS. Gogeuumyeongbang. Hanam : Scientific & Technical Publishing House. 1983;168-9.
 10. Lee SI, et al. Medical Herbalprescriptions. Seoul : Yeonglimsa. 1998;228-9.
 11. Cho YD, Kim JH, Hwang UW. Effect of Yukultang on the gastric ulcer and plasma Catecholamines contents of rats in immobilization stress. Collection of dissertations of Kyung-hee College of Korean medicine. 1992;15(1): 431-48.
 12. Choi HS, Kim CJ, Cho CS, The Effects of YUKWOOLTANG on the Hyperthyroidism of Rats. The Korea journal of herbology. 2006;21(4):11-7.
 13. Choi YH, Choi BT, Lee YT, Induction of Apoptosis by Yukwool-tang in Human Cervical Carcinoma HeLa Cells. Journal of physiology & pathology in Korean Medicine. 2007;21(6):1513-9.
 14. Jung SH, Lee JM, Lee CH, Cho JH, Jang JB, Lee KS. Neuroprotective Effect of Yukul-tang against the Oxidative Stress. The Journal of Korean obstetrics & gynecology. 2009;22(1):15-30.
 15. Ministry of Food and Drug Safety. Medicines Product Information. (<https://ezdrug.mfds.go.kr/#!CCBAA03F020>)
 16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders(4th ed). Washington, DC : American Psychiatric Association. 1994.
 17. Klaus Linde, et al. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 1996;313(7052):253-8.
 18. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH). ICH-GCP Guideline. 2014.
 19. Ministry of Food and Drug Safety. KGCP Guideine. 2000.
 20. Ministry of Government Legislation. Pharmaceutical Affairs Law. 2012.
 21. Ministry of Government Legislation. Bioethics and Safety Act. 2011.
 22. Ministry of Food and Drug Safety. HRPP Guideine. 2014.
 23. Korean Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki – Seoul revision : Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. J Korean Med Assoc. 2010;53(9):739-42.
 24. Lazarus,R.S. Pattern of adjustment. NewYork : McGrew Hill. 1976:115-6.
 25. Chang MK, Kim GW, Koo BS. Anti-depressant Effect of the Extracts of Aconitum carmichaeli. J. of Oriental Neuropsychiatry. 2009;20(3):49-64.
 26. Mohoney,M.J. Abnormal psychology : Perspectives on human variance. NewYork : harper& Raw Publishers. 1980:222-5.
 27. Seoul National University College of Medicine. Epidemiological survey of psychiatric illnesses in Korea. 2011.
 28. Korea Institute of Oriental Medicine. Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Depression. Seoul : Elsevier Korea L.L.C.. 2016;34-7.
 29. Bech P, Allerup P, Gram F, Reisby N, Rosenberg R, Jacobsen O, Nagy A. The Hamilton Depression Scale. Evaluation of objectivity using logistic models. 1981;63: 290-9.
 30. Rehm LP, O'Hara MW. Item characteristics of the Hamilton Depression Rating Scale for Depression. J psychiat Res. 1985;19:31-41.
 31. Faries D, Herrera J, Rayamajhi J, Debrotta D, Demitrack M, Potter WZ. The responsiveness of the Hamilton Deoression Rating Scale. J psychiat Res. 2000;34:3-10.
 32. Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and reliability of the Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2005;44:456-65.
 33. Yoon SY, Lim JH, Han CS. Rating Scales for Measurement-Based Clinical Practice of Depression. Korean J Psychopharmacol. 2012;23:136-46.
 34. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. J Nerv Ment Dis. 2004;192:595-601.
 35. I. M. Hunt, N. Cuper, J. Robinson, J. Shaw, S.Flynn, H. Bailey, J. Meehan, H. Bickley, R. Parsons, J. Burns, T. Amos, and L. Appleby. Suicide within 12 months of mental health service contact in different age and diagnostic groups: National clinical survey. British Journal of Psychiatry. 2006;188(2):135-42.
 36. Z. Rihmer. Suicide risk in mood disorders. Current Opinion in Psychiatry. 2007;20(1):17-22.
 37. Park MS. A Case Study of Meditation Counseling for Reducing Anxiety Disorder of Middle-aged Men Suffering from Panic Disorder. Journal of Meditation based Psychological Counseling. 2016;15:11-20.
 38. Bang KM, Kim HC. Quality of Sleep and Health-Related Quality of Life in Patients with Major Mental Disorders. J Korean Soc Biol Ther psychiatry. 2005;11(2):138-49.
 39. Fava GA, Grandi S, Canestrari R, Molnar G. Prodromal symptoms in primary major depressive disorder. J Affect Disorder. 1990;19:149-52.

40. Lubin B, Van Whitlock R, Zuckerman M. Affect traits in differential diagnosis of anxiety, depressive, and schizophrenic disorders using the Multiple Affect Adjective Check List-Revised. 1998;5:309-19.
41. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL Group. *Ann Med*. 2001;33:337-43.
42. Kim SH, Ahn J, Ock M, Shin S, Park J, Luo N, et al. The EQ-5D-5L valuation study in Korea. *Qual Life Res*. 2016;25:1845-52.
43. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*. 1982;50:1913-18.
44. Lee HJ, Min KJ, Lee YS, Na C, Han DH. Comparison of Effect of SSRIs, SNRIs, and NaSSA on Pain. *Korean J Psychopharmacol*. 2012;23:176-82.
45. Park YN. Psychiatric outpatients with physical symptoms. *Keimyung Med J* 1984;3:169-74.
46. Song JY, Park JC, Park JH, Oh DJ, Sohn HS, Chung KJ. Frequency and clinical characteristics of pain of the patients in psychiatric out patient clinics. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 1999;38:1402-11.
47. Bond MR, Pearson IB. Psychological aspects of pain in women with advanced cancer of the cervix. *J Psychosom Res*. 1969;13:13-9.
48. Kim YR, Lee KU. Understanding of Neural Mechanism of Mood Disorders : Focused on Neuroimaging Findings. *Korean Journal of Biological Psychiatry*. 2011;18(1):15-24.
49. Park K. Jindanhaggwon-yeo. Daesung Publishing Company. 2000;491-2.
50. The Textbook Compilation Committee of Oriental Pathology. *Oriental Pathology*. Seoul: Hanimunhwasa. 2008;172,286-8,579.
51. Lee HS, Kang WC, Jung IC. Reliability and Validity Analysis of the Instrument on Pattern Identifications for Depression. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2015;26(4): 407-16.
52. Mass, J.W., Fawcett, J.A., Dekirmenjian, H. 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl-glycol(MHPG) excretion in depressive states. *Arch.Gen.Psychiatry*. 1968;19:129-34.
53. Goodwin, F.K., Rubovits, R., Jimerson, D.C. 5-HT and norepinephrine "subgroups" in depression. *Metabolites findings and clinical pharmacological correlation*. *Sci. Proc.Am.Psychiatr.Assoc*. 1977;130:108-31.
54. Christopher F. Sharpley, Suresh K.A. Palanisamy, Nicarla S. Glyde, Peter W. Dillingham, Linda L. Agnew. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress and depression, plus an exploration of non-confirming findings. *Behavioural Brain Research*. 2014;273:89-105.
55. PEZAWAS, L., et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Molecular psychiatry*. 2008;13(7):709.
56. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2001;63:71-124.
57. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kuma kiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*. 2003;54:70-5.
58. Lee YM. Association Study Between Brain-Derived Neurotrophic Factor Genetic Polymorphism and Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in Major Depressive Disorder. *Journal of Korean Geriatric Psychiatry*. 2008;12:34-9.
59. DOWLATI, Yekta, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
60. YOSHIMURA, Reiji, et al. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI-or SNRI-refractory depression. *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(4):722-6.
61. FOSTER, Jane A.; NEUFELD, Karen-Anne McVey. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*. 2013;36(5):305-12.