



Original Article / 원저

위염 환자를 대상으로 황련해독탕 투여에 따른 치료효과, 안전성 평가를 위한 단일 비교 임상 연구 : 임상연구 프로토콜

김희연^{1,4}, 최준용^{2,4}, 천진홍^{1,4}, 김경호³, 김광연³, 오태우³, 김영우⁵, 박광일^{3**}, 김기봉^{1,4*}

¹부산대학교 한방병원 한방소아과, ²부산대학교 한방병원 한방내과,
³한국한의학연구원, ⁴부산대학교 한의학전문대학원, ⁵동국대학교 한의과대학

A Comparative Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 'Hwangryunhaedok-tang' in Treatment of Gastritis : Study Protocol

Hee-Yeon Kim^{1,4}, Jun-Yong Choi^{2,4}, Jin-Hong Cheon^{1,4}, Kyung ho Kim³, Kwang-Youn Kim³,
Tae-woo Oh³, Young woo Kim³, Kwang Il Park^{3**}, Kibong Kim^{1,4*}

¹Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean
Medicine Hospital,

²Department of Korean Internal Medicine, Pusan National University
Korean Medicine Hospital,

³Korean Medicine Application Center, Korea Institute of Oriental
Medicine,

⁴School of Korean Medicine, Pusan National University,

⁵College of Korean Medicine, Dongguk University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study is to confirm the efficacy and safety of the treatment of gastritis with 'Hwangryunhaedok-tang'.

Methods : Total 20 people, between 19 and 65 years old, will be recruited to participate in a comparative clinical trial. All subjects will take 2 capsules of Hwangryunhaedok-tang (Redoxin Cap.), 3 times a day, 30 minutes after

meals, for 8 weeks. Outcomes will be measured at the baseline, 4th week, and 8th week. Primary outcomes is the improvement rates of gastritis symptoms, such as heartburn, nausea/vomiting, abdominal bloating, anorexia, heartburn, and trim.

Results : This trial was approved by institutional review board of Pusan National University Korean Medicine Hospital (registry number: 2018011), and registered in Clinical Research information Service, one of WHO. Recruitment opened in April 2019 and is supposed to be completed by December 2019.

Conclusions : This trial will provide clinical information to determine the efficacy and safety of treatment of gastritis with 'Hwangryunhaedok-tang'.

Key words : Hwangryunhaedok-tang, gastritis, clinical trial, protocol.

1. 서론

위염은 병리학적으로 위 점막에 염증세포의 침윤이 생긴 상태를 지칭하며¹⁾, 우리나라 건강검진 수진자 중 85.9%에서 위염 소견을 보일 만큼 임상에서 흔히 진단되는 소화기계 질환 중 하나이다²⁾. 하지만 위염의 진단기준 및 치료법에 대해서는 이견이 많아 아직 확립되어 있지 않으므로³⁾ 이에 대한 치료는 위염이 빈발하는 우리나라에서 상당한 의미를 갖는다고 볼 수 있다.

위염의 발생 원인에 대해서도 아직 확실히 밝혀진 바 없으나 위 점막의 공격 인자와 방어 인자 사이의 불균형으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 현재 위염 치료는 대부분 점막 손상을 유발하는 공격 인자 억제제, 점막을 보호하는 방어 인자 증강제 및 제산제 등이 복합적으로 처방되고 있다⁵⁾. 하지만 이러한 약물치료 후에도 약 20%의 재발률을 보이기 때문에⁶⁾ 위염의 한방치료에 대한 관심이 증가하고 있다. 한의학적으로 위염은 胃脘痛, 痞滿, 惡心嘔吐, 納呆, 吞酸, 噯氣, 嘈雜 등의 범주에 포함되는데, 胃脘疼痛, 嘔吐頻繁, 吐物酸臭의 증상을 나타낸다⁷⁾. 한의학적 병인으로는 飲食積滯, 寒邪犯胃, 濕熱中阻, 藥物傷胃를 들 수 있다⁸⁾.

황련해독탕(黃連解毒湯)은 「肘後備急方」에 처음 나오며, 「東醫寶鑑」에 수록된 처방이다. 三焦에 熱

邪가 성하여 가슴이 답답하고 안타까우며 입과 목이 마르고 높은 열이 나며 헛소리를 하고 잠을 잘 자지 못하는 데와 코피가 나고 출혈반이 생기는 데, 여러 가지 癰疽 때 종독 증상이 심한 데 쓴다⁹⁾. 또한 황련해독탕은 건강보험 급여 한약제제로 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 (보건복지가족부 고시 제2009-214호)」¹⁰⁾의 처방별 적용증에 따라 비교적 체력이 강한 사람의 각종 발열과 염증성 소견을 동반하는 질환, 감염에 의한 고열, 경련, 의식 혼탁, 불면증, 기침, 코피, 구내염, 설염, 이명, 어지러움, 동계, 알코올성 위염, 알코올성 간질환, 자극성 접촉 피부염, 단독, 급성 결막염, 정신분열병, 양극성 정동장애, 해리 장애, 신경증 등에 적용할 수 있다.

현재까지 황련해독탕에 대한 국내 연구동향을 살펴보면, 아토피 피부염¹¹⁾, 궤양성 대장염⁹⁾, 항균효과에 대한 실험연구¹²⁾ 및 여드름 치료에 황련해독탕 약침을 적용한 임상연구¹³⁾ 등이 보고된 바 있으나 위염에 대한 연구는 전무한 실정이다. 하지만 국외 연구동향을 살펴보면, 헬리코박터 파일로리로 유도된 위 세포 손상에 대한 위 보호 효과⁶⁾ 및 스트레스로 유도된 급성 위 점막 손상에 대한 보호 효과 등의 연구보고¹⁴⁾ 등이 있어 황련해독탕이 위염 치료에 대하여 유의한 효과가 있음을 확인할 수 있었지만 세포실험에 대한 결과이기 때문에 임상적 유효성은 확인할 수 없었다. 이에 본 연구진은 위염 환자를 대상으로 '황련해독

*Corresponding author : Kibong Kim. Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital, 20, Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea

Tel : +82-55-360-5952, Fax : +82-55-360-5952, E-mail : kkb@pusan.ac.kr

**Corresponding author : Kwang Il Park. Korean Medicine Application Center, Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM), 70, Cheomdan-ro, Dong-gu, Daegu, 41062, Republic of Korea.

Tel : +82-53-940-3877, Fax : +82-53-940-3899, E-mail : kipark@kiom.re.kr

•Received : July 29, 2019 / Revised : August 20, 2019 / Accepted : August 23, 2019

탕'투여에 따른 치료효과 및 안전성 검증을 위하여 임상연구를 진행하고자 한다.

2. 연구대상 및 방법

1) 연구디자인

본 임상연구는 위염 환자를 대상으로 황련해독탕의 치료효과 및 안전성 평가를 위한 단일 비교 임상연구이다. 임상연구 실시기관은 부산대학교한방병원이며, 2018년 12월 14일 부산대학교한방병원 연구윤리심의위원회 심의를 통과하였다 (IRB No. PNUKHIRB-2018011). 본 임상연구는 IRB 승인일로부터 12개월간 임상연구가 진행될 예정이다.

2) 연구대상자 선정

(1) 선정기준

연구대상자는 만 19세 이상 65세 이하의 성인 남녀를 대상으로 한다. 연구대상자는 ① 위 내시경 검사를 통하여 위염을 확진받고, ② 체질량 지수 (Body Mass Index, BMI) 25 kg/m² 이상이며, ③ 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고, ④ 주의사항을 준수하기로 서면 동의하고, ⑤ 임상연구 기간 동안 추적관찰이 가능하여야 한다.

(2) 제외기준

- ① 위 내시경 검사가 불가능한 자
- ② 소화성 궤양 (반흔을 가진 환자는 제외) 자
- ③ 위염의 자각증상 설문 점수가 0점인 자
- ④ 과거 위산분비 억제 수술 또는 위, 식도 수술을 받은 자
- ⑤ 소화기계 악성종양의 병력이 있는 자
- ⑥ 시험약 투여 개시 전 2주 이내에 H₂ 수용체 길항제, 항콜린제 (무스카린 수용체 길항제), 가스트린 수용체 길항제, 프로스타글라딘 제제, 프로톤 펌프 억제제, 위점막 보호제, 기타 위염 치료 목적의 약물을 상용량으로 복용한 자
- ⑦ 시험기간 중 부신피질호르몬제, 비스테로이드성 소염제, 아스피린 등 본 시험에 영향을 줄 수 있는 약물의 지속적인 복용이 필요한 자
- ⑧ 혈전환자 (뇌혈전, 심근경색, 혈전성 정맥염

등), 소비성 응고 장애 환자 및 와파린 등의 항혈전 제제를 복용중인 자

- ⑨ 졸링거 엘리슨 (Zollinger-Ellison) 증후군인 자; 약물 알레르기 증상 (발진, 발열, 가려움 등)의 병력이 있는 자
- ⑩ 혈청 AST, ALT 및 creatinine이 정상 최고치의 3배 초과하는 비정상적인 간기능 및 신기능을 가진 자
- ⑪ 간, 신장, 심장, 폐, 혈액 등에 중대한 장애를 동반하고 있는 자
- ⑫ 임신 또는 수유 중인 자와 임신 가능성이 있는 자, 임신계획이 있거나 적절한 피임방법 선택에 동의하지 않는 가입여성
- ⑬ 우울증, 불안장애 등의 심한 정신 질환이 있거나, 현재 항우울제 등 정신신경계 약물을 복용 중인 자
- ⑭ 약물이나 알코올 중독자
- ⑮ 본 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 의약품 또는 건강기능식품 등을 복용 중인 자
- ⑯ 최근 3개월 동안 하루 평균 흡연량이 10개비를 초과하는 흡연자
- ⑰ 지속적으로 음주 (21 units/week 초과, 1 unit = 10 g of pure alcohol)를 하는 자
- ⑱ 기타 시험에 부적합하다고 시험책임자가 판단한 자의 경우 연구대상자에서 제외한다.

(3) 시험중지 및 탈락기준

- ① 시험대상자 또는 대상자의 법정 대리인이 시험중단을 요구한 경우
- ② 시험을 지속할 수 없는 이상반응(중대한 이상반응 포함)이 발생 한 경우
- ③ 임상시험실 검사 상 혈청 AST, ALT 및 creatinine이 정상 최고치의 3배를 초과하게 된 경우
- ④ 스크리닝 시 발견치 못한 전신 질환이 발견된 경우
- ⑤ 시험대상자의 약물 복용 불순응(70% 미만) 또는 대상자의 추적 관찰이 불가능한 경우
- ⑥ 시험에 중대한 영향을 줄 수 있는 임상시험계획을 위반한 경우
- ⑦ 시험 진행 중 임신이 확인된 경우
- ⑧ 기타 연구 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

(4) 연구대상자 수

본 임상연구는 시험용 의약품 (황련해독탕)의 투여에 따른 위염의 치료효과 및 안전성을 평가하기 위한 탐색적 시험 (exploratory trial)을 목적으로 한 임상 연구이다. 이러한 연구 목적을 충족시키는 한도 내에서 최소한의 임상시험대상자로 임상시험을 진행하는 것이 바람직하다. 이에 목표 대상자 수는 16명으로

하며, 탈락률 20%를 고려하여 총 20명을 모집하여 임상시험을 진행할 계획이다.

(5) 임상연구 기간

연구윤리심의위원회 최종 승인일로부터 12개월 동안 진행한다. 연구대상자는 이 기간 내 방문 1 (screening), 방문 2 (기초방문), 방문 3 (중간 방문), 방문 4 (최종 방문)의 총 4회 방문을 한다 (Table 1).

Table 1. A Flow Chart of Clinical Trial Process

항 목	visit 1	visit 2	visit 3	visit 4
	(screening)	(Day 0)	(Day 28±3)	(Day 56±3)
Informed consent	✓			
Basic information	✓			
Medical history	✓			
Social history (Drinking, Smoking)	✓			
Vital signs	✓	✓	✓	✓
Concomitant medication assessment	✓	✓	✓	✓
Physical exam	✓		✓	✓
ECG	✓			
Laboratory test	✓			✓
Pregnancy test (Only for the person concerned)	✓			
Bioelectric impedance analysis (Inbody)	✓		✓	✓
Subjective symptoms survey	✓		✓	✓
Esophagogastroduodenoscopy	✓			
Inclusion & Exclusion criteria	✓			
Distribution of medicines (Include a medication diary)		✓	✓	
Medication adherence			✓	✓
Adverse events			✓	✓
Drop-out assessment			✓	✓
Recovery of medicines (Include a medication diary)			✓	✓

(6) 모집

본 연구의 연구 알림은 홍보 포스터를 제작하여 병원 내 부착 및 병원 홈페이지에 광고를 시행한다. 위염 환자가 방문 혹은 유선으로 연락을 하면 본 연구를 상세히 소개하고 동의 여부를 확인한다.

탕 (시판명: 레독신캡셀)을 1일 3회, 각 840 mg으로 총 2,520 mg을 복용해야 한다. 1캡셀 당 용량은 420 mg이며, 1일 3회 (아침, 점심, 저녁 식사 30분 후), 1회 2캡셀을 물과 함께 복용한다. 연구대상자당 의약품의 총 투여 기간은 56일이다.

(7) 연구설계

본 연구는 단일 비교 임상연구로, 본 임상연구에 참여할 것을 서면으로 동의하면 스크리닝 후 선정기준에 부합하는 연구대상자를 선정한다. 연구에 참가한 모든 연구대상자는 임상연구에 사용되는 황련해독

(8) 관찰항목 및 임상검사

1차 방문 시 (visit 1) 서면 동의서 취득 및 인구통계학적 조사, 생체징후, 사회력, 병력 및 병용약물 조사, 신체검사, 심전도 검사, 임상실험실 검사 및 임신반응검사 (대상자와의 문진 후 임신 여부에 대해



불확실한 경우에만 해당), 체성분 검사, 자각증상 설문조사, 위내시경 검사를 시행한다. 방문1 (visit 1)의 스크리닝에서 임상시험 참여에 적합하다고 판단되어 연구대상자로 선정되면, 2주 이내에 방문 2 (visit 2)를 통하여 의약품 처방 받는다. 이후 방문 2 (visit 2)로부터 28±3일에 방문 3 (visit 3)을, 56±3일에 방문 4 (visit 4)를 시행한다. 방문 3 (visit 3)에는 생체징후, 병용약물 조사, 신체검사, 체성분 검사, 자각증상 설문조사, 순응도 평가, 이상반응 확인, 반납 의약품 회수 및 의약품 처방을 시행하며, 방문 4 (visit 4)에는 생체징후, 병용약물 조사, 신체검사, 임상실험실검사, 체성분 검사, 자각증상 설문조사, 순응도 평가, 이상반응 확인, 반납 의약품 회수를 시

행한다.

(9) 평가변수

1차 유효성 평가변수는 위염의 자각증상 설문 점수 변화이다. 연구대상자는 방문 1, 방문 3, 방문 4에 1차 유효성 평가를 위한 설문 조사를 받는다. 설문 조사는 설문지 형식으로 진행되며, 자각증상은 심와부 통증, 오심/구토, 복부 팽만감, 식욕 부진, 속쓰림, 트림의 6개 항목으로 구성되어 있다. 항목별 점수는 증상이 없는 경우 0점, 1주일에 1회 이하인 경우 1점, 1주일에 2회 이상인 경우 2점, 매일 증상이 나타나는 경우를 3점으로 한다 (table 2).

Table 2. Questionnaire of Individual Symptoms

증상	점수			
심와부 통증	증상 없음 <input type="checkbox"/>	주 1회 이하 <input type="checkbox"/>	주 2회 이상 <input type="checkbox"/>	매일 <input type="checkbox"/>
오심/구토	증상 없음 <input type="checkbox"/>	주 1회 이하 <input type="checkbox"/>	주 2회 이상 <input type="checkbox"/>	매일 <input type="checkbox"/>
복부팽만감	증상 없음 <input type="checkbox"/>	주 1회 이하 <input type="checkbox"/>	주 2회 이상 <input type="checkbox"/>	매일 <input type="checkbox"/>
식욕부진	증상 없음 <input type="checkbox"/>	주 1회 이하 <input type="checkbox"/>	주 2회 이상 <input type="checkbox"/>	매일 <input type="checkbox"/>
속쓰림	증상 없음 <input type="checkbox"/>	주 1회 이하 <input type="checkbox"/>	주 2회 이상 <input type="checkbox"/>	매일 <input type="checkbox"/>
트림	증상 없음 <input type="checkbox"/>	주 1회 이하 <input type="checkbox"/>	주 2회 이상 <input type="checkbox"/>	매일 <input type="checkbox"/>

*증상 없음 0점, 주 1회 이하 1점, 주 2회 이상 2점, 매일 3점

(10) 통계분석

유효성 평가에서 연속형 자료에 대해서는 기초상태 (baseline) 대비 28일, 56일차에 측정된 변수에 대하여 정규분포 시에는 paired t test 검정을 시행하고, 정규분포하지 않을 시에는 Wilcoxon Signed Rank Test를 시행한다. 정규분포 검정은 Kolmogorov-Smirnov 분석을 시행한다.

모든 분석은 SPSS 23 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 진행하며 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있다고 판단한다.

(11) 안전성 평가

안전성 평가는 임상연구에 사용되는 의약품을 최소한 1회 이상 복용하고, 이후 적어도 한번 이상 방문하여 이상반응이나 생체 징후 값 또는 임상실험실 검사 값의 변화 등 안전성 자료를 평가할 수 있는 연구대상자를 안전성 평가대상으로 한다.

안전성 평가항목은 이상반응 여부, 생체 징후 및 문진에 의한 소견 여부, 임상실험실검사 결과의 이상

여부, 신체검사 및 체성분 검사 상 체지방, 체지방률의 변화 사항이 포함되며, 항목별로 분석하여 빈도수를 %로 나타내도록 한다.

(12) 연구관리

데이터 관리와 대상자의 안전 및 권리 침해 여부는 한국한의학연구원에서 주기적으로 모니터링을 실시한다. 또한, 연구의 특성상 부작용 발생 확률은 적으나 이에 대비하여 보험에 가입할 예정이다.

(13) 연구윤리

본 임상연구 프로토콜은 부산대학교한방병원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다 (IRB No. PNUKHIRB-2018011). 본 임상연구는 모든 연구대상자로부터 자발적인 동의를 받으며, 연구대상자의 개인식별정보에 대한 비밀 유지 및 보호를 받게 된다.

3. 고찰 및 결론

위염은 위 점막에 염증세포의 침윤이 있는 상태를 말하는 것으로 육안적 소견과 조직학적 소견에 따라 급성위염과 만성위염으로 분류하며¹⁵⁾, 내시경적 소견에 따라 발적/삼출성 위염, 편평 미란성 위염, 용기 미란성 위염, 위축성 위염, 출혈성 위염, 비후성 위염, 장액역류성 위염 등으로 분류되기도 한다¹⁶⁾. 급성 위염은 대부분 헬리코박터 파일로리의 급성 감염을 비롯한 다양한 세균, 기생충, 진균, 바이러스에 의한 감염, 중증 외상 및 화상에 의한 스트레스, 알코올, 진통소염제 (NSAIDs), 아스피린을 포함하는 약물, 강산 및 강알칼리 용액의 섭취 등에 의해 발병하며¹⁷⁾, 만성 위염은 나이에 따라 증가하고 헬리코박터 파일로리 감염과 연관성이 높으며, 약물, 흡연, 담즙 역류 등이 주된 원인이 되어 발병한다¹⁸⁾. 급성인 경우 갑작스런 상복부 통증과 구역 및 구토 등이 발생하며, 만성인 경우 증상이 없는 경우부터 소화불량증과 같은 상복부 동통, 식후 심와부 불편감, 복부 팽만감, 구역, 속쓰림 등이 나타나는 경우까지 다양하다¹⁹⁾. 하지만 임상 소견과 내시경 소견 및 조직학적 이상여부가 일관적이지 않기 때문에 진단과 치료에 어려움이 있다.

위염의 치료는 일반적으로 대증요법을 시행하나 치료에 호전이 없는 경우 위내시경 검사를 시행하여 검사 결과에 따라 위염을 분류하고 치료한다. 헬리코박터 파일로리에 의한 경우 제균 요법을 시행하기도 하나 제균 요법에 대해서는 아직 논란이 있는 상태다²⁰⁾.

「肘後備急方」에 최초로 기록되어 있는 황련해독탕은 비교적 건강한 사람의 위염 치료제로 승인 받은 처방으로, 「東醫寶鑑 雜病編」에 수록되어 있으며, 黃連 (Rhizoma Coptidis), 黃芩 (Scutellariae Radix), 黃柏 (Cortex Phellodendri), 梔子 (Fructus Gardeniae)의 네 가지 약재로 구성되어 實熱火毒이 三焦에 쌓인 병증을 치료하는 방제이다. 黃連을 君藥으로 하여 心火를 瀉하는 동시에 中焦의 火를 瀉하고, 臣藥으로서 黃芩은 肺熱咳嗽, 痰黃粘稠 등 肺熱을 瀉하는 요약으로 上焦의 火를 瀉하여 황련의 작용을 돕고, 黃柏은 瀉痢, 黃疸, 淋濁, 帶下 등 濕熱로 인한 증을 치료하는 요약으로 下焦의 火를 瀉하여 황련의 작용을 도우며, 左藥인 梔子は 三焦의 火를 通瀉하고 導熱下行케 함으로써 熱毒을 解毒하므로 清熱

瀉火 解毒의 基本方이 된다. 따라서 解毒, 清熱瀉火, 傷寒大熱하는 효능으로 發斑, 火毒, 大熱, 疔毒, 實熱, 膿瘍, 不眠, 煩燥, 咽乾, 口燥 등에 사용되어왔다⁹⁾.

황련해독탕의 약리작용에 대한 연구는 꾸준히 지속되어왔으며, 특히 아토피피부염 완화효과²¹⁾, 항염작용²²⁾ 및 소염작용²³⁾ 등에 대한 연구가 알려져 있다. 최근 Chen²⁴⁾ 등은 황련해독탕이 장내 미생물 조절과 관련하여 고혈당증과 인슐린 저항성을 개선한다고 보고하였고, Chen²⁵⁾ 등은 인슐린 저항성 동물모델에서 황련해독탕 복용 후 GLUT4 발현이 증가되어 인슐린 감수성이 개선됨을 보고하였으며, Ding²⁶⁾ 등은 인슐린 저항성 동물모델에서 황련해독탕 복용 후 렙틴과 레지스틴의 발현이 증가됨을 보고하였다. 이를 통해 최근 황련해독탕에 대한 연구가 清熱瀉火에서 대사질환 및 인슐린 저항성 개선, 즉 解毒에 대한 방향으로 진행되고 있음을 알 수 있다.

본 연구에서는 ㈜한국신약에서 시판중인 레독신캡슐을 시험용의약품으로 선정하였다. 황련해독탕 보험제제는 단미엑산혼합제, 과립제, 연조엑스제 등 다양한 제형으로 구성되어 있었으나 황련해독탕 특유의 쓴맛으로 복용에 어려움을 겪을 수 있기 때문에 복용이 용이한 캡슐제를 선정함으로써 이러한 불편함을 줄이고자 하였다.

본 연구 황련해독탕의 위염 치료제로서 효능과 안전성을 평가하기 위한 연구로 연구대상 질환이 없는 경우, 시험용 의약품의 투여가 부적절한 경우, 그리고 약물의 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 위염 관련 질환, 혹은 다른 병발 질환을 가진 경우는 제외하고자 하였으며, 약물의 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 요인을 제거하기 위해 흡연, 음주, 병용약물, 임신 등도 제외 대상에 포함시키고자 하였다.

본 연구에서는 위염 환자의 황련해독탕 치료 효과와 안전성을 확인하기 위해 자각증상 설문지를 사용하여 황련해독탕 복용 전, 복용 중, 복용 후를 비교한다. 자각증상 설문지는 식품의약품안전평가원에서 2015년 발행된 「위염 치료제 임상시험 가이드라인」²⁷⁾에서 규정한 내용을 바탕으로 구성하였다

황련해독탕 복용 전후 비교를 위한 객관적 임상자료 수집을 위하여 임상실험실 검사를 실시한다. 임상실험실 검사는 일반 혈액 검사, 간기능 및 신기능 검사, 혈중 지질 분석 및 체내 염증 변화 확인을 위해 hsCRP 분석을 시행하며, 검사 항목별로 비정상소견



발생 빈도를 분석하여 안전성을 평가한다. 안전성 평가를 위하여 이외에도 이상반응, 생체징후를 분석하고, 주기적으로 모니터링을 받도록 하였다.

유효성 평가를 위하여 자각증상 설문지를 작성하여 비교한다. 6개 항목에 대하여 증상별 점수를 수집하여 통계 분석한다. 황련해독탕은 전염증성 매개물질의 생성을 억제하는 항염증 효과^{28,29)}를 가지고 있다는 연구보고가 있었고, 특히 黃連의 경우 염증매개인자 IL-6, IL-16, GM-CSF가 mRNA 수준에서 억제³⁰⁾ 될 뿐 아니라 조직손상 완화 효과³¹⁾가 있기 때문에 자각증상 중 심와부 통증 및 속쓰림 등의 증상 완화에 효과가 있을 것이라 기대한다.

또한 기간 내 연구대상자가 실제 복용한 개수와 복용해야 할 개수를 비교하여 약물복용 순응도를 평가한다. 70% 미만으로 복용할 경우 중도 탈락시켜 약물 효과의 유의성을 높이고자 하였다.

본 연구에 사용된 임상시험 계획서와 증례기록지는 연구윤리심의위원회의 관리·감독 하에 여러 차례 승인과정을 거쳐 개발되었다. 하지만 임상시험을 진행하는 과정에서 항상 다양한 변수가 발생할 수 있으며, 이를 바탕으로 한계점을 파악하고 수정, 보완하는 과정이 추가적으로 필요할 수 있다.

황련해독탕의 위염에 대한 임상연구가 없었던 상황에서 본 프로토콜을 바탕으로 임상연구가 완료되면, 위염에 대한 황련해독탕의 유효성 및 안전성에 대한 유의한 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구가 무엇보다 의미 있는 것은 한의학적 치료로서 접근성이 낮고 복용에 호불호가 갈리는 탕약 제제가 아닌 쉽게 접할 수 있는 일반의약품으로서 복용에 용이한 캡슐제제를 이용하는 임상연구라는 점이다. 만약 유의한 결과가 도출된다면 이를 토대로 대규모 다기관 임상연구를 추진할 수 있을 것이며, 이를 통해 위염의 한의학적 치료에 대한 접근성을 높일 수 있는 계기가 될 수 있을 것이다. 또한 국내 위염 환자가 증가하고 있는 상황에서 위염 치료제로서의 활용에 도움이 될 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 주요사업 '에너지 대사 및 장 항상성 조절을 통한 항비만 임상근거 마련 및 IND 승인' 과제 (과제번호 KSN1812102)의 지원

으로 수행되었습니다.

References

1. Lee HW, Kang SH, Park GE, Lee KH, Hong YS, Lee K, et al., Survey on the Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2014;14(3): 194-8.
2. Park HK, Kim N, Lee SW, Park JJ, Kim JI, Lee SY, et al., The Distribution of Endoscopic Gastritis in 25,536 Health Check-up Subjects in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2012;12(4): 237-43.
3. Kim MH, Choi MG, Rew JS, Seol SY. Phase 3 Clinical Trial of Stillen(TM) for Erosive Gastritis. Korean J Gastrointest Endosc. 2004;28(5):230-6.
4. Vakil N. Peptic ulcer disease. In: Mark F, Lawrence F, Lawrence B. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 10th ed. Philadelphia:Elsevier. 2016:861-4.
5. Choi MG, Park SH, Kim SK, Chang R, Choi SR, Song GA, et al., Phase III Clinical Trial of Revaprazan (Revanex®) for Gastritis. Korean J Gastrointest Endosc. 2006;33(4):212-9.
6. Zendehelel N, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R, Massarrat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. Helicobacter pylori reinfection rate 3 years after successful eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(3):401-4.
7. Fang JY, Liu WZ, Li ZS, Du YQ, Ji XL, Ge ZZ, Li YQ, Si JM, Lu NH, Wu KC, Chen Y, Xiao SD. Consensus on standard management of chronic gastritis in China. Chinese J Gastroenterology. 2013;18(01):24-36.
8. Zhang WD, Li JX, Chen ZS, Wei BH, Dong TX. Comprehensive agreement on diagnosis and treatment of chronic gastritis with integrated traditional chinese and western medicine(Tianjin, 2011). Chinese Journal of

- Integrated Traditional and Western Medicine. 2012;32(06):738-43.
9. Im DH, Yun JY, Jang SI, Yun YG. Effect of Hwangyeonhaedok-tang on Experimental Mouse Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium. *Herbal Formula Science*. 2011;19(2):11-22.
 10. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. Available from: URL: www.mohw.go.kr/react/jb/sjb0406vw.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=030406&CONT_SEQ=320797&page=1
 11. Kim BA, Kim MS, Kang BM, Byeon SH, Park IH, Park JH, et al., Inhibitory Studies of Hwangryunhaedok-tang on Development of Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *Korea J Herbology*. 2008;23(2):59-65.
 12. Kim IS, Seo JJ, Kim KG, Ha DR, Shin MK, Kim ES, et al., Antimicrobial Activity of Hwangryunhaedok-tang Extract against Keratitis. *Korean J Intern Med*. 2014;35(3):288-97.
 13. Kim HY, Hong SH, Park IH, Shin SH, Kwon YM. Twenty-two Case of Acne Treated by Hwangryunhaedok-tang Pharmacopuncture Therapy Combined with Herbal Medicine and Extrusion. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2015;28(3):114-25.
 14. Ohta Y, Kobayashi T, Nishida K, Sasaki E, Ishiguro I. Preventive effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *J Ethnopharmacol*. 1999;67(3):377-84.
 15. Lee HW, Kang SH, Park GE, Lee KH, Hong YS, Lee K, et al., Survey on the Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*. 2014; 14(3):194-8.
 16. Lee HL. The Classification and Diagnosis of Gastritis. The 51st Seminar of Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy. 2014
 17. Cheung DY. Endoscopic Findings of Acute Gastritis. The Classification and Diagnosis of Gastritis. The 53rd Seminar of Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy. 2015
 18. Kim YB. Chronic gastritis. *Korean J Med*. 2001;61(2):221-3.
 19. Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5): 835-44.
 20. Yoon SY, Shim KN. Indications for Helicobacter pylori Eradication Therapy. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*. 2012;12(4): 213-8.
 21. Ko MJ, Baek JH. A Clinical study on the effect of hwangryunhaedok-tang on atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med*. 2012; 26(4):51-60.
 22. Choi YY, Kim MH, Lee TH, Yang WM. Evaluation of efficacy evaluation of hwangryunhaedok-tang and gungangbuja-tang on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation mouse model. *Herbal Formula Science* 2012;20(2):83-92.
 23. Mizukawa H, Yoshida K, Honmura A, Uchiyama Y, Kaku H, Nakajima S, Haruki E. The effect of oregedokuto on experimentally-inflamed rats. *American J Chinese Med*. 1993;21:71-78.
 24. Chen M, Liao Z, Lu B, Wang M, Lin L, Zhang S, et al., Huang-Lian-Jie-Du-Decoction Ameliorates Hyperglycemia and Insulin Resistant in Association With Gut Microbiota Modulation. *Front Microbiol*. 2018; 9:2380.
 25. Chen G, Lu FE, Jin D, Xu LJ, Wang KF. Effect of huanglian jiedu decoction) on glucose transporter 4 expression in adipose and skeletal muscle tissues of insulin resistant rats. *Chin J Integr Med*. 2007; 13(1):41-5.
 26. Ding LB, Lu FE, Ye AL, Xu L, Wang K. Effects of huanglian jiedu decoction on leptin and resistin in insulin resistive rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2006;26(3):232-5.
 27. 위염 치료제 임상시험 가이드라인. Available from: URL: http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/

- view.do?seq=8956&srchFr=&srchTo=&srchWo
rd=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&m
ulti_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&
page=52
28. Choi YY, Kim MH, Lee TH, Yang WM. Evaluation of Efficacy evaluation of Hwangryunhaedok-tang and Gungangbuja-tang on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation mouse model. Herbal formula science. 2012;20(2):83-92.
29. Yang HJ, Joo HA, Back SC, Park JS, Hong SH. Anti-inflammatory effects of Hwangnyeonhaedok-tang and Fermented Hwangnyeonhaedok-tang. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2011;24(2):1-15.
30. DI Kim, HJ Cheong, SK Cheong, HK Lee. The Inhibitory Effects of Schizandrae Fructus and Coptidis Rhizoma on the IL-6, IL-16, GM-CSF mRNA level of BEAS-2B Human Epithelial Cells. J Kyung Hee Univ Med Cent. 2001;17(2):199-213.
31. Kim HK, Hong SU. The anti-inflammatory effects of Huang-Lyun (Coptidis Rhizoma, CR) on injured tissue after burn elicitation. J Korean Oriental Med 2011;32(2):1-13.