

만성피로에 대한 공진단과 쌍화탕의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험 : 임상연구 프로토콜

최준용¹⁾²⁾ · 임병목³⁾ · 신현규⁴⁾ · 김기봉²⁾⁵⁾ *

¹⁾ 부산대학교한방병원 한방내과 과장

²⁾ 부산대학교 한의학전문대학원 교수

³⁾ 부산대학교 한의학전문대학원 인문사회의학교실 교수

⁴⁾ 한국한의학연구원 한의과학연구부 책임연구원

⁵⁾ 부산대학교한방병원 한방소아과 과장

Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled a Clinical Study for Chronic Fatigue via the Analysis of Efficacy and Safety of Gongjin-dan and Ssanghwa-tang : Study Protocol

Jun-Yong Choi¹⁾²⁾, Byungmook Lim³⁾, Hyeun-kyoo Shin⁴⁾, Kibong Kim²⁾⁵⁾ *

¹⁾ Department of Korean Internal Medicine, Pusan National University Korean Medicine Hospital

²⁾ School of Korean Medicine, Pusan National University

³⁾ Division of Humanities and Social Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

⁴⁾ KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

⁵⁾ Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to confirm the efficacy and safety of Gongjin-dan and Ssanghwa-tang for chronic fatigue.

Methods : A total of 90 people, between 19 and 65 years old, will be recruited to participate in a randomized, double-blind, and placebo-controlled a clinical trial. Participants in the Gongjin-dan group will take one pill of Gongjin-dan along with three packs of placebo oral liquid Ssanghwa-tang per day for 4 weeks. Participants in the Ssanghwa-tang group will take three packages of liquid Ssanghwa-tang and one placebo Gongjin-dan pill per day for 4 weeks. In the placebo group, participants will take one pill of placebo Gongjin-dan and three packs of placebo liquid Ssanghwa-tang per day, for 4 weeks. Outcomes will be measured at the baseline, 4th week, and 6th week. The primary outcome is the change in the Fatigue Severity Scale (FSS). Secondary outcomes are the change of Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20), Chalder Fatigue Scale (CFQ), Short-Form 36 Health Survey (SF-36), Korean Version of Schedule of Fatigue and Anergy/General Physician (SOFA/GP), Glucose, Lactate, Ammonia, Free Fatty Acid (FAA), d-ROMs&BAP, Selenium, and Cortisol.

Results : This trial was approved by the institutional review board of Pusan National University Korean Medicine Hospital (registry number: PNUKHIRB 2021-10-005). Recruitment opened in November 2021 and

• 접수 : 2022년 12월 1일 • 수정접수 : 2022년 12월 22일 • 채택 : 2022년 12월 26일

*교신저자 : 김기봉, 50612 경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 부산대학교한방병원 한방소아과

전화 : +82-55-360-5952, 팩스 : +82-55-360-5952, 전자우편 : kkb@pusan.ac.kr

is supposed to be completed by December 2022.

Conclusions : This trial will provide clinical information to determine the efficacy and safety of Gongjin-dan and Ssanghwa-tang for chronic fatigue.

Key words : Gongjin-dan, Ssanghwa-tang, chronic fatigue, clinical trial, protocol

1. 서론

‘피로’는 일상이나 일한 후의 허탈감 또는 기력 부족 등을 느끼는 비특이적이고 주관적인 증상으로 명확한 정의를 내리기가 어려우나 국내 1차 진료기관을 전체 환자의 4.7%가 피로를 주소로 방문할 만큼 흔하게 호소하는 증상이다¹⁾. 피로의 지속기간이 6개월 이상이면 만성 피로로 구분되나 모든 만성 피로 환자의 원인을 정확히 설명할 수는 없다. 원인을 설명할 수 없는 만성 피로는 만성 피로증후군(chronic fatigue syndrome)과 특발성 만성피로(idiopathic chronic fatigue)로 구분할 수 있으며, 만성 피로증후군 진단기준에 부합하면 만성 피로증후군이라 한다²⁾. 국가별로 유병률은 다양하게 보고되고 있으나, 만성 피로의 국내 유병률은 약 8.4%에 이른다³⁾.

만성 피로의 원인이 정확하지 않아 현재까지 검증된 치료법은 없으며, 미국질병통제예방센터(centers for disease control and prevention, CDC)에서는 만성 피로증후군에 대해서 증상 완화를 위한 방법으로서 보완대체의학적 치료방법 중 침, 온열요법, 가벼운 마사지, 요가, 기공 등을 선택적으로 활용할 수 있음을 권고하고 있다⁴⁾. 이러한 이유로 전인적 관점에서 질병에 접근하는 한방 치료를 피로 환자들은 선호해 왔다.

한의학에서는 피로를 허로(虛勞), 허손(虛損), 기허(氣虛), 소기(少氣), 노권(勞倦) 등의 범주로 표현하였다⁵⁾. 만성피로에 대한 한의임상진료현황을 조사한 연구에서도 만성피로의 치료 또는 관리를 위해 한약, 침, 뜸, 부항, 추나, 기공 순으로 자주 사용되며, 한약을 가장 효과적인 치료 수단으로 보았다⁶⁾.

공진단(供辰丹)은 임상에서 많이 사용되는 대표적인 보약 중 하나이지만, 실제 공진단 처방에 대한 연구 보고는 많지 않다. 공진단이 최초로 등장하는 문헌인 ‘시제백일선방(是齊百一選方)’에서는 기운이 넘칠 나이가 되어서도 기운이 약하면서 겁먹은 것 같은 증상은 타고

난 품부(稟賦)가 약한 것이며, 품부가 약해서 결역(厥逆)할 경우 공진단을 써야 한다고 하였다.

공진단에 관한 국내외 선행 연구의 대부분은 in vivo 및 in vitro 실험이며, 기억력 개선⁷⁾, 항산화⁸⁾, 피로 개선⁹⁾, 신경 보호¹⁰⁾, 지질 조절 효과¹¹⁾와 알츠하이머 증상 개선¹²⁾에 대해 제시하였다. 임상연구로는 알츠하이머 환자를 대상으로 공진단 치료 효과의 후향적 연구¹³⁾, 빈혈 환자의 어지럼증에 대한 공진단 효과를 보고한 증례¹⁴⁾와 수면 부족으로 인한 피로 환자들의 피로 감소에 대한 연구¹⁵⁾가 있다.

쌍화탕(雙和湯)은 ‘동의보감(東醫寶鑑)’에 주로 정신과 육체가 피로하고 기혈(氣血)이 모두 손상되었을 때 사용되며, 혈기가 손상되었을 때나 피로회복, 병 후기가 허약할 때 적용하는 대표적인 처방으로 기술되어 있다¹⁶⁾. 쌍화탕은 보음혈(補陰血)하면서 양기(陽氣)를 온양(溫陽)하는 작용이 있어 쌍화(雙和)라고 이름 지어졌으며, 허로(虛勞), 보기(補氣) 및 보혈(補血) 등에 광범위하게 응용되고 있다¹⁷⁾. 쌍화탕의 약리효과에 대해 항산화^{18,19)}, 간기능 개선^{20,21)} 및 면역 활성화 효과²²⁾ 등이 보고되었으며, 이외에 중추 신경 억제 및 항염증 효과²³⁾, 진통 및 항 경련효과²⁴⁾와 성 호르몬 분비 촉진 효과²⁵⁾ 등이 보고되었다. 쌍화탕의 근육 운동 수행 후 피로에 대한 효과에 관한 동물 실험에서는 항피로 효과와 혈액 내 hemoglobin, RBC, hematocrit 수치가 유의성 있게 증가하였으며²⁶⁾, 운동 부하 전, 후의 쌍화탕 투여는 피로 유발을 억제 및 강한 피로 회복에 유의미한 효과가 있다고 보고하였다²⁷⁾. 또한 쌍화탕은 혈청 glucose의 함량과 유리지방산의 함량을 증가시켜 항피로 효과를 나타내었으며, 뇌간에서의 norepinephrine, serotonin, 50-hydroxyindole acetic acid 및 dopamine의 함량 변화에 유의한 결과를 보여 정신적 피로에도 효과가 있음을 제시하였다²⁸⁾. 운동선수들의 운동 수행 시 나타나는 인체 젖산 내성과 피로 회복에 대한 쌍화탕 효과에 대한 연구에서는 최대산소 섭취량의 증가와 젖산 농도의 저하를 통해 근육 피로 회복과 신체 운동 자극에 대한 적응능력을 높여 줄 수 있음을 확인

하였다²⁹⁾.

이상의 연구의 결과들은 공진단과 쌍화탕이 기혈이 손상되거나 허약체질, 피로권태, 병후 세약에 의한 병감 및 피로를 효과적으로 관리할 수 있는 가능성을 제시한다. 그러나 이에 대한 유효성 및 안전성에 대한 임상적인 근거는 불충분하다. 따라서 본 임상시험을 통해 공진단과 쌍화탕의 피로에 대한 효능을 비교 평가하고, 안전성과 유효성에 관한 정보를 확보하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구디자인

본 임상시험은 만성피로에 대한 공진단과 쌍화탕의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이다.

임상시험 실시기관은 부산대학교한방병원이며, 임상시험 승인일로부터 24개월 간 진행될 예정이다. 또한 본 임상시험은 질병관리청의 임상연구정보서비스(Clinical Research information Service, CRIS)에 등록되어져 있습니다(Registry No. KCT0007517).

2. 임상시험의약품

시험약인 공진단, 쌍화탕과 위약은 익수제약에서 제조하여 공급받는다.

공진단은 3.75g의 금박을 환의한 흑갈색 환제로서, 당귀, 녹용, 산수유, 인삼, 숙지황 각 1.333g과 사향 222mg으로 구성되며, 1일 1회 식간에 복용한다. 쌍화탕은 100ml의 갈색의 액제로, 당귀, 황기, 천궁, 숙지황 각 1.25g, 계피 0.94g, 건강 0.5g, 대추 0.67g, 감초 0.94g, 작약 3.13g으로 구성되며, 1일 3회, 1회 1포를 식전 또는 식간에 복용한다. 위약은 형태 및 포장 조건이 시험약과 동일한 제제로, 시험약과 최대한 유사한 맛과 향이 나도록 한다. 복용방법은 시험약과 동일하다.

3. 시험대상자

1) 선정기준

- (1) 만 19세 이상 만 65세 이하의 성인 남녀

- (2) 6개월 이상 지속적 혹은 반복적으로 나타나는 원인불명의 피로를 주증상으로 하면서 한국어판 Fatigue severity scale (FSS)의 평균 점수가 4 점 이상인 자
- (3) 혈압, 일반혈액검사(Hb, Hct, WBC), 생화학검사 (AST, ALT, creatinine, glucose), 갑상선기능 검사(TSH, FT4), 심전도 검사상 피로를 유발할 만한 이상소견이 없는 자
- (4) 본 임상시험의 목적 및 특성에 대한 명백한 설명을 들은 후 참여에 동의하고 대상자 동의서에 자발적으로 서명한 자
- (5) 시험자와 충분히 의사소통할 수 있고, 설문지 작성 가능한 자
- (6) 임상시험 기간 동안 추적관찰이 가능한 자

2) 제외기준

- (1) FSS 문항 중 4번과 9번의 점수 합이 7 이상인 자
- (2) 임부 또는 수유부 또는 임신 가능성이 있는 남녀 중 임상시험 기간 동안 의학적으로 허용된 피임 방법(호르몬성 피임법, 자궁 내 장치(Intrauterine device 또는 Intrauterine system), 난관결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁 경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)으로 피임하기에 동의하지 않는 자
- (3) 조절되지 않는 고혈압 환자(Diastolic Blood Pressure > 100 mmHg 또는 Systolic Blood Pressure > 160 mmHg)
- (4) AST (Aspartate aminotranferase) 또는 ALT (Alanine aminotransferase) 또는 ALP (Alkaline phosphatase)가 실시기관 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 자
- (5) Creatinine이 실시기관 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 자
- (6) 본 시험 시작 1개월 이내에 다른 임상시험에 참여했거나 시험 기간 중에 다른 임상시험에 참가할 계획이 있는 자
- (7) 임상시험용의약품의 포함 성분에 과민반응, 알러지 기왕력이 있는 자
- (8) 자가면역질환(다발성경화증, 루푸스, 류마티스관절염 등)을 가지고 있는 자

- (9) 알코올중독, 정신질환(수면장애, 우울증, 불안신경증), 약물의존성을 가지고 있는 자
- (10) 인지 장애나 정신과적 문제가 있는 자
- (11) 스크리닝 방문 전 2주 이내에 외과적 수술을 한 자
- (12) 최근 2주 이내에 만성 피로에 대한 의학적 한의학적 치료를 받거나, 피로 개선에 도움을 주는 건강기능식품(헵타나무과병추출분말, 발효생성 아미노산 복합물, 돈태반발효추출물, 매실추출물, 인삼, 홍삼, 홍경천추출물)을 복용한 자
- (13) 지속적인 야간근무나 교대근무 중인 자와 같이 생활환경 변화 시 피로 회복이 가능한 자
- (14) 스크리닝 방문 시 항우울제, 항불안제, 항히스타민제를 복용중인 자
- (15) 기타 시험 결과에 영향을 미칠 것으로 판단되는 의학적인 상태가 있거나 시험자가 시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

3) 중지기준

- (1) 시험대상자의 안전과 임상시험의 진행에 심각한 영향을 줄 수 있는 이상반응이 발생한 경우
- (2) 기타 시험자의 판단에 의해 시험 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

4) 탈락기준

- (1) 시험대상자 또는 대상자의 대리인이 임상시험 참가 동의를 철회하거나 시험 중단을 요구한 경우
- (2) 시험을 지속할 수 없는 이상반응(중대한 이상반응 포함)이 발생한 경우
- (3) 스크리닝시 발견치 못한 전신 질환이 발견된 경우
- (4) 시험대상자의 임상시험용의약품 복용순응도가 70% 미만인 경우
- (5) 시험자의 지시나 동의 없이 임상시험 기간 동안 임상시험 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물(병용 가능약물제외) 복용하는 경우
- (6) 시험 진행 도중 선정/제외기준 위반이 발견된 경우
- (7) 시험에 중대한 영향을 줄 수 있는 임상시험계획을 위반한 경우
- (8) 시험 진행 중 임신이 확인된 경우
- (9) 시험대상자의 추적관찰이 불가능한 경우
- (10) 기타 시험자의 판단에 의해 시험의 진행이 적합

하지 못하다고 판단되는 경우

5) 시험대상자 수

본 임상시험의 가설은 아래와 같다.

[가설] H0(귀무가설): = vs. H1(대립가설):

: 시험군 1(공진단+쌍화탕 위약)의 베이스라인 대비 4주 시점의 FSS 점수 평균 변화량

: 시험군 2(쌍화탕+공진단 위약)의 베이스라인 대비 4주 시점의 FSS 점수 평균 변화량

: 대조군(공진단 위약+쌍화탕 위약)의 베이스라인 대비 4주 시점의 FSS 점수 평균 변화량

유의수준은 양측 5%, 검정력은 80% 및 선행연구³⁰⁾에서 시험군과 대조군의 FSS의 변화량에 대한 평균(표준편차)는 각각 -2.05(1.43)과 -1.04(1.30)이다. 대조군 대비 시험군의 효과 차이(Mean Difference)는 1.01이고, 합동표준편차(Pooled standard deviation)는 1.36이다. 본 임상시험에서는 유의수준은 양측 5%, 검정력은 80%로 하여 효과차이는 1.0, 표준편차는 1.3으로 설정하여 대조군 대비 시험군(1 또는 2)의 효과를 확인하기 위한 시험대상자 산출 결과는 다음과 같다.

$$\left\{ \frac{2 \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 \sigma^2}{|\mu_T - \mu_c|} \right\} = \left\{ \frac{2 (1.96 + 0.842)^2 \cdot 1.3^2}{1^2} \right\} = 26.529 \approx 27$$

본 임상시험의 시험군(1 또는 2)와 대조군(공진단 위약+쌍화탕 위약)의 배정비율 1:1의 설정 하에 양측 유의수준 5%, 검정력 80%를 만족시키는 각 군당 시험대상자 수는 27명이다. 본 임상시험에서 10%의 중도탈락(drop-out rate)을 고려하였을 때 각 군당 30명씩 총 90명의 임상시험대상자 수가 필요한 것으로 산출되었다.

4. 임상시험 기간

임상시험 기간은 연구윤리심의위원회 최종 승인일로부터 24개월 동안 진행한다. 시험대상자는 이 기간 내 방문 1(screening), 방문 2(기초방문), 방문 3, 4(중간

Table 1. A Flow Chart of Clinical Trial Process

	visit 1 Screening (Day -14~)	visit 2 Baseline (Day 0)	visit 3 Medication (Day14±3)	visit 4 Medication (Day28±3)	visit 5 Follow-up (Day42±3)	Unscheduled visit
Informed consent	✓					
Basic information	✓					
Medical history	✓					
Prior & Concomitant medication	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Physical exam	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vital signs	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Electrocardiogram	✓					
Laboratory test (safety evaluation)	✓			✓	✓	▲
Pregnancy test	✓				✓	▲
Inclusion & Exclusion criteria	✓					
Randomization		✓				
Efficacy Primary endpoint	✓	✓	✓	✓	✓	
Efficacy Secondary endpoint		✓		✓	✓	
Prescription of IP & Distribution of intake diary		✓	✓			
Return of IP and intake diary			✓	✓		
Adherence assessment			✓	✓		
Blinding adequacy assessment				✓		
Adverse events		✓	✓	✓	✓	✓

IP: Investigational Product, ▲: Depending on the subject's condition

방문), 방문 5 (최종 방문)의 총 5회 방문을 한다(Table 1).

5. 모집

본 임상시험은 신문 광고 및 홍보 포스터를 제작하여 광고를 통해 연구 알리를 시행한다. 시험대상자가 방문 혹은 유선으로 연락 시 본 연구에 대해 상세히 소개하고 동의 여부를 확인한다.

6. 시험 방법

등록된 시험대상자는 시험군 1 (공진단+쌍화탕 위약), 시험군 2 (쌍화탕+공진단 위약)과 대조군(공진단 위약+

쌍화탕 위약)에 무작위 배정된다.

시험대상자는 임상시험용의약품을 1일 1환과 3포씩 복용한다. 1일 1회 1환을 식전에 경구 복용하고, 1일 3회 1포씩을 식전 또는 식간에 경구 복용한다. 각 대상자의 임상시험용의약품의 복용 기간은 4주(28일)이다.

임상시험용의약품은 임상시험계획서에서 제시된 절차에 따라 본 임상시험에 참여한 대상자에게만 배부하여 복용하도록 한다. 대상자의 임상시험용의약품 배부는 방문 2와 방문 3에 이루어지며, 다음 방문일까지 2주간 복용할 임상시험용의약품과 visit window를 고려하여 3일분을 추가 처방한다. 의약품의 용법, 용량 및 주의 사항, 남은 임상시험용의약품의 반납 방법, 분실 및 과복용 방지, 복용일지 작성에 대한 교육을 시행한다.

7. 무작위배정

본 임상시험을 과학적이고 객관적으로 시행하기 위하여 최종 선정된 대상자들을 블록 무작위 배정(block randomization) 방법을 이용하여 시험군1, 시험군2 및 대조군에 1:1:1로 배정한다. 이 때 블록의 크기에 따라 무작위배정에 대한 추측이 가능할 수 있으므로 그 크기는 통계전문가가 임의로 또는 무작위로 설정한다. 따라서 무작위배정을 위한 블록의 크기와 수는 알 수 없다.

무작위배정 내역에 따라 모집된 대상자 순으로 3자리 숫자의 식별코드(고유코드, Randomized Number)를 부여하고, 해당 코드에 따라 포장된 시험의약품 또는 대조의약품을 해당 대상자에게 배부한다.

시험대상자로 등록되어 무작위배정번호가 부여되었다면 해당 대상자가 중도 탈락하더라도 사용된 무작위 배정번호는 다시 사용할 수 없다.

무작위배정내역은 통계전문가가 SAS® Version 9.4 (SAS institute. Inc, Cary, NC)을 이용하여 생성하고, 이를 제조사에 전달하며, 각 대상자별 무작위 배정내역을 각각의 비투과용 봉투에 담아 밀봉하여 실시기관에 공급한다.

8. 관찰항목

1차 방문 시(visit 1) 서면 동의서 취득 및 대상자 기초 정보 조사, 병력 및 수술력 조사, 선행 및 병행약물 확인, 신체검진, 생체징후, 심전도 검사, 안전성 및 유효성 평가항목 측정을 시행한다. 시험대상자로 선정되면, 2주 이내에 방문 2 (visit 2)를 통하여 임상시험의약품을 처방받는다. 이후 방문 2 (visit 2)로부터 2주±3일에 방문 3 (visit 3)을, 4주±3일에 방문 4 (visit 4), 6주±3일에 방문 5 (visit 5)를 시행한다. 방문 3 (visit 3)에는 선행 및 병행약물 확인, 신체검진, 생체징후, 유효성 평가변수 측정, 이상반응 확인, 순응도 평가, 반납 식품 회수 및 식품 배분을 시행하며, 방문 4 (visit 4)에는 선행 및 병행약물 확인, 신체검진, 생체징후, 임상시험실 검사, 유효성 평가변수 측정, 이상반응 확인, 순응도 평가, 반납 식품 회수를 시행한다. 방문 5 (visit 5)에는 선행 및 병행약물 확인, 신체검진, 생체징후, 임상시험실 검사, 유효성 평가변수 측정, 이상반응 확인을 시행한다.

9. 평가항목

1) 1차 유효성 평가

1차 유효성 평가변수는 FSS의 변화량이다. 본 임상시험에서는 대상자의 피로도를 평가하기 위해 FSS 한국어판을 이용하여 측정한다. FSS는 지난 1주일 동안의 피로정도를 1-7점까지 척도로 평가하여 각 문항의 점수를 합한 후 9로 나눈 평균값으로 피로도를 평가하며, 평균값이 높을수록 피로도가 증가한다.

시험대상자는 방문 1, 방문 2, 방문 3, 방문 4, 방문 5에 1차 유효성 평가를 위해 FSS를 측정한다.

2) 2차 유효성 평가

2차 유효성 평가변수는 Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20), Chalder Fatigue Scale (CFQ), Short-Form 36 Health Survey (SF-36), Korean Version of Schedule of Fatigue and Energy/General Physician (SOFA/GP), Glucose, Lactate, Ammonia, Free Fatty Acid (FAA), d-ROMs&BAP, Selenium, Cortisol의 변화량이며, 방문 2, 방문 4, 방문 5에서 측정한다. Glucose, Lactate, Ammonia, Free Fatty Acid (FAA), d-ROMs&BAP, Selenium, Cortisol은 양산부산대학교 병원 혹은 타 검사기관 검사실에서 시행하며 해당기관의 프로토콜에 따른다.

3) 복용 순응도 평가

시험책임자, 시험담당자, 코디네이터는 시험대상자의 방문 시 반납약을 회수하여 복용 여부 및 복용량을 확인하고 복용 순응도를 평가한다. 시험대상자가 과복용하거나 분실하지 않도록 교육하며, 복용해야 하는 의약품의 개수 및 실제 복용한 개수를 조사하여 계산하되, 반올림하여 소수점 첫째자리까지 표기한다.

복용기간 동안의 전체 복용 순응도가 70% 이상이어야 하며, 복용 순응도가 70% 미만인 경우 해당 시험대상자는 순응도가 나쁜 것으로 간주하여 PP분석군에서 제외한다.

$$\text{복용순응도(}\%) = \frac{\text{실제 복용한 임상시험용의약품 개수}}{\text{복용해야 하는 임상시험용의약품 개수}} \times 100$$

4) 눈가림 적정 평가

임상시험이 진행되는 동안 대상자의 눈가림이 제대로 수행되었는지를 확인하기 위하여 투여 종료 방문(방문 4)시 눈가림 지수(New Blinding Index)³¹⁾를 사용하여 눈가림 적정 평가를 실시한다. 대상자는 임상시험의약품 투여 종료 후 '진짜약', '가짜약', '모르겠다'의 3가지 척도 중 자신이 어디에 속한다고 생각하는지 자기 평가를 시행한다.

10. 통계분석

1) FAS (Full Analysis Set) 분석

FAS 분석군은 무작위배정을 받은 모든 시험대상자를 분석 대상으로 하는 원칙(intention-to-treat, ITT)에 따라 무작위배정 되어 임상시험용 의약품을 최소 한 번 이상 처방받은 뒤 평가변수를 1회 이상 측정한 자료가 있는 시험대상자로 정의하며, 그로부터 얻어진 자료는 모두 분석에 포함한다. 단, 미리 설정한 기준에 부합하지 않는 임상시험 대상자군을 제거한 후 분석한다. FAS 분석의 임상시험 대상자 제외기준은 다음과 같다.

- (1) 선정/제외기준에 위반된 경우
- (2) 임상시험용 의약품을 한 번도 복용하지 않은 임상시험 대상자

2) PP (Per Protocol) 군 분석

PP 분석은 FAS 분석에 포함되는 시험대상자 중 임상시험 계획서에 명시되어 있는 대로 전 과정을 완료하고 시험 결과에 영향을 미치는 중대한 위반사항(선정/제외기준 위반 등)이 없는 임상시험 대상자를 대상으로 한다. 임상시험용 의약품 복용순응도가 70% 미만인 사람은 분석에서 제외하며, 다른 질환 치료 및 관리를 위해 본 임상시험의 병용 금지약물을 임상시험 기간 동안 시험자 판단 하에 복용한 임상시험 대상자와 임상시험 기간 중 피로 증상을 유발할 수 있는 사건(교통사고, 급격한 스트레스 등)이 발생한 임상시험 대상자는 PP 분석에서 제외한다.

3) 안전성 분석군

안전성 분석은 한 번 이상 임상시험용 의약품을 복용한 시험대상자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함한다. 안전성 분석 시에는 시험대상자들을 실제로 처치받은 군에 포함하여 분석한다.

4) 통계분석의 일반적 원칙

모든 통계분석은 양측검정을 원칙으로 하며 유의수준은 5%로 설정한다. 분석도구는 통계 프로그램 SAS® Version 9.4(SAS institute, Inc., Cary, NC)를 사용한다. 필요한 경우, 스크리닝 방문 또는 기저 방문 시 시험대상자의 초기 특성으로 범주화하여 Subgroup analysis를 시행할 수 있다. 계획된 시험대상자가 모두 모집되어 마지막 시험대상자가 유효성 및 안전성 평가를 위한 추적 관찰 방문까지 완료하고 모니터링을 통해 자료의 정확성 및 완전성이 확보되었을 때, 임상 유효성 및 안전성 변수에 대한 통계 분석을 수행한다. 중간 분석은 수행하지 않는다.

5) 유효성 평가 분석

유효성은 ITT (Intention-to-treat) 원칙에 근거하여 FAS 분석을 주분석으로 하며, PP 분석은 보조분석으로 진행한다.

1차 유효성 평가변수 분석 시 각 치료군과 방문시점을 고정요인(fixed factor), 대상자를 랜덤요인으로 하는 mixed-effect model repeated measure (MMRM) 방법을 사용하여 분석한다. 필요한 경우 인구/사회학적 특성에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 변수, 또는 피로증상에 영향을 줄 수 있는 변수를 고정요인으로 설정하여 분석한다. 또한, 분석결과에서 나온 평균과 97.5% 신뢰구간을 제시한다.

2차 유효성 평가 변수의 기저치 대비 4, 6주차 변화량 및 기저치 대비 6주차 FSS 변화량에 대하여 1차 유효성 평가변수와 동일한 방법으로 검정한다. 단, 2차 유효성 평가 변수이므로 유의수준은 5%로 설정하며 평균과 함께 95% 신뢰구간을 제시한다. 추가로 각 군 내에서의 치료 전, 후 측정값의 차이를 비교하기 위하여 연속형 변수는 Student's paired t-test 혹은 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하고, 범주형 변수

는 Fisher's exact test를 이용하여 분석한다.

6) 안전성 평가 분석

안전성은 시험약을 1회 이상 복용하였으며, 시험약 복용 후 방문/전화에 의하여 시험자가 안전성 관련 데이터를 최소한 한 번 이상 확인한 대상자를 대상으로 진행한다.

이상반응 및 중대한 이상반응은 증상별로 발생 빈도를 분석한다. 임상실험실검사(안전성 평가 항목)는 검사 항목별로 치료 전과 후 차이가 있는지를 paired t-test 혹은 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석한다. 생체징후 및 신체검진 이상은 항목별로 비정상 소견 발생 빈도를 분석한다.

7) 결측치의 처리

본 시험의 1차 유효성 평가 방법은 mixed model repeated measures (MMRM) 방법을 사용한다. MMRM 방법은 최대우도를 이용하여 결측값을 고려하는 방법으로 별도의 결측값 대체 단계가 필요하지 않다. 또한, 인구학적/사회학적 정보 및 안전성 변수는 결측값 대체를 하지 않는다.

8) 인구학적·사회학적 자료 및 기타 치료 전 대상자 특성

인구학적·사회학적 특성과 치료 전 대상자 특성에 대한 요약 통계를 군 별로 제시한다. 각 군에 대하여 연속형 자료인 경우 평균과 95% 신뢰구간을 제시하고, 범주형 자료는 빈도와 백분율을 제시한다. 필요한 경우 정규성 여부에 따라 연속형 자료는 Analysis of Variance (ANOVA) 또는 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하며, 범주형 자료는 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하여 분석한다. 필요한 경우, 두 군간 유의한 차이가 있는 기초정보는 이질성을 보정하기 위해 유효성 분석에서 보정하여 분석할 수 있다.

11. 연구관리

데이터 관리와 대상자의 안전 및 권리 침해 여부는 한국한의학연구원에서 주기적으로 모니터링을 실시한다.

또한, 연구의 특성상 부작용 발생 확률은 적으나 이에 대비하여 보험에 가입한다.

12. 연구윤리

본 임상시험 프로토콜은 부산대학교한방병원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다(IIRB No. PNUKHIRB 2021-10-005). 본 임상시험은 모든 시험대상자로부터 자발적인 동의를 받으며, 연구대상자의 개인정보 보호에 대한 비밀 유지 및 보호를 받게 된다.

III. 고찰 및 결론

만성피로는 일상생활에 심각한 영향을 주지만 아직까지 정확한 생리병리적 기전이 밝혀지지 않은 상태이며, 표준화된 치료법 역시 없는 실정이다. 이러한 이유로 임상현장에서는 주관적 증상으로 대부분 진단이 이루어지며, 전통적으로 한의학적 치료를 선호하여 왔다³²⁾.

본 임상시험 계획 전 동물실험에서 공진단과 쌍화탕의 투여 후 피로개선 효능이 확인되었으나^{9,26,27)}, 실제 인간을 대상으로 진행한 연구가 거의 없어 인체에서의 피로개선 효과는 확인할 수 없었기에 만성피로를 호소하는 환자를 대상으로 공진단과 쌍화탕의 유효성과 안전성을 확인하고자 본 임상시험을 계획하게 되었다.

본 연구는 공진단과 쌍화탕의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 만 19세 이상 65세 이하의 성인 남녀로 제한하였다. 또한 만성피로를 유발할 수 있는 원인 질환이 있거나, 일반혈액검사, 생화학검사를 통하여 관련 질환이 의심되는 경우, 시험약의 섭취가 부적절한 경우, 만성피로 치료를 받고 있는 경우는 제외하였다.

시험약의 복용 기간은 만성피로 치료효과에 대한 문헌보고³³⁾에서 적어도 4주 이상 투여 시 유의한 효과가 있음을 확인하였기에 총 4주로 설정하였다.

질환에 의한 만성피로의 가능성 배제 및 임상시험 참여에 적합한 대상자를 선별하기 위해 스크리닝 검사를 시행한다. 갑상선기능 저하증 배제를 위한 갑상선기능검사(TSH, FT4)를 시행하며, 일반혈액검사(CBC), 생화학적 검사 등을 시행하여 제외기준에 해당하는 질병을 선별한다.

본 연구의 1차 유효성 평가변수는 FSS 점수의 변화량이다. 본 임상시험에서는 대상자의 피로도를 평가하

기 위해 Fatigue Severity Scale (FSS) 한국어판을 이용하여 측정한다. FSS는 지난 1주일 동안의 피로정도를 1-7점까지 척도로 평가하여 각 문항의 점수를 합한 후 9로 나눈 평균값으로 피로도를 평가하며, 평균값이 높을수록 피로도가 증가한다. 다양한 평가도구가 있음에도 불구하고 FSS를 1차 유효성 평가변수로 정한 것은 FSS가 일차진료에서 기질적 질환이 없는 피로환자에서 피로도를 평가할 수 있는 유용한 도구로 보고되고 있으며¹⁾, 한국어판이 있어 시험대상자가 정확하게 문항을 이해하고 답함으로써 평가의 정확도를 높이고자 함이다.

2차 유효성 평가변수는 MFI-20, CFQ, SF-36, SOFA/GP 점수의 변화량과 glucose, lactate, ammonia, FAA, d-ROMs&BAP, selenium, cortisol의 변화이다. MFI-20, CFQ, SF-36, SOFA/GP는 피로와 관련된 임상시험에서 FSS와 함께 많이 사용되는 평가도구이다. 본 임상시험에서 사용하는 MFI-20은 20문항으로 각 문항에 대하여 1점(그렇다)에서 5점(그렇지 않다)까지 응답하도록 구성되었으며, 평균값이 높을수록 피로도가 증가한다³⁰⁾. CFQ는 11문항으로 각 문항에 대하여 0점(그렇지 않다)에서 3점(그렇다)로 나누어 측정한다. 일반적으로 육체 및 심리적 피로의 구분이 가능하며, 임상 및 비임상 환경 모두에서 피로를 평가하는데 사용되는 도구로 알려져 있다³⁴⁾. SF-36은 건강과 관련된 삶의 측정하는 도구로서, 피로 연구에 자주 사용되는 척도이다³⁵⁾. 총 2개의 요약, 8개 영역의 36문항으로 이루어져 있으며, Likert 척도로 각 문항을 합산하고, 문항의 점수에 합에 따라 0점부터 100점 사이의 점수로 환산한다. 점수가 낮을수록 삶의 질이 떨어지고, 점수가 높을수록 삶의 질이 높음을 의미한다. SOFA/GP는 피로와 무기력에 관한 설문으로, FSS와 상관관계를 가지는 도구이다³⁶⁾. 10가지 항목에 대하여 '자주 그렇다', '거의 항상 그렇다'라는 답변에는 1점을 부여하고 '가끔 그렇다', '거의 그렇지 않다' 답변에는 0점을 부여하며, cut-off point 3점을 이용한다. 각 군의 비율을 비교해서 총 점수를 합산하여 비교한다.

Glucose는 혈중 농도가 감소하면 피로감을 느낀다. 따라서 각종 상황에서 작동하는 신체 에너지 시스템을 평가하는 지표로 사용되며, 에너지 대사과정 중 대사기능의 적응 정도의 평가와 운동 강도, 운동지속시간, 근육 경직, 피로회복, 근육의 조직학적 손상 분석 및 체력을 평가하는 데 활용된다³⁷⁾. Lactate는 고강도 운동으로

인해 젖산이 축적되면 체내 산성화가 초래되어 피로를 유발시킨다³⁸⁾. 운동의 강도 또는 시간에 따라 아미노산의 분해 결과 생성된 ammonia는 근육으로부터 혈액으로 방출되고, 혈중 ammonia는 뇌에 전달되어 중추 피로를 증가시킨다³⁹⁾. FAA는 에너지원으로 이용되어 피로도를 감소시킨다⁴⁰⁾. d-ROMs는 체내 활성산소량을, BAP는 항산화력 수준을 측정한다⁴¹⁾. Selenium는 유기 과산화수소의 분해를 촉매하는 glutathione peroxidase (GSH-PX)의 활성을 유지하는 필요한 보조인자로서 간기능 개선과 피로회복에 영향을 준다⁴²⁾. Cortisol은 뇌하수체-부신피질의 negative feedback에 의해 신체적, 정신적 스트레스 대해 변화된 생리적 상태를 반영해 주는 지표이다⁴³⁾.

공진단과 쌍화탕 섭취 전후 비교를 위한 객관적 임상자료 수집을 위하여 임상실험실 검사를 실시한다. 임상실험실 검사는 CBC 8종(WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, MCV, MCH, MCHC), WBC differential count, BUN, Creatinine, Uric acid, Total Bilirubin, AST, ALT, ALP, Total protein, Albumin, Na, K, Cl, hsCRP를 시행하며, 검사 항목별 이상소견 발생 빈도를 분석하여 안전성을 평가한다. 이 외에도 안전성 평가를 위하여 매 방문 시 이상반응 및 생체징후를 분석하고, 주기적으로 모니터링을 받도록 하였다.

본 연구의 임상시험 계획서와 증례기록지는 부산대학교한방병원 연구윤리심의위원회의 관리 하에 수차례 승인과정을 통해 개발되었다. 하지만 임상시험을 진행하는 동안 다양한 변수가 발생할 수 있기 때문에 수정 및 보완 과정이 추가적으로 필요할 수 있다.

만성피로에 대한 공진단과 쌍화탕의 안전성 및 유효성 평가에 대한 임상시험이 없었던 현 시점에서 본 프로토콜을 바탕으로 임상시험이 완료되면, 만성피로에 대한 공진단과 쌍화탕의 안전성 및 유효성에 대한 유의한 결과를 얻을 수 있을 것이라 기대된다. 만성피로에 대한 관심이 높아져가는 가운데, 공진단과 쌍화탕이 만성피로에 대한 효과를 인정받는다면 만성피로로 힘들어하는 환자에게 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원의 한방의료기관 한약처방 안전성 유효성 근거 구축사업의 지원을 받아 수행되었음(grant numbers: KSN2013310, KSN2021310).

참고문헌

1. Chung KI, Song CH. Clinical usefulness of fatigue severity scale for patients with fatigue, and anxiety or depression. *Korean J Psychosom Med.* 2001;9(2):164-73.
2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994; 121(12):953-9.
3. Kim CH, Shin HC, Won CW. Prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in Korea: community-based primary care study. *J Korean Med Sci.* 2005;20(4): 529-34.
4. Centers Dis Control Prev. Treatment of ME/CFS [Internet]. *Centers Dis Control Prev;* 2018 [Updated 2021 Jan 28; cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/>
5. Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Kanda T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7(1):3-10.
6. Kim JW, Kim HJ, Jang ES, Jung HJ, Hwang MW, Nam DH. Survey on pattern identification and treatment of chronic fatigue in Korea medicine. *JPPKM.* 2018;32(2):126-33.
7. Moon E, Her Y, Lee JB, Park JH, Lee EH, Kim SH, Oh MS, Jang CG, Kim SY. The multi-herbal medicine Gongjin-dan enhances memory and learning tasks via NGF regulation. *Neurosci Lett.* 2009;466(3):114-9.
8. Choi KH, Park CS. An analysis of the Gongjindan's ingredients and its efficacy on anti-oxidation. *Kor. J. Herbology.* 2007;22(2):51-63.
9. Hong SS, Lee JY, Lee JS, Lee HW, Kim HG, Lee SK, Park BK, Son CG. The traditional drug Gongjindan ameliorates chronic fatigue in a forced-stress mouse exercise model. *J Ethnopharmacol.* 2015;168:268-78.
10. Sunwoo YY, Park SI, Chung YA, Lee J, Park MS, Jang KS, Maeng LS, Jang DK, Im R, Jung YJ, Park SA, Kang ES, Kim MW, Han YM. A pilot study for the neuroprotective effect of Gongjin-dan on transient middle cerebral artery occlusion-induced ischemic rat brain. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:682720.
11. Kim YH, Bae MJ. The effect of Gongjindan on the lipid metabolism in rats fed high fat-diet. *J East-West Med.* 1989;14(2):61-78.
12. Hwang SM, Chung DK. The effects of KongJindan (KJD) on the Alzheimer's disease model induced by CT105. *J Orient Neuropsychiatry.* 2004;15(2):103-18.
13. Jung HC, Jang HJ, Sung WY, Lee SH, Son JH, Han SH. A study of Gongjin-dan in patients with mild dementia of Alzheimer type. *J Orient Neuropsychiatry.* 2004;15(2):141-8.
14. Lee DS, Kim DW. A effect of Gongchen-dan to anemia. *J Kyungwon Univ Korean Med Inst.* 2004;7:97-107.
15. Son MJ, Im HJ, Kim YE, Ku B, Lee JH, Son CG. Evaluation of the anti-fatigue effects of a traditional herbal drug, Gongjin-dan, under insufficient sleep conditions: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17:418.
16. Nam DJ, Oh MS. Review about the study of Ssanghwa-tang published in Korea from 2000 to 2019. *J Haehwa Med.* 2019;28(2):12-9.
17. Lee JK, Lee NH, Ha HK, Lee HY, Seo CS, Jung DY, Lee JN, Shin HK. Analysis of studies on Ssanghwa-tang for establishment of evidence based medicine. *Kor J Oriental Med.* 2008;14(3):41-7.
18. Park JY, Hwang JG, Yun JK, Han KH, Do EJ, Kim SO, Kim MR. Effect of Ssanghwa-tang extract on antioxidant and anti-aging

- enzyme activities. *Kor J Herbology*. 2012; 27(3):67-74.
19. Kim DS, Um YR, Yang MC, Yun NY, Lee JH, Ma JY. Equivalence of traditional and individual preparation of Ssanghwa-tang in terms of polyphenol contents and radical scavenging activity. *Kor J Oriental Med*. 2011;17:169-72.
 20. Sohn NW. Histochemical study for the effect of Ssanghwatang on the glycogen contents in liver and muscles of rats. *Kor J Herbology*. 1994;9:115-25.
 21. Ann BN, Kim SK, Shim CK, Chung YB. Effect of a Chinese traditional medicine, Ssangwha-tang, on the pharmacokinetics of sulfobromophthalein in the rats of hepatic failure induced by carbon tetrachloride. *Yakhak Heoeji*. 1984;28:207-15.
 22. Jung D, Ha H, Lee HY, Lee JA, Lee JK, Huang DS, Shin HK. Stimulation of the immune response by Yin-tonifying formula. *JKM*. 2010;31(5):112-23.
 23. Kim IH, Hwang GJ. Studies on the anti-inflammatory activities of Ssanghwa-tang. *Kor J Pharmaco*. 1981;12:131-5.
 24. Han DS, Lee HK, Gho HJ. Analgesic and anticonvulsory effects of Ssanghwa-tang. *Kor J Phamaco*. 1983;14:60-3.
 25. Kim YB, Kwon KB, Park JS, Park KH, Kim BR, Lee HS, Ryu DK. Gugissanghwa-tang water extract on the sexual behavior and serum testosterone concentration in male rats. *Kor Soci Pathol*. 199;13:152-7.
 26. Ann C, Chae BY. Study of the effects of Ssangwha-tang on the antifatigue action and blood by repeated administration in mice. *J Kyung Hee Kor Med*. 1981;4:137-43.
 27. Ha TY, Park DI. Effect of Ssanghwa-tang and Ssanghwa-tang-mixed-Paedoksan on the recovery of exercise induced fatigue. *Kor J Life Sci*. 1998;8(4):366-72.
 28. Park WG, Park SD. Effects of Ssanghwa-tang on the antifatigue action and brain levels of norepinephrine, serotonin, 5-hydroxyindole-acetic acid and dopamine. *J Jeahan Oriental Med Academy*. 1995;1(1):130-45.
 29. Lee KO. A study of the effect of recruitment with a dosage of Ssanghwa-tang(雙和湯) after motor performance. *KSSS*. 1999;8(2):475-84.
 30. Park SB, Kim KN, Sung E, Lee SY, Shin HC. Human placental extract as a subcutaneous injection is effective in chronic fatigue syndrome: A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(5):674-9.
 31. Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials*. 2004; 25(2):143-56.
 32. Cho JH, Son CG. Need for development of oriental medicine-derived systemic treatments against chronic fatigue-associated symptoms. *JKM*. 2009;30(4):28-36.
 33. Sung WS, Kang HR, Jung CY, Park SS, Lee SH, Kim EJ. Efficacy of Korean red ginseng (*Panax ginseng*) for middle-aged and moderate level of chronic fatigue patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102246
 34. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. *J Psychosom Res*. 2010;69(1):17-22.
 35. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, Wu J. Symptom inventory in assessing cancer-related fatigue. *Supportive Care in Cancer*. 2011:1255-59.
 36. Hadzi-Pavlovic D, Hickie IB, Wilson AJ, Davenport TA, Lloyd AR, Wakefield D. Screening for prolonged fatigue syndromes: validation of the SOFA scale. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2000;35(10):471-9.
 37. Kim SS, Kim HJ, Lee SC, Yun SJ, Pack SH. Effect of sport massage on the blood lactate and LDH and glucose in recovery after exercise. *Asian J Beauty Cosmetol*. 2010;8

- (3):115–24.
38. Azevedo RA, Forot J, Iannetta D, MacInnis MJ, Millet GY, Murias JM. Slight power output manipulations around the maximal lactate steady state have a similar impact on fatigue in females and males. *J Appl Physiol*. 2021;130(6):1879–92.
39. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol*. 2010;91(3):200–19.
40. Blomstrand. Amino acids and central fatigue. *Amino Acids*. 2001;20(1):25–34.
41. Fukuda S, Nojima J, Motoki Y, Yamaguti K, Nakatomi Y, Okawa N, Fujiwara K, Watanabe Y, Kuratsune H. A potential biomarker for fatigue: Oxidative stress and anti-oxidative activity. *Biol Psychol*. 2016;118:88–93.
42. Santos Vieira ML, Affonso Fonseca FL, Costa LG, Beltrame RL, Sousa Chaves CM, Cartum J, Alves SI, Azzalis LA, Junqueira VB, Pereria EC, Rocha KC. Supplementation with selenium can influence nausea, fatigue, physical, renal, and liver function of children and adolescents with cancer. *J Med Food*. 2015;18(1):109–17
43. Powell JH, Liossi C, Moss-Morris R, Schlotz W. Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome: A systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2405–22.