

SM-2000의 항피로 효과에 대한 임상적 연구

신선미, 고 흥
세명대학교 한의과대학 내과학교실

A Clinical Study on the Antifatigue Effect of SM-2000

Seon-mi Shin, Ko Heung

Dept. of Internal Medicine Graduate School of Oriental Medicine Se-Myung University

ABSTRACT

Objectives : This study was performed to investigate the antifatigue effect of SM-2000 on fatigued and stressed people.

Methods : This study was carried out on 23 healthy people who have fatigue and stress. 11 people as the mentally-stressed group were examined by subjective symptoms of fatigue and blood cortisol test. They drank SM-2000 for seven days. SM-2000 was made up herbs which were used for fatigue. After that they were again examined by subjective symptoms of fatigue and blood cortisol test. 12 people as the physically-fatigued group were examined with fatigue biomarkers and exercise test. They also drank SM-2000 for seven days. After that they were again examined with fatigue biomarkers and exercise test.

Results : Cortisol level, subjective symptoms of fatigue scores and physical, mental, and neuro-sensory symptoms of fatigue scores after drinking SM-2000 were not significantly increased compared with before drinking SM-2000 in the mental stressed group.

SM-2000 significantly decreased lactate, glucose, and phosphorous levels, and running time after drinking SM-2000 was significantly suppressed compared with before drinking SM-2000 in the physically-fatigued group.

Conclusions : On the basis of these results, SM-2000 had a clinical antifatigue effect in physically-fatigued people.

Key words : fatigue, stress, lactate, glucose, phosphorous, subjective symptoms of fatigue

1. 서론

피로는 元氣가 虧損되거나 精血不足으로 인해 발생하는 慢性 衰弱性 病症으로 虛勞, 虛損의 범주에 속하며¹, 일상적인 활동 이후의 비정상적인 탈진 증상, 기운이 없어서 지속적인 노력이나 집중이 필요한 일을 수행하기 어려울 정도로 전반적으로 기운이 없는 상태로 정의할 수 있다². 1차 의료에서 볼 수 있는 지속성 피로는 9-13%, 만성 피로를

호소하는 사람은 1-3% 정도로 보고되고 있고^{3,4}, 단순 피로감을 주소로 내원한 경우가 많아 우리나라에서는 6번째로 흔한 증상이다⁵.

피로 환자가 늘어나고 피로 치료법 연구가 활발해지면서 피로 평가 방법도 다양해지고 있다. 평가를 위한 피로 관련 지표들로는 혈중 lactate 농도, 혈청 암모니아 농도, 혈청 creatinine phosphokinase 활성, 혈청 무기인산염 농도, 혈청 glucose 농도, 근육 글리코겐 함량, 근육 lactate dehydrogenase 활성, 근육 citrate synthase 활성⁶ 등의 바이오마커 관련 지표들과 피로사정도구(FAI: fatigue assessment instrument)⁷, 피로도(Chalder fatigue scale)⁸, MFI

· 교신저자: 고 흥 충북 제천시 신월동 산 21-11번지
세명대학교 부속 제천한방병원 1내과
TEL: 043-649-1813 FAX: 043-645-1382
E-mail: yurie99@hanmail.net

(multidimensional fatigue inventory)⁹, BFI(the brief fatigue inventory)¹⁰가 있으며, 이를 평가지표로 이용한 연구가 이뤄지고 있다.

한의학에서 피로와 스트레스 관련되어 주로 처방되는 方劑로는 六味地黃湯, 補中益氣湯, 十全大補湯, 歸脾湯, 五積散, 雙和湯 순이었으며, 다용되는 한약재로는 熟地黃, 當歸, 白朮, 茯苓, 黃芪, 芍藥, 人蔘, 陳皮, 川芎 등의 순이었다¹¹. 한약 처방 및 한약재를 이용한 피로 회복, 스트레스 감소에 대한 임상적 연구는 葡萄汁加酸棗仁湯¹², 안구 피로와 관련한 한방조성물 투여¹³, 八物湯을 이용한 생체 젖산 회복률에 관한 연구¹³가 있었지만 그 수가 적고, 기존 기능성 식품이나 의약품에 비해 복용법이 어렵거나 1회 용량이 많아 쉽게 섭취하기 어려워 한약 처방으로 항피로 관련 임상연구가 쉽지 않다. 또한 湯劑의 휴대, 저장, 많은 복용량 등의 문제점¹⁵을 보완한 새로운 한방 제형이 요구되고 있지만, 치료효과가 신속하며, 흡수가 용이한 湯劑의 장점을 살리고 불편한 복용의 단점을 줄일 수 있도록 하는 제형 연구가 부족할 실정이다.

본 연구에서는 피로의 원인을 氣血虛損으로 간주하고 이에 처방될 수 있는 다빈도 약제들로 구성된 복합 한약재 복합 추출물(SM-2000)을 조제하여 항피로 효과에 미치는 영향을 구체적으로 관찰해 보고자 임상 연구를 시행하였다. 섭취하기 편리한 제형 개발을 위해 한약재 복합 추출물을 농축하고, 1회 섭취량을 100 cc로 최소화하였다. 피험자를 정신적 피로군과 육체적 피로군으로 나누어 일차 유효성 평가 지표를 각각 혈중 cortisol과 혈중 lactate로 설정하고, 피로자각증상 설문 검사 및 혈중 피로 지표 검사를 시행한바 정신적, 육체적 피로 회복에 유의성 있는 결과를 나타내었기에 보고하는 바이다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구디자인

본 연구는 2009년 5월 세명대학교 부속 한방병원 IRB(institute review board)의 심사를 통과하였으며(IRB No. 2009-05), 2009년 8월 31일부터 2009년 11월 1일까지 임상연구를 실시하였다. 정신적 피로 측정군(이후 정신적 피로군)은 평소 자각적으로 피로를 느끼고, 최근 일주일간 중간고사로 피로한 상태이며, 자의에 의해 임상연구 동의서에 서명한 피험자 중 피로자각증상 설문 검사(subjective symptoms of fatigue)¹⁶ 점수 10점 이상인 사람을 선발하였고, 육체적 피로 유발군(이후 육체적 피로군)은 운동검사가 가능한 운동 능력을 가진 사람을 대상으로 하였다. 이를 만족하는 정신적 피로군 11명과 육체적 피로군 12명을 대상으로 분석을 실시하였다.

2. 피험자

1) 선정 기준

- (1) 연령 및 성별 : 만 18세 이상, 30세 미만의 남성
- (2) 지난 3개월 동안 일반적 감기나 소화불량을 제외한 별다른 질병이나 증상으로 병원치료를 받은 적이 없는 사람
- (3) 정신적 피로군 : 피로를 호소하며 피로자각증상 설문 검사 점수가 총 10점 이상인 사람
- (4) 육체적 피로군 : 운동 검사가 가능한 운동 능력을 가진 사람

2) 제외기준

다음 조건의 하나라도 해당되는 자는 본 연구에서 제외하였다.

- (1) 1주일에 3회 이상 음주를 하고 있는 사람
- (2) 하루 2끼 미만으로 식사를 하고 있는 사람
- (3) 평소 심장 질환이나 기관지 계통에 질환이 있는 사람
- (4) 다음 질환으로 본 연구에 참여가 어렵다고 연구자가 판단한 경우

조절되지 않는 고혈압, 합병증을 동반한 당뇨, 급만성 간염/ 간경변, 중증 고지혈증, 신경정신계 질환, 중증의 심혈관계 질환, 결핵 및 기타 감염성

질환으로 본 연구에 참가하기 어렵다고 연구자가 판단한 경우

- (5) 과거 3개월 이내 다른 임상연구에 참가한 경우
- (6) 연구자가 판단하기에 운동 능력이 부적당한 정신적 질환자
- (7) 밤샘근무를 하는 야간작업자
- (8) 연구 수행과 관련된 서식 작성 능력이 없는 것으로 판단되는 자
- (9) 그 외 연구자가 임상연구 참여에 부적당하다고 판단하는 자

3. 검체투여

1) 한약재 복합 추출물(SM-2000)

본 연구에 사용된 복합 한약재 복합 추출물(SM-2000)은 식품의약품처리의 한국인의 한약재 복용 실태 조사¹¹에 의거하여, 식약 공용¹⁷ 다빈도 한약재로 구성되었다. 약재는 세명대학교 부속 한방병원 약재과에서 구입, 사용하였다. SM-2000의 내용과 분량은 Table 1과 같다. 구성물 880 g을 탕전기에 넣고 증류수를 3000 ml를 가하고, 100 °C 온도에서 3시간 동안 추출, 1400 ml가 되게 농축하여 1회 100 ml씩 섭취하도록 하였다.

Table 1. Composition of SM-2000

Name of Herb	Pharmacognostic Name	Weight (g)	%
人 蔘	Ginseng Radix	100	11.4
肉 桂	Ciniamoni Cortex	100	11.4
炙甘草	Glicyrrhizae Radix	80	9.1
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	80	9.1
黃 芪	Astragali Radix	80	9.1
當 歸	Angelicae Gigantis Radix	80	9.1
白 朮	Atractylodis Rhizoma	60	6.8
川 芎	Cnidii Rhizoma	60	6.8
地 黃	Rehmanniae Radix Preparat	60	6.8
茯 苓	Poria	60	6.8
白茯苓	Hoelen	40	4.5
遠 志	Polygalae Radix	40	4.5
石菖蒲	Acori Rhizoma	40	4.5
Total amount		880	100

2) 섭취방법

SM-2000 100 cc를 1일 2회 섭취하며 총 7일간 14회 점심과 저녁식사 후 30분 후에 섭취하도록 하였다.

4. 시험절차

1) 정신적 피로군

오전 8시경 채혈 후 피로자각증상 설문 검사를 실시하고, 이후 SM-2000을 당일부터 하루 2회씩 점심과 저녁식사 후에 섭취하도록 하였다. 1주일 후 내원하여 오전 8시경 채혈을 하고, 피로자각증상 설문 검사를 실시하였다.

2) 육체적 피로군

채혈 이후 30분 후에 운동검사(1000 m를 5분 안에 달리기)로 운동 부하를 주고 30분 후 다시 채혈을 하였다. 이후 SM-2000을 당일부터 하루 2회씩 점심과 저녁식사 후에 섭취하도록 하였다. 1주일 후 내원하여 채혈을 하고, 30분 후에 같은 방법으로 운동 부하를 주고 30분 후 다시 채혈을 하였다.

3) 방문시기

총 3회 세명대학교 한방병원에 내원하도록 하였다. 첫 번째 방문 시 스크리닝 검사를 하였다. 1일 후 두 번째 방문 시 정신적 피로군은 혈중 cortisol 검사 및 피로자각증상 설문지 검사를 하였고, 육체적 피로군은 혈중 lactate, 혈중 피로 물질 검사 및 운동 검사를 하였다. 이후 7일 뒤인 세 번째 방문 시 정신적 피로군은 혈액검사, 혈중 cortisol 검사 및 피로자각증상 설문 검사를 하였고, 육체적 피로군은 혈액검사, 혈중 lactate, 혈중 피로 물질 검사 및 운동 검사를 하였다.

Table 2. Schedule of Clinical Trial and Test List

Schedule	Time	After Drinking				
		Before Drinking		After Drinking		
Visit		First	Second	Third	Second	Third
Informed Consent		O				
Basic Investigation		O				
Vital Sign		O	O	O	O	O
Past History		O				
Daily Habit Investigation		O				
Screening Test		O				
Laboratory Test				O		O
Prescription			O		O	
Mental stress Test			O	O		
Physical Fatigue Test					O	O
Combined Treatment		O	O	O	O	O
Basic investigation	birth, height, weight					
Vital sign	blood pressure, pulse, body temperature					
Screening test	complete blood count, bio chemistry, investigation sheet for subjective symptoms of fatigue(only mental stressed group)					
Laboratory test	Complete blood count	white blood cell, red blood cell, mean corpuscular volume, hemoglobin, hematocrit, platelets count, lymphocyte				
	Bio chemistry	Na, K, Ca, Cl, BUN, creatinine, uric acid, total bilirubin, albumin, total protein, creatine kinase, ALT, AST, γ -GT, alkaline phosphatase, glucose, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol				
Mental stress test	blood cortisol					
Physical fatigue test	lactate, glucose, lactate dehydrogenase, free fatty acid, phosphorus, exercise test					

5. 유효성 및 안정성 평가

1) 유효성 평가

(1) 정신적 피로군

정신적 피로 회복의 일차 유효성 평가 지표로 SM-2000 섭취 전에 cortisol 수치와 섭취 후 cortisol 수치의 차이를 측정하였고, 이차 유효성 평가 지표로 피로자각증상 설문 검사의 총점 및 신체적, 정신적, 신경 감각적 피로자각증상의 SM-2000 섭취 전 점수와 섭취 후 점수를 측정하였다. 피로자각증상 조사표는 1976년 일본 산업 피로 연구위원회가 표준화시킨 설문검사로 총 30문항이며 신체적 증상, 정신적 증상, 신경 감각적 증상 요인으로 각각 10개의 항목으로 구성되어 있고, 각 항목 당 1점씩

배정되어 있다.

(2) 육체적 피로 유발군

육체적 피로 회복의 일차 유효성 평가지표로 SM-2000 섭취 전 운동 전후 혈중 lactate 농도와 섭취 후 운동 전후의 혈중 lactate 농도를 측정하였고, 이차 유효성 평가지표로 혈중 glucose, free fatty acid, phosphorus, lactate dehydrogenase의 SM-2000 섭취 전의 운동 전후 수치와 섭취 후의 운동 전후 수치를 측정하였고, SM-2000 섭취 전 운동 검사 결과와 섭취 후 운동 검사 결과를 측정하였다.

2) 안정성 평가 및 이상반응

안정성 평가를 위해 대상자의 일반 혈액 검사

생화학적 검사를 실시하였고, 피험자의 증상 및 이상반응을 청취하여 정리하였다.

6. 통계분석

모든 통계처리는 SPSS 10.0을 이용하여 실시하였다. 연구대상자들의 일반적 특성은 기술통계방법을 이용하였고, SM-2000 섭취 전·후의 각 혈액검사 수치의 변화도와 설문지 점수의 변화를 유의수준 5%에서 Wilcoxon signed rank test를 통해 분석하였으며, $p < 0.05$ 를 통계학적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

III. 결 과

1. 피험자의 일반적 특성

본 연구의 임상연구를 위해 스크리닝을 한 사람의 수는 정신적 피로군 15명, 육체적 피로군 12명이었고 이들 중 스크리닝을 통해 탈락된 사람은 정신적 피로군 4명이었으며, 중도탈락자는 없었다. 따라서 총 23명(정신적 피로군 11명, 육체적 피로군 12명)의 피험자가 본 임상연구에 참여하였다. 복약순응률은 98%였다.

대상자들의 각 집단별 신체적 특성은 다음과 같다(Table 3).

Table 3. Characteristic of Subject at First Visit

	Mental Stressed Group	Physical Fatigued Group
Age (year)	21.8±3.1	22.3±0.5
Height (cm)	177.1±6.2	172.4±6.5
Weight (kg)	74.5±12.2	64.7±7.4
Blood pressure (mm Hg)	130.6±12.2/ 80.75±7.6	124.1±11.9/ 71.3±5.7
Pulse (beats/min)	84.1±5.8	74.8±11.6
Respiration (beats/min)	20±0.2	20±0.9

Values are mean±S.D.

2. 일반혈액검사 및 생화학적 검사

피험자의 일반혈액검사 및 생화학적 검사는 SM-2000 섭취 전 정신적 피로군에서 lymphocyte, uric acid, 육체적 피로군에서 uric acid 수치를 제외한 나머지 항목은 정상범위로 나타났다. lymphocyte, uric acid의 수치가 정상치보다 약간 높은 피험자가 있었으나 임상적 증상을 보이지 않아 별무 이상으로 진단, 임상연구에 참여하게 하였다.

3. 유효성 평가

1) 정신적 피로군

(1) 혈중 cortisol

SM-2000 섭취 전후 혈중 cortisol 농도 변화를 비교한 결과 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 4).

(2) 총 피로자각증상 점수

임상연구 전 피로자각증상 설문 검사 점수에 비해 SM-2000 섭취 후 피로자각증상 설문 검사 점수가 감소하였고, 섭취 전후에 유의한 차이($p < 0.001$)가 나타났다(Table 4).

(3) 신체적 피로자각증상 점수

임상연구 전 피로자각증상 설문지 검사 중 신체적 피로자각증상 점수에 비해 SM-2000 섭취 후 신체적 피로자각증상 점수가 감소하였고, 섭취 전후에 유의한 차이($p < 0.01$)가 나타났다(Table 4).

(4) 정신적 피로자각증상 점수

임상연구 전 피로자각증상 설문 검사 중 정신적 피로자각증상 점수에 비해 SM-2000 섭취 후 정신적 피로자각증상 점수가 감소하였고, 섭취 전후에 유의한 차이($p < 0.001$)가 나타났다(Table 4).

(5) 신경 감각적 피로자각증상 점수

임상연구 전 피로자각증상 설문지 검사 중 신경 감각적 피로자각증상 점수에 비해 SM-2000 섭취 후 신경 감각적 피로자각증상 점수가 감소하였고, 섭취 전후에 유의한 차이($p < 0.05$)가 나타났다(Table 4).

Table 4. Change of Cortisol and Fatigue Scale Score

	Before Drinking	After Drinking
Cortisol (ug/dL)	15.8±3.6	17.3±2.9
Investigation Sheet for Subjective Symptoms of Fatigue Score	16.0±4.3	9.8±5.6***
Physical Symptoms of Fatigue Score	6.6±1.5	4.1±2.6**
Mental Symptoms of Fatigue Score	5.4±2.6	2.8±2.4***
Neuro-Sensory Symptoms of Fatigue Score	4.0±1.5	2.5±1.4*

Values are mean±S.D.

***: p<0.001, significant difference compared with before drinking.

** : p<0.01, significant difference compared with before drinking.

*: p<0.05, significant difference compared with before drinking.

2) 육체적 피로군

(1)혈중 lactate

혈중 lactate 농도는 운동 전에 비해 운동 후가 모두 증가하였다. 운동 후의 혈중 lactate 증가량은 SM-2000 섭취 후가 섭취 전에 비해 유의성(p<0.01)

있게 증가가 억제되었다(Table 5).

(2)혈중 glucose

혈중 glucose 농도는 운동 전에 비해 운동 후가 모두 상승하였다. 운동 후의 혈중 glucose 증가량은 SM-2000 섭취 후가 섭취 전에 비해 유의성(p<0.01) 있게 증가가 억제되었다(Table 5).

(3) Free fatty acid

혈중 free fatty acid 농도는 운동 전에 비해 운동 후가 모두 상승하였으며, 운동 후의 혈중 free fatty Acid 증가량은 SM-2000 섭취 전후에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

(4)혈중 phosphorous

혈중 phosphorous 농도는 운동 전에 비해 운동 후가 모두 상승하였다. 운동 후의 혈중 phosphorous 증가량은 SM-2000 섭취 후가 섭취 전에 비해 유의성(p<0.01) 있게 증가가 억제되었다(Table 5).

(5)혈중 lactate dehydrogenase

혈중 lactate dehydrogenase 농도는 운동 전에 비해 운동 후가 모두 상승하였으며, 운동 후의 혈중 lactate dehydrogenase 증가량은 SM-2000 섭취 전후에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

Table 5. Change of Lactate, Glucose, Free Fatty Acid, Phosphorous, Dehydrogenase

	Before Drinking			After Drinking		
	Before Exercise	After Exercise	Change	Before Exercise	After Exercise	Change
Lactate(mg/dL)	13.0±4.5	68.6±17.8	55.6±19.3	15.0±12.1	47.7±19.4	32.7±29.5**
Glucose(mg/dL)	84.3±7.3	103.8±8.9	19.6±10.4	88.5±4.0	95.7±6.1	7.2±5.3**
Free Fatty Acid(uEq/L)	651.9±224.5	722.1±178.3	70.2±166.8	678.3±248.3	703.8±306.7	25.5±310.0
Phosphorous(mg/dL)	3.5±0.4	4.7±0.3	1.2±0.4**	3.7±0.4	3.9±0.4	0.2±0.3**
Lactate Dehydrogenase(IU/L)	151.0±25.7	157.5±24.8	6.5±11.1	142.3±20.4	148.5±21.1	6.2±7.3

Values are mean±S.D.

** : p<0.01, significant difference compared with before drinking.

(6)운동능력평가

SM-2000 섭취 전의 운동검사 기록은 199.6±9.6(초)였으며, SM-2000 섭취 후의 운동 검사 기록은 183.3±14.4(초)로 섭취 전에 비해 섭취 후가 유의성(p<0.001) 있게 운동 검사 기록이 짧아지는 것으로 나타났다(Table 6).

Table 6. Change of Exercise Exam (Second)

Before Drinking	After Drinking
199.6±9.6	183.3±14.4***

Values are mean±S.D.

*** : p<0.001, significant decreased compared with before drinking.

4. 안정성 평가 및 이상반응

전체 임상연구 대상자의 일반혈액검사 및 생화학적 검사는 SM-2000 섭취 후 정신적 피로군에서 MCV, lymphocyte 항목을 제외한 나머지 항목 모두 정상범위로 나타났다. 정신적 피로군에서 MCV,

lymphocyte 수치는 정상치보다 약간 높은 피험자가 있었으나 임상 증상을 보이지 않아 별무 이상으로 진단하였다. 피험자 중 1명(정신적 피로군)이 SM-2000 섭취 첫째 날 상열감을 보였으나, 둘째 날부터 소실되어 임상 시험을 계속 수행, 완료하였다(Table 7, 8).

Table 7. Change of Mental Stressed and Physical Fatigued Group's Complete Blood Count

	Mental Stressed Group		Physical Fatigued Group		Normal Values	Measure
	Before Drinking	After Drinking	Before Drinking	After Drinking		
WBC	7.6±1.7	6.9±1.2	6.0±1.4	5.8±1.1	4.5-11.0	10 ³ /ml
RBC	5.2±0.2	5.1±0.2	5.0±0.2	4.9±0.3	4.50-6.50	10 ⁶ /ml
Hgb	16.2±0.6	15.8±0.5	14.7±1.3	14.6±1.4	12.0-17.0	g/dL
Hct	47.2±1.5	46.0±1.6	43.3±2.6	43.2±3.0	36.0-52.0	%
MCV	90.8±2.4	90.6±2.4	87.6±3.7	88.3±4.0	82.0-92.0	fl
MCH	31.1±0.9	31.1±0.9	29.7±2.2	29.8±2.2	27.0-33.0	pg
MDHC	34.2±0.9	34.3±0.7	33.8±1.3	33.6±1.3	32.0-36.0	g/dL
PLT	221.2±82.7	235.8±60.5	247.6±57.8	237.3±61.8	150-400	10 ³ /ml
RDW	22.9±34.9	12.4±0.6	12.9±0.9	12.9±0.8	11.0-16.0	%
PDW	12.3±1.2	11.6±1.0	10.9±1.3	11.0±1.3	14.5-17.5	%
MPV	9.8±0.6	9.5±0.6	8.9±0.8	9.2±0.7	9.0-13.0	fl
Neutrophil	51.9±10.7	55.5±7.7	57.8±7.7	56.3±4.5	40-80	%
Lymphocyte	41.9±11.3	37.6±8.0	36.6±7.2	38.2±4.8	15-44	%
Monocyte	6.2±1.5	6.8±1.3	5.6±1.6	5.5±1.7	0-10	%

Values are mean±S.D.

Table 8. Change of Change of Mental Stressed and Physical Fatigued Group's Bio Chemistry

	Mental Stressed Group		Physical Fatigued Group		Normal Values	Measure
	Before Drinking	After Drinking	Before Drinking	After Drinking		
Ca	9.2±0.2	9.1±0.4	9.3±0.3	9.1±0.2	8.2-10.8	mg/dL
Uric acid	6.6±0.9	6.5±0.9	6.3±1.0	5.8±0.7	3.0-7.0	mg/dL
Amylase	72.4±16.4	73.9±19.7	66.1±17.3	70.0±0.3	43-116	IU/L
BUN	16.2±4.4	13.6±3.3	13.8±2.0	12.5±1.7	8.0-20.0	mg/dL
Creatinine	0.9±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	0.6-1.1	mg/dL
Total cholesterol	158.9±30.5	153.4±28.1	152.8±28.5	146.3±24.3	130-220	mg/dL
Triglyceride	89.5±32.8	86.5±31.2	68.3±30.1	67.4±32.8	50-130	mg/dL
HDL-cholesterol	53.8±12.3	54.3±10.6	54.3±10.9	54.8±9.4	23-88	mg/dL
LDL-cholesterol	104.8±28.0	98.4±27.5	82.0±27.3	74.8±23.8	0-140	mg/dL
Total protein	7.2±0.3	7.2±0.4	7.3±0.3	7.2±0.5	5.8-8.1	g/dL
Albumin	4.7±0.2	4.5±0.2	4.6±0.2	4.5±0.2	3.8-5.1	g/dL
Total bilirubin	1.0±0.2	0.9±0.3	1.0±0.3	0.9±0.3	0.2-1.2	mg/dL
AST	19.9±6.5	17.3±5.7	23.9±9.2	20.3±3.7	8-38	IU/L
ALT	21.3±16.4	22.0±16.9	22.9±18.7	16.3±7.5	4-44	IU/L
γ-GT	27.6±8.6	26.9±9.1	21.0±15.6	22.0±13.9	16-73	IU/L
ALP	248.7±57.1	259.8±52.5	247.2±54.7	257.4±50.8	104-338	IU/L

Values are mean±S.D.

IV. 고찰

‘피로’란 신체 기능이 원활히 이루어지지 않는 경우로 스트레스(stress) 혹은 피로(fatigue)가 쌓였다고 표현한다. 피로(fatigue)는 근 수축 활동에 요구되는 힘을 충분히 발휘 또는 유지하지 못하는 상태¹⁷, 스트레스(stress)의 경우 육체적인 피로와 대조적으로 정신적인 과부하로 인해 오는 신체리듬의 불균형으로 인식되고 있다^{18,19}.

한의학에서 피로는 虛勞, 虛損의 범주에 속하며, 元氣가 虧損되거나 精血不足으로 인해 발생하는 慢性 衰弱性 病症을 의미한다. 원인은 다양하나 주로 先天 不足, 後天性 營養失調, 體質虛弱, 및 勞倦 內傷이며, 이를 치료하기 위해 흔히 保養劑가 사용된다¹. 연구결과에 의하면 尹의 五加皮²⁰, 李의 四君子湯²¹, 李의 八物湯²², 李의 當歸補血湯과 雙補丸²², 河의 補肝湯²³ 등의 연구를 통해 운동 후 피로 회복에 유의한 효과가 있다고 보고되었으며, 宋 등은 調胃升清湯, 八物君子湯과 清心蓮子湯이 항스트레스 효과가 있다고 보고했다²⁴.

피로 회복과 관련한 치료법 연구가 활발해지면서 피로 평가 방법도 다양해지고 있다. 항피로 효과를 평가하기 위한 피로 관련 지표 중 바이오 관련 마커들로는 혈중 lactate 농도, 혈청 암모니아 농도, 혈청 creatinine phosphokinase 활성, 혈청 무기인산염 농도, 혈청 glucose 농도, 근육 글리코겐 함량, 근육 lactate dehydrogenase 활성, 근육 citrate synthase 활성 등이 임상에서 활용되고 있다⁶. 한편, 주관적 피로 평가 지표로는 피로사정도구(FAD)⁷, 피로도⁸, MFI⁹, BFI¹⁰이 임상에서 많이 활용되고 있다.

항피로 관련 연구가 활발해지면서 의학계뿐만 아니라 식품업계에서도 피로회복 건강보조식품의 출시가 활발히 이루어지고 있다. 일반 의약품의 형태로 우루사 및 비타민 B군을 원료로 하거나, 홍삼 또는 인삼을 주원료로 하고 다양한 한약재를 혼합한 유형²⁵과 건강식품 형태인 기능성 스포츠

음료 및 해조추출물을 주원료로 하거나 한약재를 혼합하는 등의 제품²⁶이 일반 음료, 분말 또는 캡슐 형태로 개발 판매되고 있다. 그러나 이들 제품의 정확한 작용기전 및 효능에 대한 임상적 연구는 미흡한 상태이다.

한의원, 한방병원에서 피로와 관련해서 주로 처방되는 方劑는 주로 補陰, 補氣, 補血을 목적으로 한 六味地黃湯, 補中益氣湯, 十全大補湯, 歸脾湯, 五積散, 雙和湯 순이었고, 한약재 역시 補陰, 補血 補氣를 목적으로 한 熟地黃, 當歸, 白朮, 茯苓, 黃芪, 芍藥, 人蔘, 陳皮, 川芎 등의 순이었다¹¹.

한약 湯劑는 처방에서 약 복용 시간이 길며, 휴대가 불편하며, 오래 저장하기 어렵고, 복용량이 많다는 문제점이 있다¹⁴. 따라서 기존 湯劑의 문제점을 보완한 새로운 한방 제형의 개발이 필요하다. 그러나 湯劑의 변증시차와 병증 변화에 따라 약물 가감의 응용성이 크고, 치료효과가 신속하고, 흡수가 용이한 장점²⁷이 있으며, 실험적 연구에서도 한약 전당액의 염증반응 관련 cytokine 생성분비를 제제약에 비해 더 효과적으로 억제한다²⁸는 보고가 있었다. 따라서 湯劑의 장점을 유지하고 불편한 복용의 단점을 줄일 수 있도록 새로운 제형 연구가 필요한 시점이다.

이에 저자는 피로와 관련되어 임상에서 많이 사용되는 한약재인 熟地黃, 當歸, 白朮, 茯苓, 白茯神, 白芍藥, 黃芪, 人蔘, 川芎, 肉桂, 甘草에 開竅補心하는 遠志, 石菖蒲를 가하여 복합 한약재 복합 추출물(SM-2000)을 조제하여 항피로 효과에 미치는 영향을 구체적으로 관찰해 보고자 임상 연구를 시행하였다. 섭취하기 편리한 제형 개발을 위해 한약재 복합 추출물을 농축하고, 1회 섭취량을 100cc로 최소화하였다.

SM-2000의 피로에 대한 유효성 평가를 위한 임상연구를 통해 현재까지 활용되고 있는 피로도 평가 지표 중 객관적이라 할 수 있는 피로 자각증상 조사표¹⁶와 스트레스 지표인 혈중 cortisol 농도를 이용하여 자각적으로 피로를 호소하는 피험자를

대상으로 하여 정신적 피로군으로 설정한 뒤 처방 섭취 후의 피로 회복도를 측정하였다.

또한 혈중 피로 물질 지표인 혈중 lactate, glucose, free fatty acid, phosphorous, lactate dehydrogenase를 운동 유발 검사가 가능한 대상자를 선정하여 SM-2000 섭취 전후 육체적 운동으로 피로를 유발하고 회복되기까지 혈중 피로 지표의 변화량을 통해 SM-2000의 육체적 피로에 대한 유의한 효과가 있는지를 확인하고자 하였다.

본 연구의 임상연구를 위해 스크리닝을 한 사람의 수는 정신적 피로군 15명, 육체적 피로군 12명이었고 이들 중 스크리닝을 통해 탈락된 사람은 정신적 피로군 4명이었다. 정신적 피로군은 일주일간의 중간고사를 마친 시점에서 임상연구를 실시하여, 피로가 유발된 상태가 측정되어지도록 하였고, 육체적 피로군은 운동부하검사가 가능한 피험자로 구성하였다. 이들 중 3명은 피로 자각 증상 설문 검사 점수가 10점 미만이었으며, 1명은 고지혈증과 비알콜성 지방간염 소견을 보여 탈락되었으며, 중도탈락자는 없었다. 따라서 총 23명(정신적 피로군 11명, 육체적 피로군 12명)의 피험자가 본 임상연구에 참여하였다.

피로의 정도를 측정하기 위해서 1976년 일본 산업 피로 연구위원회가 표준화시킨 피로자각증상 조사표¹⁶를 이용한 설문검사를 실시하였다. 피로자각증상 조사표의 내용은 총 30문항이며 신체적 증상, 정신적 증상, 신경 감각적 증상 요인으로 각각 10개의 항목으로 구성되어 있고, 각 항목당 1점씩 배정되어 있다.

정신적 피로의 일차 유효성 평가 지표를 혈중 cortisol 농도로 사용하였다. 스트레스 상황에 대한 신체의 여러 반응 중 가장 대표적인 것이 시상하부-뇌하수체-부신피질축(hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis)의 cortisol 분비 반응이다. 시상하부-뇌하수체-부신피질축 활성화로 분비된 cortisol 중 약 95%는 CBG(corticosteroid binding globulin)에 결합되어 있고, 일부는 알부민에 결합되어 혈액

내에서 운반된다. 이들에 결합되지 않은 나머지 호르몬만이 MR(mineralocorticoid receptor)과 GR(glucocorticoid receptor)에 결합하여 작용할 수 있는 활성화된 형태의 cortisol이 된다. 활성화된 형태의 cortisol은 분자량이 작고 친지방성이어서 세포벽을 잘 통과할 수 있으므로, 혈액이 아닌 기타 체액에서도 검출 가능하다²⁹. 스트레스 반응은 생리적으로 에피네프린과 노르에피네프린 분비로 인해 교감-부신수질계가 활성화 되고, 시상하부-뇌하수체-부신피질계에서는 내생오피오이드펩타이드, 코티코트로핀, cortisol을 분비하는데, cortisol은 뇌하수체 부신피질축의 회환작용에 의해 신체적, 정신적 스트레스에 대해 변화된 생리적 상태를 반영하는 주요 지표로서 스트레스의 상황에서 생리적 현상으로 cortisol의 증가를 보인다³⁰. 기저 cortisol 수준은 특별한 스트레스 사건 없이도 일주기리듬을 가지고 일정하게 분비되는 cortisol 수준으로서, 일반적으로 아침에 가장 수준이 높고 오전에 급격히 감소하다가 오후엔 비교적 안정된 상태를 유지하고 자정에 가장 수준이 낮아지고, 수면 시작 후 몇 시간 이내에 다시 급격히 증가하는 패턴을 보인다. 각 개인 내의 기저 cortisol 수준은 오랜 기간에 걸쳐 비교적 안정적이라고 알려져 있다³¹. cortisol을 이용해 임부의 피로도를 측정³², 항암요법의 피로도를 타액 cortisol로 측정³³하거나, 근피로 회복을 혈중 cortisol 변화량으로 평가한 연구³⁴가 있다.

SM-2000을 섭취한 뒤 피로 회복 정도를 평가한 결과, 정신적 피로를 호소하는 군에서 임상실험 전보다 피로자각증상 검사 점수가 감소하였다. 섭취 전 후의 변화를 비교한 결과 섭취 전후에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.($p < 0.001$) 피로로 인해 나타나는 신체적, 정신적, 신경 감각적 증상은 SM-2000 투여로 유의성 있게 감소하는 것으로 나타났다.

혈중 cortisol 수치의 섭취 전 후의 변화를 비교한 결과 섭취전후에 유의한 차이가 나타나지 않았다. 이는 피로 유발이 제대로 되지 않아 혈액 채취

시 기저 cortisol 농도가 낮게 측정되었고, 주사 바늘로 찌르는 혈액 채취가 일시적으로 스트레스를 유발할 수 있고, 혈액 채취 전일의 일상생활을 제한하지 않아 음료 섭취 후 혈액 채취 전일 급격하게 피로를 유발하는 행위를 통제하지 않아 유의한 차이가 나타나지 않은 것으로 사료된다.

항피로 관련 바이오마커들로 혈중 lactate 농도, 혈청 암모니아 농도, 혈청 creatinine phosphokinase 활성, 혈청 무기인산염 농도, 혈청 glucose 농도, 근육 글리코겐 함량, 근육 lactate dehydrogenase 활성, 근육 citrate synthase 활성⁶ 등이 사용된다.

혈중 lactate 농도는 세포에 산소가 충분히 공급되는 상황에서는 TCA 회로가 원활히 진행되므로 혈중 젖산농도가 0.56-2.00mol/L의 범위로 유지되고, 그 이상으로 축적되지 않으나 세포에서 요구되는 산소량보다 산소공급이 부족한 상황에서 근육 내에 젖산이 생성되고, 고강도 운동 시 산소 공급량이 근육의 산소소모량에 미치지 못하는 경우에 근육조직의 젖산 농도가 증가하게 된다. 이때 생성된 젖산은 혈액으로 확산되어 심장 및 간에서 처리되고 운동으로 인해 젖산이 축적되면 체내 산성화가 초래되어 운동 중 당질대사에 관여하여 phosphorylase 활성이 저해되고, 결과적으로 무산소 상태에서 운동에너지의 공급이 되는 glucose 신생이 억제된다. 피로물질인 lactate는 최대산소섭취량의 50-60%를 초과할 때 lactic acid의 한계점이 나타나며, 근육 및 혈액 내에 높은 수준으로 축적되면 혈액의 pH가 저하되면서 glycogen의 분해가 억제되어 근피로가 유발되므로 운동을 그 강도에서 계속할 수가 없게 된다. 따라서 혈중 lactate 농도는 무산소 운동능력을 측정하는데 많이 이용되고 있으며³⁵, 혈중 lactate를 육체적 피로 회복의 일차적 유효성 평가 지표로 사용하였다.

육체적 피로 군에서의 혈중 lactate 농도는 운동 후에 상승하였으며, SM-2000 섭취 전 운동 전후의 혈중 lactate 농도는 증가하였다. SM-2000 섭취 후의 운동 전후의 혈중 lactate 농도 증가량은 섭취

전에 비해 적게 나타나 변화율에 있어서 섭취 전에 비해 유의하게 증가가 억제되었다.($p<0.01$). 이는 SM-2000이 육체적 피로 개선 효과가 있는 것으로 나타내는 것으로 SM-2000의 섭취로 인해 피로 물질인 lactate의 혈중 제거가 빨라지고, 자각적인 신체적, 정신적 및 신경 감각적 증상 호소가 감소한 것으로 사료된다.

혈중 glucose는 근수축의 에너지원으로서 근육의 글리코겐과 함께 사용된다. 운동의 개시와 함께 활동근에 의한 혈당의 흡수량은 증가하며 그것과 같이 간에서 혈중에 동원되어지는 glucose의 양도 증가한다³⁶.

혈중 glucose 농도는 운동 전에 비해 운동 후에 상승하였는데, 운동 후의 혈중 glucose 증가량은 SM-2000 섭취 후가 섭취 전에 비해 유의하게 증가가 억제되었다($p<0.001$).

근육 속의 당원은 근 에너지대사에 있어 직접적인 탄수화물의 연료로 사용되는 반면, 간의 glycogen은 혈중 glucose의 유지수단으로 이용되며, 이는 장시간 운동 중에 혈중 glucose 수준이 내려가게 되면, 간의 glycogenesis로 glucose가 혈중으로 방출된다. 운동을 시작하면 증가되는 소비율에 대한 대처 방안으로 체내 glucose 생산율이 증가하는데 이러한 운동 시의 glucose 증가는 norepinephrine의 작용에 의한 insulin 억제기전에 의해 더욱 가속화되며, 운동 강도가 강할수록 증가폭 또한 크다³⁷. 본 임상연구에서 육체적 피로를 유발하기 위해 실시한 운동부하검사는 그 강도가 동일하였기 때문에 동일 강도의 운동 수행 후 혈중 glucose 증가율이 감소되었다는 것은 근육과 간에서의 glucose 유출이 적었다는 것을 의미한다. 즉, 같은 양의 운동을 하더라도 SM-2000을 섭취하면 에너지의 소비를 적게 하면서도 동일한 양의 운동을 할 수 있고, 에너지 소비량이 적어짐에 따라 발생하는 피로 산물도 감소되므로 이로 인해 피로감이 덜해지는 것으로 사료된다.

운동과 함께 조직의 지방 분해 속도도 증가된다

고 보고 있는데³⁸, 자전거 타기를 30분 동안 수행하기 전과 후에 분리한 인간의 둔부 지방세포 속에는 카테콜아민이 자극되어진 글리세롤의 방출이 운동 후 35-50% 증가되었다³⁸. 인간에게 있어서 free fatty acid 이용율은 최대 산소 섭취량의 60% 운동 강도에서 자전거 타기를 40분 수행한 후 3배 정도로 증가되었고³⁹, 최대 트레이드밀 운동부하로 4시간 운동한 후에는 5-6배 이상 글리세롤과 free fatty acid 방출속도가 증가하였다. 운동을 많이 하거나, 운동 강도가 높을수록 free fatty acid가 증가하고 이는 혈중 피로 지표로서 이용될 수 있음을 의미한다.

혈중 free fatty acid 농도는 운동 전에 비해 운동 후에 모두 상승하였으며, 운동 후의 혈중 free fatty acid 증가량은 SM-2000 섭취 전후에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

이는 free fatty acid가 지방 대사와 관련하여 고지방섭취 및 비만인 대상자에게는 변화량이 적게 나타날 수 있고, 식이섭취를 엄격하게 제한하지 않은 상태이므로, 혈액 채취 전 섭취한 음식의 종류에 따라 혈액 free fatty acid 농도가 달라질 수 있기 때문으로 사료된다.

세포내 phosphorous의 축적도 피로의 정도를 반영하는 지표라 할 수 있다⁴⁰. 혈중 phosphorous의 농도는 운동이 지속됨에 따라 점차 증가되는 추세를 보이고 운동 종료 시에는 안정 시에 비해 유의한 차이를 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한 개인적인 차이가 적고 다른 피로 요인들에 비해 절대 축적 수치로 피로의 진전을 나타내는 좋은 지표로 사용될 수 있다⁴⁰. 세포내 phosphorous의 증가는 세포내 에너지 수준의 저하를 의미하고, myosin과 actin의 친화력을 높이는 단계에서 ATP가 가수분해되며 방출되는 것이라고 볼 수 있다. 이 단계가 근육의 힘 생성을 위한 교차결합 전환과정에서 가장 중요한 부분으로 근 수축력을 위한 교차결합을 감소시키게 되고 약하게 결합된 상태가 힘 생성을 약화시키는 작용을 하여 피로가 유발되는 것

이다⁴¹. 한편 phosphorous 농도가 증가하게 되면 근력 발생 시 칼슘에 대한 민감성을 감소시켜 같은 힘의 생성을 위해 더 많은 칼슘이 요구된다. 그러므로 근력발생에 영향을 미치게 된다⁴⁰.

혈중 phosphorous 농도는 운동전에 비해 운동 후에 상승하였는데 운동 후의 혈중 phosphorous 증가량은 SM-2000 섭취 후가 섭취 전에 비해 유의성 있게 증가가 억제되었다($p < 0.01$)

SM-2000 섭취로 인해 근육으로의 혈액순환이 활발해져 세포내 phosphorous가 체내에서 빨리 대사되고, 이는 근력 생성을 위한 교차결합을 증가시켜 힘 생성을 증가시키고, 혈중 칼슘 요구량을 감소시켜 근력 발생이 더 용이해지는 것으로 사료되며, 이로 인해 운동 능력 또한 향상되는 것으로 사료된다.

Lactate dehydrogenase는 무산소 상태에서 pyruvate로부터 lactate 형성을 촉매 하는 효소로서, 고강도 운동 시 그 활성이 증가되며, 근육 피로에 있어서 중요한 인자로 알려져 있다. 과격한 운동을 할 경우 과량의 pyruvate가 생성되어 젖산 형성이 촉진되고, pyruvate를 젖산으로 전환시키는 과정을 촉매하는 lactate dehydrogenase 활성이 증가하게 된다⁴². 임상연구 결과 혈중 lactate dehydrogenase 농도는 운동 전에 비해 운동 후에 상승하였으며, 운동 후의 혈중 lactate dehydrogenase 증가량은 SM-2000 섭취 전후에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

Lactate dehydrogenase는 간, 근육, 골격, 뇌, 신장, 적혈구, 심장에 많이 분포하는 효소로 상기 장기에 염증이나 질환이 있을 경우 증가할 수 있기 때문에 환자가 인지하지 못한 상기도감염 등의 염증성 질환을 가지고 있는 경우에는 다른 혈중 피로 지표에 비해 변화량이 덜 억제될 수 있기 때문에 통계적 유의성이 없는 수준의 변화가 나타난 것으로 사료된다.

SM-2000 섭취 전의 1000 m 달리기에 소요된 운동검사 시간은 196.6 ± 9.6 (초)였으며, SM-2000 섭취

후의 운동 검사 시간은 183.3±14.4(초)로 섭취 전에 비해 섭취 후가 유의한 차이(p<0.001)를 보이며 기록향상이 되는 것으로 나타나 SM-2000이 혈중 피로 물질을 신속히 대사, 처리해 체내 제거율을 높이고, 이로 인해 운동능력 또한 향상 시킨다고 할 수 있다.

SM-2000은 十全大補湯의 구성약제에 遠志, 石菖蒲, 白茯苓을 가한 것으로 補氣血虛, 開竅, 安心, 補心하여 피로 물질의 원활한 대사를 돕고, 정신적 안정을 유도하여 위와 같은 임상 연구 결과가 도출된 것으로 사료된다.

정신적 피로도를 정량화하기 위한 척도가 부족하고, 정신적, 육체적 피로 유발 중 피로 유발의 기전에는 많은 요소가 내재하고 있기 때문에 혈중 cortisol 변화, lactate 생성이나 감소 등의 몇 가지 항목만으로 피로기전이나 피로현상을 모두 설명할 수는 없으나, 본 연구를 통해 살펴본 결과 SM-2000의 투여는 정신적 피로를 자각적으로 감소시키고, 육체적 피로로 인한 lactate, glucose, phosphorus의 혈중 농도 변화를 저하시키는 것으로 보아 단기간 고강도의 운동 후 피로 회복에 효과가 있는 것으로 생각된다. 그러나 향후 운동부하방법, SM-2000의 투여량, 투여시간 및 정확한 기전에 대한 연구가 필요하며, 정신적 피로를 정량화하기 위해 혈중 cortisol을 피로도 척도로 사용하였으나 주사 바늘을 통한 혈액 채취로 스트레스를 유발될 수 있으므로, 타액 cortisol을 이용한 연구나 스트레스나 정신적 피로를 정확하게 평가할 수 있는 지표를 사용한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 신속하게 치료효과가 나타나는 湯劑의 장점을 살리고, 휴대와 복용이 간편한 새로운 제형의 한약 개발이 필요하며, 위약효과로 인한 주관적인 피로도 개선을 배제하기 위해서는 이중 맹검과 대조군 설정을 통한 다기관 임상시험이 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

피로를 호소하면서 피로자각증상 설문 검사 점수가 총 10점 이상인 피험자를 정신적 피로군으로 설정하고, 운동검사가 가능한 운동 능력을 가진 사람을 육체적 피로군으로 선정한 뒤 SM-2000을 투여한 뒤 피로도를 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

정신적 피로군에게 SM-2000을 투여한 후 피로 자각증상 설문 검사 상 피로도는 유의성 있는 감소를 보였으나, 혈중 cortisol은 통계적으로 유의성을 보이지 않았다.

육체적 피로군에게 SM-2000을 투여한 후 운동 전후의 피로 지표를 측정된 결과 혈중 lactate, glucose 및 phosphorous의 운동 후 증가량은 SM-2000 섭취로 유의성 있게 감소하였으나, 혈중 free fatty acid, lactate dehydrogenase의 증가량은 통계적으로 유의성을 보이지 않았다. 그리고 대상자들의 SM-2000 투여 후 운동능력이 섭취 전에 비해 향상된 것으로 나타났다.

따라서 SM-2000은 육체적 피로 회복에 유효한 효과가 있으며, 피로 증상 회복에도 유효한 효과가 있는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 지식경제부의 지역혁신센터사업으로 수행되었습니다(RIC-07-06-01).

참고문헌

1. 전국 한의과 대학 간계내과학 교수 공저. 肝系內科學. 서울: 동양의학연구원; 2001, p. 690-2.
2. Matthews DA, Manu P, Lane TJ. Evaluation and management of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 1991;302(5):269-77.

3. Lloyd AR. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: shifting boundaries and attributions. *Am J Med Sci* 1998;105(3):7-10.
4. David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ* 1990;301(24):1199-202.
5. 신호철, 최창진, 송상욱, 최환석. 가정의학과 외래에 피로를 주소로 내원한 환자 분석. 가정의학회지 1993;14:833-42.
6. 박태선. 건강기능식품의 피로회복 관련 기능성 평가체계 구축. 서울: 식품의약품안전청; 2004, p. 13-4.
7. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: A new instrument. *J Psychosom Res* 1993;37(7):753-62.
8. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37(2):147-53.
9. Smets EM, B. Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39(3):315-25.
10. Yun YH, Wang XS, Lee JS, Roh JW, Lee CG, Lee WS, et al. Validation Study of the Korean Version of the Brief Fatigue Inventory. *J pain Symptom Manage* 2005;29(2):165-72.
11. 식품안전청, 한양대학교. 한국인의 한약재 복용 실태 조사 연구. 서울: 식품의약품안전청; 2006, p. 27-36.
12. 이중휘, 최승훈, 오민석, 김재식, 윤상원. 葡萄汁加酸棗仁湯의 스트레스 해소효과에 대한 臨床的 研究. 대전대학교 한의학연구소 논문집 2003; 12(1):129-37.
13. 최선미, 김선형, 안상기, 성현제, 윤유식. 한방조성물이 VDT 증후군의 眼 증상 개선에 미치는 임상효능연구. 대한한의학회지 2003;24(2):109-20.
14. 허장, 백태현. 팔물탕이 생체의 젖산 내성 및 회복률에 미치는 영향. 한방성인병학회지 2000; 6(1):174-83.
15. 박민정, 서진우, 성인형, 김남옥, 성수민, 정애경, 등. 퇴행성 슬관절염 환자에 대한 膝關節方1號의 제형변화 유효성 임상연구. 대한한의학방제학회지 2005;13(2):193-206.
16. 홍정애, 김민철, 박종삼, 신현대. 중풍환자의 피로도에 관한 연구. 한방재활의과학회지 2000; 12(4):151-9.
17. 신대희. 생약의 잔류 농약에 관한 연구. 식품의약품안전청; 2007, p. 192-200.
18. Martin RD. A critical review of the concept of stress in psychosomatic medicine. *Perspect Bio Med* 1984;27(3):443-64.
19. Tecoma ES, Huey LY. Psychic distress and the immune response. *Life Sci* 1985;36(19):1799-812.
20. 윤광로, 조성계, 심성태, 이동규. 가시오가피(五加皮) 투여가 운동능력에 미치는 효과. 스포츠과학연구과제종합보고서; 1986, p. 161-89.
21. 이기남, 임규양, 문구. 四君子湯 추출액이 근소포체의 ATPase 활성에 미치는 영향에 관한 연구, 대한한의학회지 1989;10(1):117-24. .
22. 이동연, 김영균. 當歸補血湯 및 雙補丸이 백서의 근육피로회복에 미치는 영향. 대한한의학회지 1996;17(1):361-73.
23. 하익수, 신민규, 금완희. 운동기능에 미치는 補肝湯, 補肺湯 및 補腎湯의 영향에 관한 비교연구. 동의생리학회지 1988;3(2):11-24.
24. 송정모, 송일병, 고병희. 太·少陰人의 處方이 스트레스誘發 白鼠의 自律神經機能에 미치는 影響. 사상체질의학회지 1995;7(2):183-212.
25. 박채규, 광이성, 황미선, 김석창, 도재호. 건강기능식품에서 인삼, 홍삼제품 시장 현황. 고려인

- 삼학회지 2007;1(2):9-16.
26. 강영주, 류근태, 김효선. 기능성 음료의 개발을 위한 갈조류 생세포액의 제조. 한국식품영양과학회지 1996;25(1):94-103.
 27. 박종갑. 한방의학총서. 서울: 동양종합통신교육원; 1976, p. 272.
 28. 이승연, 강경화, 이해웅, 유선애, 김홍배, 류지호. 升葛湯의 제형변화에 따른 항알레르기 효과의 비교연구. 대한한방소아과학회지 2008;22(1):103-111.
 29. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary Cortisol. In: Fink G(ed). Encyclopedia of Stress. San Diego, CA: Academic Press; 2000, p. 379-83.
 30. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications, *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19(4):313-33.
 31. Waltman C, Blackman MR, Chrousos GP, Riemann C, Harman SM. Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3):495-502.
 32. 손혜숙, 손영아, 황지인. 손자극 간호요법이 입부의 피로와 혈중 코티졸에 미치는 영향. 한국간호교육학회지 2007;13(2):212-9.
 33. 박언아, 김명애. 유방암 환자의 항암화학요법 경과일에 따른 피로도 및 타액 코티졸 농도의 변화. 한국성인간호학회지 1999;11(3):449-63.
 34. 맹희정. 근피로 유발후 냉요법에 따른 코티졸, 테스토스테론의 변화. 한국체육학회지 2002;41(3):317-23.
 35. Currell, P, Acntone, A. The role of different energy sources in exhaustive exercise. *Med Sport* 1976;29:199-205.
 36. 박상갑. 매실엑기스 투여가 여자 배드민턴 선수들의 혈액성분에 미치는 영향, 대한스포츠의학회지 1990;8(1):40-3.
 37. 최용어, 양용길, 양정수, 이근배. 근대오종 경기시 포도당주사가 혈액성분변화에 미치는 효과. 한국체육대학부설 체육과학연구소 1986;5(1):51-74.
 38. Wahrenberg H, Bolinder J, Arner P. Adrenergic regulation of lipolysis in human fat cells during exercise. *Eur J of Clin Invest* 1991;21(5):534-41.
 39. Wahren J, Hagenfeldt L, Felig P. Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1975;55(6):1303-14.
 40. Güth H, Potter JD. Effect of rigor and cycling cross-bridge on the structure of troponin C and the Ca²⁺ affinity of the Ca²⁺ specific regulatory sites in skinned rabbit psoas fibers. *J Biol Chem* 1987;262(28):13627-35.
 41. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS. Synergistic interactions of Physiologic increments of glucagon, epinephrine and cortisol in the dog. *J clin Invest* 1979;63(1):114-23.
 42. 백일영, 김정규, 전유섭, 오홍진. 절대 강도 운동 시 혈중 피로요소의 변화에 의한 피로기전의 타당성 검증. 한국체육학회지 1997;36(1):218-33.