

발 간 등 록 번 호

안내서-1401-01

국민의 더 건강한
내일을 위한 정부혁신

보다나은 식약처

건강기능식품 기능성 평가 가이드 (민원인 안내서)

다리 불편감(부기) 관련

2024. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	건강기능식품 기능성 평가 가이드 다리 불편감(부기) 관련
----	------------------------------------

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서· 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적 으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입 니까? (공무원용)	☐ 예(지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전 처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화 하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2024년 12월 일		
담당자 확 인(부서장) 이 순 호		

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료 평가에 대하여 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 시험방법 등이 제시된 참고자료이며, 질병에 관련된 내용이 포함되는 경우 기능성에 대한 전반적인 이해를 돕기 위한 것이지, 질병의 치료 및 예방을 목적으로 기능성을 설명하는 것은 아닙니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4416, 4421, 4423, 4428, 4430

팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1401-01	2024.12.	제정

CONTENTS

※ 건강기능식품의 기능성 개요	1
※ 약어	3
 I 서론	4
 II 일반적 사항	4
1. 개요	4
2. 보건학적 중요성	11
 III 기능성 시험 방법	13
1. 바이오마커의 선정	13
2. 주요 바이오마커의 측정 방법	19
3. 시험 설계 시 고려사항	35
4. 안전성 평가	41
 IV 참고문헌	42

건강기능식품의 기능성 개요

□ 기능성 정의

건강기능식품법률 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

기능성 구분	기능성 내용	기능성을 가진 원료 또는 성분
영양소 기능	인체의 정상적인 기능이나 생물학적 활동에 대한 영양소의 생리학적 작용	영양소
생리활성 기능	인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능 향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 기능	기능성 원료
질병발생 위험감소 기능	질병의 발생 또는 건강상태의 위험감소와 관련한 기능	

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

구분	기능성 내용	인정기준
질병발생 위험 감소 기능 ¹⁾	○○발생위험 감소에 도움을 줌	기반연구 자료를 통해 생리화적인 효과 또는 기전이 명확하게 입증되어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 다수의 인체적용 시험(RCT)에서 확보되어야 함 ※ 질병 관련 바이오마커의 확인
생리활성 기능 ²⁾	○○에 도움을 줄 수 있음	기반연구 자료를 통해 가능성 있는 생리화적인 효과 또는 기전을 추측할 수 있어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 최소 1건 이상의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함 (추측 제안기전과 관련한 바이오마커가 기반 연구시험과 인체적용시험에서 일관성 있게 확인 되어야 함) ※ 생리활성 관련 바이오마커의 확인

- 1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 인정. 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)란 성분 또는 원료와 건강효과 간의 상관성이 새로운 과학에 의해 뒤집어지지 않을 정도의 수준으로 관련 분야의 전문가들에 의한 만장일치에 가까운 합의 수준을 말함
- 2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 경우 인정

약어

CEAP	Clinical, Etiological, Anatomical, and Pathophysiological classification
CIVIQ-20	20-item Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX	Cyclo-oxygenase
DPPH	1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
EC	Endothelial cell
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
GPx	Glutathione peroxidase
HIF	Hypoxia-inducible factor
hs-CRP	C-reactive protein
HUVECs	Human umbilical vein endothelial cells
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
ICF	Intravascular fluid
IF	Interstitial fluid
IL	Interleukin
MMP	Matrix metalloproteinase
NO	Nitric oxide
NOS	Nitric oxide synthase
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity
ROS	Reactive oxygen species
SF-36	36-Item Short Form Survey
SOD	Superoxide dismutase
TEER	Trans epithelial electrical resistance
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
VAS	Visual analog pain scale
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VCSS	Venous clinical severity score
VEGF	Vascular endothelial growth factor

I

서론

이 가이드는 건강기능식품 기능성원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 식품의약품 안전처의 기능성(장시간 고정적인 자세로 인한 다리의 불편감(부기) 완화에 도움) 평가 원칙 및 기준 등을 알림으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

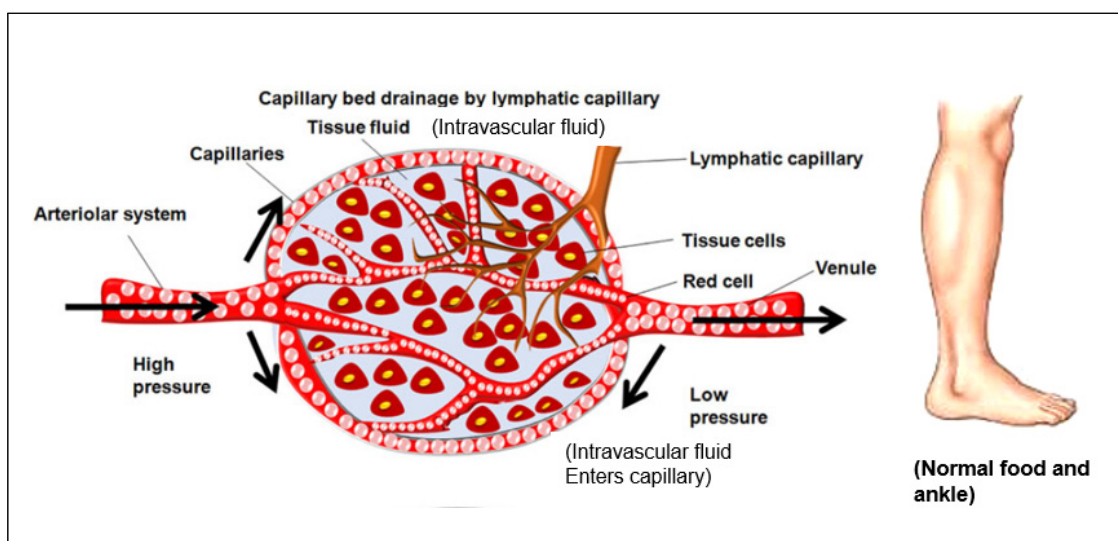
II

일반적 사항

1. 개요

가. 다리 부기(leg swelling)란?

우리 몸의 수분은 크게 세포외액(extracellular fluid)과 세포내액(intracellular fluid)으로 구분된다. 체내 수분의 1/3을 차지하는 세포외액의 25%는 혈관내액(intravascular fluid, ICF)이고, 75%는 간질액(interstitial fluid, IF)이다. 세포외액의 간질액이 증가한 상태를 부기(swelling)라 한다(그림 1). 부기에 의한 증상은 발생 부위에 따라 다양하다. 다리 부기는 림프 모세혈관이 막히거나 손실되어 발생한다. 다리 부기에 의해 발과 발목, 종아리가 부어오를 뿐 아니라 다리가 후끈거리고 통증이 나타나며 무거움, 육신거림 등의 다리불편감이 들 수 있다.



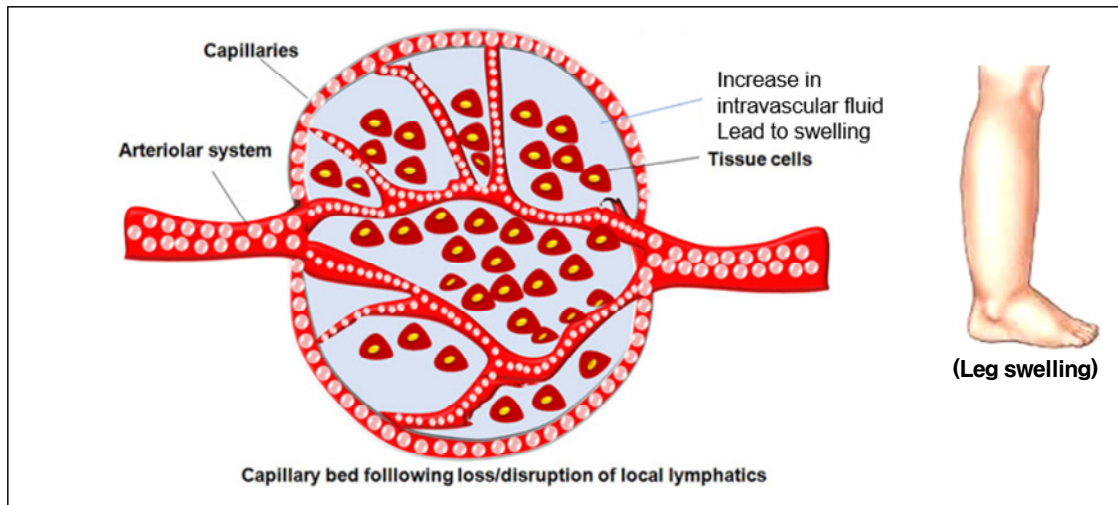


그림 1. 다리 부기

[출처: Lymphat Res Biol doi: 10.1089/lrb.2022.0016, 2023]

나. 부기(swelling)의 발생기전

부기가 발생하기 위해서는 2가지 과정이 관여하는데 그 중 하나는 모세혈관의 정수압이 변화하여 체액이 혈관 내에서 간질로 이동하는 과정이고, 또 하나는 신장에 의해 염분과 수분이 저류되는 과정이다.

혈관에서 간질로 체액이 이동하면 혈장량이 줄어들고, 조직의 관류상태가 떨어지게 되는데 이러한 변화에 대응하여 신장은 염분과 수분을 보유하려 하고, 이는 결국 혈장량을 정상으로 되돌리지만 모세혈관 정수압의 변화로 수분은 다시 간질로 빠져 나가 부기가 발생하게 된다. 결국 혈장량은 정상 수준을 유지하면서 전체 체액량은 증가된 상태가 이루어져서 부기가 발생한다. 모세혈관의 정수압이나 혈관 투과성이 증가하거나 간질 교질삼투압이 증가하거나 또는 혈장 교질삼투압이 감소하는 경우에 발생하고 림프계에 폐색이 있는 경우에도 부기가 발생한다.

다. 부기(swelling)의 원인

(1) 체액의 정체

혈액, 림프액 등 액체로 이루어진 체액이 다리로 정체되면서 부기를 심화시킬 수 있다. 다리뿐 아니라 얼굴, 손 등 다른 신체 부위 역시 체액이 집중되면 부기가 나타날 수 있는데, 특히 다리가 많이 붓는 이유는 너무 오래 서 있거나 앉아 있을 때 중력의 영향을 받아 체액이 아래로 쏠리기 때문이다.

(2) 임신

임신 중인 여성이라면 다리에 가해지는 무게가 늘어나기 때문에 다리 부기가 흔하게 나타날 수 있다. 그러나 때때로 임신중독증인 ‘자간전증(preeclampsia)’의 징후일 수 있기 때문에 주의하는 것이 좋다.

(3) 울혈성심부전

울혈성심부전은 심장의 기능이 약해지면서 다른 신체 부위에 혈액의 공급을 원활히 할 수 없게 되고, 이로 인해 문제가 생기는 질환이다. 심장에서 흘러나오는 혈액의 순환이 더뎠기 때문에 다리 정맥에 혈액이 축적되는데, 이 경우 주변 조직에 체액이 스며들어 부기가 발생하게 된다. 이 외에도 만성 피로, 호흡곤란 등의 증상이 나타날 수 있다.

(4) 신장질환

신장질환이 있을 경우 얼굴과 다리에 부종이 생기는데, 이는 신장의 기능이 떨어지면서 인체에서 나트륨과 물을 효과적으로 제거하지 못하면서 발생하는 증상이다.

(5) 간질환

간경변은 간의 염증상태가 지속되면서 간 조직이 섬유화 조직으로 변화되는 질환으로, 초기 증상이 분명 나타나기 때문에 간과하지 않는 것이 좋은데, 피로, 식욕 부진, 원인 모를 체중 감소, 구역질, 구토, 복부 우측 상단의 경미한 통증이 있으며, 다리가 심하게 부어오르는 증상 역시 이에 포함된다.

(6) 폐질환

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)과 같은 폐 질환은 다리와 발을 부어오르게 만든다. 만성폐쇄성폐질환은 기도 폐색으로 폐 기능이 저하되는 질환이다. 보통 호흡곤란, 기침, 가래 등이 많이 나타나며, 다리 부기는 오랫동안 만성폐쇄성폐질환을 앓은 이들에게서 주로 나타난다.

(7) 림프부종

림프부종은 림프계가 손상되면서 림프가 사이질에 비정상적으로 과도하게 고이는 만성질환으로, 이로 인한 부기는 어디에나 생길 수 있지만 주로 다리, 팔, 생식기,

얼굴, 목, 구강, 흉부 외벽 등에 나타난다.

(8) 정맥 부전

정맥 부전은 정맥 혈관이 다리에서 심장으로 올라가야 하는 혈액을 제대로 운반하지 못하면서 문제가 생기는 현상이다. 이 경우 심장으로 전달되지 못한 혈액이 다리에 집중되면서 부기를 유발하게 되고 통증, 무거운 느낌, 염증 등으로 이어질 수 있다.

(9) 하지정맥류

다리의 정맥 내 판막이 망가지면서 혈액순환에 장애가 생기고, 이로 인해 다양한 증상이 나타나는 질환이다. 발과 발목, 종아리가 부어오를 뿐 아니라 다리가 후끈 거리고 통증이 나타나며 무거운 느낌이 들 수 있다.

라. 정맥 이상에 의한 다리 부기

정맥은 판막을 보유하고 있어 혈류의 흐름을 일정하게 유지하고 있다. 정맥의 판막은 깊은정맥과 얇은 정맥에서는 심장을 향해 정맥혈이 흐르도록 근위부로 열리게 되어 있으며 관통정맥에서는 판막의 방향이 얇은정맥에서 깊은정맥을 향하게 되어 있어 많은 혈액이 깊은정맥을 통하여 흐르게 된다. 깊은정맥을 통해서 전체 하지정맥 환류량의 90% 정도가 흐른다. 인간이 직립보행을 하며 생활하기에 다리의 정맥에서는 심장으로 혈액이 중력과 반대 방향으로 흘러야 하는 문제가 있다. 사람이 서 있는 경우 우심방에서 발까지 수직으로 된 물기둥이 생기며 발에서는 정수압이 120 mmHg가 된다. 그러나 장딴지근육의 도움으로 두령정맥의 복사뼈 주위에서는 휴식기에 45 ~ 68 mmHg의 압력을 보인다. 이런 장딴지근육 운동을 근육펌프라고 하며 하지에서 중력에 대항하여 정맥혈을 심장으로 환류시키는 매우 중요한 요소로 작용한다. 근육펌프의 작용기전은 사람이 걸을 때 장딴지에서 하지근육 특히 비복근(gastrocnemius) 근육과 가자미근(soleus) 근육이 수축과 이완을 계속하여 깊은 정맥 내 있는 혈액을 근위부로 이동시킨다(그림 2).

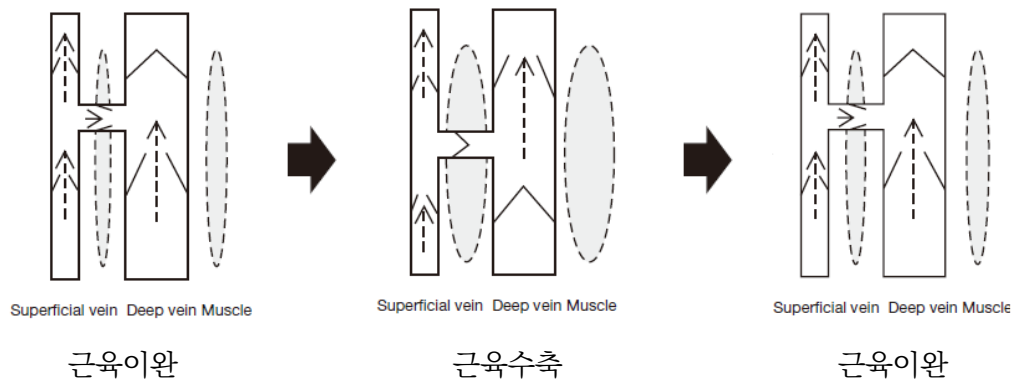


그림 2. Schematic drawing of muscle pump

[출처: 대한의사협회지 53(11): 1006-1014 2010]

마. 다리 부기의 발생 기전

(1) 산화적 스트레스

다리부기가 발생하는 메커니즘은 아직 명확하게 증명되진 않았지만, 많은 논문에서 정맥 역류로 인해 유발되는 ‘산화적 스트레스(Oxidative stress)’가 혈관 변화에 가장 큰 관련이 있을 것으로 보고되고 있다. 중력에 의한 하지의 정맥 환류 방해가 과도해지면 정맥판막 기능부전이 발생하고 혈관은 점차 물리적인 손상을 받으면서 콜라겐-엘라스틴 비율의 부적절한 변화, 혈관 내벽 두께 증가, 혈액 정체 등으로 인한 혈관의 저산소증(hypoxia) 등이 발생한다. 이 때 발생한 저산소증으로 인해 Angiotensin II라는 호르몬이 생성되고, NADPH oxidase이 활성화되어 활성산소종(ROS, Reactive Oxygen Species)이 생성된다. 생성된 활성산소들은 조직에 큰 산화적 스트레스(Oxidative stress)를 발생시킨다(그림 3).

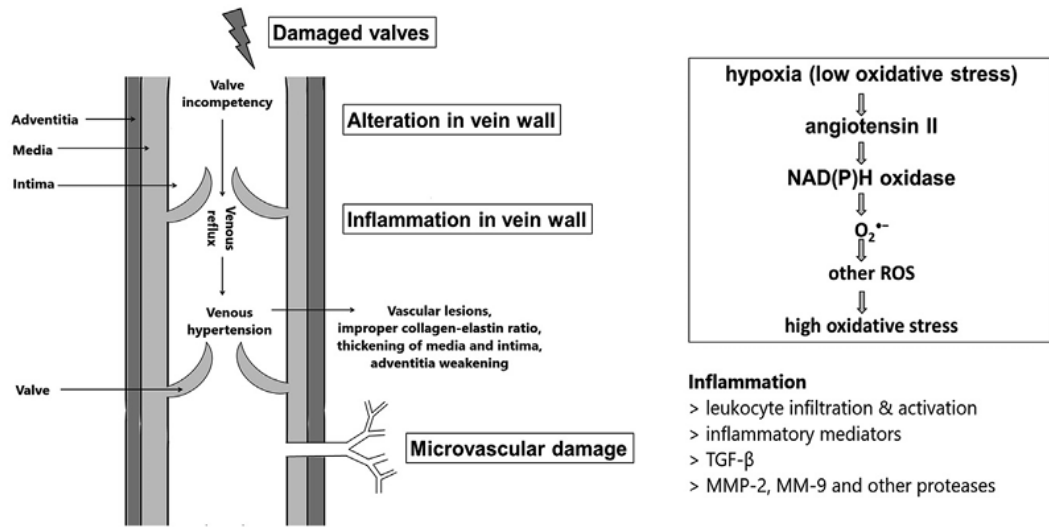


그림 3. Damage of the vein leading to a varicose vein modification

[출처: Eur J Med Chem 176:68~91, 2019]

(2) 혈관내벽 손상으로 인한 염증 발생

저산소증으로 인한 자극은 활성산소종의 증가뿐만 아니라, 저산소증 유도인자(HIF, Hypoxia-Inducible Factors)를 발현시켜 만성 염증(Chronic inflammation) 반응을 발생시킨다. 실제 저산소증의 혈관 내피 세포를 관찰해보면 칼슘 농도 증가, phospholipase A2 활성, prostaglandin 증가, cyclooxygenase-2(COX-2) 증가 등과 같은 염증매개인자(Inflammatory mediator)의 변화가 관찰된다.

또한, 혈액 역류로 인한 손상이 발생한 혈관의 내벽 세포에서는 라미닌(laminin), ICAM-1(Intercellular Adhesion Molecule-1), VCAM-1(Cellular Vascular Adhesion Molecule-1), 셀렉틴(E-selectin) 등의 발현 증가가 관찰된다(그림 4).

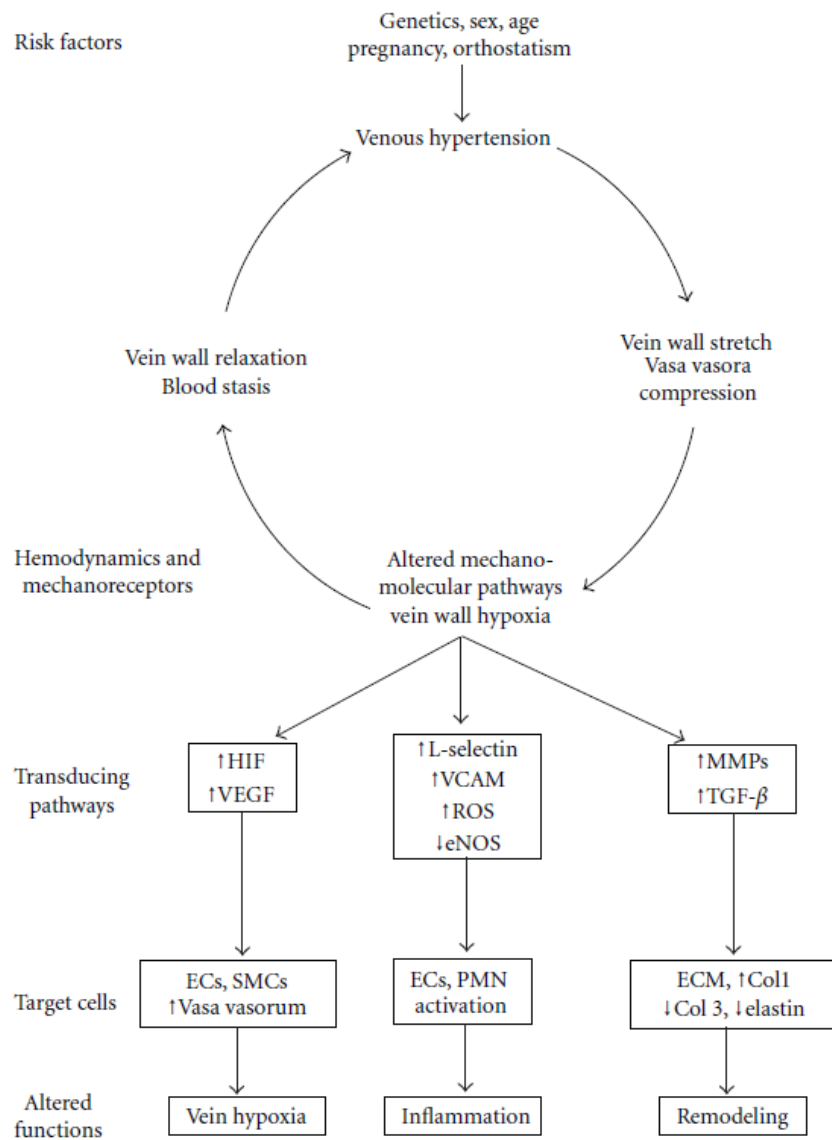


그림 4. 저산소증으로 인한 염증발생 기전
[출처: Int J Vasc Med. 2012;2012:538627.]

2. 보건학적 중요성

‘서 있거나 앉아 있는 것’은 자연스러운 인간의 자세 중에 하나로, 그 자체로는 어떠한 건강상의 위험이 없다. 그러나 오랜 기간 서 있거나 앉아 있는 상태로 업무를 하는 경우 몸을 똑바로 유지하기 위하여 근육에 힘을 주게 된다. 근육에 힘을 주게 되면 근육이 긴장되고, 긴장된 근육에는 혈액 공급이 감소되므로 근육의 피로감을 느끼게 된다. 그래서 장시간 서 있거나 앉아 있으면 고정된 자세를 유지하는데 필요한 근육이 있는 다리, 허리, 그리고 목에 불편감이나 통증이 생길 수 있다.

- 대형할인마트 등 도소매업의 판매원/계산원
- 음식 및 숙박업 종사자
- 고속도로 휴게소 판매원
- 카지노 딜러
- 교육업무(학교, 학원) 종사자
- 세탁업 및 이미용업 종사자
- 조립라인 종사자
- 물류창고 등의 포장작업 종사자
- 건설업 종사자
- 의료기관 종사자

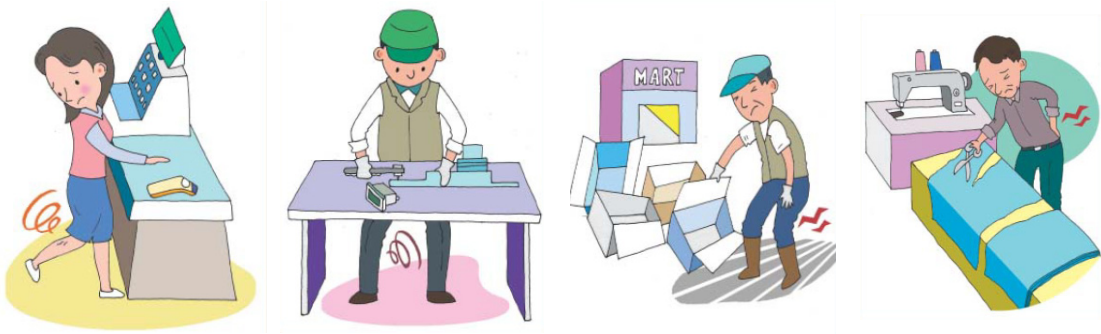


그림 5. ‘장시간 서서 일하는 업무’ 관련 예시

[출처: 서서 일하는 근로자를 위한 건강가이드, 2008]

- 사무직 종사자
- 택시운전원
- 버스운전원
- 비행기 조종사
- 크레인 조작자
- 조립라인 근로자
- 실험실 종사자
- 안내·접수원
- 전화상담원
- 은행출납사무원
- 고속도로 요금수납원



그림 6. ‘장시간 앉아서 일하는 직업’ 관련 예시

[출처: Prolonged static sitting at work: Health effects and good practice advice Report, 2021]

‘일과성으로 나타나는 다리 부기’는 장시간 앉아 있거나 서 있어야 하는 환경에서 주로 발생하기 때문에 간호사, 미용사, 교사, 승무원, 일반 사무직, 자영업자 등 다양한 직군에서 발생할 수 있다. 우리나라 전체 경제활동 인구의 18% 이상(전 인구의 10%)이 이러한 직군에 종사하고 있어 ‘일과성으로 나타나는 다리 부기’가 발생할 수 있는 환경에 노출되어 있다. 걷기 등 자연스러운 움직임을 통해 근육이 수축되지 않으면 근육수축에 의한 정맥의 근육펌프가 작동하지 않아 부종의 원인이 된다. 결과적으로, 근육에는 혈액 공급량이 감소하고 정맥혈 순환이 둔해지며 정맥벽 손상으로 염증이 생긴다. 장시간 서 있거나 앉아있는 자세를 지속적으로 유지하여 하지의 정맥에 염증이 생기면 정맥혈이 정상적으로 순환하지 않고 표피혈관으로 우회하는 하지정맥류가 생기거나 악화될 수 있다.

건강보험심사평가원 통계자료를 보면, 하지정맥류 진료 인원 수는 2017년 24만 723명에서 2021년 37만7895명으로 최근 5년 사이 57%나 늘었다. 전체 연령대로는 50대(23.8%), 60대(24.1%)가 절반을 이룬다. 50, 60대의 경우 노화 진행으로 인한 혈관 탄력 저하 및 혈관벽 형태 변화와 관련이 있다는 분석이다. 40대 환자(17.1%)가 늘어나는 것도 무시할 수 없다.

다리의 불편감(부기)을 완화시키기 위해서는 오래 서 있거나 장기간 앉아서 하는 일을 피하는 것이다. 여건상 피할 수 없는 경우에는 일정시간 마다 걸어 근육펌프를 가동시켜 하지의 깊은 정맥 압력을 경감시키도록 해야 한다. 압박스타킹 사용을 생활화하면 정맥혈류 속도를 올려 정체되지 않게 하여 부기를 줄일 수 있다. 걷는 운동도 권하는데 다리운동 시 혈액 공급이 증가하여 환류되는 정맥혈액량도 증가하므로 마라톤이나 달리기 같은 운동보다는 비교적 혈액의 유입 및 유출이 평형이 되게 만드는 일반 보행운동이 추천된다. 일반적으로 하루 1-2시간, 거리상으로는 4-8 km 정도의 보행을 권한다. 스쿼트와 같이 하지쪽으로 압력을 높이는 운동은 무리하지 않도록 한다. 베개 등을 이용하여 잘 때 다리를 심장보다 높게 유지하면 정맥혈 환류를 도와 하지의 부기를 없앨 수 있다. 청바지 같이 신체를 조이는 옷은 좋지 못하다. 전체적으로 피하정맥을 균일하게 압박하여 정맥혈 환류를 돕는 압박스타킹과 달리 몸에 꼭 끼는 옷은 정맥 환류를 막아 정맥류 생성을 촉진할 수 있어 피해야 할 필요가 있다. 다리를 꼬고 앉아 있는 경우도 정맥 환류에 장애를 초래하기에 가급적 피하도록 한다. 이 외에도 복압상승 등으로 정맥 환류시 저항이 증가되는 것을 방지하기 위해 적정체중의 유지 및 변비예방 등을 권하고 있다. 또한, 장거리 여행 중에는 발목이나 발 운동을 하거나 혹은 발을 원위부에서 근위부로 마사지하여 정맥혈 환류를 원활하게 만드는 것을 권장한다.

Ⅲ

기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

가. 유형별 바이오마커

‘장시간 고정적인 자세로 인한 다리의 불편감(부기) 완화에 도움’의 기능성을 확인하기 위한 측정 가능한 시험 연구유형별 바이오마커(biomarker)*는 다음 표 1.을 참고할 수 있다.

* 작용 기전 또는 인체적용시험 설계에 따라 적절한 바이오마커를 선택할 수 있음

표 1. 다리의 불편감(부기) 완화 기능성 확인을 위한 바이오마커

구 분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human
산화적 스트레스 억제	라디칼 소거능(DPPH, ORAC 등)	○	○	○
	항산화 효소 활성(GPx, SOD, CAT 등)	○	○	○
혈관 내피 기능 유지	산화질소(nitric oxide, NO)	○	○	○
	iNOS(inducible nitric oxide synthase)	○	○	○
	VEGF(Vascular endothelial growth factor)	○	○	○
	VE-cadherin	○	○	○
	혈관내피세포 투과 전기 저항(TEER)	○		
	MMPs(MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-13)	○	○	○
	MMP/TIMP Ratio	○	○	○
항염증	COX-2	○	○	○
	Cytokine(IL-1 β , IL-6, TNF- α)	○	○	○
	hs-CRP, ESR	○	○	○
	ICAM-1, VCAM-1 (세포부착인자)	○	○	○
	E-selectin, P-selectin	○	○	○
임상적 개선	다리 둘레(종아리, 발목)		○	○
	VAS(visual analog pain scale)		○	○
	설문평가(VCSS, CIVIQ-20, SF-36, VEINES-QOL 등)			○

나. 바이오마커 설명

다리의 불편한 상태(부기) 완화 관련 바이오마커는 생리학적 작용 또는 과정을 설명하는 기전 관련 바이오마커인 산화적 스트레스 억제, 혈관내피 기능 유지, 항염증 관련 마커와 기능성 평가 관련 바이오마커인 임상적 개선 관련 바이오마커로 구분되어 있다.

(1) 산화적 스트레스(oxidative stress) 억제

활성 산소종(Reactive oxygen species, ROS)의 과잉생산과 이로 유발된 산화적 스트레스는 여러 질환의 발생과 진행에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 연구에 의하면 하지정맥류, 특히 혈관기능부전에서 산화 스트레스가 증가하는 것으로 나타났다. 따라서, 라디칼 소거능 및 항산화효소 활성화에 의한 산화적 스트레스 억제를 통해 혈관기능 유지 및 다리부기의 완화를 기대할 수 있다.

(가) 라디칼 소거능

① Oxygen radical absorbance capacity(ORAC)

ORAC 시험은 세포막에 손상을 주는 ROS의 소거능을 수치화하여 항산화 능력을 평가하는 방법이다. 측정 결과를 표준 항산화제인 trolox(항산화제인 수용성 비타민 E 유사물질)와 비교하여 trolox equivalent(TE, trolox 당량 : $\mu\text{mol TE/L}$)로 표시한다. ORAC 수치가 높을수록 활성 산소 흡수 능력(항산화능)이 높다는 뜻이다.

② 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl(DPPH) assay

DPPH 시험은 안정한 free radical인 DPPH가 수소공여체(H-donor)와 반응하는 능력을 측정하는 것이다. DPPH는 가시선 영역에서 매우 강한 흡수를 보여주기 때문에 UV-vis spectroscopy로 쉽게 측정할 수 있다.

(나) 항산화 효소 활성(SOD, CAT, GPx 등)

① Superoxide dismutase(SOD) 활성

SOD는 $[\text{O}_2^{\cdot-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2]$ 의 반응을 촉매 하는데, 효과적으로 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 와 H_2O_2 를 제거하는 것은 생물계에서 활성산소종의 형성을 줄이는데 필수적이다. SOD는 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 기의 $\text{HO}^{\cdot}$ 로의 환원을 촉매함으로써 이러한 반응을 조절한다.

② Glutathione peroxidase(GPx) 활성화

GPx는 $[H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O]$ 의 반응을 촉매함으로써 세포 내에서의 H_2O_2 의 축적을 방지하도록 도와준다.

③ Catalase 활성화

Catalase는 $[2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2]$ 의 반응을 촉매함으로써 세포 내에서의 H_2O_2 의 축적을 방지하도록 도와준다.

(2) 혈관 내피 기능 유지

정상 혈관 내피세포(vascular endothelial cell)는 혈관 내피세포 이완 물질인 nitric oxide(NO)를 소량씩 지속적으로 분비하여 혈관 긴장도를 기저상태로 유지한다. NO의 분비가 만성적으로 줄어들게 되면 정맥 혈관 내피 손상 및 염증이 유발되고 이는 판막의 손상으로 이어져 하지정맥류 또는 만성정맥부전이 될 수 있다.

(가) 산화질소(NO)

혈관내피세포로부터 기저반응 또는 자극에 의해 분비된 산화질소는 혈관의 긴장도를 적절히 유지하며 이외에도 백혈구 부착방지 및 혈소판의 응집과 부착방지, 동맥혈관 평활근 증식억제 등과 같은 기전을 통하여 혈관 항상성 유지에 중요한 역할을 한다.

(나) iNOS(inducible Nitric Oxide Synthase)

NOS는 3 종류로 NOS-I (neuronal NOS, nNOS), NOS-II (inducible NOS, iNOS), NOS-III (endothelial NOS, eNOS)가 알려져 있다. nNOS와 eNOS는 일반적으로 항상 발현되어 있어서 constitutive NOS (cNOS)라 하며, iNOS는 특정 자극이 있어야만 전사되어 발현되므로 inducible NOS(iNOS)라 한다. iNOS에서 생성된 NO는 주로 면역반응 조절 및 세포독성에 관여한다.

(다) 혈관 내피 성장 인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)

성장 및 혈관 신생 사이토카인으로, 내피세포의 증식과 생존을 자극하고 혈관 신생 및 혈관 투과성을 촉진한다. 혈관 조직에서 발현되는 VEGF는 정상 및 병리적 혈관 신생에서 중요한 역할을 한다.

(라) VE-cadherin

VE-cadherin은 혈관내피세포의 밀착접합(adherens junction)부위에 특이적으로 발현되며, 세포간의 접합에 매우 중요한 기능을 한다.

(마) 혈관 내피세포 투과 전기 저항(Transendothelial Electric Resistance, TEER)

세포의 tight junction에 의해 형성된 저항을 Millicell-ERS resistance system을 사용하여 측정하는 방법으로, TEER값이 높으면 손상된 tight junction없이 세포 간 결합이 촘촘하여 혈관투과성이 낮다는 것을 의미한다.

(바) MMPs(MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-13)

Matrix metalloproteinases(MMPs)는 정맥벽의 구조와 기능을 유지하는 역할을 수행한다. 하지 정수정맥압(lower-extremity hydrostatic venous pressure)의 증가는 저산소증 유발 인자(hypoxia-inducible factors) 유도과 함께 MMP 발현 및 활성화, 세포외기질(extracellular matrix, ECM) 분해, 혈관평활근(vascular smooth muscle, VSM) 이완과 정맥 팽창을 유도하고 결과적으로 만성정맥부전으로 이어질 수 있다.

(사) 저산소증 유도인자(Hypoxia-Inducible Factors, HIF)

저산소증 발생 시 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), Endothelial Nitric Oxide Synthase(eNOS), Prostaglandin I₂와 같은 인자를 조절하여, 산소와 관련된 스트레스로 인한 손상을 완충하는 항상성(homeostasis)과 관련되어 있다.

(3) 항염증

오래 서 있는 자세로 인해 하지정맥내 저산소증이 유발될 수 있고 이로 인한 자극은 활성산소종의 증가뿐만 아니라, 저산소증 유도인자(HIF, Hypoxia-Inducible Factors)를 발현시켜 만성 염증(Chronic inflammation)반응을 발생시킨다. 따라서, 항염작용을 통해 다리부기나 부기로 인한 통증을 감소시킬 수 있다.

(가) COX-2 (cyclooxygenase-2)

COX-2 효소는 염증을 유발하는 물질인 Prostaglandin E₂가 생성되게 하는 효소다. 뿐만 아니라 혈전을 예방하고 혈관을 확장하는 물질인 Prostacyclin(Prostaglandin I₂)의 생성도 촉진하는 효소다. 따라서, Cox-2 를 억제하면 염증억제효과를 기대할 수 있다.

(나) Cytokine(IL-1 β , IL-6, PGE2, TNF- α)

TNF- α 와 IL-6는 면역체계의 강력한 활성인자이고, IL-1 β 는 혈관내피세포와 상호작용하여 응고를 촉진시키는 신호를 보낸다. 오래 서 있거나 앉아있는 자세가 지속되면 다리 근육이 활동을 하지 않아 정맥내 혈류가 정체되고, 압력이 높아진다. 이로 인해 IL-1 β , IL-6, TNF- α 의 분비가 증가하고 염증이 유발된다.

(다) 세포부착분자(ICAM-1, VCAM-1)

VCAM-1 및 ICAM-1과 같은 세포부착분자들의 발현은 초기 혈관염증반응을 매개하여 혈관 내피세포에 면역세포들이 부착할 수 있도록 유도한다. 특히, VCAM-1은 혈관 염증질환 발생 시에 과량으로 발현되어 과다한 염증반응을 유발하게 된다.

(라) hs-CRP(C-reactive protein), ESR(erythrocyte sedimentation rate)

ESR과 CRP는 염증 표지자로 사용된다. ESR은 질병 특이적 지표가 아니지만 염증성 질환, 감염 및 만성정맥부전과 같은 여러 조건에서 이 매개변수의 증가된 값이 관찰되고 있다. CRP는 염증 상태의 초기 지표, 심혈관 질환 및 만성 염증의 지표로서 잘 알려져 있다.

(마) E-selectin, P-selectin

E-selectin, P-selectin은 내피세포에서 발현하며 정상 생리적 상태에서는 혈관 내피세포에서 발현이 되지 않는다. 하지만, 염증성 반응에서 interleukin, TNF- α , lipopolysaccharide와 endotoxin 등이 나오게 되면 selectin의 발현이 유발되어 중성구(neutrophil)가 내피세포에 부착하게 된다.

(4) 임상적 개선

(가) 다리 둘레(종아리, 발목)

다리 부기는 하지 세포외액 구분의 간질액층에 수분이 과다하게 축적되는 것으로서 세포 간 조직강이나 체강에 체액이 과다하게 축적된 상태이며, 다리 부기의 변화를 측정하기 위하여 사지 부피 증가를 평가하는데 발목둘레와 종아리 둘레를 측정하여 다리 부기 수준을 측정한다.

(나) VAS(Visual Analog Scale)

시각적 상사 척도를 사용하여 피시험자가 느끼는 주관적인 부기 정도를 평가한다. 시각적 상사 척도는 부기가 전혀 없는 상태(0), 보통 부기상태(50), 심한 부기 상태(100)으로 한다.

(다) 설문평가

다리의 불편감(부기) 완화는 VCSS, 삶의 질(CIVIQ, SF-36, VEINES-QOL 등) 등 관련 설문으로 확인할 수 있다. VCSS(Venous Clinical Severity Score)는 정맥 임상 중증도, CIVIQ(Chronic Venous Insufficiency Quality of life questionnaire)와 VEINES-QOL은 만성 정맥부전 환자의 삶의 질, SF-36(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)는 일반적 건강 관련 삶의 질 측정 도구로 사용된다.

2. 주요 바이오마커의 측정 방법

(1) 산화적 스트레스 억제

(가) 라디칼 소거능

① Oxygen radical absorbance capacity(ORAC)

시험물질을 2,2'-azobis(2-amidino-propane)dihydrochloride (AAPH)을 반응시켜 485nm에서 흡광도를 측정한다. Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-carboxylic acid)를 표준물질로 사용하며 결과는 trolox equivalent (mMTE)로 환산하여 나타낸다.

② 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl(DPPH) assay

시험물질을 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)와 반응시켜 517 nm 에서 흡광도를 측정한다. 전자공여 효과는 시험물질 첨가구와 무첨가구의 흡광도 감소율로 나타낸다.

(나) 항산화 효소 활성(SOD, CAT, GPx 등)

HUVEC(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, 인간제대정맥내피세포)세포에서 항산화 지표 효소인 SOD, GST, GPx, GR, CAT을 대상으로 활성을 측정한다. HUVEC 세포를 배양 후 H_2O_2 를 처리하여 산화스트레스를 주고 enzyme assay kit(BioVision, San Francisco, CA, USA)을 이용하여 측정한다.

(2) 혈관 내피 기능 유지

(가) 산화질소(NO)

NO 농도는 시험물질을 처리한 세포나 시험물질을 섭취시킨 실험동물의 혈액 또는 조직, 인체의 혈액 등에서 Griess reaction법, ELISA법에 의한 상용화된 kit, chemiluminescent technique, spectrometry-based method 등으로 측정할 수 있다. Griess reaction법은 시료 중에 존재하는 NO^{2-} 의 형태를 griess reagent를 이용하여 측정한다. 세포를 96well plate에 넣고 griess reagent(1% sulfanilamide in 5% phosphoric acid, 1% α -naphthylamide in H_2O)와 혼합하여 실온에서 방치한 후 microplate reader를 이용하여 흡광도를 측정한다.

(나) iNOS(inducible Nitric Oxide Synthase)

iNOS는 시험물질을 처리한 세포나 시험물질을 섭취시킨 실험동물의 혈액 또는 조직에서 단백질 발현과 유전자 발현을 측정할 수 있다. 전기영동법을 통한 단백질 발현을 측정하기 위해 시료를 균질화한 후 상층액을 얻어 단백질을 정량한다. 일정량의 단백질을 SDS-PAGE(sodium dodecyl sulfatepolyacrylamide gel electrophoresis)로 분리한 후, membranes에 이동시킨다. Membranes은 skim milk나 BSA(bovine serum albumin)로 blocking 과정을 거친 후, iNOS 1차 항체를 첨가하여 반응시킨다. 그 후 2차 항체를 첨가하여 반응시킨 다음 ECL 용액으로 반응시켜 X-ray film에 노출시킨 후 각각의 band를 정량화한다.

RT-PCR 방법으로 시험물질을 처리한 세포나 시험물질을 섭취시킨 실험동물의 조직에서 mRNA 발현 수준을 측정할 수 있다. 세포 또는 조직에 Trizol을 넣어 균질기로 분쇄하여 chloroform을 첨가한 후 혼합하여 방치 후, 원심분리한다. 원심 분리 상층액을 회수하여 2-propanol을 혼합하여 방치한다. 이를 다시 원심분리한 후 80% 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 추출한 RNA는 DEPC water에 녹여 first strand cDNA로 합성한다. 합성된 cDNA에 iNOS의 primer를 반응시켜 타겟 유전자를 증폭시킨 후, 유전자 발현량을 분석한다.

(다) 혈관 내피 성장 인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)

세포실험의 경우, 세포에 시험물질을 처리하고, 일정시간 후 배양상층액을 취하여 VEGF를 효소면역측정법으로 측정한다. 동물시험 또는 인체시험의 경우, 혈청, 혈장에서 효소면역측정법으로 정량한다.

(라) VE-cadherin

세포실험의 경우, 세포에 시험물질을 처리하고, 일정시간 후 배양상층액을 취하여 VE-cadherin을 효소면역측정법으로 측정한다. 동물시험 또는 인체시험의 경우, 혈청, 혈장에서 효소면역측정법으로 정량한다.

(마) 혈관 내피세포 투과 전기 저항(Transendothelial Electric Resistance, TEER)

HUVECs를 내측 chamber에 충분하게 배양한 다음 TEER을 epithelial voltohmmeter (EVOM; World Precision Instruments, Sarasota, FL, USA)를 이용하여 측정할 수 있으며, 그 결과를 net value (Ωcm^2)로 기록한다.

(바) MMPs(MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-13)

① PCR

시험물질을 식이섭취 시킨 실험동물의 조직을 적출하여 Trizol을 넣어 균질기로 분쇄하여 chloroform을 첨가한 후 혼합하여 방치 후, 원심분리 상층액을 회수하여 2-propanol을 혼합하여 방치한다. 이를 다시 원심 분리한 후 80% 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 추출한 RNA는 DEPC(Diethyl pyrocarbonate) 물에 녹여 first strand cDNA로 합성한다. 합성된 cDNA에 MMPs의 primer를 반응시켜 타겟 유전자를 증폭한 후 유전자 발현량을 분석한다.

② 단백질 전기영동법

시험물질이 처리된 조직에 lysis buffer를 넣고 균질화한 다음, 원심분리한다. 원심분리하여 얻은 상층액은 단백질을 정량하여 일정량의 단백질을 Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis(SDS-PAGE)로 크기별로 분리한 후, membranes에 이동시킨다. Membranes은 skim milk나 BSA(Bovine serum albumin)로 Blocking 과정을 거친 후, MMPs 1차 항체를 첨가하여 반응시킨다. 그 후 2차 항체를 첨가하여 반응시킨 다음, ECL 용액으로 반응시키고 X-ray film에 노출시켜 각각의 band를 정량화하여 MMPs을 측정한다.

(사) 저산소증 유도인자(Hypoxia-Inducible Factors, HIF)

세포실험의 경우, 세포에 시험물질을 처리하고, 일정시간 후 배양상층액을 취하여 mouse monoclonal anti-HIF-1 α (BD Transduction Laboratories, Heidelberg, Germany), mouse monoclonal anti-HIF-2 α (Novus Biologicals, Littleton, Colo) 등의 항체를 활용한 효소면역측정법으로 측정한다. 동물시험 또는 인체시험의 경우, 정맥 조직을 분리하여 효소면역측정법으로 정량한다.

(3) 항염증

(가) COX-2 (cyclooxygenase-2)

COX-2는 시험물질을 처리한 세포나 시험물질을 섭취시킨 실험동물의 혈액이나 조직, 인체의 혈액에서 단백질 발현과 유전자 발현을 측정할 수 있다. COX-2는 ELISA로 측정할 수 있으며, 단백질 발현은 전기영동법, 유전자 발현은 RT-PCR 방법으로 mRNA 발현 수준을 측정할 수 있다. COX-2는 상용화된 ELISA kit를

사용하여 측정할 수 있으며, 항체를 직접 well에 코팅하여 측정할 수 있다. COX2 항체를 coating 용액에 희석하여 micro well에 코팅한 후 4℃에서 overnight 한다. 각 well을 washing 용액으로 세척한 후 시료를 분주한다. 실온에서 방치한 다음 washing 용액으로 세척하고, antibody Avidin-HRP conjugated를 처리한다. 실온에서 방치 및 세척한 다음 TMB(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) 기질을 분주하여 어두운 곳에서 방치한 후 stop 용액을 넣고 흡광도를 측정한다.

전기영동법을 통한 단백질 발현을 측정하기 위해 시료를 균질화한 후 상층액을 얻어 단백질을 정량한다. 일정량의 단백질을 SDS-PAGE로 분리한 후, membranes에 이동시킨다. Membranes은 skim milk나 BSA로 blocking 과정을 거친 후, COX-2 1차 항체를 첨가하여 반응시킨다. 그 후 2차 항체를 첨가하여 반응시킨 다음 ECL 용액으로 반응시켜 X-ray film에 노출시킨 다음 각각의 band를 정량화한다.

RT-PCR 방법으로 mRNA 발현을 측정하기 위해 시료에 Trizol을 넣어 균질기로 분쇄하여 chloroform을 첨가하여 혼합한 후 방치하여 원심분리한다. 원심분리 상층액을 회수하여 2-propanol을 혼합하여 방치한다. 이를 다시 원심분리한 후 80% 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 추출한 RNA는 DEPC water에 녹여 first strand cDNA로 합성한다. 합성된 cDNA에 COX-2 의 primer를 반응시켜 타겟 유전자를 증폭시킨 후, 유전자 발현량을 분석한다.

(나) Cytokine(IL-1 β , IL-6, PGE2, TNF- α)

시험물질을 처리한 세포나 시험물질을 섭취시킨 실험동물의 혈액 또는 조직, 인체의 혈액에서 사이토카인의 양, 단백질 발현과 유전자 발현을 측정할 수 있다. 사이토카인의 양은 ELISA assay에 의해, 단백질 발현은 전기영동법, 유전자발현은 RT-PCR 방법으로 mRNA 발현 수준을 측정할 수 있다. 사이토카인은 상용화된 ELISA kit를 사용하여 측정할 수 있으며, 항체를 직접 well에 코팅하여 측정할 수 있다. 사이토카인의 개별 항체를 coating 용액에 희석하여 micro well에 코팅한 후 4℃에서 하룻밤 방치한다. 각 well을 washing 용액으로 세척한 후 시료를 분주한다. 실온에서 방치한 다음 washing 용액으로 세척하고, antibody Avidin-HRP conjugated를 처리한다. 실온에서 방치 및 세척한 다음 TMB 기질을 분주하여 어두운 곳에서 방치한 후 stop 용액을 넣고 흡광도를 측정한다.

전기영동법을 통한 단백질 발현을 측정하기 위해 시료를 균질화한 후 상층액을 얻어 단백질을 정량한다. 일정량의 단백질을 SDS-PAGE로 분리한 후, membranes에 이동시킨다. Membranes은 skim milk나 BSA로 blocking 과정을 거친 후, 개별

사이토카인 1차 항체를 첨가하여 반응시킨다. 그 후 2차 항체를 첨가하여 반응시킨 다음 ECL 용액으로 반응시켜 X-ray film에 노출시킨 다음 각각의 band를 정량화한다.

RT-PCR 방법으로 mRNA 발현을 측정하기 위해 시료에 Trizol을 넣어 균질기로 분쇄하여 chloroform을 첨가한 후 혼합하여 방치 후, 원심분리한다. 원심분리 상층액을 회수하여 2-propanol을 혼합하여 방치한다. 이를 다시 원심분리한 후 80% 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 추출한 RNA는 DEPC water에 녹여 first strand cDNA로 합성한다. 합성된 cDNA에 개별 사이토카인의 primer를 반응시켜 타겟 유전자를 증폭시킨 후, 유전자 발현량을 분석한다.

(다) 세포부착분자 (ICAM-1, VCAM-1)

VCAM-1, ICAM-1의 농도는 정량 sandwich enzyme immunoassay에 의하여 측정될 수 있도록 상품화된 enzyme-linked immunosorbent assay 키트(R&D System, USA)를 사용하여 측정할 수 있다.

(라) hs-CRP(C-reactive protein), ESR(erythrocyte sedimentation rate)

시험물질을 섭취시킨 실험동물의 혈액 또는 조직, 인체의 혈액에서 hs-CRP의 양, 단백질 발현과 유전자 발현을 측정할 수 있다. 사이토카인의 양은 ELISA assay에 의해, 단백질 발현은 전기영동법, 유전자발현은 RT-PCR 방법으로 mRNA 발현 수준을 측정할 수 있다.

ESR(적혈구침강속도)는 체내에 존재하는 염증의 정도를 간접적으로 측정하는 방법으로, 길고 얇은 수직 관에 혈액 검체를 떨어뜨려서 실제로 적혈구가 침강되는 속도를 측정한다.

(마) E-selectin, P-selectin

E-selectin, P-selectin의 농도는 정량 sandwich enzyme immunoassay에 의하여 측정될 수 있도록 상품화된 enzyme-linked immunosorbent assay 키트(R&D System, USA)를 사용하여 측정할 수 있다.

(4) 임상적 개선

(가) 다리 두레(종아리, 발목)

다리 부기는 하지 세포외액 구분의 간질액층에 수분이 과다하게 축적되는 것

으로써 세포 간 조직강이나 체강에 체액이 과다하게 축적된 상태로, 다리 부기의 변화를 측정하기 위하여 사지 부피 증가를 평가하는데 일반적으로 사용되는 줄자에 의한 표면 측정법(tape measurement)으로 유리 섬유제 줄자(MK-311 에스론 줄자 1.5m, 모음사)를 사용하여 발목둘레와 종아리 둘레를 측정하여 하지부기 수준을 측정한다. 부기변화에 따른 다리 둘레의 변화를 줄자를 사용하여 측정한다. 6 부위(part 1=발등, part 2=발목, part 3=발목 위 5cm, part 4=종아리, part 5=무릎 위 5cm, part 6=무릎 위 20cm 허벅지)의 둘레를 각각 측정한다(그림 7).

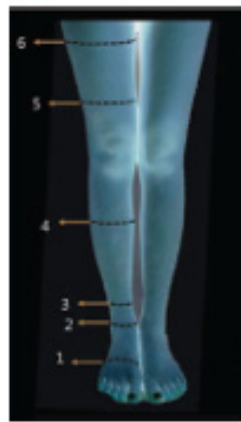


그림 7. Legs Dimensions measured area.

[출처: Kor. J. Aesthet. Cosmetol., Vol. 10 No. 4, 969-977, November 2012]

(나) VAS(Visual Analog Scale)

시각적 상사 척도를 사용하여 피시험자가 느끼는 주관적인 부기 정도를 평가한다. 시각적 상사 척도는 부기가 전혀 없는 상태(0), 보통 부기상태(50), 심한 부기상태(100)으로 한다.

(다) 설문평가

① VCSS(Venous Clinical Severity Score)

VCSS는 CEAP(Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic)와는 달리 정맥류의 중증도를 정량적으로 측정할 수 있는 도구로서 치료에 대한 반응의 변화를 평가하는 데 사용될 수 있다. VCSS에는 10가지 임상 기술어(통증, 정맥류, 정맥 부종, 피부 색소침착, 염증, 경결, 활성 궤양 수, 활성 궤양 기간, 궤양 크기, 압축 요법 사용)가 포함되어 있으며 총점은 0~3점이다(가능한 총점은 30점). 점수가 낮을수록 증상이 호전되었다는 것을 의미한다.

② CIVIQ (chronic venous insufficiency quality of life questionnaire)

CIVIQ-14는 3가지 영역인 통증(3개 항목), 신체 상태(5개 항목), 심리적 상태(6개 항목)에 대해 총 14개 항목으로, CIVIQ-20은 통증(4개 항목), 신체적 상태(4개 항목), 심리적 상태(9개 항목) 및 사회적 상태(3개 항목)에 대해 총 20개 항목으로 구성되어 있다. 각 질문에는 5개의 답변(1~5)이 있다. 점수가 높을수록 만성정맥부전으로 인한 삶의 질이 낮음을 의미한다.

③ SF-36(Medical Outcome Study 36-item short-form health survey)

건강 상태를 기능적 상태(health status)와 안녕(well-being) 두 부분으로 나누어 평가하는데, 8가지 하위 척도로 구성되어 있다. 이 하위 척도는 (1)신체적 수행 능력(physical functioning), (2) 신체적 원인으로 인한 역할 제한(role limitations because of physical health problems), (3) 신체적 통증(bodily pain), (4) 전반적 건강 인식(general health perceptions)의 네가지 항목으로 이루어진 신체적 건강(physical health) 영역과 (5) 활력(vitality), (6) 사회적 역할 수행(social functioning), (7) 감정적 원인으로 인한 역할 제한(role limitations because of emotional problems), (8) 정신적 건강 상태(mental health status)의 네 가지 항목으로 이루어진 정신적 건강(mental health) 영역으로 구성되어 있다. 이들은 다시 36개의 세부 항목으로 나뉘어 35개의 항목이 위 8가지 하위척도에 대한 내용이며, 나머지 하나의 항목은 건강 변화(health change)에 대한 인식을 평가하도록 구성되어 있다. 하위 척도의 각 항목은 점수화할 수 있으며 합산하여 0~100점 척도로 변환시키는데, 0점은 가장 나쁜 건강 상태를 의미하고 100점은 가장 좋은 건강 상태를 의미한다.

④ VEINES-QOL

VEINES-QOL 설문지는 26개 항목으로 구성되어 있다. 설문지는 만성정맥질환으로 인한 증상(10항목), 만성정맥질환으로 인한 일상생활 제한(9개 항목) 및 심리적 영향(5개 항목), 그리고 1년 동안 피험자의 다리 문제(1개 항목)에 대한 변화정도와 다리 문제가 가장 많이 발생하는 시간(1개 항목)에 대한 질문을 포함하고 있다. VEINES-QOL의 점수가 높을수록 삶의 질이 개선되었다는 것을 의미한다.

표 2. VCSS 설문지의 10가지 문항

	None: 0	Mild: 1	Moderate: 2	Severe: 3
Pain				
Discomfort or other discomfort (ie, aching, heaviness, fatigue, soreness, burning) presumes venous origin		Occasional pain or other discomfort (ie, not restricting regular daily activity)	Daily pain or other discomfort (ie, interfering with but not preventing regular activity)	Daily pain or (ie, limits most daily regular daily activity)
Varicose veins				
Varicose vein must be ≥ 3 mm in diameter to qualify in the standing position		Few: scattered (ie, isolated branch varicosities or clusters) Also included corona phlebectatica	Confined to calf or thigh	Involves calf and thigh
Venous edema				
Presumes venous origin	None or focal	Limited to foot and ankle area	Extends above ankle but below knee	Extends to knee and above
Does not include focal pigmentation over varicose veins or pigmentation due to other chronic disease				
Inflammation				
More than just recent pigmentation (ie, erythema, cellulitis, venous eczema, dermatitis)		Limited to perimalleolar area	Diffuse over lower third of calf	Wider distribution above lower third of calf
Induration				
Presumes venous origin of secondary skin and subQ changes (ie, chronic edema with fibrosis, hypodermatitis)		Limited to perimalleolar area	Diffuse over lower third of calf	Wider distribution above lower third of calf
Includes white atrophy and lipodermatosclerosis				
Active ulcer number	0	1	2	≥ 3
Active ulcer duration (longest active)	N/A	< 3 mo	> 3 m but < 1 y	Not healed for > 1 y
Active ulcer size (largest active)	N/A	Diameter < 2 cm	Diameter 2~6 cm	Diameter > 6 cm
Use of compression	0	1	2	3
Therapy	Not used	Intermittent use of stockings	Wears stockings most days	Full compliance: stockings

[출처: 대한정맥학회지 16(2):39-43, 2013]

표 3. CIVIQ-20 설문지의 20가지 문항

- CIVIQ 20-

SELF-QUESTIONNAIRE PATIENTS

In English language for UK

Many people complain of leg pain. We would like to find out how often these leg problems occur and to what extent they affect the everyday lives of those who suffer from them.

Below you will find a list of symptoms, sensations or types of discomfort that you may be experiencing and which may make everyday life hard to bear to a greater or lesser extent. For each symptom, sensation, or type of discomfort listed, we would like you to answer in the following way:

Please indicate if you have experienced what is described in each sentence, and if the answer is 'yes', how intense it was. There are five possible answers, and we would like you to circle the one which best describes your situation.

Circle 1 if you feel the symptom, sensation of discomfort described does not apply to you

Circle 2, 3, 4 or 5 if you have felt it to a greater or lesser extent

1) During the past four weeks, have you had any pain in your ankles or legs, and how severe has this pain been?
Circle the number that applies to you.

No pain	Slight pain	Moderate pain	Considerable pain	Severe pain
1	2	3	4	5

2) During the past four weeks, how much trouble have you experienced at work or during your usual daily activities because of your leg problems?
Circle the number that applies to you.

No trouble	Slight trouble	Moderate trouble	Considerable trouble	Severe trouble
1	2	3	4	5

3) During the past four weeks, have you slept badly because of your leg problems, and how often?
Circle the number that applies to you.

Never	Rarely	Fairly often	Very often	Every night
1	2	3	4	5

During the past four weeks, how much trouble have you experienced carrying out the actions and activities listed below because of your leg problems?
For each statement in the table below, indicate how much trouble you have experienced by circling the number chosen.

	No trouble	Slight trouble	Moderate trouble	Considerable trouble	Could not do it
4) Remaining standing for a long time	1	2	3	4	5
5) Climbing several flights of stairs	1	2	3	4	5
6) Crouching Kneeling down	1	2	3	4	5
7) Walking at a brisk pace	1	2	3	4	5
8) Travelling by car, bus, plane	1	2	3	4	5
9) Performing household tasks (e.g. standing and moving around in the kitchen, carrying a child in your arms, ironing, cleaning the floor or dusting the furniture, DIY...)	1	2	3	4	5
10) Going out for the evening, going to a wedding, a party, a cocktail party...	1	2	3	4	5
11) Playing a sport, exerting yourself physically	1	2	3	4	5

Leg problems can also affect your mood. How closely do the following statements correspond to what you have felt during the past four weeks?
For each statement in the table below, circle the number that applies to you.

	Not at all	A little	Moderately	A lot	Completely
12) I have felt nervous/tense	1	2	3	4	5
13) I have become tired quickly	1	2	3	4	5
14) I have felt I am a burden	1	2	3	4	5
15) I have had to be cautious all the time	1	2	3	4	5
16) I have felt embarrassed about showing my legs	1	2	3	4	5
17) I have become irritated easily	1	2	3	4	5
18) I have felt as if I am handicapped	1	2	3	4	5
19) I have found it hard to get going in the morning	1	2	3	4	5
20) I have not felt like going out	1	2	3	4	5

[출처: <https://vein-academy.servier.com/website/civiq/>]

표 4. CIVIQ-14 설문지의 14가지 문항

- CIVIQ-14 -
SELF-QUESTIONNAIRE PATIENTS
English for the USA

Many people complain of leg pain. We would like to find out how often these leg problems occur and to what extent they affect the everyday life of those who have them.

Below is a list of symptoms, sensations and types of discomfort that you may or may not be experiencing and which might make everyday life hard to bear to a greater or lesser extent. For each symptom, sensation or type of discomfort listed, we would like you to answer in the following way:

Please consider whether you have experienced what is described in each sentence, and if the answer is 'yes', how intense it was. There are five response options. Please circle the one which best describes your situation.

Circle 1 if the symptom, sensation of discomfort described does not apply to you

Circle 2, 3, 4 or 5 if you have felt it to a greater or lesser extent

During the past four weeks, how much trouble have you had carrying out the actions and activities listed below because of your leg problems? For each statement in the table below, indicate how much trouble you have had by circling the number that applies to you.					
	No trouble	Slight trouble	Moderate trouble	Considerable trouble	Could not do it
4) Climbing several flights of stairs	1	2	3	4	5
5) Crouching / Kneeling down	1	2	3	4	5
6) Walking at a brisk pace	1	2	3	4	5
7) Going out for the evening, going to a wedding, a party, a cocktail party...	1	2	3	4	5
8) Playing a sport, exerting yourself	1	2	3	4	5

1) During the past four weeks, have you had any pain in your ankles or legs, and how severe has this pain been? Circle the number that applies to you.					
No pain	Slight pain	Moderate pain	Considerable pain	Severe pain	
1	2	3	4	5	

2) During the past four weeks, how much trouble have you had at work or with your usual daily activities because of your leg problems? Circle the number that applies to you.					
No trouble	Slight trouble	Moderate trouble	Considerable trouble	Severe trouble	
1	2	3	4	5	

3) During the past four weeks, have you slept poorly because of your leg problems, and how often? Circle the number that applies to you.					
Never	Rarely	Fairly often	Very often	Every night	
1	2	3	4	5	

Leg problems can also affect your spirits. How closely do the following statements correspond to how you have felt during the past four weeks? For each statement in the table below, circle the number that applies to you.					
	Not at all	A little	Moderately	A lot	Completely
9) I felt nervous/tense	1	2	3	4	5
10) I felt I was a burden	1	2	3	4	5
11) I felt embarrassed about showing my legs	1	2	3	4	5
12) I got irritated easily	1	2	3	4	5
13) I felt as if I was handicapped	1	2	3	4	5
14) I did not feel like going out	1	2	3	4	5

[출처: <https://vein-academy.servier.com/website/civiq/>]

표 5. SF-36 설문 한국어판 예시(다음 페이지에 계속)

이름 : 번호 :

1. 당신의 평소 건강 상태를 평가한다면:

최상이다 아주 좋다 좋다 보통이다 나쁘다
○ ○ ○ ○ ○

2. 당신의 현재 건강 상태를 1년전과 비교한다면:

훨씬 좋아졌다 약간 좋아졌다 똑같다 약간 나빠졌다 훨씬 나빠졌다
○ ○ ○ ○ ○

3. 다음 질문들은 당신이 평소에 하는 일상적 행위에 대한 것입니다. 당신의 건강 때문에 이런 행위에 제약을 받고 있습니까? 받고 있다면 얼마나 그런가요?

	많이 제약 받음	조금 제약 받음	전혀 지장 없음
(ㄱ) 달리기, 무거운 물건 들기, 격렬한 스포츠 등과 같은 적극적 활동	○	○	○
(ㄴ) 상 물리기, 진공청소기 밀기, 볼링, 골프 등과 같은 보통 활동	○	○	○
(ㄷ) 가벼운 물건 들기	○	○	○
(ㄹ) 서너 계단 오르기	○	○	○
(ㄴ) 한 계단 오르기	○	○	○
(ㄷ) 허리 굽히기, 무릎 굽히기, 웅크리기	○	○	○
(ㄹ) 1km이상 걷기	○	○	○
(ㄴ) 수백 미터 걷기	○	○	○
(ㄷ) 백미터 걷기	○	○	○
(ㄹ) 목욕, 옷입기	○	○	○

4. 지난 한 달 동안 당신의 건강 때문에 일어나 일상 생활이 얼마나 제약을 받았나요?

	항상 그렇다	거의 그렇다	약간 그렇다	거의 아니다	전혀 아니다
(ㄱ) 일어나 일상생활에 소비하는 시간이 줄었다	○	○	○	○	○
(ㄴ) 하고 싶은 정도에 못미친다	○	○	○	○	○
(ㄷ) 일어나 일상 생활의 종류에 제약이 있다	○	○	○	○	○
(ㄹ) 일어나 일상 생활을 하는데 어려움이 있다	○	○	○	○	○

5. . 지난 한 달 동안 당신의 감정 상태 (우울한 상태나 격양된 상태 등) 때문에 일어나 일상 생활이 얼마나 제약을 받았나요?

	항상 그렇다	거의 그렇다	약간 그렇다	거의 아니다	전혀 아니다
(ㄱ) 일어나 일상생활에 소비하는 시간이 줄었다	○	○	○	○	○
(ㄴ) 하고 싶은 정도에 못미친다	○	○	○	○	○
(ㄷ) 예전보다 일어나 일상 생활을 부주의하게 한다	○	○	○	○	○

6. 지난 한 달 동안 당신의 건강 상태나 감정 상태가 가족, 친구, 이웃, 그룹과의 친교를 얼마나 방해하였습니까?

전혀 약간 어느 정도 상당히 아주 많이
○ ○ ○ ○ ○

7. 지난 한 달 동안 신체의 통증이 어느 정도 었습니까?

전혀 아주 조금 조금 보통 많이 아주 많이
○ ○ ○ ○ ○

8. 지난 한 달 동안 당신의 통증이 일상생활(야외 활동과 가사 활동을 모두 포함하여)을 얼마나 방해하였습니까?

표 5. SF-36 설문 한국어판 예시

9. 다음 질문들은 당신과 관련하여 어떻게 느끼는지에 관한 것입니다. 각각의 질문에 가장 가까운 답을 해주십시오.
지난 한 달 동안 얼마나...

	항상 그렇다	거의 그렇다	약간 그렇다	거의 아니다	전혀 아니다
(ㄱ) 당신의 인생이 흥미하다고 느낍니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㄴ) 신경질적일 때가 있습니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㄷ) 당신을 기쁘게 할 것이 아무것도 없어서 침울할 때가 있습니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㄹ) 고요하고 평화롭게 느낍니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㅁ) 삶의 에너지가 충분합니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㅂ) 우울할 때가 있습니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㅅ) 자신이 쓸모 없다고 느끼십니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㅇ) 행복하십니까?	☐	☐	☐	☐	☐
(ㅈ) 피곤하십니까?	☐	☐	☐	☐	☐

10. 지난 한 달 동안 당신의 건강 상태나 감정 상태가 가족, 친구, 이웃, 그룹과의 친교를 얼마나 방해하였습니까?

항상 그렇다	거의 그렇다	약간 그렇다	거의 아니다	전혀 아니다
☐	☐	☐	☐	☐

11. 당신과 관련하여 다음의 말들이 얼마나 옳고 그른지 평가해 주십시오.

	매우 옳다	거의 옳다	모르겠다	거의 그르다	매우 그르다
(ㄱ) 나는 다른 사람보다 더 잘 아픈 것 같다.	☐	☐	☐	☐	☐
(ㄴ) 나는 내가 아는 사람들 만큼 건강하다	☐	☐	☐	☐	☐
(ㄷ) 나의 건강이 나빠지는 것 같다.	☐	☐	☐	☐	☐
(ㄹ) 나의 건강은 아주 좋다	☐	☐	☐	☐	☐

[출처: <http://www.backache.co.kr/html/SF36v2.html>]

표 6. SF-36 설문지의 36가지 문항 (다음 페이지에 계속)

1. In general, would you say your health is:	Excellent ☐	Very Good ☐	Good ☐	Fair ☐	Poor ☐
2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?	Much better now ☐	Somewhat better now ☐	About the same ☐	Somewhat worse now ☐	Much worse now ☐

The following items are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

3. Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports.	Yes, limited a lot ☐	Yes, limited a little ☐	No, not limited at all ☐
4. Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.	☐	☐	☐
5. Lifting or carrying groceries.	☐	☐	☐
6. Climbing several flights of stairs.	☐	☐	☐
7. Climbing one flight of stairs.	☐	☐	☐
8. Bending, kneeling or stooping	☐	☐	☐
9. Walking more than a mile.	☐	☐	☐
10. Walking several blocks.	☐	☐	☐
11. Walking one block.	☐	☐	☐
12. Bathing or dressing yourself.	☐	☐	☐

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

13. Cut down the amount of time you spent on work or other activities.	Yes ☐	No ☐
14. Accomplished less than you would like.	☐	☐
15. Were limited in the kind of work or other activities.	☐	☐
16. Had difficulty performing the work or other activities. (ie: it took extra effort)	☐	☐

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

17. Cut down the amount of time you spent on work or other activities.	Yes ☐	No ☐
18. Accomplished less than you would like.	☐	☐
19. Didn't do work or other activities as carefully as usual.	☐	☐

20. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?	Not at all ☐	Slightly ☐	Moderately ☐	Quite a bit ☐	Extremely ☐
--	--	--------------------------------------	--	---	---------------------------------------

표 6. SF-36 설문지의 36가지 문항

	None	Very mild	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
21. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
		Not at all	A little bit	Moderately	Quite a bit	Extremely
22. During the past 4 weeks how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?		☐	☐	☐	☐	☐
<i>These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.</i>						
<i>How much of the time during the past 4 weeks . . .</i>						
	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	Little of the time	None of the time
23. Did you feel full of pep?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
24. Have you been a very nervous person?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
25. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
26. Have you felt calm and peaceful?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
27. Did you have a lot of energy?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
28. Have you felt downhearted and blue?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
29. Did you feel worn out?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
30. Have you been a happy person?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
31. Did you feel tired?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
32. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional health problems interfered with your social activities? (like visiting with friends, relatives, etc.)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<i>How TRUE or FALSE is each of the following statements for you?</i>						
	Definitely true	Mostly true	Don't know	Mostly false	Definitely false	
33. I seem to get sick a little easier than other people.	☐	☐	☐	☐	☐	
34. I am as healthy as anybody I know.	☐	☐	☐	☐	☐	
35. I expect my health to get worse.	☐	☐	☐	☐	☐	
36. My health is excellent.	☐	☐	☐	☐	☐	

With Permission from: Copyright 1986, 1992 by RAND in conjunction with the Medical Outcomes Study.

[출처: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html]

표 7. VEINES-QOL 설문지의 26개 문항 (다음 페이지에 계속)

1. During the <u>past 4 weeks</u> , how often have you had any of the following leg problems?					
(check one box on each line)	Every day	Several times a week	About once a week	Less than once a week	Never
1. Heavy legs	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
2. Aching legs	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
3. Swelling	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
4. Night cramps	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
5. Heat or burning sensation	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
6. Restless legs	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
7. Throbbing	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
8. Itching	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
9. Tingling sensation (e.g. pins and needles)	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

2. At what time of day is your leg problem <u>most intense</u> ? (check one)	
☐ ₁ On waking	☐ ₄ During the night
☐ ₂ At mid-day	☐ ₅ At any time of day
☐ ₃ At the end of the day	☐ ₆ Never

3. Compared to one year ago, how would you rate your leg problem in general <u>now</u> ? (check one)	
☐ ₁ Much better now than one year ago	☐ ₄ Somewhat worse now than one year ago
☐ ₂ Somewhat better now than one year ago	☐ ₅ Much worse now than one year ago
☐ ₃ About the same now as one year ago	☐ ₆ I did not have any leg problem last year

4. The following items are about activities that you might do in a typical day. Does your leg problem now limit you in these activities? If so, how much ?				
(Check one box on each line)	I do not work	YES, Limited A Lot	YES, Limited A Little	NO, Not Limited At All
a. Daily activities at work	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
b. Daily activities at home (e.g. housework, ironing, doing odd jobs/repairs around the house, gardening, etc...)		☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
c. Social or leisure activities in which you are <u>standing</u> for long periods (e.g. parties, weddings, taking public transportation, shopping, etc...)		☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
d. Social or leisure activities in which you are <u>sitting</u> for long periods (e.g. going to the cinema or the theater, travelling, etc...)		☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

5. During the <u>past 4 weeks</u> , have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities <u>as a result of your leg problem</u> ?		
(check one box on each line)	YES	NO
a. Cut down the amount of time you spent on work or other activities	☐ ₁	☐ ₂
b. Accomplished less than you would like	☐ ₁	☐ ₂
c. Were limited in the kind of work or other activities	☐ ₁	☐ ₂
d. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	☐ ₁	☐ ₂

표 7. VEINES-QOL 설문지의 26개 문항

6. During the past 4 weeks, to what extent has your leg problem interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors or groups? (check one)

☐ 1	Not at all	☐ 4	Quite a bit
☐ 2	Slightly	☐ 5	Extremely
☐ 3	Moderately		

7. How much leg pain have you had during the past 4 weeks? (check one)

☐ 1	None	☐ 4	Moderate
☐ 2	Very mild	☐ 5	Severe
☐ 3	Mild	☐ 6	Very severe

8. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks as a result of your leg problem. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling. How much of the time during the past 4 weeks -

<i>(check one box on each line)</i>	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	None of the Time
a. Have you felt concerned about the appearance of your leg(s) ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
b. Have you felt irritable ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
c. Have you felt a burden to your family or friends ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
d. Have you been worried about bumping into things ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
e. Has the appearance of your leg(s) influenced your choice of clothing ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

[출처: J Clin Epidemiol 59(10):1049-56, 2006]

3. 시험 설계 시 고려사항

가. 시험관 시험

(1) 시험계

Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC, 인간제대정맥내피세포)를 활용하여 세포활성이나 분화정도를 측정한다. HUVEC에 hydrogen peroxide를 처리하여 정맥내피세포의 기능적, 구조적 상태 변화를 평가할 수 있다.

(2) 바이오마커

시험물질의 작용 기전을 설명하기 위하여 예상되는 대사 경로에 위치하고 있는 유전자, 효소, 전사인자, 신호전달물질, 대사산물 등의 바이오마커에 대한 활성 및 그 발현 정도 등을 측정한다.

(3) 통계처리

시험결과는 시험물질 처리에 따른 변화 또는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

나. 동물시험

(1) 실험동물

마우스를 활용하여 아세트산(acetic acid) 등으로 혈관투과성 증가를 유발하거나, 랫트를 활용하여 카라기난(carrageenan)으로 염증성 부종을 유발하여 시험물질의 부기 완화 정도를 측정할 수 있다. 또한, 햄스터를 이용하여 대퇴부 정맥 결찰(femoral vein ligation)을 통해 만성 정맥 고혈압(chronic venous hypertension)을 유발하거나, Wistar-Fuzzy 랫트를 활용하여 림프부종을 유발하여 부기 완화 정도를 측정 할 수 있다.

(2) 바이오마커

시험물질의 작용 기전을 설명하기 위해 바이오마커의 양, 활성, 단백질 발현, mRNA 발현 등을 측정한다. 한 가지 지표의 변화가 아닌 일련의 바이오마커의 변화를 종합적으로 평가한다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

다. 인체적용시험

(1) 시험대상

(가) 시험대상자(예시)

- 20세 이상의 성인
 - 장시간 고정된 자세*로 업무수행을 하는 직업**을 가진 자
 - 다리 부기, 무거움, 다리 통증, 욱신거림 중 한 가지 이상의 증상을 호소하는 자
- * '8시간 이상 근무하는 근로자이며, 주로 서 있거나 앉아 있는 자세로 근무하는 자'
- ** 장시간 서서 일하는 직업군 : 안전보건공단에서 제시하는 "서서 일하는 근로자를 위한 건강가이드"에서 서서 일하는 업무를 예시
- 대형할인마트 등 도소매업의 판매원/계산원, 음식 및 숙박업 종사자, 고속도로 휴게소 판매원, 카지노 딜러, 세탁업 및 이미용업 종사자, 조립라인 종사자, 물류창고 등의 포장작업 종사자, 건설업 종사자, 의료기관 종사자, 교육업무(학교, 학원) 종사자 등으로 정의
- ** 장시간 앉아서 일하는 직업군 : 유럽안전보건기구인 EU-OSHA(A European Agency for Safety and Health at Work에서 2021년에 발표한 "직장에서 장기간 정적으로 앉은 자세와 관련된 건강위험에 대한 보고서(Prolonged static sitting at work: Health effects and good practice advice)"에 장시간 앉아서 일하는 업무를 예시
- 사무직 종사자, 택시운전원, 버스운전원, 비행기 조종사, 크레인 조작자, 조립라인 근로자, 실험실 종사자, 전화상담원, 은행출납사무원, 고속도로 요금수납원, 안내·접수원 등

(나) 대상자 제외기준(예시)

○ 질병상태

- 하지정맥류로 진단받은 자
- 시험시작 8 주 이내에 정맥질환 관련 수술 또는 약물치료를 받은 자
- 시험시작 4 주 이내에 외부 압박법(External compression) 치료를 받은 자
- 하지의 말초혈관 폐쇄성 동맥질환 인 자
- 부종 또는 혈전을 유발하는 아래의 전신질환을 진단받은 자
 - 심부전, 내분비질환(갑상선기능저하증, 쿠싱증후군, 조절되지 않는 당뇨), 타 약제에 알레르기 반응, 두드러기 및 혈관 부종, 흡수 불량 및 단백질
 - 칼로리 영양실조, 폐쇄성 수면 무호흡증, 혈전증 등으로 부종 또는 혈전과 관련 있다고 시험자가 판단한 질환
- 신장질환 : 치료가 필요한 신질환을 앓고 있거나 혈청 creatinine이 2.0mg/dl 초과인 자
- 간질환 : 치료가 필요한 간 질환이 있거나 AST 또는 ALT가 참고범위 상한치의 3배 이상인 경우
- 당뇨 : 조절되지 않는 당뇨병(즉, HbA1C > 7.0%)
- 고혈압 : 조절되지 않는 고혈압(SBP > 150 mmHg 또는 DBP > 90 mmHg)
- 신경·정신장애(우울증, 조현병)를 가진 자
- 암환자

○ 생리적 상태

- 임신부, 임신을 준비하는 사람
- 수유부
- 출산 후 6개월 이내 여성

○ 약물복용

- 약물중독
- 시험시작 4주 이내에 경구용 스테로이드제, 부신피질호르몬제를 복용한자
- 호르몬제 섭취자
- 여성호르몬 대체요법 치료를 받는 여성

○ 생활 습관

- 평소에 알코올을 140 g/주(소주로 약 2.5병/주, 약 2.5잔/일) 이상 섭취하는 자

- 알리지
 - 실험물질에 대한 알리지/부작용
- 기타
 - 시험시작 2주 이내에 부기완화 미용기구를 사용한 자
 - 시험시작 2주 이내에 정맥순환 개선 관련 건강기능식품을 복용한 자
 - 최근 3개월 내 다른 임상실험 참가
 - 연구자에 의해 실험에 부적합하다고 판단되는 사람

(2) 시험설계

무작위배정, 위약대조연구(Randomized, controlled trial; RCT)를 기본으로 한다. 시험결과에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요소(기립자세시간, 수분섭취량, 수면,식이섭취, 운동량, 생리주기, BMI, 성별 등)가 편중되지 않도록 한다. 피험자가 섭취량 및 섭취 방법 설명서에 따라 시험제품 및 대조제품을 최소 8주 연속 사용하게 한 다음, 다리 둘레, VAS(visual analog pain scale), 설문 평가 등을 통해 대조군과 시험군의 결과를 비교하여 제품의 다리의 불편감(부기) 완화 기능성을 평가한다. 단, 생리와 임신 전후에 부기가 일시적으로 생기는 경우가 있으므로 섭취에 주의, 의사와 충분히 상담 후 섭취하고 섭취 중 지속적인 부기 발생 시 섭취를 중단하고 의사와 충분히 상담하여 섭취하도록 한다. 또한, 전신질환, 다리혈관질환 등 질환이 있는 자는 적절한 치료 시기를 놓치지 않도록 의사와 충분히 상담 진행 후 참여하도록 한다.

(3) 바이오마커

인체시험에서 기능성 내용을 확인할 수 있는 직접적인 지표로서 다리둘레, VAS(visual analog pain scale), 설문 평가 등에서 다리의 불편감(부기)의 완화를 확인함과 동시에, 기능성 내용 확인을 뒷받침할 수 있는 생리적 지표를 측정한다.

(4) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

1. 종속변수가 범주형일 경우

- 범주형 변수는 크게 명목 척도와 순위 척도로 구분할 수 있음
 - 명목 척도 : 성별, 국가, 흡연 여부 등 연속되지 않으며 범주 간 서열이 존재하지 않는 범주형 척도
 - 순위 척도 : 질병의 병기(1기, 2기, 3기) 등 연속되지 않으나 범주 간 서열이 존재하는 범주형 척도
- 연속형 변수는 수치화된 변수로 연속성이 있으며, 평균, 표준편차 등을 계산할 수 있는 변수임

1.1. Chi-square test

- 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨
- * 빈도가 5 미만인 항목이 있는 경우 Fisher's exact test를 사용

1.2. McNemar's test

- 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2. 종속변수가 연속형이고 비교군이 2개일 경우

※ 연구 내 비교군이 2개(대조군, 시험군)일 경우 사용되는 분석 모델임

2.1. Paired T-test : 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2.1.1. Wilcoxon's signed-ranks T-test

- 군 내의 전후 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용됨

2.2. Independent T-test : 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨

2.2.1. Wilcoxon's signed-ranks T-test

- 두 군간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포*를 따르지 않는 경우 사용됨

2.3. Linear mixed effect model

- 유효성 평가 지표 측정 시점이 3회 이상일 경우 사용할 수 있음*

* 방문 시점 간의 공분산 구조(covariance structure)를 결정하여 분석에 적용할 수 있는 모델이며, 효과의 크기(slope), linear function의 절편(intercept) 등의 방문시점, 대상자 등에 따른 고정효과(fixed effect) 또는 무작위효과(random effect)의 여부를 결정하여 model안에 혼합(mixed effect)하여 적용할 수 있음

3. 종속변수가 연속형일 경우 AND 비교군이 3개 이상일 경우

※ 연구 내 비교군이 3개(대조군, 시험군1, 시험군2 등)일 경우 사용되는 분석 모델임

3.1. ANOVA(Analysis of variance) : 군 간의 차이를 비교할 때 사용

3.2. Kruskal Wallis test : 군 간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용

※ 변수 분포의 정규성 검정

- 정규성 검정 방법은 Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test 등의 방법으로 검정할 수 있음. 일반적으로 p value가 0.05 미만일 경우, 정규분포를 따르지 않는 것으로 판단함. 그러나 현실에서 해당 기준에서 정규분포를 따르는 경우가 많지 않으므로, p value가 0.05 이상이라도 marginal한 p value를 확인하거나 Q-Q plot을 육안으로 확인하는 등 연구자가 자의적으로 정규분포를 따르는 것으로 판단할 수 있음
- 군 당 sample size가 30 이상인 경우, 중심극한정리를 이용하여 정규성을 가정하는 경우가 있음. 그러나 중심극한정리는 표본집단이 대표하는 모집단이 무한모집단이라는 가정 하에 사용됨. 즉, 모집단에 대한 가정이 불확실한 경우 또는 유한모집단인 경우가 있으므로 군 당 sample size가 30 이상이라고 해도 정규성 검정이 필요할 수 있음. 또한 30명이라는 기준은 연구자가 임의적으로 설정한 것임을 고려하여 절대적인 기준이 되지 않을 수 있음

4. 교란변수 보정이 필요한 경우

- Randomized Clinical Trial(중재연구)은 randomization을 통해 대상자가 군에 배정되므로, 교란변수를 통제할 수 있는 설계의 연구임. 그러나 우연에 의해 baseline의 특성이 군 간 차이를 보이는 경우가 발생할 수 있음. 이럴 경우, 연구자는 해당 변수를 공변량(covariate)으로 model에 포함시켜 분석할 수 있음. 그러나 가능할 경우, randomization block으로 생성하여 randomization 단계에서 층화무작위배정 등으로 미리 불균형을 방지하는 것이 바람직할 수 있음

4.1. ANCOVA

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4.2. Linear mixed effect model

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4. 안전성 평가

인체적용시험에서 시험물질의 섭취로 인한 안전성 평가를 위해 활력징후, 심전도 검사, 혈액학적·혈액화학적 검사, 뇨검사를 실시하는 것이 일반적이며 기능성 원료의 특성과 기능성 내용에 따라 안전성 평가항목이 추가될 수 있다.

※ [참고] 안전성 검사항목(예시)

- (활력징후) 체중, 체온, 맥박, 혈압 등
- (혈액학적 검사) WBC, RBC, Hb, Hct, PLT, MCV, MCH, MCHC, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil 등
- (혈액화학적 검사) AST, ALT, BUN, creatinine, glucose, total protein, albumin, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, GGT, ALP, CPK, LDH 등
- (뇨검사) pH, Nitrite, specific gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blood, Urobilinogen, Color 등

IV

참고문헌

1. 고현민, 안형준. 하지정맥류의 원인 및 증상. *J Korean Med Assoc* 65(4):193-196, 2022
2. 김도균. 하지 정맥류의 분류와 평가 방법에 대한 이해. *대한정맥학회지* 16(2): 39-43, 2018
3. 노영남. 만성 정맥기능부전에서 정맥기능개선제의 작용기전과 임상적 근거. *대한정맥학회지* 17(1):18-22
4. 박제훈. 하지부종 환자에서 혈관 초음파의 유용성. *Clinical Ultrasound* 6:50-56, 2021
5. 손숙, 편성범, 김신도. SF-36을 이용한 하지 절단자의 삶의 질 평가. *J of Korean Acad* 25(3):505-513, 2001
6. 송선영. 하지 정맥류(varicosvein)치료에 있어서 피부미용적 접근 방법에 관한 이론적 고찰. *한국피부과학연구원* 1(3):95-102, 2003
7. 양신석. 하지정맥류와 만성정맥부전증의 진단 및 치료. *대한의사협회지* 63(12): 756-763, 2020
8. 오진아, 윤채민. 간호사의 근무로 인한 하지부종과 통증 발생 및 자가다리마사지 효과, *대한간호학회지* 38(2): 278-286, 2008
9. 오행진, 김송이. 하지정맥류의 진단. *J Korean Med Assoc* 65(4):197-201, 2022
10. 이은우, 박경희, 류희옥. 하이힐에 의해 유발된 하지부종 특성과 림프마사지(MLD)의 부종 완화효과. *Kor J Aesthet Cosmetol* 10(4):969-977, 2012
11. 정동욱, 이상엽. 부종. *Korean J Fam Med* 31(11): 829-836, 2010
12. 조대운. 하지정맥류의 치료, *J Korean Med Assoc* 53(11): 1006-1014, 2010
13. 조유리, 김혜숙. 탄력압박스타킹 적용이 병동간호사의 하지통증과 하지부종에 미치는 효과. *Journal of the Convergence on Culture Technology* 4(3):275-285, 2018
14. 차대원, 박승준, 임수빈, 김성철, 이조한, 문상호, 이주현. 하지정맥류의 합병증으로 발생한 부종의 병태생리 및 치료. *대한정맥학회지* 14(2): 28-30, 2015
15. 한승규, 기연경, 문성우, 윤창연, 이은영, 주영수, 한인미, 이은영, 김창오. 노인 환자에서 하지부종의 원인 및 기저질환 분석. *J Korean Geriatr Soc* 18(2):78-84, 2014
16. 황병하, 송시옥, 김수민. 장시간 서서 일하는 여성의 하지 부종에 대한 발목 펌핑운동과 탄력 압박스타킹 적용의 효과. *대한고유수용성신경근축진법학회지* 12(1): 27-31, 2014
17. Akram M. Asbeutah, Sami K. Asfar, Hussain Safar, Mabayoje A. Oriowo, Ihab

- ElHagrassi, Mona A. Abu-Assi, James D. Cameron and Barry P. McGrath. In Vivo and In Vitro Assessment of Human Saphenous Vein Wall Changes. *Open Cardiovasc Med J* 1:15-21 doi: 10.2174/1874192400701010015, 2007
18. Andy Suter, Andy Suter, Jordan Rechner. Treatment of Patients With Venous Insufficiency With Fresh Plant Horse Chestnut Seed Extract: A Review of 5 Clinical Studies. *Advances In Natural Therapy* 23(1), 2006
 19. Antonios P Gasparis, Pamela S Kim, Steven M Dean, Neil M Khilnani, Nicos Labropoulos. Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology* 35(9):650-655 doi: 10.1007/BF02850359, 2020
 20. Armando Mansilha, Joel Sousa. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci* 19(6):1669 doi: 10.3390/ijms19061669, 2018
 21. Atsushi S, Shoichi Tokutakea, Akihiko Seob. Proanthocyanidin-rich grape seed extract reduces leg swelling in healthy women during prolonged sitting, Controlled Clinical Trial. *J Sci Food Agric*, 93(3):457-62 doi: 10.1002/jsfa.5773, 2013
 22. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *J Wound Care* 31(6):510-519 doi: 10.12968/jowc.2022.31.6.510, 2022
 23. Bland JM, Dumville JC, Ashby RL, Gabe R, Stubbs N, Adderley U, Kang'ombe AR, Cullum NA. Validation of the VEINES-QOL quality of life instrument in venous leg ulcers: repeatability and validity study embedded in a randomised clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 11:15:85 doi: 10.1186/s12872-015-0080-7, 2015
 24. Bruschi E, Como G, Zuiani C, Segatto E, Rocco M, Biasi G, Bazzocchi M. Ultrasonographic analysis in vitro of parietal thickness of lower limb varicose veins. *Radiol Med* 111(6):846-54 doi: 10.1007/s11547-006-0079-3, 2006
 25. Budzy M, Iskra M, Turkiewicz W, Krasinski Z, Gryszczyńska B, Kasprzak MP. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI)-A pilot study. *PLoS One* 13(1):e0191902 doi: 10.1371/journal.pone.0191902, 2018
 26. Chen J, Chen X, Lei Y, Wei H, Xiong C, Liu Y, Fu W, Ruan J. Vascular protective

- potential of the total flavanol glycosides from *Abacopteris penangiana* via modulating nuclear transcription factor- κ B signaling pathway and oxidative stress. *Ethnopharmacol* 136(1):217-23 doi: 10.1016/j.jep.2011.04.052, 2011
27. Chen K, Beeraka NM, Zhang X, Sinelnikov MY, Plotnikova M, Zhao C, Basavaraj V, Zhang J, Lu P. Recent Advances in Therapeutic Modalities Against Breast Cancer-Related Lymphedema: Future Epigenetic Landscape. *Lymphat Res Bio* doi: 10.1089/lrb.2022.0016, 2023
 28. Chong NJ, Aziz Z. A Systematic Review of the Efficacy of *Centella asiatica* for Improvement of the Signs and Symptoms of Chronic Venous Insufficiency. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:627182. doi: 10.1155/2013/627182, 2013
 29. Chrifi I, Louzao-Martinez L, Brandt MM, van Dijk CGM, Burgisser PE, Zhu C, Kros JM, Verhaar MC, Duncker DJ, Cheng C. CMTM4 regulates angiogenesis by promoting cell surface recycling of VE-cadherin to endothelial adherens junctions. *Angiogenesis* 22(1):75-93 doi: 10.1007/s10456-018-9638-1, 2019
 30. Christopher R Lattimer, Evi Kalodiki, George Geroulakos, Debra Hoppensteadt, Jawed Fareed. Are Inflammatory Biomarkers Increased in Varicose Vein Blood?. *Clin Appl Thromb Hemost* 22(7):656-64 doi: 10.1177/1076029616645330, 2016
 31. Christopher R Lattimer, Jawed Fareed, Debra Hoppensteadt, Paula Maia, Daniela Ligi, Ferdinando Mannello, Evi Kalodiki. Validation of a Gravitational Model to Study Local Endogenous Biomarkers in Chronic Venous Insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 56(6):865-873 doi: 10.1016/j.ejvs.2018.08.004, 2018
 32. Conway RG, Almeida JI, Kabnick L, Wakefield TW, Buchwald AG, Lal BK. Clinical response to combination therapy in the treatment of varicose veins, Comparative Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 8(2):216-223 doi: 10.1016/j.jvsv.2019.10.015, 2020
 33. Dahm KT, Myrhaug HT, Strømme H, Fure B, Brurberg KG. Effects of preventive use of compression stockings for elderly with chronic venous insufficiency and swollen legs: a systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis BMC Geriatr* 19(1):76 doi: 10.1186/s12877-019-1087-1, 2019
 34. Daniela Ligi, Lidia Croce, Ferdinando Mannello. Chronic Venous Disorders: The Dangerous, the Good, and the Diverse. *Editorial Int J Mol Sci* 19(9):2544 doi: 10.3390/ijms19092544, 2018

35. Das Gracas C de Souza M, Cyrino FZ, de Carvalho JJ, Blanc-Guillemaud V, Bouskela E. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55(5):694-702 doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.009, 2018
36. Franco VN, Vieira Mdo C, de Siqueira JM. In vivo and in vitro anti-inflammatory properties of *Achyrocline alata* (Kunth) DC. *J Ethnopharmacol* 153(2):461-8. doi: 10.1016/j.jep.2014.03.008, 2014
37. Gianni Belcaro, Mark Dugall, Roberta Luzzi, M Hosoi, Marcello Corsi. Improvements of venous tone with pycnogenol in chronic venous insufficiency: an ex vivo study on venous segments. *Int J Angiol* 23(1):47-52 doi: 10.1055/s-0033-1363785, 2014
38. Gwozdziński L, Bernasinska-Slomczewska J, Hikisz P, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E, Pieniazek A. The Effect of Diosmin, Escin, and Bromelain on Human Endothelial Cells Derived from the Umbilical Vein and the Varicose Vein-A Preliminary Study. *Biomedicines* 11(6):1702 doi: 10.3390/biomedicines11061702, 2023
39. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem* 176:68-91. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075, 2019
40. Hollingsworth SJ, Tang CB, Dialynas M, Barker SG. Varicose veins: loss of release of vascular endothelial growth factor and reduced plasma nitric oxide. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 22(6):551-556 doi: 10.1053/ejvs.2001.1520, 2001
41. Horecka A, Biernacka J, Hordyjewska A, D browski W, Terlecki P, Zubilewicz T, Musik I, Kurzepa J. Antioxidative mechanism in the course of varicose veins. *Clinical Trial Phlebology* 33(7):464-469 doi: 10.1177/0268355517721055, 2018
42. Hussein M Atta. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension, *Int J Vasc Med* 2012:538627 doi: 10.1155/2012/538627, 2012
43. Kahn SR, Lamping DL, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Johri M, Shrier I; VETO Study investigators. VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep venous thrombosis. *J Clin*

- Epidemiol* 59(10):1049-56 doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.029, 2006
44. Kakkos SK, Bouskela E, Jawien A, Nicolaides AN. New data on chronic venous disease: a new place for Cyclo 3® Fort, *Int Angiol* 37(1):85-92 doi: 10.23736/S0392-9590.17.03935-9, 2018
45. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Review Int Angiol* 37(2):143-154 doi: 10.23736/S0392-9590.18.03975-5, 2018
46. Krga I, Monfoulet LE, Konic-Ristic A, Mercier S, Glibetic M, Morand C, Milenkovic D. Anthocyanins and their gut metabolites reduce the adhesion of monocyte to TNF α -activated endothelial cells at physiologically relevant concentrations. *Arch Biochem Biophys* 599:51-59 doi: 10.1016/j.abb.2016.02.006, 2016
47. Kriederman B, Myloyde T, Bernas M, Lee-Donaldson L, Preciado S, Lynch M, Stea B, Summers P, Witte C, Witte M. Limb volume reduction after physical treatment by compression and/or massage in a rodent model of peripheral lymphedema. *Lymphology* 35(1):23-27, 2002
48. Kucukguven A, Khalil RA. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets* 14(3):287-324, 2013
49. Lichota A, Gwozdinski L, Gwozdinski K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem* 176:68-91 doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075, 2019
50. Lim H, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Effects of Anti-inflammatory Biflavonoid, Ginkgetin, on Chronic Skin Inflammation. *Biol Pharm Bull* 29(5):1046-1049 doi: 10.1248/bpb.29.1046, 2006
51. MacColl E, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease. *J Pharmacol Exp Ther* 355(3):410-28 doi: 10.1124/jpet.115.227330, 2015
52. Matei SC, Matei M, Anghel FM, Carabenciov E, Murariu MS, Olariu S. Utility of routine laboratory tests in the assessment of chronic venous disease progression in female patients. *Exp Ther Med* 24(3):571 doi: 10.3892/etm.2022.11508, 2022

53. Mii S, Guntani A, Yoshiga R, Matsumoto T, Kawakubo E, Okadome J. Optimal Duration of Compression Stocking Therapy after Endovenous Laser Ablation Using a 1470-nm Diode Dual-Ring Radial Laser Fiber for Great Saphenous Vein Insufficiency. *Ann Vasc Dis* 14(2):122-131 doi: 10.3400/avd.oa.21-00012, 2021
54. Nicol LM, Rowlands DS, Fazakerly R, Kellett J. Curcumin supplementation likely attenuates delayed onset muscle soreness (DOMS), Randomized Controlled Trial. *Eur J Appl Physiol* 115(8):1769-77 doi: 10.1007/s00421-015-3152-6, 2015
55. Oroszlán M, Bieri M, Ligeti N, Farkas A, Koestner SC, Meier B, Mohacsi PJ. Proliferation Signal Inhibitor-induced Decrease of Vascular Endothelial Cadherin Expression and Increase of Endothelial Permeability In Vitro Are Prevented by an Anti-oxidant. *J Heart Lung Transplant* 27(12):1311-8 doi: 10.1016/j.healun. 2008.08.013, 2008
56. Peereboom K, Langen ND, Bortkiewicz A. Prolonged static sitting at work; Health effects and good practice advice. European Agency for Safety and Health at Work doi: 10.2802/172637, 2021
57. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 9(11):682-688, 2019
58. Raffetto JD, Qiao X, Koledova VV, Khalil RA. Prolonged increases in vein wall tension increase matrix metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava: Potential implications in varicose veins. *J Vasc Surg* 48(2):447-56 doi: 10.1016/j.jvs.2008.03.004, 2008
59. Shoab SS, Porter J, Scurr J H, Coleridge PD. Endothelial Activation. Response to Oral Micronised Flavonoid Therapy in Patients with Chronic Venous Disease—a Prospective Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 17: 313-318 doi: 10.1053/ejvs.1998.0751, 1999
60. Signorelli SS, Malaponte MG, Di Pino L, Costa MP, Pennisi G, Mazzarino MC. Venous stasis causes release of interleukin 1beta (IL-1beta), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) by monocyte-macrophage. *Clin Hemorheol Microcirc* 22(4):311-6, 2000
61. Sinozic T, Bazdaric K, Sverko D, Ruzic A, Katic M. Validation of the Croatian version of CIVIQ quality of life questionnaire in patients with chronic venous

- disorders. *Croat Med J* 31;58(4):292-299 doi: 10.3325/cmj.2017.58.292, 2017
62. Surendran S, S Ramegowda K, Suresh A, Binil Raj SS, Lakkappa RK, Kamalapurkar G, Radhakrishnan N, C Kartha C. Arterialization and anomalous vein wall remodeling in varicose veins is associated with upregulated FoxC2-Dll4 pathway. *Lab Invest* 96(4):399-408 doi: 10.1038/labinvest.2015.167, 2016
 63. Toffoli-Kadri MC, Carollo CA, Lourenco LD, Felipe JL, Nespoli JH, Wollf LG, Resende GM, de Lima JR, Franco VN, Vieira Mdo C, de Siqueira JM. In vivo and in vitro anti-inflammatory properties of *Achyrocline alata* (Kunth) DC. *J Ethnopharmacol* 153(2):461-8 doi: 10.1016/j.jep.2014.03.008, 2014
 64. Ward A, Braithwaite BD. An Online Patient Completed Aberdeen Varicose Vein Questionnaire Can Help to Guide Primary Care Referrals. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 45(2):178-182 doi: 10.1016/j.ejvs.2012.11.016, 2013
 65. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med* 34(2):269-283 doi: 10.3904/kjim.2018.230, 2019
 66. Zou J, Yuan D, Yang J, Yu Y. Effects of Diosmin on Vascular Leakage and Inflammation in a Mouse Model of Venous Obstruction. *Front Nutr* 9:831485 doi: 10.3389/ fnut.2022.831485, 2022

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서)

- 다리 불편감(부기) 관련 -

발행인 : 강석연

편집위원장 : 오금순

편집위원 : 이순호, 김용무, 박유경, 서은채, 정유경, 이다선,
성예지, 전해련, 류다연, 김기옥, 최아영

발행처 : 식품의약품안전평가원

발행일 : 2024년 12월

문의처 : 식품위해평가부 영양기능연구과
043-719-4402



【부패.공익신고】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 식약처 홈페이지 "국민소통 > 국민신문고 > 부패.공익신고" 코너
- ▶ 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담" 코너