



Review Article / 종설

반하사심탕에 대한 임상연구 분석

전수연, 김원배, 석은주, 송시영, 정종길, 이송인*

동신대학교 한의과대학

An analysis of Clinical Studies on Banha-Sasim-Tang

Su-Yeon Jeon, Won-Bae Kim, Eun-Joo Seok, Si-Yeong Song, Jong-Gil Jeong,
Soong-In Lee*

College of Korean Medicine, Dongshin University

ABSTRACT

Objective : This study's purpose was to review the clinical studies of Banha-Sasim-Tang.

Method : We searched papers about Banha-Sasim-Tang using KISS, KTKP, PUBMED, Embase, Science Direct, and the key words 'Hangeshashinto', 'Ban Xia Xie Xin Tang', 'Pinellia Heart-Draining Decoction', 'Banhasasim tang' were used. Papers not matched with inclusion criteria were excluded.

Results : Until today, there have been 65 studies on the Banha-Sasim-Tang. Of these, 12 studies were classified as clinical research papers. There were 4 cases of Functional Dyspepsia, 2 cases of Peptic Ulcer, 6 case of Oral mucositis induced by Anti-cancer Therapy.

Conclusion : It can be seen that Banha-Sasim-Tang has established the basis for application to the purpose of functional dyspepsia, peptic ulcer and oral mucositis induced by anti-cancer therapy.

Key words : Banha-sasim-tang, Hangeshashinto, Ban Xia Xie Xin Tang, Pinellia Heart-Draining Decoction, review, clinical study.

I. 서론

半夏瀉心湯은 『傷寒論』¹⁾ <辯太陽病脈證辨治下> 편 149번 조문에 최초로 기록되었으며 結胸, 心下滿, 痞의 증상이 진단의 핵심이다. 한편, 『金匱要略』²⁾에도 ‘嘔而腸鳴 心下痞者 半夏瀉心湯主之’로 기록되어 있으며, 이는半夏瀉心湯을 현대 소화기 질환에 응용하는 주요 문헌적 근거이다.

후대의 연구를 요약하여 살펴보면,半夏瀉心湯은 국내 한의과대학 공통 교재인 『方劑學』³⁾에서 和解劑-調和脾胃劑에 속하며 “脾胃不和로 心下가 痞滿不痛하고, 乾嘔 또는 嘔吐하며, 腸鳴下利, 舌苔가 薄黃膩하고, 脈이 弦數한 등 증상을 치료하며, 임상에서는 急性胃腸炎, 慢性胃炎, 消化不良, 胃潰瘍 등 질환에 사용한다.”고 기록되어 있다. 일본의 大塚敬節은 『韓方治療의 實際』⁴⁾에서半夏瀉心湯을 소화기 증후(食慾不振·嘔吐·惡心·下利), 부인과 증후(月經異常), 정형외과 증후(肩臂痛)에 사용된 증례를 제시한 바 있다.

이러한 맥락에서 국내에서 진행된半夏瀉心湯의 소화기 질환에 대한 주요 동물실험연구를 살펴보면, 2002년 한 등⁵⁾은 흰쥐의 급성 십이지장 손상에 대한 방어효과에 대하여 보고하였으며, 2002년 이 등⁶⁾은 위의 위궤양 모델에 대하여 cimetidine과半夏瀉心湯 병행 투여 효과에 대하여 보고하였다. 이후 2006년 이 등⁷⁾은 흰쥐의 위 배출 능력 향상 효과에 대하여 보고하였고, 2014년 이⁸⁾는 염산과 에탄올로 유발된 생쥐의 위 점막의 손상에 대한 치료적 효과를 보고 하였으며, 2017년 조⁹⁾는 화학요법에 의하여 유발된 오심과 구토증상에 대하여半夏瀉心湯 혈맥약침의 유효성을 보고하였다. 위 연구들은 주로 위-십이지장의 질환 모델에 대한 동물실험이며,半夏瀉心湯을 이용하여 동물 병태모델에서 치료적 효능을 확인함으로써 인간의 질병에 대한 임상연구 토대를 구축하고, 한편으로 분자생물학적 치료 목표를 개발하는 기초 연구

로서 의미가 있다.

그동안半夏瀉心湯은 『傷寒論』, 『金匱要略』에 기술되어 있는 ‘結胸, 心下滿, 痞, 嘔而腸鳴’ 등에 대한 해석을 중심으로 임상적 응용에 대한 연구가 진행된 것으로 보인다. 이러한 증상은 특정한 소화계통의 질환뿐만 아니라 다양한 병리적 조건에서 확인할 수 있는 증상이므로 다양한 임상분야에 적용될 가능성을 여전히 내포하고 있는 것으로 보인다.

따라서半夏瀉心湯에 대한 임상적인 연구를 진행하기 위해서는 근거중심의학적으로 체계적인 연구가 필요하며, 이는 앞으로 한의학의 임상과 교육, 연구 분야에 활용 가능한 기초자료를 제시할 수 있다. 본 연구에서는半夏瀉心湯에 대한 국내·외 총 12건의 임상연구 논문을 검색하여 임상연구 및 문헌고찰들을 취합해서 분석한 결과, 현재까지 기능성소화불량, 소화성궤양, 항암치료에 의해 발생한 구강점막염에 대한 주제로 임상연구 결과들을 분류하여 정리하였기에 이를 보고하는 바이다.

II. 자료 및 방법

半夏瀉心湯에 관한 문헌을 조사하기 위하여, 한글 문헌은 KISS(<http://kiss.kstudy.com/>)와 한국전통 지식포털(www.koreantk.com/)을 이용하였고, 영어 문헌은 PUBMED(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)와 Embase (<http://www.embase.com/>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>)를 이용하여 검색하였다. 한국 논문은 “반하사심탕”을 검색어로 이용하였고, 영어 검색은 ‘Hangeshashinto’, ‘Ban Xia Xie Xin Tang’, ‘Pinellia Heart-Draining Decoction’, ‘Banhasasim tang’를 이용하였다. 2018년 2월 1일 기준으로 전체 검색된 논문은 한글문헌 28건, 영어문헌 37건으로 총 65건이었다. 그 중에서 임상연구 논문으로 분류된 논문은 총 12건이었다.

*Corresponding author : Soong-In Lee, College of Korean Medicine, Dongshin University. 185, Geonjae-ro, Naju-si, Jeollanam-do, 58245, Republic of Korea.

Tel: +82-61-330-3529, Fax: +82-61-330-3519, E-mail: barunhani@hanmail.net

• Received : July 9, 2018 / Revised : July 18, 2018 / Accepted : July 26, 2018

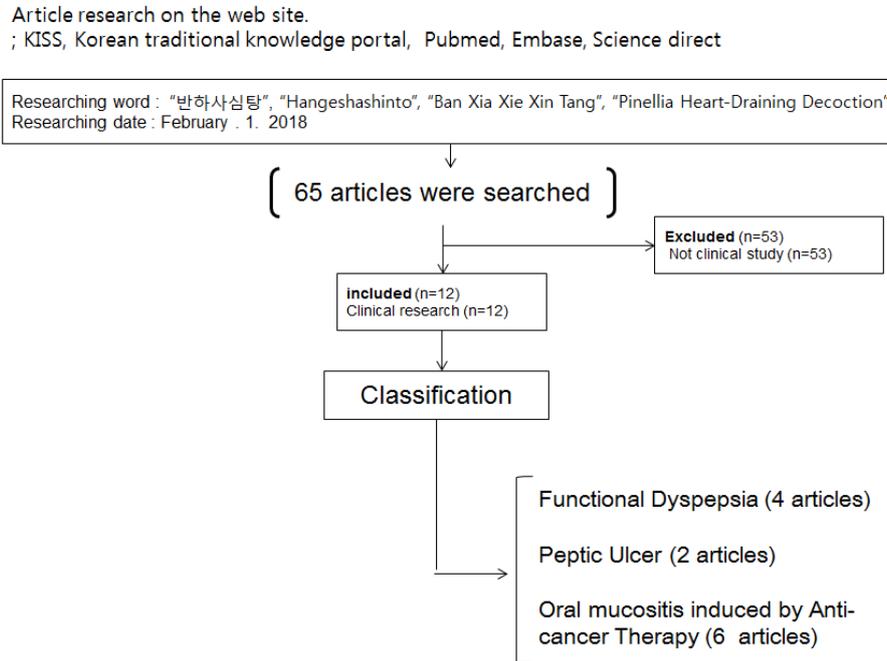


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process and classification.

이렇게 확인된 임상연구 논문은 다시 Grimes 등이 제시한 임상연구 분류 알고리즘¹⁰⁾을 기준으로 하여 RCT(Randomised controlled trial), NRCT(Non-randomised controlled trial), Cohort Study, Case control study, Cross-sectional study, Case report, Case series research

로 분류하였다. 그리고 마지막으로 임상분야별로 기능성 소화불량 4건, 소화성 궤양 2건, 항암요법 부작용으로 인한 구내염 6건으로 총 12건의 논문들을 본 연구의 분석대상으로 결정하였다. 이를 도표로 정리하면 아래 표1과 같다.

Table1. The clinical studies of BHSST

clinical part	title	year	method	No
Functional Dyspepsia	Evaluation for Therapeutic Effectiveness of Banwhasashim-tang in Functional Dyspepsia	Yun et al. /2003 /korean	NRCT	1
	A Questionnaire Analysis about the Female Patients with Functional Gastrointestinal Disturbance and Effect of Oriental Medical Treatment	Lee et al. /2009 /korean	NRCT	2
	Banha-sasim-tang as an herbal formula for the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-center trial	Park et al. /2010 /English	study protocol	3
	The effects of Banha-sasim-tang on Dyspeptic symptoms and gastric motility in cases of functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, and two-center trial	Park et al. /2013 /English	RCT	4

Peptic Ulcer	Case Study of Western-Oriental Medication Combination Treatment for Helicobacter pylori Infection	Bae et al. /2012 /korean	NRCT	5
	Three Case Reports of Peptic Ulcer Patients Treated with Banhasasim-tang	Park et al. /2012 /Korean	case series research	6
Oral mucositis induced by Anti-cancer Therapy	Topical Application of Hangeshashinto (TJ-14) in the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis.	Kono et al. /2010 /english	NRCT	7
	Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis.	Aoyama et al. /2014 /english	RCT	8
	Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis.	Matsuda et al. /2015 /English	RCT	9
	Hangeshashinto improves the completion rate of chemoradiotherapy and the nutritional status in patients with head and neck cancer.	Hatakeyama et al. /2015 /english	NRCT	10
	A traditional Japanese medicine--Hangeshashinto (TJ-14)--alleviates chemoradiation-induced mucositis and improves rates of treatment completion.	Yamashita et al. /2015 /english	case control study	11
Management of afatinib-induced stomatitis.	Kato et al. /2017 /english	case series research	12	

RCT:randomized controlled trial, NRCT:non-randomized controlled trial

III. 本論

1. 기능성 소화불량에 대한 半夏瀉心湯 임상연구

Table2. The clinical studies of BHSST used for Functional Dyspepsia

Author/Year/ Language	Study type	N (M:F/age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Yoon et al. /2003 /korean	NRCT	65 (M:F=1:4/4 8.9 ± 9.4)	BHSST Ex.; 1.875g, 2 times per day.	-	1. Scoring of Functional Dyspepsia 2. Overall Health Grade	1. Rate of Functional Dyspepsia - Indigestion : 2.1 ± 0.8 → 1.0 ± 0.9 - Nausea : 1.4 ± 0.8 → 0.5 ± 0.7 - Vomiting : 1.20 ± 0.6 → 0.50 ± 0.6 - Early satiety : 1.60 ± 0.9 → 1.0 ± 0.9 - Anorexia : 1.7 ± 0.9 → 0.8 ± 0.9	Banwhashimtan g extract provides symptomatic relief in functional dyspepsia without remarkable side-effect drug.



						- Abdominal Distention : $1.9 \pm 0.8 \rightarrow 1.0 \pm 0.9$ - Abdominal Pain : $1.3 \pm 0.7 \rightarrow 0.6 \pm 0.8$ (Max. score:3.0, for every subject. $P < 0.01$) 2. Overall Health Grade : - before : $61.2 \pm 15.4 \%$ - after : $80.4 \pm 14.6 \%$ ($P < 0.01$)	
Lee et al. /2009 /korean	NRCT	20 (F;20/mean age: 46.3)	1. BHSST Ex. pellet 2. Chungwidan 3. Acupuncture 4. Moxibution (all for 1-3 days)	-	Questionnaire Analysis 1. VAS 2. Subjective Satisfaction	1. VAS average : $9.22 \rightarrow 2.85$ 2. Subjective Satisfaction - for Mixed Medication : effective: 90%, not effective: 10%. - for Overall Process : satisfied: 25%, generally satisfied: 65%, indifferent: 5%, dissatisfied 5%	Oriental Medical Treatment is effective to female patients with Functional Gastrointestinal Disturbance.
Park et al. /2010 /English	study protocol	50	BHSST Ex. ; for 6 weeks	Placebo; for 6 weeks	1. gastrointestinal symptom scale 2. visual analogue scale 3. the questionnaire for FD-related quality of life 4. electrogastrography	publication arrangement	This trial will provide evidence of the safety and efficacy of Banha-sasim-tang for the treatment for FD.
Park et al. /2013 /English	RCT	100 [group1] 50 (M:25, F:25/49.54 ± 14.72) [group2] 50 (M:22, F:28/48.00 ± 12.62)	[group1] - BHSST Ex. ; for 6 weeks (n = 44)	[group2] - Placebo; for 6 weeks (n = 40)	1. GIS scale 2. VAS for overall symptom score 3. FD-QoL 4. EGG parameters	1. GIS scale - group1 : $13.06 \pm 4.82 \rightarrow 8.77 \pm 6.87$ - group2 : $13.94 \pm 5.12 \rightarrow 6.83 \pm 5.42$ (not significant) 1-1. early satiety subscale score - group1 : $2.30 \pm 1.28 \rightarrow 1.09 \pm 0.86$ - group2 : $2.26 \pm 0.92 \rightarrow 1.59 \pm 0.84$ ($P = 0.009$) 2. VAS for overall symptom - group1 : $55.36 \pm 18.63 \rightarrow 41.32 \pm 18.21$ - group2 : $53.08 \pm 17.29 \rightarrow 34.54 \pm 20.62$ (not significant)	BST had no significant effects on FD. However, early satiety appeared to improve after BST administration.

3. FD-QoL score
- group1 : 27.74 ± 18.63
→ 18.91 ± 17.58
- group2 : 32.18 ± 17.31
→ 18.51 ± 14.68
(not significant)

NRCT:Non Randomized Controlled Study, BHSST Ex.:Powder-type Extracts from Banhasasim-tang Decoction, VAS:visual analogue scale, RCT:Randomized controlled study, VAS:visual analogue scale, FD-QoL:functional dyspepsia-related quality of life

2003년 윤 등¹¹⁾은 기능성소화불량 환자 65명을 대상으로 半夏瀉心湯의 효능을 연구하였다. 부적격 환자를 제외하고 45 명의 환자가 이 연구의 대상으로 포함되었다. 半夏瀉心湯 투여 4주 전후의 환자의 소화불량 증상은 수정된 Rome Criteria II를 이용하여 likert 척도에 따라 7개 항목 최대 21점으로 계산한 소화불량 점수와 환자의 주관적 체험을 수치화한 상대적 건강상태(%)를 이용하여 분석하였다. 본 연구에서 半夏瀉心湯은 환자의 기능성 소화불량과 관련되어 있는 소화불량, 오심, 구토, 조기포만감, 식욕부진, 복부팽만, 복통 등 증상을 모두 유의하게 ($P < 0.01$) 호전시켰으며, 상대적 건강상태를 개선시켰다. 투여 기간 중 한 남성 환자의 복통, 다른 남성 환자의 전립선 통증이 있었으나, 특이적이라고 할 만한 부작용은 없었다. 따라서 半夏瀉心湯은 기능성 소화불량의 증상을 완화하면서, 현저한 부작용은 없는 약인 것으로 판단된다고 보고 하였다.

2009년 이 등¹²⁾은 기능성소화불량이 여성에게서 더 뚜렷하게 나타난다는 점을 지적하며, 환자의 원인 질환, 식습관, 소화기능, 일반징후 그리고 삶의 방해요소를 분석하기 위한 설문조사 연구를 수행하면서, 半夏瀉心湯을 중심으로 淸胃丹, 침구치료를 병행한 한방 복합요법의 효능을 분석한 바 있다. 연구는 동의대학교 한방병원에서 수행되었으며, 여성 환자 20명을 대상으로 50개 항목으로 구성된 설문을 분석하였다. 그 결과 대부분의 환자는 소화 장애 증상이 있었으며, 조사 전 최소 1회의 다른 치료를 받은 경향이 있었다. 이 환자들의 기능성소화불량의 주요 원인으로 지목된 것은 불규칙한 식습관, 정신적인 스트레스 환경이었다 ($P < 0.05$). 기능성소화불량으로 인하여 환자들은 일상생활에 많은 지장을 받고 있었으며, 특히 상복부의 통증과 조기포만감이 가장 일반적인 장애요소였다 ($P < 0.05$). 이 환자들은 한방복합치료

이후 불편감 지수(Discomfort index)가 9.22에서 2.85로 감소하였다. 그리고 치료에 대한 만족도가 '효과적' 90%, '효과적이지 않음' 10% 이었다. 전반적인 경과에 대한 만족도에 대해서는 '만족한다' 25%, '대체로 만족한다' 65%, '그저 그렇다' 5%, '만족하지 못한다' 5% 이었다. 이는 半夏瀉心湯을 중심으로 한 한방 복합요법이 기능성 소화불량에 대하여 상당히 유의성 있는 치료적 효능을 보여준 것으로 사료된다.

2010년 박 등³⁾은 半夏瀉心湯을 기능성 소화 장애에 대한 RCT 연구 수행 계획을 발표하였다. 그리고 2013년 RCT 연구 결과를 발표하였다.

2013년 박 등¹⁴⁾은 한국 한의학에서 소화불량에 흔히 사용하고 있는 半夏瀉心湯의 기능성 소화불량에 대한 치료적 효능을 평가하고 위장의 운동지연과 소화불량 증상의 관계를 조사하기 위하여 RCT 연구를 수행하였다. 기능성소화불량 진단을 받은 총 100명의 환자 중 半夏瀉心湯군 44명과 위약군 40명에 대한 6주간의 치료 경과를 분석하였으며, 위장 증상 척도(gastrointestinal symptom scale, GIS scale), FD 관련 삶의 질의 척도(functional dyspepsia-related quality of life, FD-QoL), 위의 전기적 활동(gastric myoelectric activity)을 측정하였다. 그 결과, 半夏瀉心湯군과 위약군 사이의 GIS scale과 FD-QoL에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 6주후 조기포만감은 半夏瀉心湯군이 위약군에 비해 유의하게 ($P = 0.009$) 호전된 것을 확인할 수 있었고, 위빈맥(tachygastria)과 관련되어 있는 지표들이 개선되는 경향이 있음을 확인하였다. 본 연구에서 기능성소화불량 주요 지표에 대한 半夏瀉心湯의 유의성 있는 효능을 시사하는 결과를 확인할 수는 없었으나, 조기 포만감을 개선시키는 것을 확인할 수 있었으므로, 이러한 효능에 대한 추가적인 임상연구가 필요하다고 밝혔다.

2. 소화성궤양에 대한 半夏瀉心湯 임상연구

Table 3. of The clinical studies BHSST used for Peptic Ulcer

Author/Year/ Language	Study type	N (M:F/age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Bae et al. /2012 /korean	NRCT	2 (M/50, F/40) ; other 3 of 5 ; treated by Hyangsapeun geuysan	1. BHSST Ex: 3g, 3 times a day, for 2 week. 2. Pantoloc, Pamoxin, Clarix. for 1 week.	-	1. H. pylori urea breath test 2. H. pylori symptom score 3. NDI 4. FD-QOL	[case1; M/50] 1. positive → negative (last for 6 months) 2. 0 → 2 3. NDI : 27 → 25 4. FD-QOL : 11 → 18 [case2; F/40] 1. positive → negative (last for 6 months) 2. 1 → 0 3. NDI : 29 → 54 4. FD-QOL : 24 → 24	Combined treatment with western and oriental medication could be effective for the treatment of Helicobacter pylori infection
Park et al. /2012 /Korean	case series research	3 (F/43, M/23, M/32)	[case 1:F/43] - BHSST or SGSST Dc for 21 days. - Acupuncture [case 2:M/23] - BHSST Dc, for 14 days. - Acupuncture [case 3:M/32] - BHSST Dc, for 18 days. - Acupuncture	-	1. VAS-EP 2. VAS-H 3. VAS-N	[case 1] 1. VAS-EP : 10 → 0 (day 12) 2. VAS-H : 10 → 5 (day 21) 3. VAS-N : 10 → 0 (day 21) [case 2] 1. VAS-EP : 10 → 3 (day 14) 2. VAS-H : 10 → 5 (day 14) [case 3] 1. VAS-EP : 10 → 0 (day 16) 2. VAS-H : 10 → 2 (day 16) 3. VAS-N : 10 → 2 (day 16)	Banhasasim-tang could be effective in the treatment of peptic ulcer.

BHSST Dc:Banhasasim-tang Decoction, 120cc, 3 times per day, SGSST:Saengkangsasim-tang, VAS-EP:visual analogue scale for Epigastric pain, VAS-H:visual analogue scale for Heartburn, VAS-N:visual analogue scale for Nausea, NRCT: Non Randomized controlled study, BHSST Ex.:Powder-type Extracts from Banhasasim-tang Decoction, NDI:Nepean dyspepsia index, FD-QOL:Functional Dyspepsia Quality of Life

2012년 배 등¹⁵⁾은 Helicobacter pylori 감염에 대한 한약과 양약 병용 치료의 효과 및 안전성을 확인하기 위하여 요소나일숨검사 상 H. pylori에 감염된 것으로 확인된 5명의 환자에게 일주일간 삼제 요법 (Pantoloc 40 mg/Tab, 1 tab bid, Pamoxin 250 mg/Cap, 4 cap bid, Clarix 500 mg/Tab, 1 tab bid)을 진행하면서 半夏瀉心湯(2명), 또는 香砂平胃散(3명)을 병행투여하고 추가로 1주일간 같은 한약투여를 진행하면서 경과를 관찰하였다. 치료 전후에 Nepean 소화궤양지수(Nepean dyspepsia index, NDI)) 기능성 소화불량 삶의 질 척도(Functional Dyspepsia Quality of Life, FD-QOL), 기타 혈액검사 결과를 분석하였다. 그 결과 香砂平胃散 투여 환자나 半夏瀉心湯 투여 환자 모두 요소나일숨검사상 제균된 상태를 치료 이후 7개월까지 잘 유지하고 있었다. 기타 NDI,

FD-QOL 등에서는 분석 대상이 적어서 통계적인 결과를 확인할 수는 없었다. 이 환자들 중 2명의 半夏瀉心湯 투여 환자에 대한 정보는 표4(Tab.4)와 같다.

2012년 박¹⁶⁾ 등은 소화성 궤양으로 입원하여 半夏瀉心湯과 침구치료를 받고 호전된 3 증례를 보고하였다. 이 연구에서 증례 1(F/43)의 환자는 半夏瀉心湯 또는 生薑瀉心湯을 21일간, 증례 2(M/23) 환자는 半夏瀉心湯을 14일간, 증례 3(M/23) 환자는 半夏瀉心湯을 18일간 각각 복용하면서 침구치료를 병행한 결과 위완통, 속쓰림, 오심·구토 증상이 호전된 결과를 보고하였다. 증상의 경과를 시각 아날로그 척도 (Visual analogue scale, VAS)를 이용하였다. 증례 1 환자의 경우 치료 21일째 상복통과 오심이 소실되었고, 속쓰림은 절반으로 감소되었다. 증례 2 환자의 경우 치료 14일째 상복통과 속쓰림이 각각 VAS 3과

5로 감소하였다. 그리고 증례 3 환자의 경우 치료 16일째 상복통이 소실되고, 속쓰림과 오심은 모두 VAS 2로 감소되었다. 이와 같이 세 증례의 연구를 통해 半夏瀉心湯이 소화성 궤양 치료에 대한 효과적인 치료제

일 가능성을 확인할 수 있었다.

3. 항암요법 부작용으로 인한 구내염에 대한 半夏瀉心湯 임상연구

Table4. The clinical studies of BHSST used for Oral mucositis induced by Anti-cancer Therapy

Author/Year /Language	Study type	N (M:F/age)	Title	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Kato et al. /2017 /english	case series report	4 of 14 NSCLC patients (M:7, F:7/55-84)	Management of afatinib-induced stomatitis	- BHSST Ex. - Azunol gargle; 4 times a day		1. CTC	1. CTC change [2 patients; stomatitis before afatinib treatment] - grade 1 → completely alleviated - grade 2 → completely alleviated [2 patients; stomatitis by afatinib treatment] - grade 2 → completely alleviated - grade 2 → completely alleviated	This preventive care and treatment may reduce the incidence of oral complications associated with EGFR-TKI therapy.
Matsuda /2015 /English	RCT	90:WHO grade ≥1 oral mucositis [group1] (M:27,F:16 /49-84) [group2] (M:23,F:24 /29-85)	Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis.	[group1] BHSST Ex.; 2.5g, 3 times a day, for 2 weeks. (n=43)	[group2] Placebo; (n = 47)	1. The incidence of WHO grade ≥2 mucositis 2. Duration of grade ≥2 oral mucositis	1. the incidence of WHO grade ≥2 mucositis - group1 : 48.8 % (21/43) - group2 : 57.4 % (27/47) (P = 0.41) 2. Duration of grade ≥2 oral mucositis - group1 : 5.5 days - group2 : 10.5 days (P = 0.018)	TJ-14 demonstrated a significant effect in the treatment of grade ≥2 mucositis in patients with colorectal cancer compared to the placebo.
Hatakeyama et al. /2015 /english	NRCT	57 [group1] (M:11,F:1/40-70) [group2] (M:42,F:3/40-75)	Hangeshashinto improves the completion rate of chemoradiotherapy and the nutritional status in patients with head and neck cancer.	[group1] - BHSST Ex.; 2.5g, 3 times a day, as a gargle, for 7 or 8 weeks - radiation (totally 70 Gy) - cisplatin (intended maximum total dose;	[group2] - without BHSST - radiation (totally 70 Gy) - cisplatin (intended maximum total dose; 240 mg/m2) (n = 45)	1. CRT completion rate 2. CTCAE v4.0:Oral and pharyngeal mucositis grading tool 3. Body Weight	1. CRT completion rate - group1; 91.6% (11/12) - group2; 60.0% (27/45) (P = 0.0452) 2. CTCAE - group1 : Gr3:41.7%(5/12), Gr4:0 - group2 : Gr3:57.8%(25/45), Gr4:1. (not significant) 3. Body Weight reduction rate	Treatment with TJ-14 was shown to benefit the completion rate of CRT as well as nutritional status.

				240 mg/m ² (n = 12.)		4. Serum albumin	- group1 : 5.89% - group2 : 10.72% (P = 0.003)	
							4. Serum albumin reduction rate - group1 : 8.73% - group2 : 17.37% (P = 0.024)	
Yamashita et al. /2015 /english	case control study	80 (M:75, F:5/37-89)	A traditional Japanese medicine--Hangeshashinto (TJ-14)--alleviates chemoradiation-induced mucositis and improves rates of treatment completion.	[group1] - BHSST Ex.; 2.5g, 3 times a day, during and after the (chemo)radiation period. (n = 40.) - radiation (totally >60 Gy) - high-dose cisplatin or low-dose docetaxel	[group2] - without BHSST - radiation (totally >60 Gy) - high-dose cisplatin or low-dose docetaxel	1. CTCAE Mucositis grade 2. CRT completion rate 3. serum albumin reduction rate; before and after (chemo)radiation	1. CTCAE grade - group1 : Gr1-2; 87.5 % (35/40), Gr3-4; 12.5 % (5/40) 2. CRT completion rate; in RT+CDDP patients. - group1 : 69.2 % - group2 : 15.4 % (P = 0.002) 3. Serum albumin reduction rate - group1 : 5.25 % (3.8±0.4 → 3.6±0.4) - group2 : 15.40% (3.9±0.4 → 3.3±0.6) (P = 0.024)	TJ-14 is effective for ameliorating oral mucositis induced by (chemo)radiation in patients with head and neck cancers. TJ-14 was associated with improved completion rates of chemoradiation treatments with cisplatin.
Aoyama et al. /2014 /english	RCT	91 [group1] (M:28, F:17/36-84) [group2] (M:28, F:18/42-89)	Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis.	[group1] - BHSST Ex.; 2.5 g, three times per day, for 2-6 weeks. chemotherapy, each (n=45)	[group2] - placebo, for 2-6 weeks. - chemotherapy, each (n=46)	1. The incidence of grade ≥2 COM 2. The median duration of ≥grade 2 COM 3. The median duration of any grade of COM	1. The incidence of grade ≥2 COM - group1 : 40.0% - group2 : 41.3% (P = 0.588) 2. The median duration of grade ≥2 COM - group1 : 14 days - group2 : 16 days (P = 0.894) 3. The median duration of any grade of COM - group1 : 9 days - group2 : 17 days (P = 0.290)	Although TJ-14 treatment did not reduce the incidence of ≥2 COM, a trend was observed in which TJ-14 reduced the risk of COM in the patients who developed grade 1 COM during the screening cycle.
Kono et al. /2010 /english	NRCT	14 (M:6, F:8/34-80)	Topical Application of Hangeshashinto	- BHSST Ex.; 2.5 g, three times		1. The CTCAE grades of	1. The CTCAE grade changes - 2.4 ± 0.8 → 1.1 ± 0.8	

)	(TJ-14) in the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis.	per day, as a gargle and a topical external use. - FOLFOX or FOLFIRI, each (n=14)	COM	(P = 0.0012).
			2. COM Improvement rate	2. COM Improvement rate - 92.8 % (13/14)

NSCLC:non-small cell lung cancer, BHSST:Banhasasim-tang, CTC:National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, EGFR:epidermal growth factor receptor, EGFR-TKI:epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor, RCT:Randomized controlled study, WHO:World Health Organization, BHSST Ex.:Powder-type Extracts from Banhasasim-tang Decoction, NRCT:Non Randomized controlled study, CRT:chemoradiotherapy, CTCAE:Common Terminology Criteria for Adverse Events, RT:radiotherapy, CDDP:cisplatin, COM:chemotherapy-induced oral mucositis

2010년 Kono¹⁷⁾ 등은 半夏瀉心湯이 화학요법유발 구강점막염(chemotherapy-induced oral mucositis, COM)의 치료에 대한 효능을 확인하기 위한 연구를 진행하였다. 이미 진행된 대장·직장암에 대한 치료법인 mFOLFOX6 또는 FOLFIRI 화학요법으로 인해 COM이 발생한 14명의 환자에게 하루 3회, 7일 동안 半夏瀉心湯 외용 혹은 가글을 진행하였다. 그리고 半夏瀉心湯 사용 전후의 COM 중증도를 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4)를 이용하여 평가하여 자료를 분석하였다. 그 결과 半夏瀉心湯을 사용한 14명 중 13명(92.8%)의 COM이 개선되었다. 시작점에 비하여 평균 CTCAE 등급이 현저하게 (P = 0.0012) 감소하였고, 악화된 환자는 없었다. 치료에 대한 순응도는 좋았고, 부작용도 관찰되지 않았다. 본 연구에서 半夏瀉心湯 국소 용법은 COM에 대한 치료적 효과를 갖는 것으로 보이며, 이 공개 파일럿 연구의 결과를 확정하기 위하여 전향적, 무작위, 이중맹검 연구를 수행할 필요가 있다고 보고하였다.

2014년 Aoyama¹⁸⁾ 등은 위암 환자에서 COM을 예방하거나 치료하는지 확인하기 위하여 RCT 연구를 진행하였다. 임의의 화학 요법 기간 동안 중증의 구강 점막염 (CTCAE v4.0 grade \geq 1)이 발생한 위암 환자를 半夏瀉心湯 또는 위약을 이중 맹검법으로 투여하도록 무작위로 배정하였고, 다음 차례의 항암 요법 시작에서부터 일정에 따라 2-6주 동안 半夏瀉心湯 또는 위약을 투여 받았다. 1차 평가 기준은 항암 치료 과정에서 2 등급 이상의 COM 발생률이었으며, 2차 평가 기준은 COM 발생기간과 부작용 발생률이다. 그 결과, 半夏瀉心湯군 45명, 위약군 46명의 총 91명

환자에서, 2등급 이상 COM 발생율은 半夏瀉心湯군에서 40.0%, 위약군에서 41.3% (P = 0.588)의 발생률을 보였다. 1등급 이상 COM 발생기간은 半夏瀉心湯군에서 14일, 위약군에서 16일 (P = 0.894)이었다. 한편, 구강점막염 발생기간 중간 값은 半夏瀉心湯군은 9일, 위약군 17일 (P = 0.290)이었다. 따라서 이 연구에서 半夏瀉心湯이 위암 치료로 인한 2등급 이상 COM 발생율을 감소시키지 않았으나, 1등급 이상 COM을 감소시키는 경향을 확인할 수 있었으며, 半夏瀉心湯의 효과를 명확히 하기 위해 더 큰 표본 대상의 phase III 연구가 필요하다고 보고하였다.

2015년 Matsuda¹⁹⁾ 등은 半夏瀉心湯이 대장암 환자에서 COM을 예방하고 치료할 수 있는지를 확인하기 위해 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 비교 시험을 실시했다. FOLFOX, FOLFIRI 및 / 또는 XELOX 치료법을 사용하는 화학 요법을 진행하는 동안 중증도 및 심한 COM (WHO grade \geq 1)을 앓는 93명의 대장암 환자를 무작위로 半夏瀉心湯 투여군 (n = 46) 과 위약 투여군 (n = 47) 으로 배정하였다. 환자들은 다음 항암 요법 시작과 함께 2주 동안 半夏瀉心湯 또는 위약을 복용하면서, 주 3회 WHO 등급을 사용하여 안전성과 COM 발생률 및 중증도를 평가했다. 그 결과, 프로토콜 설정에 따라 90명의 적격 환자 (TJ-14; 43명, 위약, 47명)가 분석에 사용되었다. 등급 \geq 2 구강 점막염인 경우 半夏瀉心湯 투여군이 위약투여군보다 낮았으나 유의한 차이는 없었다 (48.8 vs. 57.4%, p = 0.41). 그러나 이환기간은 중간 값이 半夏瀉心湯 투여군 5.5일에 비해 위약 투여군 10.5일로 유의한 차이 (p = 0.018)가 확인되었다. 두 그룹간 치료 독성에는 별다른 차이가 없었

며 환자는 투여에 대하여 높은 순응도를 나타냈다. 이 연구에서 화학요법을 진행하는 대장암 환자에게 발생한 WHO grade 2 이상인 구강 점막염에 대하여 半夏瀉心湯이 위약에 비하여 구강점막염 발생을 유의하게 예방하는 효과를 확인하지는 못했으나, 더 나은 치료적 효과가 있음을 확인할 수 있었다고 보고 하였다.

2015년 Hatakeyama²⁰⁾ 등은 두경부 암에 대한 화학 방사선 요법(CRT; chemoradiotherapy)에 의하여 발생한 구강 및 인두 점막염에 대한 半夏瀉心湯의 치료적 효능을 평가하기 위하여, 점막염증, 영양상태 및 CRT 완료율에 대한 효과를 조사했다. 연구 대상은 홋카이도 대학병원에서 구강인두와 하인두의 편평상피세포암으로 진단되어, 총 240 mg/m²의 cisplatin과 총 70 Gy의 방사선 요법을 포함하는 CRT를 진행한 환자들을 대상으로 1차 종점으로 CRT 완료율을 분석하였고, 2차 종점으로 점막염과 영양 상태를 분석하였다. 총 57 명의 환자를 대상으로 연구를 진행한 결과, 半夏瀉心湯으로 치료받은 환자 중 CRT 완료율은 91.6 %로 비치료군의 CRT 완료율과 비교하여 유의한 (P = 0.0452) 차이를 확인할 수 있었다. 그러나 점막염의 중증도와 통증으로 인한 모르핀 투여량에서는 두 그룹 간에 큰 차이가 없었다. 한편, 체중 감소는 半夏瀉心湯 투여군(5.89%)에서 비투여군(10.72%)에 비하여 유의하게(P = 0.003) 억제되며, 혈청알부민 감소율도 半夏瀉心湯 투여군 (8.73%)에서 비투여군 (17.37%)보다 유의하게 (P = 0.024) 억제되었음을 알 수 있었다. 이 연구에서 半夏瀉心湯은 CRT 완료율을 높이는데 충분히 기여하였고, 체중, 혈청 알부민 등 영양 상태 면에서 상당한 이점이 있음을 확인하였다.

2015년 Yamashita²¹⁾ 등은 화학방사선 요법에 의해 발생한 구강 점막염에 대한 半夏瀉心湯의 효능을 확인하기 위한 후향적 연구를 진행하였다. 항암 화학요법(고용량 cisplatin 또는 저용량 docetaxel)의 유무와 상관없이 전체 목 방사선 조사량 60 Gy 이상인 80 명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였으며, 40 명은 치료 중 半夏瀉心湯 투여군이며, 40 명은 半夏瀉心湯 비투여군이었다. 구강 점막염의 완화와 관련된 요인은 다변수 로지스틱 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)을 이용하여 화학방사선 요법의 완료율, 혈청 알부민 농도 등 영양상태를 그룹별로 비교하였다. 그 결과, 구강 점막염의 중

증도에는 半夏瀉心湯 투여 여부, 성별 및 원발 종양 위치가 중요한 조건임을 알 수 있었다. 半夏瀉心湯 투여군은 비투여군에 비해 cisplatin 화학 요법 완료율이 유의하게 (P = 0.002) 향상 되었으며, 혈청 알부민 감소율이 유의하게 (p = 0.024) 억제되었다. 이 연구에서 半夏瀉心湯은 두경부암 환자에서 화학방사선 요법에 의해 유발된 구강 점막염을 개선하는데 효과적일 뿐만 아니라, cisplatin 화학 요법 완료율을 향상시켰음을 알 수 있었다. 앞으로 두경부 암 환자에서 화학 요법으로 유발 된 점막염에 대한 半夏瀉心湯의 효능을 확인하기 위해서는 RCT 연구가 필요하다고 보고 하였다.

2017년 Kato²²⁾ 등은 심각한 구내염은 암 치료를 방해하거나 중단시킬 수 있으며, 국소나 전신의 감염 위험성을 초래할 수 있고, 환자의 삶의 질을 저하시키고, 치료에 관련된 비용을 증가시킬 수 있다는 점을 지적하며, 半夏瀉心湯의 항암치료 보조제로서의 효능을 연구하였다. 본 연구에서는 폐암치료제인 afatinib 치료를 받은 소규모 환자집단에서 두 종류의 한약이 구내염에 미치는 효능을 연구하였다. 상피 성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 변형 비소세포암(non-smallcell lung cancer, NSCLC) 치료를 위하여 afatinib으로 2015.01. 부터 2016.03.까지 치료받은 환자가 본 연구의 대상이었다. 14명의 환자가 EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)의 하나인 afatinib으로 치료받았다. 2명의 환자는 afatinib 치료 시작 전에 원래 구내염이 있었고, 12명의 환자 중에서 2명(16.7%)의 환자에게서 새로 구내염이 발생하였다. 도합 4명의 구내염 환자의 병변이 항염증 효능이 있는 캐모마일 추출물을 주성분으로 하는 구강세정제 Azunol, 半夏瀉心湯으로 완전히 호전되었고, afatinib 요법을 다시 시작하였으나, 구내염이 다시 발생하지 않았다. 이러한 관리와 요법은 관련된 치료에 수반되는 합병 발생을 낮출 수 있을 것이라고 보고하였다.

IV. 考察

半夏瀉心湯은 『傷寒論』에 太陽病 結胸, 心下痞, 滿 등의 조건을 만족하는 경우에 사용하는 처방으로 기술¹⁾되어 있다. 이에 대하여 한국과 일본에서는 급성위장염, 만성 위장염, 위궤양³⁾, 食慾不振·嘔吐·惡心·

下痢, 月經異常⁴⁾ 등의 질환에 사용하는 것으로 기록되어 있다. 이후로 半夏瀉心湯은 소화 장애에 사용하는 중요한 처방으로 인식되어 있으나, 아직 다양한 임상분야에 걸쳐 지대한 잠재력을 갖고 있는 것으로 보인다.

일례로, 대만에서 2001년부터 2010년까지 소화성 궤양 치료를 위해 단독 한약치료를 진행하는 환자들(10만 명 중 14,983명, 15.5%)에게 가장 많이 투여되는 처방은 半夏瀉心湯이었고, 단방약은 海螵蛸, 玄胡索, 貝母, 川楝子임이 보고²³⁾된 바 있다. 또한 대만에서 2004년부터 2008년까지 대장암 수술 받은 환자의 보조요법으로서 가장 많이 투여되는 처방을 조사한 결과 香砂六君子湯(7.1%), 補中益氣湯(4.3%), 加味逍遙散(4.1%), 參苓白朮散(3.7%), 半夏瀉心湯(3.4%), 歸脾湯(2.4%), 平胃散(2.4%), 甘露飲(2.0%), 保和丸(1.9%) 등 순서²⁴⁾였다. 이러한 예시들은 半夏瀉心湯의 응용목표를 ‘소화성 궤양’이라는 진단으로 국한된 조건에 대한 효능을 확인함으로써 더욱 구체화시킬 수 있는 가능성을 보여주고 있으며, ‘대장암’ 같이 그동안 사용하지 않았던 임상 영역에 대한 응용가능성을 보여주는 결과이다. 물론 이를 토대로 더욱 기초적인 연구를 진행함으로써 분자생물학적 표적을 규명하여 단일항체, 혹은 유전자제어를 이용한 치료법의 개발에 크게 기여할 가능성도 확인할 수 있는 것이다.

본 연구에서는 2018년 1월 12일을 기준으로 국내, 외의 논문 포털을 검색하여 半夏瀉心湯 원방을 중심으로 임상연구를 수행한 논문을 분석하고, 주제별로 근거중심의학적인 측면에서 신뢰수준을 분석해 보았다. 그 결과, 총 12건의 논문을 기능성소화불량, 소화성궤양, 항암요법으로 인해 발생한 구강점막염의 3가지 주요 주제로 분류할 수 있었다.

기능성 소화불량증은 소화성궤양, 위장관 악성종양 등 명백한 원인질환이 없이 만성적이고 반복적인 상부 위장관 증상이 발생하는 것을 말하며²⁵⁾. 이 환자의 약 1/3은 여전히 현재의 검사방법으로도 그 원인을 설명할 수 없으며, 평생 동안 증상이 지속되는 경우가 많아 치료적 효능이 있는 약물에 대한 연구가 필요하다²⁶⁾. 半夏瀉心湯은 최초로 기록된 『傷寒論』에 대한 해석을 중심으로 연구되어 왔으며, 기존의 여러 한의학 서적에서 이미 소화불량에 대한 치료효능이 언급된 바 있으며, 이는 주로 국내에서 다양한 임상연구가 진행된 바 있다.

2010년 윤 등¹¹⁾은 기능성 소화불량증 환자 65명을 대상으로 한 연구에서 기능성소화불량과 관련된 7개 증상이 호전되고, 전반적인 건강지표가 유의하게 개선되는 것을 확인한 바 있다. 이와 동일 맥락에서 2010년 박 등¹²⁾은 무작위, 이중맹검, 위약 대조군을 이용한 RCT 계획을 발표하였고, 2013년에 연구결과를 발표¹³⁾하였다. 그러나 예상과는 달리, 위장증상 척도, 삶의 질 척도 등 주요 지표에서는 위약군에 비하여 유의한 결과를 얻지는 못했다. 다만 조기포만감 증상이 유의하게 개선되었고, 위빈맥(tachygastria) 관련 지표를 개선시키는 경향성을 확인하였으므로 추가적인 연구의 가능성을 확인할 수 있었다. 따라서 기능성소화불량에 대하여 半夏瀉心湯을 무조건적으로 투여하는 것은 임상에서 주의해야 하며, 향후 半夏瀉心湯이 치료적 효능을 확인할 수 있는 추가적 진단 조건에 대한 수정 및 보완을 통해 충분히 높은 신뢰 수준의 연구를 수행할 수 있을 것으로 사료된다.

소화성 궤양이란 위 또는 십이지장의 점막에 손상이 발생하여 크기가 5mm이상, 깊이가 점막하층 이하까지 침윤하는 것으로 정의²⁵⁾한다. 연간 발생률은 0.1~1.5%, 유병률은 0.03~0.19% 정도이며, 과거보다 감소된 주된 이유로는 위생상태의 개선으로 인한 헬리코박터 파일로리 감염의 감소와 제균 치료의 발전으로 인한 재발성 궤양의 감소가 주된 이유로 제시되고 있다²⁵⁾. 소화성궤양의 원인은 *H. pylori* 감염과 aspirin을 포함한 NSAID의 복용이 가장 흔한 병인으로, 전체원인의 70% 이상을 차지하며, 소화성궤양 환자는 복통이나 소화불량 등의 소화기계 증상을 보일 수 있으나, 어떠한 임상증상도 질병을 진단하거나 합병증을 예측하는데 특이적이지 않은 것으로 알려져 있다.

소화성 궤양에 대한 효능 연구도 주로 국내에서 진행된 바 있는데, 2012년 배 등¹⁵⁾은 *H. pylori* 감염에 대하여 대조군 없이 半夏瀉心湯 또는 香砂平胃散과 함께 삼제요법을 병행한 결과, 6개월 이상 제균 상태를 유지하는 것을 보고 하였다. 그리고 2012년 박 등¹⁶⁾은 半夏瀉心湯과 침구치료를 병행한 환자 3명의 소화성 궤양과 관련된 속쓰림, 상복통, 오심 등 증상이 호전되었음을 보고하였다. 이러한 연구 결과는 향후 半夏瀉心湯의 임상연구 방향에 의미심장한 결과를 제시한 것으로 보이며, 더 높은 신뢰수준의 연구를 진행할 필요가 있다.

일반적으로 半夏瀉心湯은 내복으로 투여하는 방식으로 연구가 진행되어 왔으나, 일본에서는 항암치료에 의해 발생하는 구강점막의 염증(chemotherapy-induced oral mucositis, COM)에 대하여 외용으로 입을 행구거나, 염증 부위에 도포하는 방식으로 사용한 것에 대한 연구가 활발하게 진행된 바 있다. COM의 주요 증상으로는 구강 점막이 손상되면서 초기에 홍반과 부종이 나타나며, 이후 미란 및 궤양으로 진행되면서 통증이 심해진다. 보통 COM은 1주일 혹은 그 이상 지속되며, 통증이 심하면 구강섭식이 불가능해서 환자는 탈수와 영양불량 상태에 이르게 되는 경우도 있다. 간혹 환자의 면역을 억제하고 있는 경우, COM의 궤양은 진균 감염이나 단순 헤르페스 바이러스 등의 바이러스 감염에 의한 2차 감염이나 패혈증이 발생할 수도 있다. COM은 세포독성 항암화학요법을 받는 환자의 35~50%에서 발생하며, 두경부 방사선치료를 받는 대부분의 환자가 구강점막염을 경험하게 되며 그 중 약 30~70%는 중증에 속한다. 비소세포폐암(non-smallcell lung cancer, NSCLC) 치료에 흔히 사용되는 afatinib 요법을 진행하는 과정에서도 주된 합병증으로 구내염이 나타난다. 따라서 이에 대한 보완요법으로서 역할을 할 수 있는 보조제를 개발하는 것은 암 치료 환자의 삶의 질을 높일 수 있고, 기존의 항암치료를 성공적으로 수행할 수 있도록 만드는 점에서 매우 의미 있는 성과인 것이다.

2010년 Kono 등¹⁷⁾은 대장암, 직장암 환자의 항암화학요법으로 인해 유발된 구강점막염(chemotherapy-induced oral mucositis, COM)에 대해 半夏瀉心湯이 COM의 중증도 감소에 대해 유의한 결과를 확인했다. 이어서 2015년 Matsuda 등¹⁹⁾은 역시 대장암 환자를 대상으로 RCT를 수행한 결과 위약 투여군에 비해 2등급 이상 COM의 발생율에 있어서 유의한 차이는 없었으나, 이환 기간이 대조군에 비해 유의하게 단축시키는 것을 확인하였다.

한편, 위암 치료에 의해 발생한 COM에 대해서 2014년 Aoyama 등¹⁸⁾이 RCT를 통해 확인한 결과, 半夏瀉心湯은 2등급 이상의 COM 발생율이나 이환기간을 감소시키지 않았으나, 1,2 등급 COM의 이환기간을 감소시키는 경향을 확인하였다. 그리고 두경부 암 치료에 의해 발생한 COM에 대해서 2015년 Hatakeyama 등²⁰⁾은 半夏瀉心湯이 화학방사선 요법의 완료율을 유의하게 향상시키고, 체중감소율을 유의하게 억제하며, 혈청

알부민 농도를 유의하게 높게 유지시키는 것을 확인하였다. 또한 2015년 Yamashita 등²¹⁾은 화학방사선 요법을 진행한 환자들에 대한 후향적 연구를 통해 두경부 암에 대한 화학 방사선 요법으로 유발된 구강점막염이 半夏瀉心湯에 의해 유의하게 억제되었고, 화학 방사선요법 완료율을 유의하게 향상시키며, 혈청 알부민 농도를 유의하게 높게 유지시키는 것을 보고하였다. 2017년 Kato 등²²⁾의 후향적 연구에 의하면 NSCLC 치료를 위해 afatinib 요법을 진행하면서 발생한 4명 환자들의 사례들을 분석한 결과, 구내염을 치료하는 효능이 있음을 보고하였다.

이러한 결과들을 볼 때, 근거신뢰수준이 높은 RCT 연구를 통해 대장암과 위암 치료에 의해 발생한 2등급 이상의 COM에 대하여 치료적 효능이 있다고 확인할 수는 없었으나, 이환기간을 줄이는 것으로 보조요법으로서 충분한 가치가 있음을 확인한 것으로 보인다. 또한 두경부 암 치료는 특히 구강점막염이 중요한 합병증인데, 이에 대하여 기존의 항암치료법 완료율을 향상시키고, 체중을 유지할 수 있도록 하며, 혈청의 알부민 농도를 높게 유지시키는 등 보조제로서 충분히 좋은 성과를 확인한 것으로 사료된다.

본 연구는 한국어, 영어로 출간된 논문만을 분석한 것이므로 반하사심탕에 대한 전체 연구를 분석하였고 볼 수는 없으나, 半夏瀉心湯에 대한 임상연구를 보고한 총 12건의 논문을 대표성을 갖는 표본으로 인식하여 분석한 결과, 기능성 소화불량, 소화성 궤양, 항암치료에 의해 발생한 구내염의 세 가지 주제로 분류할 수 있었다. 먼저, 기능성 소화불량에 대한 효능 연구는 국내에서 RCT 수준의 연구까지 진행된 바 있었다. 다음으로 소화성 궤양에 대해서는 다수증례 분석과 현재 소규모 임상시험 연구 수준에서 가능성을 보이고 있으므로, 대조군을 이용한 임상시험 연구를 진행할 필요가 있다. 또한 항암요법 부작용으로 발생한 구내염에 대해서는 다양한 암 환자에게 외용요법으로 사용한 결과, 구내염에 대한 약간의 효능과 보조제로서 효능이 확인된 바 있으므로 국내 항암 치료에 적극적으로 응용하면서, 추가연구를 진행할 필요가 있는 것으로 사료된다.

다만, 이와 같은 임상연구들에서 진단은 대부분 현대 의학적 연구체계에서 나온 것들이 대부분이므로 한의학적 진단체계와 정확하게 대응하지 않는 상태에서 임상적 결과를 확인했어야 한다는 아쉬운 점이 있

다. 그러나 한편으로는 한의학의 진단체계도 이와 같이 단순화하는 작업을 진행하면서, 임상적인 성과를 확인함으로써 더욱 정교화 시킬 필요가 있을 것이다.

V. 결론

半夏瀉心湯에 대한 국내의 12개 임상논문을 분석한 결과, 기능성 소화불량, 소화성 궤양, 항암요법 부작용으로 인한 구내염 등의 목적으로 응용될 수 있는 임상적 근거가 구축되어 있으며, 특별한 부작용에 대한 내용은 보고되어 있지 않음을 알 수 있었다.

References

1. Moon JJ, Ahn GS, Kim SH, Park JH, Kim DH, Choi DY, et al. ShangHanLunJeongHae. Seoul : Publicaton HanEuiMunHwaSa. 2010 ; 317-9.
2. Lee SI. ShinGobangchancha. Seoul. Publicaton Gunja : 2012 : 267-8.
3. Kook YB, Kim SC, Park SD, Park SK, Seo BI, Seo YB, Shin SS, Lee SI, Lee JC, Lee KH, Jeong JG, Ju YS, Choi HY. Formula Study. Seoul : Younglimsa. 2006 ; 162-4
4. Otsuka K. Explanation in Symptomatical Practice of Kampo-Medicine. Wonju : Euibangseolim. 2013 : 356, 379, 439, 502, 555.
5. Han IS, Choi JH, Lim SW. A Study on the Defence Effect of Banhasasim-tang for White Rat's Acute Duodenal Injury. Journal of Korean Medicine. 2002 ; 23(3) : 188-199.
6. Lee GG, Choi H, Im JP. Effect of the Concurrent Administration of Banhasasim-tang with Cimetidine on Gastric Ulcer in Rats. Journal of East Medicine Physiology and Pathology. 2002 ; 16(3) : 572-6.
7. Lee JS, Kim JS, Ryu BH, Yun SH. Effect of Banhasasim-tang Granule on Gastric Emptying in Rats. Journal of korean oriental internal medicine. 2006 ; 27(2) : 471-9
8. Lee EJ. Ameliorating effects of Banhasasim-tang on the HCl/EtOH-induced gastric mucosa damages in mice. Daegu Haany unversity Master's Thesis. 2014.
9. Jo YG, Lee C, Lee HJ, Lim YG. The Anti-emetic Effect of Banhasasim-tang Intravenous Herbal Acupuncture in MTX-induced Rat-Pica Model. Journal of Korean Medicine. 2017 ; 38(1) : 34-45.
10. David AG, Kenneth FS. an overview of clinical research: the lay of the land. The Lancet. 2002 ; 359(9300) : 57-61.
11. Yun SH, Ryu BH, Ryu GW, Kim JS. Evaluation for Therapeutic Effectiveness of Banwhasashim-tang in Functional Dyspepsia. Journal of korean oriental internal medicine. 2003 ; 24(2) : 329-36.
12. Lee SJ, Kim HJ, Han HY, Lee SY, Kim JH, Kim WI. A Questionnaire Analysis about the Female Patients with Functional Gastrointestinal Disturbance and Effect of Oriental Medical Treatment. Journal of korean oriental infomation medicine. 2009 ; 15(2) : 101-13.
13. Park JW, Ryu BH, Yeo IK, Jerng UM, Han GJ, Oh SH, Lee JS, Kim JS. Banha-sasim-tang as an herbal formula for the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-center trial. Trials. 2010 ; 11.
14. Park JW, Ko SJ, Han GJ, Yeo IK, Ryu BH, Kim JS. The Effects of Banha-sasim-tang on Dyspeptic Symptoms and Gastric Motility in Cases of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Two-Center Trial. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2013 ; 2013.
15. Bae SH, Park SY, Jin MH, Park SE, Hong SH. Case Study of Western-Oriental Medication Combination Treatment for Helicobacter pylori Infection. Journal of East Medicine Physiology and Pathology. 2012 ; 26(3) : 381-85.
16. Park GH, Choi SE, Park SJ, Ju JC, Park HS. Three Case Reports of Peptic Ulcer Patients Treated with Banhasasim-tang. Journal of East Medicine Physiology and Pathology. 201

- 2 ; 26(6) : 940-46.
17. Toru Kono, Machiko Satomi, Naoyuki Chisato, Yoshiaki Ebisawa, Manabu Suno, Toshiyuki Asama, Hidenori Karasaki, Kazuo Matsubara, Hiroyuki Furukawa. Topical Application of Hangeshashinto (TJ-14) in the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *World Journal of Oncology*. 2010 ; 1(6) : 232-35.
 18. Toru Aoyama, Kazuhiro Nishikawa, Nobuhiro Takiguchi, Kazuaki Tanabe, Motohiro Imano, Ryoji Fukushima, Junichi Sakamoto, Mari S. Oba, Satoshi Morita, Toru Kono, Akira Tsuburaya. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014 ; 73(5) : 1047-54.
 19. Matsuda C, Munemoto Y, Mishima H, Nagata N, Oshiro M, Kataoka M, Sakamoto J, Aoyama T, Morita S, Kono T. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 ; 76(1) : 97-103.
 20. Hatakeyama Hiromitsu, Takahashi Hiroki, Oridate Nobuhiko, Kuramoto Rinnosuke, Fujiwara Keishi, Homma Akihiro, Takeda Hiroshi, Fukuda Satoshi. Hangeshashinto improves the completion rate of chemoradiotherapy and the nutritional status in patients with head and neck cancer. *Orl-Journal for to-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*. 2015 ; 77(2) : 100-8.
 21. Taku Yamashita, Koji Araki, Masayuki Tomifuji, Daisuke Kamide, Yuya Tanaka, Akihiro Shiotani. A traditional Japanese medicine--Hangeshashinto (TJ-14)--alleviates chemoradiation-induced mucositis and improves rates of treatment completion. *Supportive Care in Cancer*. 2015 ; 23(1) : 29-35.
 22. Kato S, Saito A, Matsuda N, Suzuki H, Ujiie M, Sato S, Miyazaki K, Kodama T, Satoh H. Management of afatinib-induced stomatitis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017 ; 6(4) : 603-5.
 23. Huang CY, Lai WY, Sun MF, Lin CC, Chen BC, Lin HJ, Chang CM, Yang CH, Huang KC, Yen HR. Prescription patterns of traditional Chinese medicine for peptic ulcer disease in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Ethnopharmacol*. 2015 ; 176 : 311-20.
 24. Chao TH, Fu PK, Chang CH, Chang SN, Chiahung Mao F, Lin CH. Prescription patterns of Chinese herbal products for post-surgery colon cancer patients in Taiwan. *J Ethnopharmacol*. 2014 ; 155(1) : 702-8.
 25. Kim NY. *Helicobacter pylori*. Seoul : Korean Medical Books. 2015 ; 177, 191.
 26. Spleen Department of Internal Medicine. Seoul : Publicaton Gunja. 2008 ; 346.