

불면장애에 사용된 귀비탕의 동질성 연구 -CNKI에서 검색한 무작위배정 임상연구를 중심으로-

김동희, 사공종원, 강창완*, 이상협[†], 하지원[‡], 김보경[§]

동의대학교 부속한방병원 한방신경정신과, 동의대학교 산업융합시스템공학부 생산정보기술공학*, 동의대학교 한의과대학 원전학교실[†], 동의대학교 한의과대학원 한방신경정신과교실[‡], 동의대학교 한의과대학 한방신경정신과교실[§]

A Study on Homogeneity Analysis of the Guipi Decoction for Treatment of Insomnia Disorder -Focusing on Randomized Controlled Clinical Trials in CNKI

Dong-Hee Kim, Jong-Won Sakong, Chang-Wan Kang*, Sang-Hyup Lee[†], Ji-Won Ha[‡], Bo-Kyung Kim[§]

Department of Oriental Neuropsychiatry, Dong-Eui University Korean Medical Hospital, *College of Production Information Technology Engineering Major, Dong-Eui University, [†]Department of Korean Medical Classics, School of Korean Medicine, Dong-Eui University, [‡]Department of Oriental Neuropsychiatry, Graduate School of Korean Medicine, Dong-Eui University, [§]Department of Oriental Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Dong-Eui University

Received: September 2, 2018
Revised: September 13, 2018
Accepted: September 19, 2018

Correspondence to

Bo-Kyung Kim
Department of Oriental
Neuropsychiatry, School of Korean
Medicine, Dong-Eui University, 62
Yangeong-ro, Busanjin-gu, Busan,
Korea.

Tel: +82-51-860-8809
Fax: +82-51-850-8744
E-mail: npjolie@deu.ac.kr

Acknowledgement

This study was supported by the
Traditional Korean Medicine R&D pro-
gram funded by the Ministry of Health
& Welfare through the Korea Health
Industry Development Institute
(KHIDI) (HB16C0074).

Objectives: The study was designed to provide clinical evidence of homogeneity in analysis of the herbal medicine, Guipi decoction in treating insomnia, using a t-test of randomized controlled trials (RCTs).

Methods: This study included RCTs that verified homogeneity of Guipi decoction in treating insomnia. Literature studies of CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database) were performed. The basic components group was made to the Guipi decoction of the Yixuerumen's text. The excluded group was created with the number of herbs excluded from the basic components group. T-test performed that the effective rate in the basic components group and excluded groups.

Results: The basic components of Guipi decoction contain *Atractylodis Rhizoma Alba*, *Poria Sclerotium* (*Poria Sclerotium Cum Pini Radix*), *Polygalae Radix*, *Astragali Radix*, *Zizyphi Semen*, *Angelicae Gigantis Radix*, *Aucklandiae Radix*, *Glycyrrhiza uralensis Fischer*, *Ginseng Radix* (*Codonopsis Pilosulae Radix*), *Longanae Arillus*. Herbs excluded from the basic components group were *Longanae Arillus*, *Ginseng Radix* (*Codonopsis Pilosulae Radix*), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* and herbs added to the basic components group were *Polygonum multiflorum Thunberg*, *Schisandrae Fructus*, *Salviae Miltiorrhizae Radix*, *Paeoniae Radix Alba* (in order from the most used to the least). T-test revealed the effective rate in the basic components group was not statistically significant compared to the excluded groups ($p=0.161/p=0.162/p=0.103$).

Conclusions: Effectiveness in treatment of basic components of Guipi decoction and excluded groups were revealed to be homogeneous in treating insomnia. As the number of herbs in the basic components group decreased, mean value in effectiveness of treatment also decreased consequentially. However, there were no statistical significances.

Key Words: Insomnia disorder, Guipi Decoction, Homogeneity, Systematic review.

I. 서론

일반인의 불면증 유병률은 35~50%이고¹⁾, 성인 30~40% 정도가 1년에 1회 이상 불면증을 경험하며 그 중의 10~15% 정도는 만성불면증으로 이행이 된다²⁾. 최초 진단으로부터 3년이 지난 후에도 절반 정도의 환자는 여전히 불면 상태를 보인다는 보고³⁾도 있는 가운데 국내의 경우 불면증(F51.0, G47.0)으로 진단되어 진료 받은 환자수는 2017년에 839,586명으로 해마다 증가하는 추세를 보인다⁴⁾.

불면증은 잠이 들기 어렵거나, 자다가 깨서 잠을 유지하기 힘들거나, 너무 일찍 일어나서 다시 잠들지 못하기 때문에 발생하는 수면의 양과 질의 불만족스러움이 주 3회 이상 발생하고 3개월 이상 지속될 때 진단된다⁵⁾.

한의학의 고전(古典)에서 불면증은 실면(失眠), 불매(不寐), 소매(少寐), 무면(無眠), 소수(少睡), 부득와(不得臥), 부득면(不得眠) 등의 기록으로 나타난다⁶⁾. 황제내경(黃帝內經)에서부터 불면의 병인병기와 치료법에 대해 언급하기 시작하였으며⁷⁾, 이후 역대 많은 의가들에 의해 불면의 병기와 증후, 처방에 대한 다양한 분류가 시도되었다⁶⁾.

한의학정신신과학⁸⁾에서는 불면증을 증상의 유형에 따라 사결불수(思結不睡), 영혈부족(營血不足), 음허내열(陰虛內熱), 심담허겁(心膽虛怯), 담연울결(痰涎鬱結), 위중불화(胃中不和)로 변증하였다.

귀비탕(歸脾湯)은 사결불수(思結不睡)에 쓰이는 대표적 인 처방으로서, 송대(宋代) 엄용화(嚴用和)가 편찬한 엄씨제생방(嚴氏濟生方)⁹⁾에 최초로 기재되었으며 사려과도(思慮過度)로 심비(心脾)를 상(傷)함으로 인해 생기는 건망(健忘), 정충(怔忡)을 치료할 목적으로 입방(立方)되었다. 명대(明代)의 설기(薛己)¹⁰⁾는 본방(本方)에 당귀(當歸)와 원지(遠志)를 가미(加味)하여 사려(思慮)로 비(脾)를 상(傷)함으로 인하여 발생한 질환 등으로 임상 활용 범위를 넓혔고 최근까지 광범위하게 활용되고 있다.

불면증에 대한 귀비탕의 국내 한의학계의 연구는 동물실험¹¹⁾, 동물세포배양실험¹²⁾, 치험례¹³⁻¹⁵⁾ 등이 보고되어 있고, 중국 내 연구의 경우 중국학술정보원 CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database)을 통해 귀비탕을 중재로 한 다수의 무작위 대조 임상연구를 확인할 수 있다¹⁶⁻⁶⁷⁾. 그러나 각각의 연구에서 중재로 사용된 귀비탕은 연구마다 약재 구성에 다소 가감이 있음이 관찰된다.

이에 저자는 불면증에 대한 무작위배정 임상연구 중 귀비탕을 중재로 사용한 연구를 선별하여 연구의 특성을 조사하고, 각각의 연구에서 사용된 귀비탕의 구성 약재를 살펴 가감에 따른 효과 크기에 따른 동질성을 검증 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 논문의 검색

검색원으로는 중국 데이터베이스 검색 사이트인 중국학술정보원 CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database, including China Academic Journals Full-text Database (CJFD), China Doctoral Dissertations and Masters' Theses Full-text Database (CDMD))에서 2018년 8월 7일에 검색을 진행하였다(Appendix 1).

2. 선정 및 배제 기준

1) 연구대상의 선정기준은 사람을 대상으로 한 무작위배정 임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 포함하였으며 단일군 전후연구는 제외하였다.

2) 귀비탕을 제형의 구분 없이 중재로 사용하여 불면 환자를 치료한 연구를 포함하였다.

3) 귀비탕 구성 약재의 가감에 따른 동질성 검증을 위해 귀비탕 단독 치료군을 중재군으로 선정하였고 대조군에는 제한을 두지 않았다.

4) 단행본, 종설논문, 임상연구가 아닌 연구, 논평 및 회색문헌(비출판 자료, 인터넷자료)은 포함하지 않았다.

3. 논문의 선별

독립된 2명의 연구자(DHK, JWSK)가 진행하였으며 각자 검색된 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없도록 하였다. 의견이 불일치할 경우 2명의 연구자간의 합의 및 제3의 연구자(KBK)의 자문을 구하여 최종 포함여부를 결정하였다. 검색된 문헌을 서지관리 프로그램 Endnote X8을 활용하여 정리 및 관리하였으며 중복제거 기능을 이용하였다.

먼저 제목(title)과 초록(abstract)을 보고 대상, 중재 및 연구구조상 관련 없는 논문을 배제하였다. 검색을 통해 CNKI에서 총 263편의 논문이 검색되었으며 출판되지 않은 연구(n=73), RCT가 아닌 연구(n=3), 불면증이 아닌 연구

(n=40), 귀비탕을 중재로 사용하지 않은 연구(n=23), 귀비탕 단독 치료를 중재로 사용하지 않은 연구(n=70)을 제외하고 55편을 1차 선별하였다.

그 다음 선별된 논문들의 원문을 확보하여 다시 한 번 추가적인 정보를 얻어 포함기준에 맞지 않는 논문을 제외하였다. 불면증이 아닌 연구(n=1), 귀비탕의 구성을 알 수 없는 연구(n=1), 원문을 찾을 수 없는 연구(n=1)까지 총 3편을 제외하였다. 최종적으로 52편¹⁶⁻⁶⁷의 논문을 최종 분석에 사용하였다(Fig. 1).

4. 자료추출 및 내용 분석

독립된 2명의 연구자(DHK, JWSK)가 최종 선정된 연구들의 구조와 크기, 대상자, 평가지표, 주요결과, 안정성 등에 대해 각각 분석하였다. 검토한 내용이 불일치하는 경우 제3의 연구자(KBK)의 자문을 구하여 합의를 거쳐 결정하였다.

5. 귀비탕의 약재 구성

귀비탕의 약재 구성에 대해서는 박⁶⁸ 등이 고찰한 귀비탕의 출전에 관한 자료를 바탕으로 조사를 진행하였다. 한의학 원전 관련 전문가(SHL)의 자문을 통해 엄씨제생방⁹, 구

치류요(口齒類要)⁶⁹, 교주부인양방(校注婦人良方)¹⁰, 의학입문(醫學入門)⁷⁰, 동의보감(東醫寶鑑)⁷¹, 방약합편(方藥合編)⁷²을 주요 출전으로 선정하여 처방 구성을 분석하여 비교하였다.

6. 귀비탕의 약재 구성에 따른 동질성 검정

의학입문⁷⁰ 귀비탕의 약재 구성을 바탕으로 백복령(白茯苓)과 백복신(白茯神), 인삼(人蔘)과 당삼(黨蔘)을 각각 동일한 것으로 두고, 생강과 대조 여부는 포함하지 않은 구성을 기준 성분 그룹으로 설정하였다.

순차적으로 기준 성분 그룹에서 제외된 약재의 개수에 따라 그룹을 구성하고, 기준 성분 그룹의 유효율(Effective rate)과 제외 그룹의 유효율의 차이를 통해 구성 약재의 개수에 따른 효과를 검정하여 비교하였다(t-test). 이와 관련하여 통계 관련 전문가(CWK)의 자문을 구하여 진행하였다.

III. 결과

1. 귀비탕의 구성 분석

귀비탕은 엄씨제생방⁹의 건강문(健忘門)에 처음 수록된

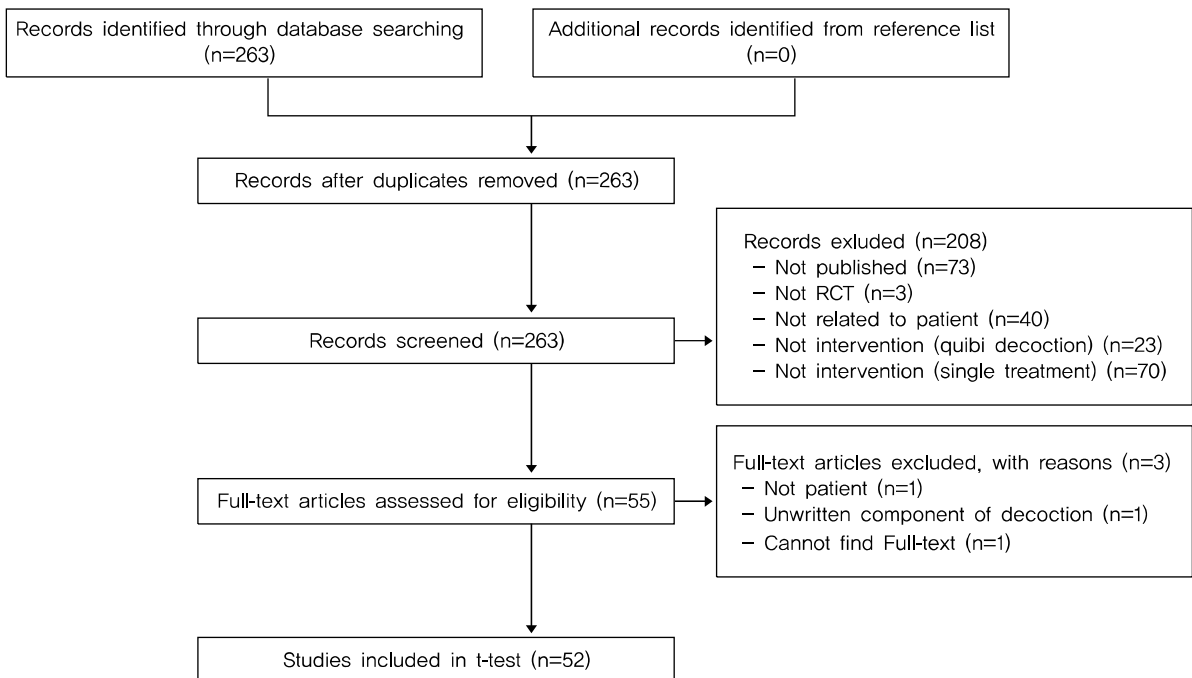


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

처방이며 백출(白朮), 백복령, 황기(黃芪), 용안육(龍眼肉), 산조인(酸棗仁), 인삼, 목향(木香), 감초(甘草), 생강(生薑), 대조(大棗)로 구성되어 있으며, 현재 쓰이고 있는 동의보감⁷¹⁾, 방약합편⁷²⁾의 약물 구성 내용과는 차이가 있다.

동의보감⁷¹⁾, 방약합편⁷²⁾의 내용은 동일하며 모두 의학입문⁷⁰⁾에서 인용하였다고 기록되어 있는데, 의학입문⁷⁰⁾에서 인용된 귀비탕은 구치류요⁶⁹⁾, 교주부인양방¹⁰⁾에서 나타난다. 출전에 따른 약물의 구성 내용을 살펴보면 다음과 같다 (Table 1).

엄씨제생방⁹⁾의 귀비탕에 당귀, 원지를 추가한 것이 교주부인양방¹⁰⁾의 귀비탕이고, 의학입문⁷⁰⁾에서는 백복령을 백복신으로 바꾼 것이 차이가 있다.

2. 선정된 문헌의 분석

연구들의 연도별 분포 결과, 연구 설계, 치료기간과 복용 방법, 중재군과 대조군, 결과변수, 안정성, 추적조사 등에 대해 다음과 같이 서술하였다(Table 2).

1) 연도별 분포 결과

연구는 각각 2005년에 1편, 2009년에 24편, 2010년에 3편, 2011년에 8편, 2012년에 3편, 2013년에 7편, 2014년에 5편, 2015년에 7편, 2016년에 7편, 2017년에 7편, 2018년에 3편이 발행되었다.

2) 연구 설계

연구는 모두 중국에서 수행되었다. 2-arm study는 51편으로 귀비탕 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 가장 높은 빈도를 차지했고(n=47), 다음으로 귀비탕 단독 치료군과 양약과 중성약 병용 치료군을 비교한 연구(n=3), 귀비탕 치

료군과 중성약 치료군을 비교한 연구(n=1)가 있었다.

3-arm study가 1편으로 귀비탕 치료군과 양약 치료군, 중성약 치료군을 비교한 연구였다.

연구 대상자는 30명에서 192명으로 다양했으며 평균 90.9명이었다.

3) 치료기간과 복용 방법

(1) 치료기간 : 치료기간은 14일부터 90일까지 다양하였으며 4주나 30일이 22편으로 가장 많았다. 기간을 구체적으로 명시하지 않은 연구도 4편 있었다.

(2) 복용방법

중재군의 복용방법은 1회/1일이 3편, 2회/1일이 32편, 3회/1일이 6편, 2~3회/1일이 2편이었고 복용방법을 언급하지 않은 연구가 9편이었다.

대조군의 경우 단독 투여가 36건, 병용 투여가 16편으로 복용방법은 1회/1일이 52건, 2회/1일이 1건, 3회/1일이 17건, 1회/2일이 2건이었다.

4) 중재군

의학입문⁷⁰⁾ 귀비탕의 약재 구성을 바탕으로 백복령과 백복신, 인삼과 당삼을 각각 동일한 것으로 두고 원방(原方)의 약재와 가미 약재를 살펴보았다(Table 3).

(1) 원방 : 귀비탕 원방으로 사용된 약재의 빈도는 백출 52회, 백복령(백복신), 원지, 황기 각 51회, 산조인 50회, 당귀, 목향 각 49회, 감초 45회, 인삼(당삼) 44회, 용안육 43회, 대조 32회, 생강 19회 순이었다.

(2) 가미 약재 : 귀비탕 원방에 가미된 약재의 빈도는 야교등(夜交藤) 23회, 오미자(五味子) 10회, 단삼(丹參) 9회, 백작약(白芍藥) 8회, 석창포(石菖蒲), 천궁(川芎), 합환피(合

Table 1. Variety of Guipi Decoction

	Components												
	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	
Uhm ⁹⁾	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Seol ⁶⁹⁾	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	
Seol ¹⁰⁾	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Lee ⁷⁰⁾	Y	Y	PSC	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Heo ⁷¹⁾													
Hwang ⁷²⁾													

AT: Atractylodis Rhizoma Alba, AN: Angelicae Gigantis Radix, POS: Poria Sclerotium, AS: Astragali Radix, LO: Longanae Arillus, POR: Polygalae Radix, ZIS: Zizyphi Semen, GI: Ginseng Radix, AU: Aucklandiae Radix, GL: Glycyrrhizae Radix, ZIN: Zingiberis Rhizoma Recens, ZIF: Zizyphi Fructus, PSC: Poria Sclerotium Cum Pini Radix.

Table 2. Analysis of Studies

Author (Year)	Sample size		Intervention																Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method	Comparison						
Chen ⁽⁶⁾ (2011)	40	40	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	CR	NR	Diazepam 2 mg (HS)	3 m	Effective rate	(I) 82.5% (C) 65% (p<0.05)			
Chen ⁽⁷⁾ (2014)	45	44	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HA	bid	Clozapine 0.4 mg (HS)	30 d	Effective rate	(I) 93.3% (C) 77.3% (p<0.05)	(I) 2 (C) 8		
Chen ⁽⁸⁾ (2016)	35	35	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N		bid	Estazolam 1 mg (HS)	8 w	Effective rate	(I) 94.3% (C) 77.1% (p<0.05)	(I) 1 (C) 6		
Chu ⁽⁹⁾ (2018)	33	33	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	PA	NR	Estazolam 2 mg (HS)	21 d	① Effective rate ② Sleep indicators	① (I) 93.9% (C) 73.3% (p<0.05) ②③ Sleep duration (I) 1.23±0.22 (C) 3.99±1.37 (p<0.05) ④ Sleep latency (I) 1.43±0.36 (C) 3.88±1.54 (p<0.05) ⑤ Sleep efficiency (I) 1.51±0.31 (C) 4.64±1.97 (p<0.05)			
Feng ⁽²⁰⁾ (2009)	38	38	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	SA	bid	① Diazepam 5~10 mg (HS) ② Vit.E 100 mg (tid) ③ Glucoside 20 mg (tid)	28 d	Effective rate	(I) 1.54±0.26 (C) 4.64±2.05 (p<0.05) (I) 89.5% (C) 55.3% (p<0.05)			
Feng ⁽²¹⁾ (2015)	30	30	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	PA	HS	Estazolam 2 mg (HS)	21 d	Effective rate	(I) 86.7% (C) 73.3% (p<0.05)	(I) 5/NR (C) 11/NR		
Fu ⁽²²⁾ (2013)	55	55	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	PA	bid	Estazolam 2 mg (HS)	21 d	Effective rate	(I) 90.9% (C) 74.5% (p<0.05)	(I) 9/50 (C) 17/47		

Table 2. Continued 1

Author (Year)	Sample size		Intervention																Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method	Comparison						
Gao ⁽²³⁾ (2011)	38	30	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	LIR	bid	① Estazolam 1 mg (HS) ② Vit.B 120 mg (tid) ③ Glucoside 20 mg (tid) ④ Ciwujia 5 T (tid)	4 w	Effective rate	(I) 92.1% (C) 76.7% (p<0.05)			
Gu ⁽²⁴⁾ (2014)	86	85	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	PI	tid	Anshenpian 3 T (tid)	60 d	Effective rate	(I) 88.4% (C) 70.6% (p<0.05)				
Guo ⁽²⁵⁾ (2013)	60	60	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	SA	bid	① Estazolam 2 mg qd (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	2 w	① Effective rate ② PSQI ③ Chinese medical symptom scale	① (I) 91.7% (C) 80.0% (p<0.05) ② (I) 4.26±1.23 (C) 10.67±4.71 (p<0.05) ③ (I) 76.1±10.1 (C) 97.3±10.6 (p<0.05)	(I) 6/60 (C) 15/25			
Han ⁽²⁶⁾ (2017)	48	48	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	CIT	bid	① Estazolam 2 mg qd (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	1 m	Effective rate	(I) 87.5 (C) 68.8 (p<0.05)				
He ⁽²⁷⁾ (2013)	57	15	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N		NR	Diazepam 10 mg (HS)	NR	Effective rate	(I) 96.5% (C) 80.0% (p<0.05)				
He ⁽²⁸⁾ (2015)	77	63	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	bid	Estazolam 1~2 mg (HS)	30 d	① Effective rate ② PSQI ③ ESS	① (I) 94.8% (C) 85.7% (p<0.05) ② (I) 6.50±1.04 (C) 8.13±1.35 (p<0.05) ③ (I) 5.09±0.70 (C) 5.84±1.15 (p<0.05)	(I) 4 (C) 12			
Heng ⁽²⁹⁾ (2011)	45	45	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	POM	bid	Clozapine 0.4~1.2 mg (HS) -Triazolam	60 d	Effective rate	(I) 91.1% (C) 71.1% (p<0.05)				
Hu ⁽³⁰⁾ (2017)	32	32	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	bid	Estazolam 1 mg (HS)	30 d	Effective rate	(I) 90.6% (C) 78.1% (p<0.05)		(I) 2 (C) 8		

Table 2. Continued 2

Author (Year)	Sample size		Intervention																F/U			
	Intervention group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method	Comparison	Treat-ments Period		Outcome measurements	Results	Adverse events
Hua ³¹⁾ (2010)	76	86	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	bid -tid	Diazepam 2.5~10 mg (HS)	0.5~1 m/3~4 w	Effective rate	(I) 94.7% (C) 83.7% (p<0.05)	(I) 0 (C) 5	(I) 0 (C) 3
Jia ³²⁾ (2010)	66	62	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	ALI	NR	① Anshenjiamaoye 10 ml (bid) ② Glucoside 20 mg (tid) ③ Vit.B 120 mg (tid)	3 w	Effective rate	(I) 93.9% (C) 80.6% (p<0.05)		
Jia ³³⁾ (2013)	65	64	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	bid	① Estazolam 2 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	40 d	Effective rate	(I) 90.8% (C) 71.9% (p<0.05)		
Kong ³⁴⁾ (2016)	43	43	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	POM	bid	Diazepam 10 mg (HS)	1 m	① Effective rate ② PSQI ③ Chinese medical symptom scale	① (I) 95.3% (C) 76.7% (p<0.05) ② (I) 4.3±0.86 (C) 3.62±0.90 (p<0.05) ③ (I) 10.8±1.25 (C) 13.07±2.45 (p<0.05)	(I) 1 (C) 10	
Li ³⁵⁾ (2012)	36	32	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HS	Estazolam 1~2 mg (HS)	2 w	① Effective rate ② Accompanied symptoms ratio	① (I) 94.4% (C) 93.8% (p>0.05) ② ③ Headache and Dizziness (I) 69.4% (C) 68.8% (p>0.05) ④ Lethargy and A reduction in food intake (I) 63.9% (C) 62.5% (p>0.05) ⑤ Palpitation and Forgetfulness (I) 86.1% (C) 31.3% (p<0.05) ⑥ Yellow complexion (I) 91.7% (C) 15.6 (p<0.05)	(I) 5/34 (C) 18/30	

Table 2. Continued 3

Author (Year)	Sample size		Intervention																Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method	Comparison						
Li ³⁶⁾ (2013)	29	29	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	OS	qd NR	Diazepam 2 mg (HS)	1 m	Effective rate	(I) 82.8% (C) 48.3% (p<0.05)	(I) 0		
Li ³⁷⁾ (2018)	21	21	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HA	bid	① Estazolam 2 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	NR	Effective rate	(I) 90.5% (C) 71.4% (p<0.05)	(C) 7		
Li ³⁸⁾ (2018)	15	15	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	bid	Estazolam 1 mg (HS)	28 d	Effective rate	(I) 86.7% (C) 66.7% (p<0.05)	(I) 0		
Lian ³⁹⁾ (2017)	53	47	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	OS	NR	Diazepam 2 mg ± α (HS)	1 m	Effective rate	(I) 84.9% (C) 51.1% (p<0.05)	(C) 7		
Lin ⁴⁰⁾ (2013)	96	96	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	LIR	bid	Diazepam 1 mg (HS)	4 w	① Effective rate ② Sleep Time	① (I) 93.8% (C) 85.4% (p<0.05) ② (I) 7.53±1.76 (C) 6.87±1.66 (p<0.05)	(I) 0		
Li ⁴¹⁾ (2011)	40	40	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	PA	NR	① Clozapine 0.4 mg ② medomin 0.2 g (qod HS)	20~40 d	Effective rate	(I) 97.5% (C) 62.5% (p<0.05)	(C) 0		
Li ⁴²⁾ (2014)	64	60	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	POM MAR CN	bid	① Estazolam 2 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	14 d	① Effective rate ② Sleep indicators	① (I) 98.4% (C) 85.0% (p<0.05) ② (a) Sleep latency (I) 24.14±6.03 (C) 39.91±4.82 (p<0.05) ⑤ Sleep duration (I) 6.02±1.12 (C) 4.79±1.31 (p<0.05) ③ Early awakening (I) 3.55±0.72 (C) 5.68±0.90 (p<0.05)	(I) 0		

Table 2. Continued 4

Author (Year)	Sample size		Intervention														Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U	
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method						Comparison
Liu ⁴³ (2015)	45	A : 32 B : 34	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	bid	A : Estazolam 1 mg (HS) B: Suanzaorenrua njiaonang 2.4 g (HS)	4 w	① Effective rate ② PSQI ratio	① (I) 88.9% (C-A) 84.4% (C-B) 52.9% (p<0.05) ② (I) 82.22% (C-A) 81.25% (C-B) 64.71% (p<0.05)		
Liu ⁴⁴ (2016)	50	50	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	SA POM	bid	① Estazolam 2 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (HS)	40 d	Effective rate	(I) 92.0% (C) 74.0% (p<0.05)			
Liu ⁴⁵ (2017)	33	33	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	bid	① Estazolam 2 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	20 d	Effective rate	(I) 100% (C) 69.7% (p<0.05)			
Liu ⁴⁶ (2017)	30	30	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	TH POM ALB	tid	Estazolam 1 mg (HS)	4 w	① Effective rate ② Sleep Time	① (I) 86.7% (C) 70.0% (p<0.05) ② (I) 6.27±1.5 (C) 5.54±1.54 (p<0.05)			
Lu ⁴⁷ (2016)	47	47	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	PA AC POM SC CU CN	bid	Estazolam 1 mg (HS)	21 d	① Effective rate ② Sleep Time	① (I) 97.9% (C) 87.2% (p<0.05) ② (I) 7.66±1.03 (C) 6.74±1.21 (p<0.05)			
Luo ⁴⁸ (2016)	45	45	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	TH POM ALB	bid	Estazolam 1 mg (HS)	2 w	① Effective rate ② Sleep Time	① (I) 97.8% (C) 82.2% (p<0.05) ② (I) 7.36±1.89 (C) 6.99±1.70 (p<0.05)			
Meng ⁴⁹ (2011)	50	50	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	bid	Diazepam (HS)	NR	Effective rate	(I) 94.0% (C) 80.0% (p<0.05)			

Table 2. Continued 5

Author (Year)	Sample size		Intervention																Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method	Comparison						
Miao ⁵⁰⁾ (2015)	54	54	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PA AC POM SC CU CN	Estazolam 1 mg (HS) bid	21 d	① Effective rate ② Sleep Time	① 98.1% (C) 87.0% (p<0.05) ② 7.52±1.04 (C) 6.85±1.34 (p<0.05)			
Ren ⁵¹⁾ (2011)	32	32	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	SA POM	① Estazolam 2 mg (HS) bid ② Glucoside 20 mg (tid)	28 d	Effective rate	93.8% (C) 81.3% (p<0.05)				
Ren ⁵²⁾ (2017)	50	50	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LY CIT	Estazolam 1.5 mg (HS) bid	30 d	Effective rate	88.0% (C) 58.0% (p<0.05)				
Su ⁵³⁾ (2010)	48	48	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	SA POM	① Estazolam 2 mg (HS) bid ② Glucoside 20 mg (tid)	40 d	Effective rate	89.6% (C) 70.8% (p<0.05)				
Sun ⁵⁴⁾ (2005)	50	50	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	SA LIR TH RER REP POM	Diazepam 2 mg (HS) bid	14 d	Effective rate	96.0% (C) 82.0% (p<0.05)				
Wang ⁵⁵⁾ (2011)	30	30	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	OS HA	Diazepam 2 mg (HS) NR	1 m	Effective rate	83.3% (C) 53.3% (p<0.05)				
Wang ⁵⁶⁾ (2013)	35	35	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	SA POM	Diazepam 2 mg (HS) NR	14 d	Effective rate	88.6% (C) 57.1% (p<0.05)				

Table 2. Continued 6

Author (Year)	Sample size		Intervention														Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U			
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method						Comparison		
Wang ⁵⁷⁾ (2017)	32	31	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	POM	tid	Estazolam 1 mg (HS)	1 mg 28 d	① Effective rate (p<0.05) ② Sleep Time ③ Accompanied symptoms ratio	① (I) 93.8% (C) 80.6% ② (I) 7.37 ± 1.45 (C) 6.86 ± 1.43 (p<0.05) ③ (a) Dizziness and Forgetfulness (I) 10.0% (C) 81.5% (p<0.05) (b) Palpitation (I) 8.3% (C) 69.6% (p<0.05) (c) Dream a lot in sleep (I) 18.5% (C) 30.8% (p<0.05) (I) 85.7% (C) 57.1% (p<0.05)	(I) 1 (C) 3		
Xia ⁵⁸⁾ (2015)	35	35	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	SC CU CN	bid	Estazolam 1 ~ 2 mg (HS)	15 d	Effective rate	(I) 90.2% (C) 74.4% (p<0.05)	(I) 7/41 (C) 14/39		
Xu ⁵⁹⁾ (2012)	41	39	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	PA AC POM SC CU MAR CN	NR	Estazolam 2 mg (HS)	21 d	Effective rate	(I) 94.3% (C) 68.6% (p<0.05)			
Xu ⁶⁰⁾ (2016)	35	35	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	N	N	SA TH LIL POM SC SU	bid	① Lorazepam 5 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	30 d	Effective rate	(I) 83.3% (C) 73.28% (p<0.05)	(I) 2 (C) 7		
Xue ⁶¹⁾ (2016)	60	56	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	REP SC MAR CIT	bid	Estazolam 1 mg (HS)	4 w	① Effective rate				

Table 2. Continued 7

Author (Year)	Sample size		Intervention																Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Interven-tion group	Control group	AT	AN	POS	AS	LO	POR	ZIS	GI	AU	GL	ZIN	ZIF	Modi-fied	Taking Method	Comparison						
Yan ⁶²⁾ (2015)	39	39	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	SA	bid	① Estazolam 2 mg (HS) ② Glucoside 20 mg (tid)	2 w	① Effective rate ② PSQI	① (I) 97.4% (C) 76.9% (p<0.05) ② (I) 4.26±1.23 (C) 10.67±4.71 (p<0.05)			
Yang ⁶³⁾ (2011)	50	50	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	TH	tid	Estazolam 1 mg (HS)	4 w	① Effective rate ② Sleep Time ③ Accompanied symptoms ratio	① (I) 92.0% (C) 86.0% (p<0.05) ② (I) 7.35±1.88 (C) 6.98±1.69 (p<0.05) ③ ③ Dizziness				
Yang ⁶⁴⁾ (2012)	50	50	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	SA	bid	Estazolam 1~2 mg (HS)	1 m	Effective rate	(I) 14.6% (C) 87.2% (p<0.05) (I) 16.7% (C) 75.0% (p<0.05) ③ Palpitation			
Yu ⁶⁵⁾ (2014)	60	40	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	DI	tid	Diazepam 2.5 mg (HS)	20 d	Effective rate	(I) 16.7% (C) 36.6% (p<0.05) (I) 23.4% (C) 17.8% (p<0.05) (I) 98.0% (C) 84.0% (p<0.05)				
Zhou ⁶⁶⁾ (2014)	44	44	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	PA	bid	Estazolam 1 mg (HS)	4 w	Effective rate	(I) 90.0% (C) 65.9% (p<0.05)				
Zhou ⁶⁷⁾ (2015)	37	37	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	SC	tid	Estazolam 1 mg (HS)	21 d	Effective rate	(I) 91.9% (C) 73.0% (p<0.05)			

AT: Atractylodis Rhizoma Alba, AN: Angelicae Gigantis Radix, POS: Poria Sclerotium or Poria Sclerotium Cum Pini Radix, AS: Astragal Radix, LO: Longanae Arillus, POR: Polygalae Radix, ZIS: Zizyphi Semen, GI: Ginseng Radix or Codonopsis Pilosulae Radix, AU: Aucklandiae Radix, GL: Glycyrrhiza uralensis Fischer, ZIN: Zingiberis Rhizoma Recens., ZIF: Zizyphi Fructus, F/U: follow-up, CR: Crataegi Fructus, OS: Os Draconis, HA: Haemaitium, NR: Not Reported, HS: bed time, m: month, (I): Intervention group, p: provability value, bid: twice a day, d: day, w: week, PA: Paeoniae Radix Alba, AC: Acori Graminei Rhizoma, SC: Schisandrae Fructus, CU: Curcumae Radix, SA: Salviae Miltiorrhizae Radix, POM: Polygonum multiflorum Thunberg, CIN: Cinnamomi Ramulus, ALB: Albizziae Cortex, CO: Coptidis Rhizoma, Vit: Vitamin, tid: three times a day, MAR: Margarita, CN: Cnidii Rhizoma, LR: Liriodis seu Ophiopogonis Tuber, TH: Thujae Semen, RER: Rehmanniae Radix Recens. T, Tablet, Pl: Pinelliae Tuber, MAG: Magnoliae Cortex, PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index, CIT: Ciri Unshius Pericarpium, ESS: Epworth Sleepiness Scale, GAN: Ganoderma, ALI: Alismatis Rhizoma, qd: once daily, LY: Lycii Fructus, REP: Rehmanniae Radix Preparata, LIL: Lili Bulbus, SU: Succinum, DI: Dioscoreae Rhizoma, BU: Bupleuri Radix.

Table 3. Frequency of Herbal Materials that Constitute the Modified Guipi Decoctions

Frequency	Herbal medicine
52	Atractylodis Rhizoma Alba
51	Poria Sclerotium(Poria Sclerotium Cum Pini Radix), Polygalae Radix, Astragali Radix
50	Zizyphi Semen
49	Angelicae Gigantis Radix, Aucklandiae Radix
45	Glycyrrhiza uralensis Fischer
44	Ginseng Radix (Codonopsis Pilosulae Radix)
43	Longanae Arillus
32	Zizyphi Fructus
23	Polygonum multiflorum Thunberg
19	Zingiberis Rhizoma Recens
10	Schisandrae Fructus
9	Salviae Miltiorrhizae Radix
8	Paeoniae Radix Alba
6	Acori Graminei Rhizoma, Cnidii Rhizoma, Albizziae Cortex
5	Thujae Semen
4	Os Draconis, Haematitum, Margarita
3	Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber, Citri Unshius Pericarpium
2	Rehmanniae Radix Recens, Rehmanniae Radix Preparata, Cinnamomi Ramulus
1	Lycii Fructus, Pinelliae Tube, Lili Bulbus, Crataegi Fructus, Dioscoreae Rhizoma, Bupleuri Radix, Ganoderma, Alismatis Rhizoma, Coptidis Rhizoma, Succinum, Magnoliae Cortex

歡皮) 각 6회, 백자인(柏子仁) 5회, 용골(龍骨), 자석(磁石), 진주(珍珠) 각 4회, 맥문동(麥門冬), 진피(陳皮) 각 3회, 생지황(生地黃), 숙지황(熟地黃), 육계(肉桂) 각 2회, 구기자(枸杞子), 반하(半夏), 백합(百合), 산사(山査), 산약(山藥), 시호(柴湖), 영지(靈芝), 택사(澤瀉), 황련(黃連), 호박(琥珀), 후박(厚朴) 각 1회순이었다.

5) 대조군

대조군은 대부분 양약 치료군이었으며(n=48), 그 중 es-tazolam이 가장 흔하게 사용되었고(n=33), 다음으로 glu-coside (n=14), diazepam (n=13), clozapine (n=1), lor-azepam (n=1), triazolam (n=1) 등의 순이었다(병용한 경 우가 있어 n수의 합이 48보다 큼).

중성약은 자오가(刺五加), 안신편(安神片), 안신건뇌액(安神健腦液), 미다면(美多眠), 산조인연교낭(酸棗仁軟膠囊)이 각각 1편씩 단독 또는 양약과 병용으로 대조군으로 사용되었다.

Table 4. Adverse Events

Adverse events	Number of patients	
	MGPD	WM
Anorexia	0	1
Diarrhea	1	0
Diarrhea and Oral candidiasis	1	0
Dizziness or Lethargy or Nausea or Palpitation	0	3
Dizziness or Headache or Nausea or Vomiting	0	7
Dizziness and Headache	4	21
Dry mouth	2	3
Fatigue	1	17
Lethargy	0	2
Nausea and Vomiting	1	8
Stomach discomfort	1	0
Unknown	2	8
Total adverse events	13	70
Total patients	549	540

MGPD: Modified Guipi decoction, WM : Western medicine.

6) 결과변수

52편의 연구 모두 측정 결과변수가 유효율이었으며, 그 중 2편을 제외한 50편에서 치료군이 대조군에 비하여 유효율이 유의하게 더 높다는 결과를 나타냈다. 이외에 많이 사용된 결과변수 지표로는 전후 수면시간 비교, PSQI (Pitts-burgh Sleep Quality Index, 피츠버그 수면의 질 지수), 전후 동반증상 비교, 수면지표 비교, 중의변증평분(中醫辨證評分), ESS (Epworth Sleepiness Scale)가 있었다.

7) 안전성-이상반응 보고

분석의 대상으로 한 52편의 연구 중 이상반응에 대한 언급한 연구는 총 11편이었으며 모두 귀비탕 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구였다.

10편의 연구에서 양약 치료군의 이상반응이 귀비탕 치료군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였으며, 그 중 3편에서는 귀비탕 치료군의 경우에 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다. 이 외에 중재군과 대조군 모두 이상 반응이 발생하지 않았다고 보고한 연구가 1편이었다.

양약 치료군에서는 현훈두통(眩暈頭痛), 피로(疲勞), 오심구토(惡心嘔吐), 기면(嗜眠), 구건(口乾), 심계항진(心悸亢進), 식욕부진 등을 포함하여 70건이 이상반응이 발생한 반면 귀비탕 치료군에서는 현훈두통, 구건, 설사, 구창(口瘡), 피로, 오심구토, 위원부(胃脘部) 불편감 등을 포함하여 13건

발생했다(Table 4).

8) 추적조사

추적조사를 시행한 연구는 6편이었는데 치료 종료 후 1주가 1편⁵⁹⁾, 2개월이 1편⁶⁵⁾, 3개월이 1편²²⁾이었고 기간을 알 수 없는 경우가 3편^{21,25,30)}이었다.

6편 모두 귀비탕 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구였으며 재발 환자의 수(number of recurrent patients)을 조사하여 치료 효과를 평가하였다. 모든 연구에서 양약 치료군의 재발 환자의 수가 귀비탕 치료군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였으며, 그 중 1편에서는 귀비탕 치료군의 경우에 불면의 재발이 나타나지 않았음을 보고하였다.

3. 동질성 분석

중재군의 치료방법(귀비탕)과 평가 지표(유효율)가 동일한 무작위대조임상연구 52편을 바탕으로 순차적으로 기준 성분에서 제외되는 약재 개수로 그룹을 구성하고 기준 성분 그룹과의 유효율의 차이를 검정하였다.

기준 성분 그룹 유효율의 평균값은 0.929로서 기준 성분에서 1개를 제외한 그룹의 평균값인 0.908, 2개를 제외한 그룹의 평균값 0.899, 그리고 2개 이상을 제외한 그룹의 평균값인 0.897보다 높게 나타나지만 통계적인 유의성을 보이지 않았다(Table 5).

기준 성분 1개 제외 그룹 8편의 연구에서 제외 성분은 감초 3건, 용안육 3건, 당귀 1건, 목향 1건 순이었다. 2개 제외 그룹 10편의 연구에서 가장 많이 제외된 성분은 용안육, 인삼으로 4건이었다.

IV. 고찰

본 연구에서는 현재까지 중국 내에서 이루어진 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 중국 내 귀비탕의 무작위대조임상연구에 대하여 고찰하였고, 각각의 연구에서 사용된 구성 약재의 가감에 따른 효과 크기의 동질성을 검증하여 임상적 근거 자료를 마련하고자 하였다.

선정된 연구는 총 52편으로 치료 방법은 귀비탕 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 47편, 귀비탕 단독 치료군과 양약과 중성약 병용 치료군을 비교한 연구가 3편, 귀비탕 치료군과 중성약 치료군을 비교한 연구가 1편, 귀비탕 치료군과 양약 치료군, 중성약 치료군을 비교한 연구가 1편이었다.

대조군은 대부분 양약 치료군이었고, estazolam이 33편에서, diazepam이 13편에서, clozapine, lorazepam, triazolam이 각각 1편에서 사용되었다. 이 약물들은 모두 벤조디아제핀 계열의 수면제로 중국에서는 불면증 치료를 목적으로 이상의 약물이 빈용됨을 알 수 있었다.

중재 결과를 평가하기 위한 도구들을 살펴보면 모든 연구에서 유효율이 평가도구로 사용되었으며 전후 수면시간 비교가 7편, PSQI가 5편, 전후 동반증상 비교가 3편, 수면지표비교가 2편, 중의변증평분이 2편, ESS가 1편 사용되었다.

안정성의 평가와 관련하여 11편의 연구에서 이상반응과 관련한 언급이 있었다. 10편의 연구에서 양약 치료군의 이상반응이 귀비탕 치료군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였으며, 중재군과 대조군 모두 이상 반응이 발생하지 않았다고 보고한 연구가 1편이었다. 6편의 연구에서는 추적조사를 시행하여 재발 환자의 수를 조사하였는데, 모든 연구에서 양약 치료군의 재발 환자의 수가 귀비탕 치료군보다 더

Table 5. Sequential Comparison between Groups

		Number	Mean	Standard Deviation	t-test	p-value
1st test	Basic components group	32	0.929	0.034	1.428	0.161
	Excluded 1 components group	8	0.908	0.049		
2nd test	Basic components group	32	0.929	0.034	1.502	0.162
	Excluded 2 components group	10	0.899	0.061		
3rd test	Basic components group	32	0.929	0.034	1.748	0.103
	Exclude 2 or more components group	12	0.897	0.060		

Basic components group: Atractylodis Rhizoma Alba, Angelicae Gigantis Radix, Poria Sclerotium or Poria Sclerotium Cum Pini Radix, Astragali Radix, Longanae Arillus, Polygalae Radix, Zizyphi Semen, Ginseng Radix or Codonopsis Pilosulae Radix, Aucklandiae Radix, Glycyrrhizae Radix.

많이 발생하였음을 보고하였다. 따라서 이상반응과 추적조사의 연구 결과를 종합해볼 때 귀비탕 치료가 양약에 비해 서 안전하고 부작용이 적다고 할 수 있다.

그리고 52편의 연구 중 31편의 제목에서 ‘심비양허(心脾兩虛)’라는 표현이 사용되었다. 2016년 발표된 불면증 증의진료지침⁷³⁾에서는 심비양허에 인삼귀비탕(人蔘歸脾湯)을 처방함을 알 수 있다. 한의학에서 귀비탕은 사결불수에 쓰이지만⁸⁾, 엄씨제생방에서 귀비탕을 입방한 목적이 사려과도로 심비를 상함으로 인해 생기는 증상을 치료하기 위한 것임을 살펴볼 때⁹⁾, 한의학의 사결불수와 중의학의 심비양허는 유사한 의미의 범주임을 알 수 있다.

현재 국내 임상에서는 동의보감⁷¹⁾, 방약합편⁷²⁾에 실려 있는 귀비탕을 원방으로 사용하는데 처방은 모두 의학입문⁷⁰⁾에서 인용한 것으로 구성은 백출, 당귀, 백복신, 황기, 용안육, 원지 산조인, 인삼, 목향, 감초, 생강, 대조이다.

그러나 분석에 대상인 52편의 연구 중 의학입문⁷⁰⁾과 일치하는 연구는 2편^{35,54)}에 불과하여 통계적인 검정을 하기 위한 기준 성분 그룹의 표본 수가 부족하였다. 따라서 보다 많은 표본 수를 확보하는 방법으로서 백복령과 백복신, 인삼과 당삼을 각각 동일한 것으로 두고 생강과 대조 여부를 포함하지 않은 구성을 기준 성분 그룹으로 설정하였다.

분석의 대상이 된 52편 중 백복령(백복신)이 사용된 연구는 51편이었으며, 그 중 백복신은 33편에서 사용되었다. 백복령은 구멍쟁이버섯과(Polyporaceae)에 속한 진균인 *Poria cocos* (Schw.) Wolf의 바깥층을 거의 제거한 균핵(菌核)이며 그 중 가운데 송근(松根)이 있는 것을 백복신이라 한다. 효능(效能)에 있어서 백복령은 이수삼습(利水滲濕), 건비영심(健脾寧心)하며 백복신은 이수(利水), 영심안신(寧心安神)하는데⁷⁴⁾, 이⁷⁵⁾ 등이 발표한 백복령과 백복신의 화학 성분 및 약리 효능에 관한 고찰을 살펴보면 그 작용이 유사함을 알 수 있다.

인삼(당삼)이 사용된 연구는 44편이었으며, 그 중 당삼은 34편에서 사용되었다. 당삼은 한국에서는 만삼(蔓蔘)으로 부르며 예로부터 강장약으로서 식욕부진, 피로권태, 구갈 등의 치료에 사용되어 왔다. 중국에서는 인삼과 약효가 유사하다고 알려져 있으며 인삼 대용으로 사용되고 있다⁷⁶⁾.

생강과 대조는 52편의 연구 중 각각 19편, 32편에서 사용되었고, 생강과 대조가 함께 사용된 연구는 16편이었다. 방약합편에서 생강과 대조의 조합은 모든 약의 준열(峻烈)

한 성(性)을 완화하여 사기(邪氣)를 공하(攻下)함에 있어 정기(正氣)를 손상케 하지 않고, 또한 비위(脾胃)를 보양(補陽)하여 공축(攻逐)의 작용이 태과(太過)하게 되는 폐(弊)를 방지하는 역할을 한다⁷⁷⁾. 그러나 방약합편에서 생강 및 대조가 사용된 173종의 처방 중 귀비탕은 처방 구성에서 생강과 대조가 보조적인 의미로 사용된 80종에 해당하여 유의성 있는 주치증(主治症)을 보이지는 않았다⁷⁸⁾.

상술한 내용을 근거로 백출, 당귀, 백복령(백복신), 황기, 용안육, 원지 산조인, 인삼(당삼), 목향, 감초를 구성으로 한 기준 성분 그룹을 설정하여 32편을 확보하였으며, 기준 성분에서 제외되는 약재 개수로 각각 그룹을 구성하여 기준 성분 그룹과의 유효율의 차이를 검정하였다.

기준 성분에서 1개를 제외한 그룹의 유효율의 평균값은 0.908, 2개를 제외한 그룹의 유효율의 평균값은 0.899, 그리고 2개 이상을 제외한 그룹의 유효율의 평균값은 0.897로 순차적으로 약재의 개수가 줄어들수록 유효율의 평균값도 순차적으로 줄어드는 결과를 확인할 수 있었다. 그러나 그룹 간 유효율의 차이를 검정(t-test)하여 동질성을 확인한 결과, 통계적으로 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다.

본 연구는 각 연구들의 설계를 비교하였을 때 처방 및 복용량, 치료기간, 환자들의 병정기간이 상이한 점 등으로 분석의 비교 결과 신뢰도는 불명확하였다. 또한 질 평가와 관련한 부분을 수행하지 못하였고, 비뚤림의 위험이 잠재되어 있어 결과 변수를 통한 해당 근거를 일반화하기 어려운 문제가 있으며, 표본 수의 부족으로 통계적인 유의성을 구하는 것에 한계가 있었다.

향후 본 연구의 제한점을 보완하여 보다 많은 표본수를 확보하고 다양한 분석이 이루어진다면 치료 효과 등에 있어 정밀한 평가가 이루어지고 일반화의 근거가 마련될 수 있을 것이다.

V. 결론

중국학술정보원 CNKI (CJFD, CDMD)에서 검색을 통해 선별된 불면장애의 귀비탕 치료에 대한 52편의 무작위대조 임상연구를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 현재 사용되는 귀비탕은 의학입문⁷⁰⁾의 처방 구성에서 유래되어 사결불수에 처방되며, 구성 약재는 백출, 당귀, 백복령(백복신), 황기, 용안육, 원지, 산조인, 인삼(당삼), 목향,

감초, 생강, 대조이다.

2. 전체 52편 중 48편의 연구에서 대조군에 양약 투여하는 것을 중재 방법으로 사용하였으며 사용된 양약은 estazolam, diazepam, clozapine, lorazepam, triazolam 순으로 나타났다.

3. 선정된 연구는 52편 모두 평가 도구로 유효율을 사용하였고, 50편의 연구에서 중재군이 대조군에 비하여 유효율이 유의하게 더 높다는 결과를 나타냈다.

4. 안정성의 평가와 관련하여 치료 기간 중 발생한 이상 반응과 종료 후 추적조사(재발 환자의 수)를 시행하였으며, 중재군과 대조군 모두 이상 반응이 발생하지 않았다고 보고한 연구 1편을 제외한 모든 연구에서 대조군이 중재군보다 측정 사건이 더 많이 발생하였음을 보고하였다.

5. 귀비탕의 기준 성분 그룹에서 제외된 약재는 용안육, 인삼(당삼), 감초 등의 순이었으며, 가미된 약재는 야교등, 오미자, 단삼, 백작약 등의 순으로 빈용되었다.

6. 귀비탕의 기준 성분 그룹을 설정하여 제외되는 약재 개수에 따라 순차적으로 그룹을 설정하고 기준 성분 그룹과 유효율을 비교할 경우 제외되는 약재의 개수가 증가할수록 순차적으로 유효율의 평균값이 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

7. 기분 성분 그룹의 유효율과 제외되는 약재의 개수별 그룹 간 유효율의 차이를 각각 검정(t-test)하여 동질성을 확인한 결과 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다.

REFERENCES

- Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey(AIS). *Sleep*. 2011;34:997-1011.
- Seo SK. *Insomnia*. Seoul. Hakjisa. 2006;24:157.
- Buysse DJ, Angst J, Gamma A, et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*. 2008;31:473-80.
- Ministry of Health and Welfare. *Statistics for Insomnia*. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrslInInfo.do>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Seoul. Hakjisa. 2013:392-3.
- Heo J. *Dongui-bogam*. 2nd edition. Seoul. Bubnbooks. 2002:237-41.
- Yang YG. *Hwangjenekyung somun seokhae*. Seoul. Iljungsae. 1991:127,252,266,271-2,346-7,351-2,450.
- The Text Compilation Committee of National Oriental Medicine University of Oriental Neuropsychology. *Oriental Neuropsychology*. Jipmoondang. 2005;243.
- Yan YH. *Yansi-Jishengfang*. Beijing. PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE. 1980;177.
- Seol G. *Gyojubuin-yangbang*. Seoul. Jeongdambooks. 2011;752.
- Lee DK, Lee BK. Effects of Rehmannia radix Preparata combined with Guibi-tang on Sleep Time and Pain in mice. *The Journal of East-West Medicines*. 1987;12(2):5-16.
- Cho YS, Kim BK. Effects of Tianwangbuxin-dan, Wendan-tang, Guipi-tang on the expression of MT1 and MT2 melatonin receptors in C6 glial cells. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2010;21(2):103-23.
- Koh YT, Shim SM, Kim TS. A case of distillation Herbal medicine and Counseling on insomnia. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2006;17(2):217-25.
- Lee KH, Yang JE, Chang GT. A Case Report on Two Psoriasis Patients with Insomnia. *Journal of Korean Oriental Medicine*. 2015;36(1):86-92.
- Kim GY, Park JI, Ko H, Kim KT, Shin SM. A Case Report of an Insomnia Patient Treated with Gamiguibi-tang. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2016;37(5):822-30.
- Chen L. Clinical analysis of traditional Chinese medicine in treating insomnia. *Asia-Pacific Traditional Medicine*. 2011;7(8):48-9.
- Chen W. Analysis of Effect of Guipi Decoction in Treating 45 Cases of Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*. 2014;17(10):111-3.
- Chen Z. Clinical Observation on Treatment of Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen by Guipi Decoction. *Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine*. 2016;4(35):159-61.
- Chu XZ, Zhang JH. Clinical analysis of Guipi Decoction in the treatment of patients with primary insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen. *World Latest Medicine Information*. 2018;1(28):152-3.
- Feng XL. Observation on the Therapeutic Effect of Guipi Decoction in Treating Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen. *Clinical journal of traditional chinese medicine*. 2009;21(3):219.
- Feng XJ. To evaluate the effect of traditional Chinese medicine spleen Decoction in treation insomnia. *World Latest Medicine Information*. 2015;15(36):132-3.
- Fu JJ. Treating 55 cases of insomnia of Xinpi Liangxu type with the Guipi decoction. *Clinical Journal of Chinse Medicine*. 2013;5(15):28-9.
- Gao GQ. Treating 38 cases of insomnia of Heart and Spleen Deficiency Type with the Guipi decoction. *CHINESE MEDICINE MODERN DISTANCE EDUCATION*

- OF CHINA. 2011;9(17):23.
24. Gu CQ, Zhang HJ, Ren S. Clinical Research on Modified Guipi Decoction Treatment of Insomnia. CHINA JOURNAL OF CHINESE MEDICINE. 2014;29(4):582-3.
 25. Guo CY. Observation on the Therapeutic Effect of Guipi Decoction in Treating Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2013;22(23):2581-3.
 26. Han L. Clinical Observation on Guipi Decoction in Treating Primary Insomnia of Heart and Spleen Deficiency Type. SHANXI J OF TCM. 2017;33(4):49-50.
 27. He G. Treating 57 Cases of Intractable Insomnia with Guipi Decoction. HENAN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2013;33(11):2020-1.
 28. He XY. Improvement effect of Guipi Decoction on the sleep quality of patients with insomnia caused by deficiency of heart and spleen. JOURNAL OF NEW CHINESE MEDICINE. 2015;47(5):93-5.
 29. Heng XY. Treating 45 cases of insomnia with the Guipi decoction. CHINESE MEDICINE MODERN DISTANCE EDUCATION OF CHINA. 2011;9(5):33.
 30. Hu LZ, Luo YC. Exploring the efficacy of Guipi Decoction in treating insomnia caused by deficiency of heart and spleen. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine. 2017;(12):25.
 31. Hua HJ, Wang ZH, Li JL. Treatment of 86 Cases of Insomnia with Modified Guipi Decoction. Shaanxi Zhongyi. 2010;31(2):165-6.
 32. Jia ZJ, Yang PQ, Ge LL. Self-made Guipi Decoction for the treatment of 128 cases. China Pharmaceuticals. 2010; 19(24):83-4.
 33. Jia QZ. Therapeutic effect of Guipi Decoction on insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen. Chin J of Clinical Rational Drug Use. 2013;6(2A):60-1.
 34. Kong LK. Clinical Observation of Modified Guipi Decoction in the Treatment of Insomnia Caused by Insufficient of Heart and Spleen. China Continuing Medical Education. 2016;8(15):189-90.
 35. Li J. Treating 68 cases of middle-aged and elderly insomnia with the Guipi decoction. Chinese Medicine Modern Distance Education of China. 2012;27(5):935-6.
 36. Li YX. Clinical Observation on Treatment of Intractable Insomnia with Guipi Decoction. Asia-Pacific Traditional Medicine. 2013;9(5):140-1.
 37. Li TY. Clinical Observation on 42 Cases of Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen with Guipi Decoction. Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine. 2018;6(8): 145.
 38. Li HK, Wang WC. Effect of Guipi Decoction on Insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen. Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine. 2018;6(19):161.
 39. Lian LX. Clinical analysis of Guipi Decoction in the treatment of refractory insomnia. Journal of Clinical Medical. 2017;4(38):7466-7.
 40. Lin KL, Xu XJ, Hwang C, Wang ZP. The Quasi Flavored Soup of Spleen-invigorating Treat Type Glove Two Virtual Wakefulness Random Control Study. JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE INTERNAL MEDICINE. 2013;27(4):50-1.
 41. Liu HY. Treating 40 cases of insomnia with the Guipi decoction. Shaanxi Zhongyi. 2011;32(6):663-4.
 42. Liu LN, Ma HF, Zhi ZD, Liu Y. Clinical observation of Guipi decoction on the treatment of 64 patients of sub-health with insomnia. Hebei J TCM. 2014;36(7):981-2.
 43. Liu GQ. Clinical Matched Study of Effects of Guipi Decoction on Insomnia of Heart and Spleen Deficiency. Clinical Journal of Chinese Medicine. 2015;7(9):11-3.
 44. Liu JM. Therapeutic effect of Guipi Decoction on the treatment of Insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen. JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2016;32(1):4-5.
 45. Liu YJ. Evaluation on affection of Guipi decoction in the modified treatment of 66 patients of insomnia of Insufficiency of Heart and Spleen. Guide of China Medicine. 2017;15(32):189.
 46. Liu X, Wang WJ, Hwang ZR. Observation on the Clinical Efficacy of Guipi Decoction in Treating Insomnia Caused by deficiency of Heart and Spleen. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine. 2017;(05):19-20.
 47. Lu TM. Analysis of the effect of Guipi Decoction on insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen. Asia-Pacific Traditional Medicine. 2016;12(3):133-4.
 48. Luo SF. Therapeutic effect of Modified Guipi Decoction on the treatment of insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen. Dajia Jiankang. 2016;10(6):43-4.
 49. Meng LN. Treating 50 cases of insomnia with the Guipi decoction. Modern Traditional Chinese Medicine. 2011; 31(4):7-8.
 50. Miao YN, Gao YT. Analysis of the Clinical Effect of Guipi Decoction for Treatment of Heart and Spleen Deficiency Type Insomnia. Clinical journal of traditional chinese medicine. 2015;27(2):192-4.
 51. Ren SH, Luo SW. JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2011;27(6):369.
 52. Ren XD. Therapeutic effect of Guipi Decoction on insomnia. JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2017;33(11):1245-6.
 53. Su LY. Clinical Observation on Treatment of 48 Cases of Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen with Guipi Decoction. J. GANSU COLLEGE OF TCM. 2010; 27(4):23-4.
 54. Sun SH, Mo ZZ, Li XP, Wu YX. Treating 50 cases of insomnia with the Modified Guipi decoction. Shaanxi Zhongyi. 2015;26(2):129-30.
 55. Wang X, Zhu ZH. Guipi Decoction for the treatment of intractable insomnia. CHINA FOREIGN MEDICAL TREAT-

- MENT. 2011;30(25):90.
56. Wang JH. Clinical analysis of Guipi Decoction in the treatment of insomnia. CHINESE COMMUNITY DOCTORS. 2013;15(4):233-4.
 57. Wang Y, Tan MQ, Gao H. Treating 32 cases of insomnia with the Guipi decoction. Chinese Medicine Modern Distance Education of China. 2017;32(16):2351-2.
 58. Xia PT. Effect Analysis of Spleen-invigorating Tonga Subtraction in Deficiency of Both Heart and Spleen in Patients With Insomnia. China Continuing Medical Education. 2015;7(15):185-6.
 59. Xu YB. Observation on the Therapeutic Effect of Guipi Decoction in Treating Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen. CHINESE COMMUNITY DOCTORS. 2012;14(20):203.
 60. Xu Y. Clinical research of Guipi decoction in the modified treatment of insomnia of insufficiency of heart and spleen. CHINA MODERN DOCTOR. 2016;54(26):131-3.
 61. Xue GT. Clinical Observation on 60 Cases of Primary Insomnia caused by deficiency of heart and spleen with Guipi Decoction. FORUM ON TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2016;32(2):28-9.
 62. Yan JH, Zhao HF. Therapeutic effect of Guipi Decoction on the treatment of Insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen. Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine. 2015;3(20):86-7.
 63. Yang XH, Zhang M, Yao HH, Wang CY. Observation on the Therapeutic Effect of Guipi Decoction in Treating Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen. JOURNAL OF NEW CHINESE MEDICINE. 2011;43(8):38-9.
 64. Yang XL. Clinical Observation on 50 Cases of Insomnia Caused by Deficiency of Heart and Spleen with Guipi Decoction. JGC TCM. 2012;4(34):103-4.
 65. Yu JW. Clinical Observation on 60 Cases of Insomnia Treated with Guipi Decoction. Yunnan Zhongyi Zhongyao Zazhi. 2014;35(3):45.
 66. Zhou LX. Clinical Study on Modified Guide Decoction in Treating Insomnia of Liver Depression and Blood Deficiency Syndrome. Asia-Pacific Traditional Medicine. 2014;10(18):129-30.
 67. Zhou KF. Observation on 37 Cases of Insomnia caused by Deficiency of Heart and Spleen with Guipi Decoction. JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2015;31(6):505.
 68. Park YG, Kim YK, Yun WG. A review on composition, action, compatibility of ingredients, clinical application of Gwibitang. THE KOREAN JOURNAL OF ORIENTAL MEDICAL PRESCRIPTION. 2007;15(2):1-8.
 69. Xue J. Xuejiyan. Beijing. China Press of Traditional Chinese Medicine. 1992;1224-52.
 70. Lee C. Euhak-Ipmun. Seoul. Bubinbooks; 2009;2116
 71. Heo J. Dongui-bogam. Seoul. Bubinbooks. 190.
 72. Hwang DY. Bangyak-happyeon. Seou. Younglimsa. 2007;156.
 73. China Academy of Chinese medical sciences. TCM clinical guidelines of insomnia research group (WHO/WPO). World Journal of Sleep Medicine. 2016;3(1):8-25.
 74. The Text Compilation Committee of National Oriental Medicine University. Traditional herbalogy. Seoul. Younglimsa. 2006;348-50.
 75. Lee JG, Yang CH. The study on chemical components and Korean medical effects of Poria cocosv. The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy. 2015;13(1):9-16.
 76. Singh B, Song H, Liu XD, Hardy M, Liu GZ, Vinjamury SP, Martirosian CD. DANGSHEN (CODONOPSIS PILOSULA) AND BAI GUO (GINGKO BILOBA) ENHANCE LEARNING AND MEMORY. Alternative Therapies in Health and Medicine. 2004;10(4):52-6.
 77. The Text Compilation Committee of National Oriental Medicine University. Traditional herbalogy. Seoul. Younglimsa. 1999;103, 117, 136-7, 542-3.
 78. Bae JH, Yoon IJ, Oh MS. The study of Achyranthis Bidentatae Radix & Dipsaci Radix in Bang-Yak-Hap-Pyun. Journal of Haehwa Medicine. 2006;15(2):211-30.

Appendix 1. Search strategy

1. CNKI (CJFD, CDMD)

((SU=不得眠+不寐+睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+失眠+卧不安+insomnia+"sleep disorder") OR (TI=不得眠+不寐+睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+失眠+卧不安+insomnia+"sleep disorder") OR (AB=不得眠+不寐+睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+失眠+卧不安+insomnia+"sleep disorder")) AND ((SU=guīpí+归脾) OR (TI=guīpí+归脾) OR (AB=guīpí+归脾)) AND ((SU=对照+随机+randomised+randomized) OR (TI=对照+随机+randomised+randomized) OR (AB=对照+随机+randomised+randomized))