

불면증에 대한 시호소간산 치료의 임상연구 동향

이재은, 김상호*, 김보경[†], 임정화[†]

부산대학교 한의학전문대학원, 대구한의대부속 포항한방병원 한방신경정신과*, 부산대학교 한의학전문대학원 한방신경정신과교실[†]

A Review on Clinical Research Trend in Treatment of Chai-Hu-Shu-Gan-San (Sihosogan-San) for Insomnia

Jae-Eun Lee, Sang-Ho Kim*, Bo-Kyung Kim[†], Jung-Hwa Lim[†]

School of Korean Medicine, Pusan National University, *Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Pohang Korean Medicine Hospital Affiliated to Daegu Haany University, [†]Department of Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Pusan National University

Received: February 25, 2020

Revised: March 12, 2020

Accepted: March 16, 2020

Correspondence to

Jung-Hwa Lim

Department of Neuropsychiatry,

School of Korean Medicine, Pusan
National University, 49

Busandaehak-ro, Mulgeum-eup,
Yongsan, Korea.

Tel: +82-55-360-5979

Fax: +82-55-360-5890

E-mail: suede22@hanmail.net

Acknowledgement

This work was supported by a 2-Year
Research Grant of Pusan National
University.

Objectives: This review aimed to investigate the effectiveness of Chai-Hu-Shu-Gan-San (CHSGS) for treatment of insomnia.

Methods: 9 databases were comprehensively searched from their inception dates until Jan 2020 using keywords like Insomnia, Chai-Hu-Shu-Gan-San and Sihosogan-san. We included randomized controlled trials (RCTs) using CHSGS as the main intervention for insomnia patients. We assessed the quality of RCTs using the Cochrane risk of bias tool and Jadad scale.

Results: 5 RCTs were included. The Chinese classification of mental disorders -3 (CCMD-3) was the most frequently used diagnostic criteria. The effective rate was the most frequently used as outcome. All the 5 RCTs that reported CHSGS and CHSGS adjunctive therapy on insomnia were more effective compared to western medication. Only one study reported adverse effects. The methodological quality of the included RCTs were generally poor.

Conclusions: This review found that CHSGS may be effective to treating insomnia. However, because of the small number, heterogeneity and very low methodological quality of included studies, we could not draw any definitive conclusions. Therefore, more rigorous randomized control studies are warranted.

Key Words: Insomnia, Herbal medicine, Sihosogan-san, Chai-Hu-Shu-Gan-San.

I. 서론

불면은 수면을 취할 수 있는 적절한 기회와 환경이 주어졌음에도 불구하고 잠들기 어렵거나 수면을 유지하기 힘들거나 이른 아침에 깨어 다시 잠들기 어려워 양적으로나 질적으로 수면이 만족스럽지 못한 것으로 정의된다^{1,2)}. 정신장애의 진단 및 통계 편람 5판(Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition, DSM-5)에 의하면 위와 같은 수면의 양적, 질적인 불만족이 일주일에 적어도 3회 이상 발생하고 3개월 이상 지속될 때 불면장애로 진단한다³⁾.

국내 수면장애 역학조사연구에서 5,000명의 성인 중 22.8%가 불면증을 호소하였고⁴⁾, 건강보험심사평가원의 자료에 의하면, 불면으로 치료받는 환자는 2015년 40만 5천여명에서 2019년 63만 3천여명으로 불면의 요양급여총액은 2012년 387억원에서 2016년 667억원으로 각각 증가한 것으로 나타났다⁵⁾.

서양의학의 대표적인 불면 치료법은 약물치료와 인지행동치료(Cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)이다. 약물치료는 단기간 효과는 우수하지만, 장기복용의 효과에 대한 근거가 불충분하며 남용, 의존 및 두통, 피로감, 구토 등의 부작용이 발생할 수 있다는 한계점이 있다^{6,7)}. 불면에 사용되는 대표적인 비약물치료인 CBT-I 경우, 그 시행에 시간과 비용이 많이 요구되고 불면장애 환자의 20%정도는 치료에 반응하지 않으며 치료 후에도 39~44%의 환자에서 치료효과가 지속되지 않다는 보고가 있어⁸⁻¹⁰⁾, 임상에서 활용하기에 어려움이 있다. 따라서 부작용이 적고 임상에서의 활용이 용이한 치료방법에 대한 관심이 증가하고 있으며, 한의임상현장에서는 불면치료를 한약처방이 활발히 사용되는 것으로 보고되었다¹¹⁾.

한방신경정신과학에서는 불면을 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 변증하며 간기울결(肝氣鬱結)은 포함되어 있지 않다¹²⁾. 하지만 2016년 설문조사에서 상당수의 한의사가 불면을 간기울결(肝氣鬱結)로 변증함을 알 수 있었고¹¹⁾, 중의학의 불면변증¹³⁾과 국내에서 개발된 불면증 변증도구에도 간울화화(肝鬱化火)변증이 포함되어 있다¹⁴⁾. 그러므로 한의학에서도 간울 변증과 관련된 불면처방의 제시와 근거마련이 필요하다고 사료된다.

시호소간산(柴胡疎肝散)은 사역산(四逆散)의 지실을 각각으로 바꾸고 향부자, 진피, 지각, 천궁을 가한 것으로, 소간(疏肝), 행기(行氣), 활혈(活血), 지통(止痛)의 효능이 있어 간기울결(肝氣鬱結)에 사용되는 대표적인 처방이다¹⁵⁾.

또한 주요 구성 약재들이 중추신경억제 효과¹⁶⁾, 항불안 효과^{17,18)}, 진정작용¹⁹⁾, 수면 효과²⁰⁾를 보인다는 실험연구 보고가 있어, 시호소간산 처방을 구성하는 약재들의 복합 활성 물질이 여러 가지 수면 관련 병리기전에 작용하여 수면 개선에 대한 시너지효과를 발휘할 수 있을 것으로 생각된다.

시호소간산에 대한 선행연구를 살펴보면 국외에서 우울증, 만성위염, 기능성 소화불량 치료에 대해 시호소간산이 유효하다는 체계적 문헌 고찰이 보고되었으나²¹⁻²⁴⁾, 불면치료를 위한 문헌고찰 연구는 없었다. 국내에서도 시호소간산에 대한 연구로 중풍 이후 병발된 기울협통 환자의 처방으로 활용된 증례보고²⁵⁾, 구속 스트레스를 가한 흰쥐의 기억증진 및 항우울효능에 대한 실험연구²⁶⁾, 자궁경부암세포에 투여하여 항암효과를 살펴본 실험연구²⁷⁾, 구속 스트레스를 가한 생쥐의 시상하부에서 단가아민 함량의 변화를 측정하는 실험연구²⁸⁾ 등이 보고되었을 뿐, 불면에 대한 임상연구 및 문헌고찰 연구는 이루어지지 않았다.

이에 본 연구에서는 간기울결의 대표적인 처방인 시호소간산을 불면 치료에 사용한 임상 연구동향을 조사 분석하여, 불면 치료에 대한 시호소간산의 임상적 활용 가능성을 탐색하고 유효성과 안전성에 대한 임상근거의 기초자료를 마련하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 검색원과 검색전략

검색원으로 중국 데이터베이스인 CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database, including China Academic Journals Full-text Database (CJFD), Wangfang (万方数据库), VIP (维普网数据库), 영문 데이터베이스인 Pubmed, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), 그리고 국내 검색 데이터베이스인 전통의학정보포털(OASIS), 국가과학기술 정보센터(NDSL), 한국교육학술정보원(RISS)를 선정하였다. 총 9개의 검색엔진에서 2020년 1월 31일에 각 데이터베이스 환경에 따라 검색어와 검색식을 수정하여 검색을 진행하

였다(Appendix 1).

2. 선정 및 배제기준

선정 및 배제 기준은 다음과 같다.

1) 연구설계

무작위배정 임상연구(randomized controlled trial, RCT)만 포함하였다. 단행본, 동물실험 등 임상연구가 아닌 연구, 출판되지 않은 학위논문, 학술대회 발표자료 등은 배제하였다. 언어는 한국어, 영어, 중국어로 된 연구를 포함하였다.

2) 대상자

국제질병분류 10판(the International Classification of Disease - 10th revision, ICD-10), 국제수면질환분류 3판(The International Classification of Sleep Disorders - Third Edition, ICSD-3), DSM, The Chinese Classification of Mental Disorders (CCMD), 중의학 서적 등의 불면진단기준을 기술한 연구만 포함하였다. 신체 및 정신질환과 동반된 불면환자를 대상으로 한 연구는 제외하였다(예, 우울장애에 동반된 불면, 조현병에 동반된 불면 등).

3) 중재

시호소간산 혹은 시호소간탕 및 가감방을 중재로 사용한 연구를 포함하였으며, 중재약물의 제형에는 제한을 두지 않았다.

4) 평가도구

불면과 관련된 적절한 평가도구가 사용되지 않은 연구는 배제하였다.

3. 논문 선별

2명의 연구자(LJE, KSH)가 독립적으로 검색하였으며, 검색 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없도록 하였으며, 의견이 불일치할 경우, 제3의 연구자(KBK)의 자문을 통해 최종 포함여부를 결정하였다. 검색된 문헌은 서지관리 프로그램인 Endnote X9를 사용하여 관리하였으며, 중복제거 기능을 이용하여 중복된 논문을 배제하였으며, 수기 검토하여 중복여부를 재차 확인하였다. 중복된 논문을 배제한 후

제목(title)과 초록(abstract)을 보고 연구대상, 치료중재 및 연구디자인이 선정기준에 해당하지 않은 논문을 배제하고 1차 선별하였으며, 선별된 논문의 전문(full-text)을 읽고 2차 선별하였다.

4. 자료추출

2명의 연구자(LJH, KSH)가 최종 선정된 연구의 연구대상자수, 진단기준, 중재방법, 평가지표, 주요결과, 이상반응, 추적관찰 등에 대해 독립적으로 자료를 추출하고 분석하였다. 추출된 자료와 분석 내용이 일치하지 않는 경우 제3의 연구자(KBK)의 자문을 구하고 합의를 거쳐 최종 결정하였다.

5. 문헌의 질 평가

본 연구에 포함된 RCT 논문 5편의 연구의 질을 Jadad Quality Assessment scale과 코크란 비뮌림 위험 평가 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 사용하여 평가하였다. 두 명의 독립된 연구자(KSH, LJH)가 각각 평가하였으며, 의견이 불일치할 경우 제 3의 연구자(KBK)의 자문과 토의를 통해 합의하였다.

6. 자료합성

Review Manager (RevMan) 5.3 프로그램²⁹⁾을 이용하여 자료를 합성하였으며, 변량효과모형(Random effect model)을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 본 연구의 메타분석에 이용된 결과 변수는 유효율(effective rate)로 이분형 자료이므로 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 이용하여 합성한 자료를 제시하였다. 통계학적 이질성은 Higgin's I^2 를 이용하여 검정하였으며, 메타분석에 포함된 연구가 10개 미만이므로 출판 편향은 평가하지 않았다.

III. 결과

1. 검색 결과 및 포함된 연구의 특징

검색을 통해 총 452편의 논문이 검색되었다. 이 중 중복된 논문을 제외한 총 282편의 논문의 제목과 초록을 검토한 결과, 임상연구가 아닌 연구, 불면을 연구대상으로 하지 않는 연구, 시호소간산을 중재로 사용하지 않은 연구, 출판되

지 않은 논문을 배제한 총 56편을 1차 선별하였다.

1차 선별된 56편의 논문 전문(full-text)을 검토하여 출판되지 않은 논문 3편, 임상연구가 아닌 논문 3편, 적절한 불면진단기준에 의해 진단된 불면환자를 연구대상자로 하지 않은 논문 25편, 시호소간산 복용약을 주된 치료 증재로 사용하지 않은 논문 17편, 무작위배정대조군임상연구 아닌 논문 3편을 제외하고, RCT 5편을 최종 선별하였다(Fig. 1).

선정된 문헌의 연구설계, 연구 대상, 치료개입, 결과변수, 안전성, 연구의 질평가, 유효성 및 개별 연구에 대해 다음과 같이 서술하였다(Table 1).

1) 개별 연구 서술

(1) 시호소간산 치료군과 수면약 대조군

수면약을 단독 투여한 대조군과 시호소간산을 투여한 치료군을 비교한 3편의 연구를 살펴보면 다음과 같다.

Yin (2008)³¹⁾의 연구에서 중의병증진단료효표준(中醫病

證診斷療效標準)의 진단기준에 부합하는 불면증 환자 64명을 시호소간산을 투여한 치료군 33명, estazolam을 투여한 대조군 31명으로 나누어 2주간 치료한 결과 치료군이 대조군에 비해 유의미하게 유효율이 높았다. 치료 후 수면질량개선행황(睡眠質量改善情況)을 비교하였을 때, 대조군에 비해 치료군에서 입면곤란과 수면 중 각성, 다몽과 조조각성, 밤새 잠을 못자는(徹夜不眠) 등의 수면 불편감을 호소하는 연구대상자의 수가 유의미하게 감소하였다고 보고하였다.

Fu (2012)³²⁾의 연구에서 중의병증진단료효표준(中醫病證診斷療效標準)의 진단기준에 부합하는 불면증 환자 117명을 시호소간산을 투여한 치료군 60명, estazolam을 투여한 대조군 57명으로 나누어 4주간 치료한 결과 치료군이 대조군에 비해 유효율이 유의미하게 높았다.

Yang (2015)³⁴⁾의 연구에서 CCMD-3의 진단기준과 실용중의내과학의 간울(肝鬱)증의 변증기준에 부합하는 불면증 환자 120명을 시호소간산을 투여한 치료군 60명, esta-

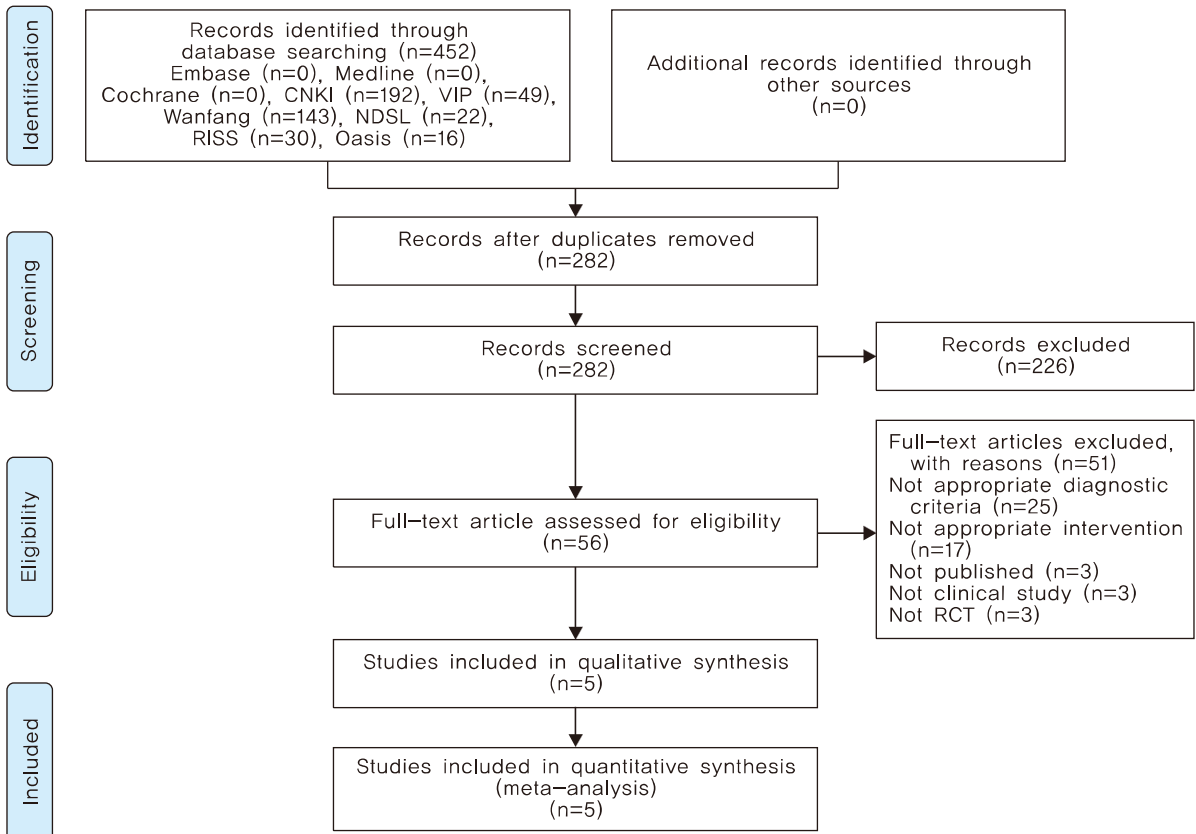


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

Table 1. Characteristics of Included Randomized Control Trials

Study	Sample size (Male/Female)	Diagnostic/Inclusion criteria	Pattern identification	(A) Treatment intervention	(B) Control intervention	Duration of treatment / f/u	Outcome	Results reported	Adverse events
Qian ³⁰⁾ (2007)	CG:40 (22/18) TG:39 (21/18)	① CCDM- 2- R ② Guiding principles for clinical research on new drug of traditional Chinese medicine for insomnia ③ PSQI>7	NR	CHSGS bid+Estazolam 1 mg hs	Estazolam 1 mg hs	2 week /NR	① Effective rate	① (A) >(B) ⁺ (A) 92.5% (B) 76.9%	
Yin ³¹⁾ (2008)	CG:31 (NR) TG:33 (NR)	① Standard of Chinese traditional medicine diagnosis and treatment effect	○	CHSGS bid	Estazolam 2 mg hs	2 weeks /NR	① Effective rate ② State of sleep quality improvement	① (A) >(B) ⁺ (A) 97% (B) 87.1% ② (A) >(B) ⁺	(A) mild nausea, dyspepsia (3 cases) (B) drug dependency (9 cases)
Fu ³²⁾ (2012)	CG:57 (20/37) TG:60 (21/39)	① Standard of Chinese traditional medicine diagnosis and treatment effect	○	CHSGS bid	Estazolam 2 mg hs	4 weeks /NR	① Effective rate	① (A) >(B) ⁺ (A) 93.33% (B) 78.95%	
Ding ³³⁾ (2015)	CG:28 (7/21) TG:32 (9/23)	① CCMD-3 ② Pattern of liver depression and qi stagnation based on Traditional Chinese internal medicine, Diagnostics of traditional Chinese medicine, criteria of diagnosis and therapeutic effect of diseases and syndromes in traditional Chinese medicine	○	CHSGS bid+Doxepin 50 mg qd	Doxepin 50 mg qd	3 weeks /NR	① Chinese insomnia features scale ② Effective rate	① (A) >(B) ⁺ ② (A) >(B) ⁺ (A) 93.7% (B) 78.5%	
Yang ³⁴⁾ (2015)	CG:60 (26/34) TG:60 (23/37)	① CCMD-3 ② Liver qi depression based on Practical traditional chinese internal medicine	○	CHSGS hs	Estazolam 1 mg hs	4 week /NR	① Effective rate ② PSQI ③ SDS ④ Effective rate of single symptoms scale	① (A) >(B) ⁺ (A) 91.7% (B) 66.7% ② (A) <(B) ⁺ ③ (A) <(B) ⁺ ④ (A) >(B) ⁺	

⁺ mean significant differences between two groups, p<0.05. 'N.S' means no significant difference between two groups, p>0.05. CHSGS: Chai-Hu-Shu-Gan-San, CG: control group, NR: not reported, TG: treatment group, CCMD-3: The Chinese Classification of Mental Disorders-3, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SDS: Self Rating Depression Scale, CCDM- 2- R: The Chinese Classification of Mental Disorders-2-Revised.

zolam을 투여한 대조군 57명으로 나누어 4주간 치료한 결과, 대조군에 비해 치료군이 유의미하게 높은 유효율을 보였으며, PSQI의 총점과 SDS의 점수가 유의미하게 감소하였다. 또한 간울증(肝鬱症)의 흉협창만동통(胸脇脹滿疼痛), 애기(噯氣), 구건구고(口乾口苦), 납차(納差), 정지억울(情志抑鬱)의 항목 중 흉협창만동통(胸脇脹滿疼痛), 납차(納差), 정지억울(情志抑鬱) 증상항목의 유효율이 대조군에 비해 치료군에서 유의미하게 높다고 보고하였다.

(2) 시호소간산과 수면약의 병용 치료군과 수면약 대조군 수면약을 투여한 대조군과 시호소간산을 투여한 치료군

을 비교한 2편의 연구를 살펴보면 다음과 같다.

Qian (2007)³⁰⁾의 연구에서 CCDM-2-R과 중약신약치료실면적임상연구지도원칙(中藥新藥治療失眠的臨床研究指導原則)의 진단기준에 부합하며, PSQI 총점이 7점을 초과하는 불면증 환자 79명을 시호소간산과 estazolam을 병용 투여한 치료군 40명, estazolam을 단독 투여한 대조군 39명으로 나누어 치료를 2주간 치료한 결과 치료군이 대조군에 비해 유의미하게 높은 유효율을 보였다.

Ding (2015)³³⁾의 연구에서 CCMD-3의 진단기준과, 중의내과학, 중의진단학, 중의병증진단료효표준(中醫病證診斷

療效標準) 중 간울기체증(肝鬱氣滯證)의 변증기준에 부합하는 불면증 환자 50명을 시호소간산과 doxepin을 병용 투여한 치료군 32명, doxepin을 단독 투여한 대조군 28명으로 나누어 3주간 치료한 결과, 대조군에 비해서 치료군에서 유의미하게 높은 유효율을 보였다. 또한 치료군에서 대조군에 비해 중의실면특징총분(中醫失眠特徵總分)의 각 항목(입면 곤란, 조조각성, 다몽, 각성 후 입면곤란)의 점수가 유의미하게 감소한 것으로 보고되었다.

2) 연구설계

선정된 논문은 모두 중국에서 수행되었다. 5편의 무작위 대조군 연구 모두 2-arm study였으며, 수면약(estazolam, doxepin) 투여 대조군과 시호소간산 투여 치료군을 비교한 연구가 3편^{31,32,34}, 시호소간산과 수면약을 병용 투여한 치료군과 수면약을 단독 투여한 대조군을 비교한 연구가 2편^{30,33}이었다.

3) 연구대상자 진단 및 선정기준

연구대상자 수는 RCT 연구의 경우 60명에서 120명으로 다양하였다.

선정된 5편의 RCT 연구 중 2편에서 진단도구로 The Chinese Classification of Mental Disorders-3 (CCMD-3)이 사용되었고, 1편에서 The Chinese Classification of Mental Disorders-2-Revised (CCMD-2-R)가 사용되었다. 하나의 진단도구를 사용한 논문은 Yin (2008)³¹과 Fu (2012)³²의 연구 2편으로 중의병증진단료효표준(中醫病證診斷療效標準)를 사용하였다. 그 외 3편의 연구에서 2개 이상의 진단 및 변증도구를 활용하였다. Qian (2007)³⁰의 연구에서 CCMD-2-R, 중의신약치료임상연구지도원칙(中藥新藥治療失眠的臨床研究指導原則)을 진단도구로 사용하였고, Ding (2015)³³의 연구에서는 CCMD-3과 중의내과학(中醫內科學), 중의진단학(中醫診斷學), 중의병증진단료효표준(中醫病證診斷療效標準)을 진단 및 변증도구로 활용하였다. 또한 Yang (2015)³⁴의 연구에서 CCMD-3와 중의실용내과학(實用中醫內科學)을 진단 및 변증도구로 활용하였다.

수면평가척도 점수를 선정기준에 포함시킨 논문은 1편으로 Qian (2007)³⁰의 연구에서 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) 점수가 7점을 초과하는 불면환자를 연구대상자로 포함하였다. 특정 변증을 선정기준에 포함시킨 논문은

2편으로 Ding (2015)³³과 Yang (2015)³⁴의 연구에서 각각 간울기체증(肝鬱氣滯證), 간울증(肝鬱證)을 선정기준으로 하였다.

4) 중재방법

시호소간산과 시호소간탕 모두 검색어로 사용하였으나, 최종 선정된 5편의 연구는 모두 시호소간산을 처방하였다. 5편의 RCT 연구의 치료기간은 2주부터 4주까지였으며 2주간 치료한 연구, 4주간 치료한 연구가 각각 2편이었으며, 3주간 치료한 연구가 1편이었다. 시호소간산과 수면약을 병용한 연구는 2편으로 estazolam과 doxepin을 각각 1편의 연구에서 사용하였다. 대조군은 모두 수면약을 투여하였으며, 가장 많이 사용된 수면약이 estazolam으로 4편에서 사용되었으며, doxepin이 1편에서 사용되었다.

5) 평가지표

5편의 RCT 연구는 5편에서 모두 유효율(effective rate)이 평가지표로 사용되었다. 유효율 외 Ding (2015)³³의 연구에서 중의실면특징총분(中醫失眠特徵總分), Yang (2015)³⁴의 연구에서 PSQI, SDS, 단항증상유효율(單項症狀有效率), Yin (2008)³¹의 연구에서 수면질량개선정황(睡眠質量改善情況)를 평가하였다.

2. 연구 질 평가

선정된 5편의 연구를 Jadad Quality Assessment scale을 사용하여 질 평가 하였다. 5편 모두 무작위 배정하였다고 기술하였으며, 이중 2편에서 무작위 배정방법을 기술하였으나, 적절한 무작위 배정방법을 기술한 연구는 난수표를 사용하였다고 기술한 Yang (2015)³⁴의 연구 1편뿐이었다. 시호소간산 투여와 수면약 투여의 효과, 시호소간산과 수면약을 병용투여와 수면약 단독투여의 효과를 비교한 연구 설계 특성 상 이중 눈가림에 대해 언급한 논문은 한편도 없었다. 또한 탈락에 대한 설명이 기술된 연구도 없었다. Jadad 점수가 2점인 논문이 1편, 1점인 논문이 4편으로 연구의 질은 대체로 낮았다.

또한 5편의 연구를 RoB를 사용하여 비뚤림 위험을 평가 하였다. 선택비뚤림을 살펴보면 5편의 연구 모두 무작위 배정을 하였다고 언급하였으나, 3편의 연구에서는 무작위 배정순서에 대한 언급이 없어 '불확실'하다고 평가하였다. 무

작위 배정순서에 대해 언급한 연구는 2편이었으며, 그중 Ding (2015)³³의 연구는 연령, 성별, 병정 등을 층화하여 무작위 배정한다고 하였으나 무작위 배정 순서에 대한 구체적인 기술이 없어 '불확실'하다고 평가하였으며, Yang (2015)³⁴의 연구에서 무작위 배정 방법으로 난수표법(隨機數字表)을 사용하였다고 기술하여 비뚤림 위험이 '낮다'고 평가하였다. 배정 순서 은폐에 대해서는 5편 연구 모두 설명이 없어 비뚤림을 '불확실'하다고 평가하였다.

실행 비뚤림의 경우 시호소간산을 투여한 치료군 혹은 시호소간산과 수면약을 병용 투여한 치료군과 수면약을 투여한 대조군을 비교하는 연구 설계 상 연구 참여자와 연구자의 눈가림이 불가능하기 때문에 5편 모두 비뚤림 위험이 '높다'고 평가하였다.

결과 확인 비뚤림의 경우 본 연구에 포함된 논문 5편 모두에서 평가자 눈가림에 대한 언급이 없어 '불확실'한 것으로 판단하였다.

탈락 비뚤림의 경우 5편의 연구 모두에서 제시한 결과값을 살펴보았을 때 결측치는 없는 것으로 보고되어 불완전한 결과 자료에 대한 비뚤림은 '낮다'고 판정하였다.

보고 비뚤림의 경우 4편의 연구 모두 프로토콜에 준하여 연구를 시행한 계획 및 기록이 없어 선택적 결과 보고에 대한 비뚤림을 '불확실'하다고 판단하였다. Qian (2007)³⁰의 연구에서 PSQI를 평가변수로 제시하였으나 결과보고 시 PSQI 값의 변화에 대한 보고 없이 유효율(effective rate)만 보고하여 비뚤림이 '높다'고 평가하였다.

그 외 비뚤림의 경우 실험군과 대조군의 기준성의 불균형, 데이터의 이질성 및 오염 여부, 이해 상충 등을 고려하였을 때 모든 연구에서 추가 비뚤림 가능성의 여지가 있으나 평가할 만한 충분한 정보가 없어 '불확실'로 평가하였다(Fig. 2, 3).

3. 포함된 연구에서의 시호소간산 처방조성

각 연구에서 사용된 시호소간산의 처방구성은 다음과 같

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ding 2015	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Fu 2012	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Qian 2007	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Yang 2015	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Yin 2008	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗

Fig. 3. Risk of bias summary

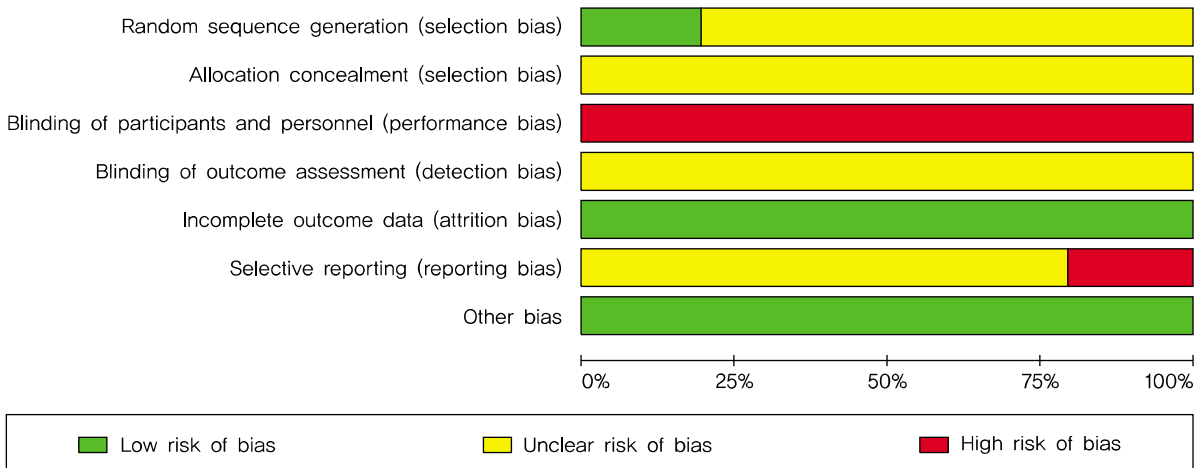


Fig. 2. Risk of bias graph.

다(Table 2). 5편의 연구 모두 공통적으로 사용된 약재는 시호, 작약, 천궁, 지각, 향부자, 감초였다. 위의 6가지 약재 외 Qian (2007)³⁰⁾, Yin (2008)³¹⁾, Yang (2015)³⁴⁾ 연구에 진 피가, Qian (2007)³⁰⁾의 연구에서 박하가 기본방을 구성하는 약재로 사용되었다. 시호소간산 기본방만을 투여한 연구는 Qian (2007)³⁰⁾의 연구 1편이었으며, 변증에 따라 약재를 가미한 연구가 2편^{31,34)}이었다. 변증에 따라 시호소간산에 혈부축어탕, 귀비탕, 황련온담탕, 감백조탕, 용담사간 등의 다른 처방을 합방한 연구가 2편^{32,33)}이었다. Qian (2007)³⁰⁾의 연구를 제외한 연구에서 변증에 따라 약재를 추가하거나 합방하여 투여된 증재약물은 이질적이었다.

4. 안전성 이상반응 보고

선정된 5편의 RCT 연구 중 이상반응에 대해 기술한 연구는 Yin (2008)³¹⁾의 연구 1편뿐이었다. 시호소간산 치료군에서 3명이 경미한 소화불량, 오심 등의 이상반응을 호소하였

으나 대증 치료 후 소실되었고, 수면약을 투여한 대조군에서 9명이 수면약에 대한 의존증상이 있었다고 보고하였다.

5. 유효성

증재방법과 평가 지표가 동일한 무작위대조임상연구를 양적으로 합성하여 유효율을 비교하였다. 시호소간산을 투여한 치료군과 수면약을 투여한 대조군의 유효율을 비교한 연구 3편^{31,32,34)}과 시호소간산과 수면약을 병용 투여한 치료군과 수면약을 투여한 대조군의 유효율을 비교한 연구 2편^{30,33)}의 결과를 합성하였다.

1) 시호소간산 치료군과 수면약 대조군

3편의 연구들의 유효율(effective rate)의 결과값을 합성한 결과 시호소간산 치료군은 수면약 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR: 1.12, 95% CI: 1.03 to 1.22, p=0.01, I²=0) (Fig. 4).

Table 2. Herbal Materials That Composed of Chai-Hu-Shu-Gan-San

Study	Basic prescription	Additional herbal material or prescription
Qian ³⁰⁾ (2007)	Bupleuri Radix (柴胡), Paeoniae Radix Alba (芍藥), Aurantii Fructus Immaturus (枳殼), Glycyrrhiza uralensis Fischer (甘草), Cyperi Rhizoma (香附子), Citri Unshius Pericarpium (陳皮), Cnidii Rhizoma (川芎), Mentha canadensis (薄荷) each 10 g	Not reported
Yin ³¹⁾ (2008)	Bupleuri Radix (柴胡) 15 g, Paeoniae Radix Alba (芍藥) 15 g, Unshius Pericarpium (陳皮) 15 g, Aurantii Fructus Immaturus (枳殼) 10 g, Cyperi Rhizoma (香附子) 10 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 5 g, Glycyrrhiza uralensis Fischer (甘草) 5 g	Dual deficiency of the heart-spleen (心脾兩虛)+ Angelicae Gigantis Radix (當歸) 5 g, Astragali Radix (黃芪) 30 g depressed liver qi transforming into fire (肝鬱化火)+ Gentiana Radix (龍膽草) 5 g, Gardeniae Fructus (梔子) 15 g internal harassment of phlegm-heat (痰濁內擾)+ Phyllostachys nigra (竹茹) 15 g, Coptidis Rhizoma (黃連) 5 g yin deficiency with effulgent fire (陰虛火旺)+ Zizyphi Semen (酸棗仁) 15 g, Anemarrhenae Rhizoma (知母) 15 g blood stasis due to qi stagnation (氣滯血瘀)+ Leonurus japonicus (益母草) 15 g, Salvia miltiorrhiza (丹蔘) 15 g
Fu ³²⁾ (2012)	Bupleuri Radix (柴胡) 15 g, Paeoniae Radix Alba (芍藥) 15 g, Aurantii Fructus Immaturus (枳殼) 10 g, Glycyrrhiza uralensis Fischer (甘草) 5 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 9 g, Cyperi Rhizoma (香附子) 10 g	Liver depression and blood stasis (肝鬱血瘀)+ Hyeolbuchukeo-tang, Xue-fu-Zhu-yu Decoction (血府逐瘀湯) liver depression and spleen deficiency (肝鬱脾虛)+ Guibi-tang Gui-pi Decoction (歸脾湯) liver yang transforming into fire (肝陽火盛)+ Hwangryunondamtang Huang-lian-Wen-dan Decoction (黃連溫膽湯) liver blood deficiency (肝血虛弱)+ Gammakdaejo-tang, Gan-mai-Da-zao Decoction (甘麥大棗湯)
Ding ³³⁾ (2015)	Bupleuri Radix (柴胡) 12 g, Paeoniae Radix Alba (芍藥) 18 g, Aurantii Fructus Immaturus (枳殼) 15 g, Glycyrrhiza uralensis Fischer (甘草) 6 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 9 g, Cyperi Rhizoma (香附子) 9 g	Liver depression and blood stasis (肝鬱血瘀)+ Hyeolbuchukeo-tang, Xue-fu-Zhu-yu Decoction (血府逐瘀湯) liver depression and spleen deficiency (肝鬱脾虛)+ Guibi-tang Gui-pi Decoction (歸脾湯) liver yang transforming into fire (肝陽火盛)+ Hwangryunondamtang, Huang-lian-Wen-dan Decoction (黃連溫膽湯) liver fire flaming upward (肝火上炎)+ Yongdamsagan-tang Longdanxiegan Decoction (龍膽瀉肝湯) liver blood deficiency (肝血虛弱)+ Gammakdaejo-tang, Gan-mai-Da-zao Decoction (甘麥大棗湯)
Yang ³⁴⁾ (2015)	Bupleuri Radix (柴胡) 10 g, Aurantii Fructus Immaturus (枳殼) 10 g, Cyperi Rhizoma (香附子) 10 g, Paeoniae Radix Alba (芍藥) 15 g, Unshius Pericarpium (陳皮) 10 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Glycyrrhiza uralensis Fischer (甘草) 5 g	Spleen qi deficiency (脾氣虛)+ Astragali Radix (黃芪) 15 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 10 g heart blood deficiency (心血虛)+ Zizyphi Semen (酸棗仁) 20 g, Angelicae Gigantis Radix (當歸) 10 g depressed liver qi transforming into fire (肝鬱化熱)+ Coptidis Rhizoma (黃連) 3 g, Scutellaria baicalensis (黃芩) 10 g internal harassment of phlegm turbidity (痰濁內擾)+ Pinellia ternata (半夏) 10 g, Phyllostachys nigra (竹茹) 10 g

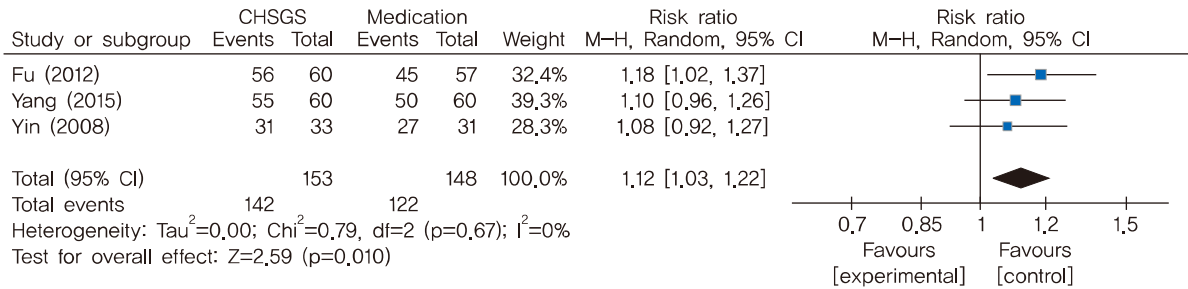


Fig. 4. Forest plot comparison Chaihushugansan (CHSGS) vs Medication, outcome : effective rate.

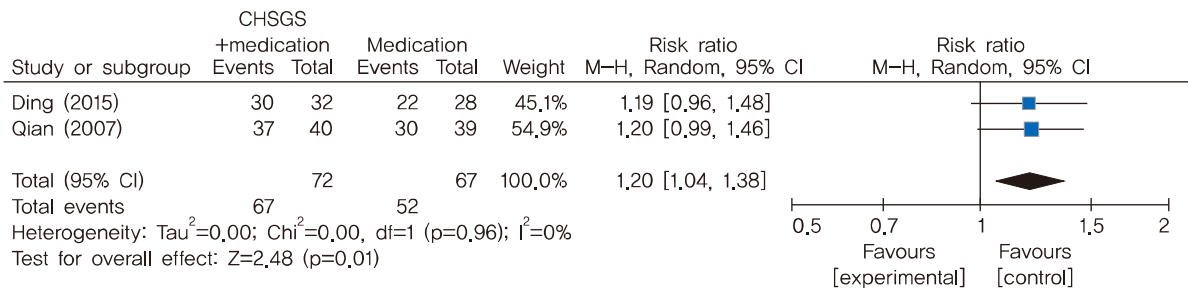


Fig. 5. Forest plot comparison Chaihushugansan (CHSGS)+Medication vs Medication, outcome : effective rate.

2) 시호소간산과 수면약의 병용 치료군과 수면약 대조군

2편의 연구들의 유효율(effective rate)의 결과값을 합성한 결과 시호소간산 치료군은 수면약 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR: 1.20, 95% CI: 1.04 to 1.38, $p=0.01$, $I^2=0$) (Fig. 5).

IV. 고찰

본 연구에서는 국내외학회지에 발표된 불면에 대한 시호소간산의 치료 효과에 대한 임상연구를 체계적 문헌고찰 과정에 따라 선별한 결과, 총 5편의 RCT 연구가 선정되어 이를 정리, 분석하였다.

포함된 논문 모두 불면진단 기준으로 CCMD-3, CCMD-2-R, 중의병증진단요효표준(中醫病症診斷療效標準), 중의신약치료임상연구지도원칙(中藥新藥臨床研究指導原則)등의 중국의 독자적 진단도구가 사용되었고, ICD-10, DSM, ICSD 같은 국제적으로 통용되는 진단도구를 사용한 논문은 없었다. 모든 논문에서 유효율(effective rate)을 주요평가 도구로 사용하였으며, 1편의 연구에서만 PSQI와 SDS를 평

가도구로 사용하고, 그 외의 연구에서는 불면에 특화된 표준화된 평가척도가 사용되지 않았다. 5편 연구에서 사용된 시호소간산은 모두 탕제 형태로 투여되었다. 시호소간산 기본방이 투여된 연구가 1편이었고, 나머지 연구 모두 변증에 따라 기본방에 약재를 추가하거나 다른 처방을 합방하여 투여하여, 선정된 논문에서 사용한 치료중재의 동질성을 확보하기 어려웠다. 선정된 연구 중 이상반응을 보고한 연구는 1편뿐이었으며 사후 추적관찰을 시행한 연구는 없었다.

RCT 연구의 비뚤림 위험에 대한 평가에서 1편의 연구를 제외하고 4편 모두 배정방법에 대한 기술이 없었으며, 모든 연구에서 배정순서 은폐, 평가자의 눈가림, 선택적 결과보고의 비뚤림을 최소화하고자 하는 방법에 대한 기술이 없어 비뚤림을 평가하기 어려웠다. 또한 모든 연구가 시호소간산 혹은 시호소간산과 수면약의 병용과 수면약의 효과를 비교하도록 설계되어, 연구 참여자와 연구자의 눈가림을 시행하기 어려워 실행 비뚤림의 위험이 높다고 평가되었다.

시호소간산과 수면약 투여를 비교한 3편의 연구에 대한 메타분석 결과 시호소간산은 수면약에 비해 유의하게 높은 유효율을 보였다. 시호소간산과 수면약의 병용투여와 수면약 투여를 비교한 2편의 연구에 대해 메타분석을 시행한 결

과에서도 시호소간산과 수면약의 병용투여가 수면약 투여에 비해 유의미하게 높은 유효율을 보였다.

이상에서 살펴본 바와 같이 국내의 특히 중국에서는 불면치료를 위한 시호소간산 연구가 국내에 비해 활발히 시행되고 있었으며, 시호소간산 혹은 시호소간산과 수면약 병용투여가 수면약 단독투여에 비해 불면을 개선시키는데 일정한 효과가 있음을 알 수 있었다.

또한 시호소간산과 항우울제 병용 투여가 항우울제 단독투여에 비해 중풍 후 우울증에 유효하며²¹⁾, 시호소간산이 양약에 비해 우울증, 중풍 후 우울, 갱년기 우울증상 치료에 유효하고, 이상반응이 발생이 적다는 문헌 고찰 연구결과²²⁾와 시호소간산 열수추출물이 만성 스트레스로 인한 우울증 모델에서 항우울제와 유사한 효과를 보인다는 실험결과³⁵⁻³⁷⁾로 미루어 우울장애와 동반된 불면의 치료에도 시호소간산이 효과적일 것으로 생각되며, 향후 이와 관련한 임상연구의 수행도 필요하리라 사료된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 선정된 연구의 수가 작고, 치료중재인 시호소간산의 처방을 구성하는 약재와 용량이 매우 이질적이고, 복용량, 치료기간 뿐만 아니라 연구대상자의 병정기간이 상이하여 시호소간산의 효과에 대해 명확한 결론을 내릴 수 없었다. 둘째, 대부분의 연구에서 비뚤림 위험성이 불확실하거나 높다고 평가되어, 전반적인 연구의 질이 낮았다. 위약을 사용한 연구가 없었고, 양약 치료를 병행한 연구도 포함되어 있어 시호소간산의 효과에 대해 매우 제한적으로 해석할 수밖에 없었다. 향후 연구에서는 선택 비뚤림, 평가자의 눈가림, 선택적 결과보고의 비뚤림을 줄이기 위한 방법에 대한 구체적인 기술이 필요하다고 사료된다. 또한 한약 및 수면약을 비교하는 연구의 경우, 향후 보다 높은 수준의 근거마련을 위해 각각 위약 제조하여 함께 투여하는 연구 설계를 고려할 수 있을 것이다. 셋째, 불면진단 기준으로 사용된 CCMD-3, CCMD-2-R, 중의병증진단료효표준(中醫病症診斷療效標準), 중의신약치료임상연구지도원칙(中藥新藥臨床研究指導原則)의 불면진단기준이 서로 유사하나 불면의 발생빈도, 불면이환기간, 수면 시간, 동반 증상 등에서 다소 차이를 보여, 연구간 대상자의 동질성 확보에 제한이 있었다. 또한 중국의 독자적 진단도구이기 때문에 중국 이외의 지역의 연구에서 활용하기에는 적합하지 않은 한계가 있어, 향후 연구에서는 국제적으로 통용되는 진단기준인 DSM 혹은 ICD-10, ICS-3 등을 사용하는 것이 바람

직할 것이다. 넷째, 동질한 연구대상자를 대상으로 치료중재의 신뢰성 있는 효과를 살펴보기 위해서는 불면 심각도 지도 (Insomnia severity index, ISI) 및 PSQI와 같은 국제적으로 신뢰성 있는 진단기준과 표준화된 평가도구를 활용한 선정기준이 논문에 기술되어야 할 것이다. 다섯째, 2편의 연구에서 각각 간울기체증(肝鬱氣滯證), 간울증(肝鬱證)의 변증을 선정기준에 포함하였으나 사용한 변증기준이 상이하였다. 2016년 국내 358명의 한의사를 대상으로 한 설문조사에서 25%의 한의사가 간기울결(肝氣鬱結)의 대표처방인 소요산을 불면증에 첫 번째 치료약으로 고려한다고 응답하여 상당수의 한의사가 불면을 간기울결로 변증함을 알 수 있었고¹¹⁾, 국내에서 개발된 불면증 변증도구에도 간울화화(肝鬱化火)변증이 포함되어 있다¹⁴⁾. 또한 2017년 불면장애에 한의 표준임상진료지침에서는 시호소간산과 유사한 소요산을 권고하였다³⁸⁾. 그러므로 향후 간울(肝鬱)변증과 관련된 처방의 불면치료를 위한 임상근거 마련 및 임상연구가 필요하며 이를 위해 표준화된 변증도구의 개발 및 합의가 필요하다고 사료된다. 여섯째, 이상반응을 보고한 연구는 1편뿐이며, 추적관찰을 시행한 연구가 없어 시호소간산 치료의 지속성, 안전성에 대한 판단할 근거가 부족하였다. 마지막으로 치료 종료 후 재발률 혹은 수면상태를 추적 조사한 연구가 전무하여 치료 효과의 지속성을 판단할 근거도 부족하였다. 향후 안정성 평가 및 사후추적을 통한 치료효과 지속성에 대한 연구가 시행되어야 할 것이다.

본 연구결과는 불면증 치료에 대한 시호소간산의 임상근거마련의 기초자료로 활용될 수 있을 것이다. 그러나 포함된 연구의 수가 적고, 연구의 질이 낮았으며, 표준화된 진단도구, 평가도구를 사용한 연구가 적어 불면에 대한 시호소간산의 효과에 대한 결론을 도출하기 어려웠다. 향후 높은 수준의 임상근거를 확보하기 위해서는 체계적으로 설계된 임상연구의 시행이 필요하며, 국내에서도 불면증에 대한 간기울결 변증 처방의 효과를 살펴보는 임상연구가 활발히 시행되길 기대해 본다.

V. 결론

본 연구에서 2020년 1월까지 국내외학술지에 발표된 불면증에 대한 시호소간산의 효과를 살펴본 임상연구 논문 5편을 분석한 결과, 시호소간산의 치료와 시호소간산과 수면

약의 병용 치료는 수면약 치료보다 통계적으로 유의미하게 높은 유효율을 보여, 시호소간산이 불면의 치료에 효과적인 것으로 기대된다. 그러나 포함된 논문의 수가 적고, 연구의 질이 낮으며 표준화된 평가도구가 사용되지 않았고 중재 및 치료기간이 이질적이어서 시호소간산의 불면치료에 대한 높은 수준의 임상근거를 도출하기에는 한계가 있었다. 향후 보다 체계적이고 엄격하게 설계된 대규모의 임상연구가 필요하리라 사료된다.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine 2005.
2. National Institutes of Health. NIH State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults statement. *J Clin Sleep Med* 2005;1(4):412-21.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2013:361-422.
4. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim J, Earley CJ. Epidemiology of insomnia in Korean adults: prevalence and associated factors. *J Clin Neurol*. 2009;5(1):20-3. doi: 10.3988/jcn.2009.5.1.20.
5. Ministry of Health and Welfare. Statistics for Insomnia. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap-MfrnIntrslInslInfo.do>
6. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335-50. doi: 10.1007/s11606-007-0251-z.
7. Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2014;28(9):799-816. doi: 10.1007/s40263-014-0198-7.
8. Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*. 2002;40(8):869-93. doi: 10.1016/s0005-7967(01)00061-4.
9. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1172-80. doi: 10.1176/ajp.151.8.1172.
10. Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(19):2005-15. doi: 10.1001/jama.2009.682.
11. Lim JH, Jeong JH, Kim SH, Kim KO, Lee SY, Lee SH, Kim BK. The Pilot Survey of the Perception on the Practice Pattern, Diagnosis, and Treatment on Korean Medicine Insomnia: Focusing on the Difference between Korean Medical Neuropsychiatry Specialists and Korean Medical General Practitioners. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:9152705. doi: 10.1155/2018/9152705.
12. The Text Compilation Committee of National Oriental Medicine University of Oriental Neuropsychology 3rd edition. *Oriental Neuropsychology*. Seoul:Jipmoondang. 2016:239-40.
13. TCM clinical guideline of insomnia research group(WHO/WPO). Guidelines of clinical practice of insomnia in Chinese medicine. *World Journal of sleep Medicine* 2016;3(1):8-25.
14. Lee H, Kim H, Yun Y, Lee SJ, Jeon JH, Kim BK, Lee EJ, Jung IC. Preliminary Study to Develop the Instrument on Pattern Identifications for Insomnia. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2016;27(4):223-34. doi: <http://dx.doi.org/10.7231/jon.2016.27.4.223>.
15. Korean medical Prescription Professors. Korean medical Prescription. Seoul: Yonglimsa. 2006:157.
16. Rueda DC, Zaugg J, Quitschau M, Reich E, Hering S, Hamburger M. Discovery of GABA(A) receptor modulator aristolactone in a commercial sample of the Chinese herbal drug "Chaihu" (Bupleurum chinense roots) unravels adulteration by nephrotoxic Aristolochia manshuriensis roots. *Planta Med*. 2012;78(3):207-10.
17. Ito A, Shin N, Tsuchida T, Okubo T, Norimoto H. Antianxiety-like effects of Chimpi (dried citrus peels) in the elevated open-platform test. *Molecules*. 2013;18(8):10014-23.
18. Qiu ZK, He JL, Liu X, Zeng J, Chen JS, Nie H. Anti-PTSD-like effects of albilflorin extracted from Radix paeoniae Alba. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017;198:324-330.
19. Park JH, Lee GH, Lee JT. Effect of methanol extract of cnidii rhizoma on the function of receptors for GABA and glycine. *Journal of the Korean Academy of Pediatric Dentistry*. 2005;32(1):55-66.
20. Hoffmann KM, Beltran L, Ziemba PM, Hatt H, Gisselmann G. Potentiating effect of glabridin from Glycyrrhiza glabra on GABAA receptors. *Biochem Biophys Rep*. 2016;6:197-202.
21. Wang CL, Gao J, Zhang BL, Zhang RS, Wang C, Li XY, Du HG, Zhou CK, Fang SK. The efficacy and safety of Chai Hu Shu Gan San as an adjuvant drug for selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of post-stroke depression: A meta-analysis. *Neurology Asia*. 2019;24(3):215-27.
22. Sun Y, Xu X, Zhang JP, Chen YY. Treatment of depression with Chai Hu Shu Gan San: a systematic review and meta-analysis of 42 randomized controlled trials. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):66. doi: 10.1186/s12906-018-2130-z.

23. Qin F, Liu JY, Yuan JH. Chaihu-Shugan-San, an oriental herbal preparation, for the treatment of chronic gastritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ethnopharmacol.* 2013;146(2):433-9. doi: 10.1016/j.jep.2013.01.029.
24. Yang N, Jiang XH, Qiu XL, Hu ZQ, Wang L, Song MX. Modified Chaihu Shugan Powder for Functional Dyspepsia: Meta-Analysis for Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:791724. doi: 10.1155/2013/791724.
25. Park MY, Kim DJ, Choi HY, Kim JD. A Clinical Process Report on the Patient Suffered from Flank Pain after CVA Treated with Shihosogansan. *Korean J. Orient. Int Med.* 2003;24(1):144-50.
26. Jung MH, Lee TH. Anti-stress effects of Sihosogansan in the passive avoidance test and the forced swimming test. *Kor. J. Herbology.* 2007;22(2):127-35.
27. Jo OH, Jung WS, Seo YJ, Cho HB. Shihosogansangami-bang induced Apoptosis in Human Cervical Carcinoma HeLa Cells. *he Journal of Oriental Obstetrics&Gynecology.* 2004;17(4):101-11.
28. Ahn SJ, Lee TH. Effect of Chaihushugansan and Chai-huyigantang on the change of Monoamine Contents in the Hypothalamus of Mice induced by the Immobilization Stress. *the Korean journal of oriental medical prescription.* 2003;11(01):099-114.
29. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
30. Qián HF. Observation on the effect of integrated traditional Chinese and western medicine on insomnia. *China Modern Doctor.* 2007;45(18):72-88.
31. Yin S. Clinical Observation of Chaihu Shugan Powder in Treating 64 Cases of Insomnia. *Journal of practical traditional Chinese internal medicine.* 2008;22(10):11.
32. Fu QF. ChaihuShugan Powder Modified for 60 Cases of Refractory Insomnia. *Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2012;43(352):39-40.
33. Ding L WZ, Liang J, Tang M. Clinical study of Chaihushugansan combined with doxepin in treating insomnia liver qi stagnation type. *Guangming Journal of Chinese Medicine.* 2015;30(6):1199-201.
34. Yang DF CL. Clinical Observation on Modified ChaiHu ShuGan Powder in Treating Insomnia of Liver-Qi Stagnation Pattern. *Western Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2015;28(11):82-4.
35. Wang S, Hu S, Zhang C, Qiu J, Li Y. Antidepressant-like activity of Chaihu-Shugan-San aqueous extract in rats and its possible mechanism. *Pharmacogn Mag.* 2014;10 (Suppl 1):S50-6. doi: 10.4103/0973-1296.127342.
36. Wang S, Hu S, Zhang C, Qiu J, Li Y. Effect of Chaihu Shugan San and its components on expression of ERK1/2 mRNA in the hippocampus of rats with chronic mild unpredicted stress depression. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011;36(2):93-100. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.02.001.
37. Qiu J, Hu SY, Zhang CH, Shi GQ, Wang SE, Xiang T. The effect of Chaihu-Shugan-San and its components on the expression of ERK5 in the hippocampus of depressed rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;152(2):320-6. doi: 10.1016/j.jep.2014.01.004.
38. The Korean Society Of Oriental Neuropsychiatry. *Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Insomnia Disorders (preliminary certification).* 2017.

Appendix 1. Search terms used in each database

CNKI

	Searches	Results
#1	((SU= 不得眠+不寐+失眠+不眠+不得卧+不睡+卧不安睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+insomnia+"sleep disorder") OR (TI= 不得眠+不寐+失眠+不眠+不得卧+不睡+卧不安睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+insomnia+"sleep disorder") OR (AB= 不得眠+不寐+失眠+不眠+不得卧+不睡+卧不安睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+insomnia+"sleep disorder"))	184,106
#2	((SU= 柴胡疏肝散+柴胡疏肝汤+'Chai-Hu-Shu-Gan-San'+ 'Chai-Hu-Shu-Gan-Tang'+ 'sihosogan-san'+ 'sihosogan-tang'+ saikosokanto) OR (TI= 柴胡疏肝散+柴胡疏肝汤+'Chai-Hu-Shu-Gan-San'+ 'Chai-Hu-Shu-Gan-Tang'+ 'sihosogan-san'+ 'sihosogan-tang'+ saikosokanto) OR (AB= 柴胡疏肝散+柴胡疏肝汤+'Chai-Hu-Shu-Gan-San'+ 'Chai-Hu-Shu-Gan-Tang'+ 'sihosogan-san'+ 'sihosogan-tang'+ saikosokanto))	5,119
#3	#1 AND #2	192

Wanfang data

	Searches	Results
#1	("失眠"+"不寐"+"不眠"+"不睡"+"不得眠"+"不得卧"+"卧不安睡眠觉醒"+"睡眠紊乱"+"睡眠剥夺"+"睡眠障碍"+"睡眠质量"+"insomnia"+"sleep disorder")	112,209
#2	("柴胡疏肝散"+"柴胡疏肝汤"+"Chai Hu Shu Gan San"+"Chai Hu Shu Gan Tang"+"sihosogan san"+"sihosogan tang"+"saikosokanto")	3,251
#3	#1 AND #2	143

VIP

	Searches	Results
#1	(名或关键词=失眠 或者 题名或关键词=不寐 或者 题名或关键词=不眠 或者 题名或关键词=不睡 或者 题名或关键词=不得眠 或者 题名或关键词=不得卧 或者 题名或关键词=卧不安睡眠觉醒 或者 题名或关键词=睡眠紊乱 或者 题名或关键词=睡眠剥夺 或者 题名或关键词=睡眠障碍 或者 题名或关键词=睡眠质量 题名或关键词=insomnia 题名或关键词=sleep disorder)	44,576
#2	(题名或关键词=柴胡疏肝散 或者 题名或关键词=柴胡疏肝汤 或者 题名或关键词=Chai-Hu-Shu-Gan-San 或者 题名或关键词=Chai-Hu-Shu-Gan-Tang 或者 题名或关键词=sihosogan-san 或者 题名或关键词=sihosogan-tang 或者 题名或关键词=saikosokanto)	2,688
#3	#1 AND #2	49

Medline via PubMed

	Searches	Results
#1	"Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [mh] OR "Sleep Deprivation" OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR "Sleep Stages" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Wakfulness" OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*	228,278
#2	'Chai-Hu-Shu-Gan-San' OR 'Chai-Hu-Shu-Gan-Tang' OR 'sihosogan-san' OR 'sihosogan-tang' OR saikosokanto	4
#3	#1 AND #2	0

EMBASE via Elsevier

	Searches	Results
#1	('insomnia'/exp OR 'insomnia' OR 'sleep'/exp OR 'sleep' OR 'sleep deprivation'/exp OR 'sleep deprivation' OR 'sleep initiation and maintenance disorders'/exp OR 'sleep initiation and maintenance disorders' OR 'sleep stages'/exp OR 'sleep stages' OR 'sleep wake disorders'/exp OR 'sleep wake disorders' OR 'wakfulness'/exp OR 'wakfulness' OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*)	455,092
#2	('chai hu shu gan san' OR 'chai hu shu gan tang' OR 'sihosogan san' OR 'sihosogan tang' OR saikosokanto)	12
#3	#1 AND #2	0

38 A Review on Clinical Research Trend in Treatment of Chai-Hu-Shu-Gan-San (Sihosogan-San) for Insomnia

CENTRAL

	Searches	Results
#1	("Sleep" OR "Sleep Deprivation" OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR "Sleep Stages" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Wakefulness" OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*)	48,206
#2	('Chai-Hu-Shu-Gan-San' OR 'Chai-Hu-Shu-Gan-Tang' OR 'sihosogan-san' OR 'sihosogan-tang' OR saikosokanto)	1
#3	#1 AND #2	0

AMED via EBSCO

	Searches	Results
#1	(Sleep [SU] OR Sleep*[TX] OR sleep disorders [SU] OR sleep disorders [TX] OR insomnia* [TX] OR wakeful*[TX] OR sleepless*[TX] OR dyssomn*[TX])	3366
#2	(Chai-Hu-Shu-Gan-San [TX] OR Chai-Hu-Shu-Gan-Tang [TX] OR Sihosogan-san [TX] OR Sihosogan-tang [TX] OR Saikosokanto [TX])	1
#3	#1 AND #2	0

NDSL

	Searches	Results
#1	(불면 수면 수면장애 insomnia sleep 不眠) AND (시호소간산 시호소간탕 chaihushugansan chaihushugantang sihosogansan sihosogantang 柴胡疏肝湯 柴胡疏肝散)	22

OASIS

	Searches	Results
#1	("불면" <OR> "수면" <OR> "수면장애" <OR> "insomnia" <OR> "sleep" <OR> "不眠") AND("시호소간산" <OR> "시호소간탕" <OR> "柴胡疏肝湯" <OR> "柴胡疏肝散") 불면 수면 수면장애 insomnia sleep 不眠 시호소간산 시호소간탕 chaihushugansan chaihushugantang sihosogansan sihosogantang 柴胡疏肝湯 柴胡疏肝散	16

RISS

	Searches	Results
#1	("불면" <OR> "수면" <OR> "수면장애" <OR> "insomnia" <OR> "sleep" <OR> "不眠") ("시호소간" <OR> "chaihushugan" <OR> "sihosogan" <OR> "柴胡疏肝") 불면 수면 수면장애 insomnia sleep 不眠 시호소간산 시호소간탕 chaihushugansan chaihushugantang sihosogansan sihosogantang 柴胡疏肝湯 柴胡疏肝散	30