대한한의학 방제학회지 제28권 제2호
Herbal Formula Science
2020;28(2):199~209
pISSN 1229-1218, eISSN 2288-5641
https://doi.org/10.14374/HFS.2020.28.2.199
Official Journal of The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study
Available at http://www.formulastudy.com HFS

Review Article / 종설

귀비탕과 그 변방의 만성피로증후군 증상완화에 대한 효용성: 체계적인 문헌고찰

남동현*

상지대학교 한의과대학 진단·생기능의학교실

Is *Gwibitang* and its modification beneficial for alleviating symptoms in chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis

Donghyun Nam*

Department of Biofunctional Medicine and Diagnosis, College of Korean Medicine, Sangji University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this systematic review is to confirm whether *Gwibitang* is beneficial in chronic fatigue syndrome (CFS).

Methods : Clinical trials were searched from databases including Pubmed, Embase, Central Cochrane, CNKI, Wanfang, CQVIP, CiNii, OASIS, Koreamed, and NDSL. The eligible study design was limited into randomized controlled trial, quasi-randomized controlled trial and controlled clinical trial. The outcomes included general effectiveness as nominal scale, and fatigue severity, insomnia severity and quality of life as interval or ratio scale. The meta-analysis and assessment of risk of bias was performed based on the data extracted from the selected trials.

Results : The results of eight randomized controlled trials (n=596) were included in the meta-analysis. The results of the synthesis showed *Gwibitang* is beneficial substantially for relieving and managing the general symptoms, and its heterogeneity was not in important level (RR 0.26 [95% CI 0.17, 0.39], Z=6.47, P<0.00001, I^2=0%). *Gwibitang* was beneficial for alleviating fatigue (SMD -0.78 [95% CI -1.27, -0.30], Z=3.17, P=0.002), but its certainty was low. In case of insomnia, too few trials had been found and their risk of bias was substantial, so no conclusions had been brought to.

ⓒ 2020 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study
This paper is available at http://www.formulastudy.com which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusions : We found an evidence that *Gwibitang* could be beneficial for managing and alleviating main symptoms in CFS patients.

Key words : Chronic fatigue syndrome, *Gwibitang*, systematic review, meta-analysis.

Ⅰ. 서론

만성피로증후군은 직업, 교육, 사회 또는 개인 활동의 실질적인 감소 또는 손상을 유발하며, 과로로 인한 것인 아니고, 휴식으로 실질적으로 완화되지 않으며, 발병시점이 명확하고, 6개월 이상 지속되며, 원인이 명확하지 않는 심한 피로, 과로 후 권태감, 상쾌하지 않은 수면을 특징으로 하는 질환이다[1]. 만성피로증후군의 진단기준은 1994년 Fukuda 등[2]이 제안한 기준을 미국 질병통제예방센터(centers for disease control and prevention; CDC)에서 채용하면서 널리 사용되어 왔으나, 실제 임상에서 적용하기 어렵다는 문제점 등으로 인해 최근 CDC는 2015년 미국 의학한림원(Institute of Medicine; IOM)에서 제안한 새로운 진단기준을 채용하고 있다[3]. 만성피로증후군의 유병률은 사용된 진단기준에 따라 다양하게 나타나지만, 가장 널리 사용되어 온 1994년 CDC 진단기준을 적용했을 때 약 0.89%이며, 여성이 남성에 비해 약 1.5-2.0배 정도 높은 것으로 보고되고 있다[4].

만성피로증후군에 대한 객관적인 진단법과 검증된 치료법은 아직 없다[3]. 인지행동치료(cognitive behavior therapy; CBT)나 단계적 운동요법(graded exercise therapy; GET)가 만성피로증후군에 대한 유효한 치료법으로 대두되기도 하였으나, 치료 효능에 대한 결정적인 근거는 여전히 부족한 상태이다[4]. 따라서 만성피로증후군 치료의 주된 목표는 근본적인 완치보다는 과로후 권태감, 수면장애, 통증, 우울, 불안, 기립성 조절장애, 인지장애 등과 같은 동반 증상들에 대한 안전하고 효과적인 관리에 초점이 맞추어져 있다[3]. 특히 침, 추나(마사지), 기공과 같은 한의학적 치료가 일부 만성피로증후군 환자의 통증, 우울, 불안의 완화에 효과가 있음은 제한적으로 인정되고 있다[3]. 그러나 동아시아 전통의학에서 만성피로증후군의 관리에 한약이 광범위하게 사용되고 있음에도 불구하고, 만성피로증후군의 증상완화를 위한 한약이 유용한지 여부에 대한 근거는 여전히 부족하다.

최근 실시한 우리나라 한의사들을 대상으로 한 인식조사 결과는 귀비탕이 만성피로환자의 치료 및 증상관리를 위해 4번째로 자주 사용되는 한약처방임을 보여주고 있으며[5], Chen 등[6]은 중의학에서 만성피로증후군에 사용되는 대표적인 5종의 처방으로 귀비탕, 가미소요산, 혈부축어탕, 육미지황환, 신기환을 제시하였고, 귀비탕이 만성피로증후군 환자의 효율적이고 균형 잡힌 면역계를 유지시키는 작용을 한다고 주장하였다. 또 Shin 등[7]은 귀비탕이 만성피로환자의 말초혈액 단핵구에서 지질다당류 유발 종양괴사인자-α, 인터루킨-10, 형질전환 성장인자-β1을 억제하고 인터페론-γ 생성을 촉진시킴으로써 면역계 균형 유지에 도움이 될 수 있음을 보고하였다. 그러나 아직 만성피로증후군에 대한 귀비탕의 유용성, 안전성, 효과 크기에 대한 체계적인 문헌고찰은 이루어진 바가 없으며, 만성피로증후군의 증상완화를 위해 사용하는 것이 유익한지 여부에 대한 근거는 충분히 마련되지 못한 상태이다.

이에 본 연구에서는 체계적인 문헌고찰을 통해 만성피로증후군 환자에게 귀비탕의 투약이 환자에게 나타나는 증상들을 완화시키는데 유익한지 여부를 알아보고자 한다.

Ⅱ. 연구방법

1. 선택/배제 기준

(1) 연구설계

이 연구에서는 무작위대조시험(randomized controlled trial; RCT), 유사 무작위대조시험(quasi-randomized controlled trial; Quasi-RCT), 대조군 임상시험(controlled

*Corresponding author : Donghyun Nam. Department of Biofunctional Medicine & Diagnostics, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil Wonju-si Gangwon-do, 26339, Republic of Korea.
Tel : +82-33-738-7504, Fax : +82-33-730-0653, E-mail : omdnam@sangji.ac.kr
•Received : April 13, 2020 / Revised : May 26, 2020 / Accepted : May 28, 2020

clinical trial; CCT)로 설계되고 수행된 임상연구들만이 선택되었다.

(2) 연구 대상자

미국 질병통제예방센터가 채택한 만성피로증후군 진단기준을 충족하는 만 18세 이상의 성인을 대상으로 하였다.

(3) 실험군 중재

경구 투여한 귀비탕이 실험군 중재로 사용된 경우로 한정하여 선택되었다. 귀비탕 원방을 포함하여 다른 한약 처방과 합방하거나 수증가감(隨證加減)한 경우도 포함되었다. 전탕을 통한 추출액, 엑기스제제, 환약 등 다양한 제형이 포함될 수 있도록, 제형에 대한 별도의 제한은 두지 않았으며, 투약기간에 대한 제한도 설정하지 않았다. 침이나 뜸, 부항을 포함하는 기타 한의학적 또는 양의학적 중재가 귀비탕과 함께 사용된 경우는 배제하는 것을 원칙으로 하였으나, 대조군과 실험군에 동일한 중재가 사용되었거나 환자 스스로 수행한 생활습관교정이나 관리를 이루어지고 있는 상태에서 귀비탕이 추가된 경우는 포함하였다.

(4) 대조군 중재

대조군 중재로는 위약, 무처치(waitlist), 일상적인 간헐적 대증치료(usual care), 비타민 같은 건강보조제, 교육상담이 사용된 연구로 한정하였다. 대조군 중재로 기타 한의학적 또는 양의학적 중재가 사용된 경우는 중재 간의 효과크기를 비교하는 연구설계에 해당되므로 배제하는 것을 원칙으로 하였으나, 대조군가 실험군에 동일하게 사용된 경우는 선택되었다.

(5) 평가지표

명목변수로서 전반적인 증상개선 정도를 나타내는 유효율이 사용되었으며, 연속형 변수로는 피로 및 수면장애의 중증도, 삶의 질의 변화를 평가지표로 선택하였다.

중국에서 유효율은 만성피로증후군의 주요 증상인 피로, 인지장애, 통증, 수면장애, 과로후 권태감 등에 대한 중증도의 변화에 기반하여 전반적으로 증상개선 정도를 3~4개 단계로 척도화하여 평가된다[8]. 연구마다 단계를 나누는 기준은 일반적으로 완전히 일치하지 않기 때문에, 본 연구에서는 증상개선이 명확하게 관찰되지 않거나 오히려 악화된 경우를 무효로, 증상이 개선된 경우를 유효로 분류하여 이분형으로 척도화하였다. 자세한 이분형 척도화 방법은 우리의 선행연구[9]를 통해 확인할 수 있다.

2. 검색 전략

이 연구는 만성피로증후군의 진단기준이 처음 발표된 1988년부터 2019년 12월 사이에 출판된 문헌을 대상으로 하였으며[10], 출판형태는 학술지저널과 학위논문, 학술대회초록을 대상으로 하였다. 출판 언어에는 별도의 제한을 두지는 않았다. 검색을 위한 데이터베이스로는 Pubmed, Embase, Central Cochrane, CNKI, Wanfang, CQVIP, CiNii, OASIS, Koreamed, NDSL 데이터베이스를 이용하여 영문 외에도 한국, 중국, 일본에서 출판된 연구결과를 포함하고자 하였다. Pubmed에 사용된 검색식은 다음과 같으며, 다른 데이터베이스에서도 이에 준하여 실시하였다.

("chronic fatigue syndrome"[MeSH] OR "myalgic encephalomyelitis" OR "postviral fatigue syndrome" OR "chronic fatigue immune deficiency syndrome" OR "idiopathic chronic fatigue") AND (*guipi* OR *gwibi* OR *guibi* OR *kuibi* OR kami-kihi-to OR kihi-to OR *kihi* OR herb*)

검색된 문헌들은 제목과 출판년도를 기준으로 중복된 문헌의 제거, 제목과 초록을 기준으로 앞에서 제시한 선택/배제 기준에 따른 스크리닝이 이루어졌다. 스크리닝 후 남은 문헌들에 대해서는 문헌 전문을 읽어보고 선택/배제 기준에 적합한지 여부를 결정하였다. 선택/배제의 전과정은 2명의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었으며, 선택/배제 과정에서 연구자간 의견충돌이 발생한 경우에는 각자 의견과 근거를 제시하며 최종 결정에 도출하였다.

3. 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험 평가는 Cochrane ROB 평가도구[11]에 따라 이루어졌다. Cochrane ROB 평가도구는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림의 항목으로 구성되어 있다.

4. 이상반응

최종 선택된 문헌에 보고된 이상반응은 요약함으로써, 만성피로증후군에 대한 귀비탕의 잠재적 위험성을 조사하였다.

5. 자료분석과 합성

자료는 Review Manager 소프트웨어 프로그램(version 5.3, Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 사용하여 합성되었다. 귀비탕을 단독투여한 군과 귀비탕에 침치료를 병행한 군으로 하위군을 나누어서 분석하였다. 평가지표가 명목변수의 경우 상대위험도(risk ratio; RR)를 계산하여 합성하였고, 연속변수는 변량효과모형(random-effects model)을 사용하여 자료를 합성하고 표준화된 평균차(standardized mean difference; SMD)를 계산하였다. 이질성은 Higgin's I^2 통계량을 계산하여 평가했으며, I^2가 40%이하이면 이질성이 중요하지 않다고 보았고, 75%이상이면 상당한 이질성이 있다고 평가하였다. 추계된 통계값의 P-value가 0.05이하이면, 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보았다.

6. 근거수준 평가

GRADE 가이드라인 개발 도구[12]를 이용하여 근거수준을 평가하였다. 평가는 결과의 중요도, 연구설계, 비뚤림 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성, 출판 비뚤림, 효과의 크기, 교란변수의 효과, 양-반응관계, 근거수준의 등급 항목으로 이루어져 있다. 연구 주제와 특성에 따라 구체적인 평가기준에 차이가 있어, GRADE 가이드라인 개발 도구에서는 제공하지 않기 때문에 한국보건의료연구원(NECA)에서 제공하는 매뉴얼에 따라 평가가 수행되었다[13].

Ⅲ. 연구결과

1. 선택된 문헌

데이터베이스를 검색하여 총 258건의 문헌이 검색되었고, 스크리닝을 통해 240건의 문헌이 배제되었다. 나머지 18건의 논문 중 제목과 초록을 읽고 10건의 문헌이 추가로 배제되어, 최종적으로 8건의 문헌이 최종적으로 선택되었다. 이 연구의 PRISMA 차트는 그림 1을 통해 확인할 수 있다.

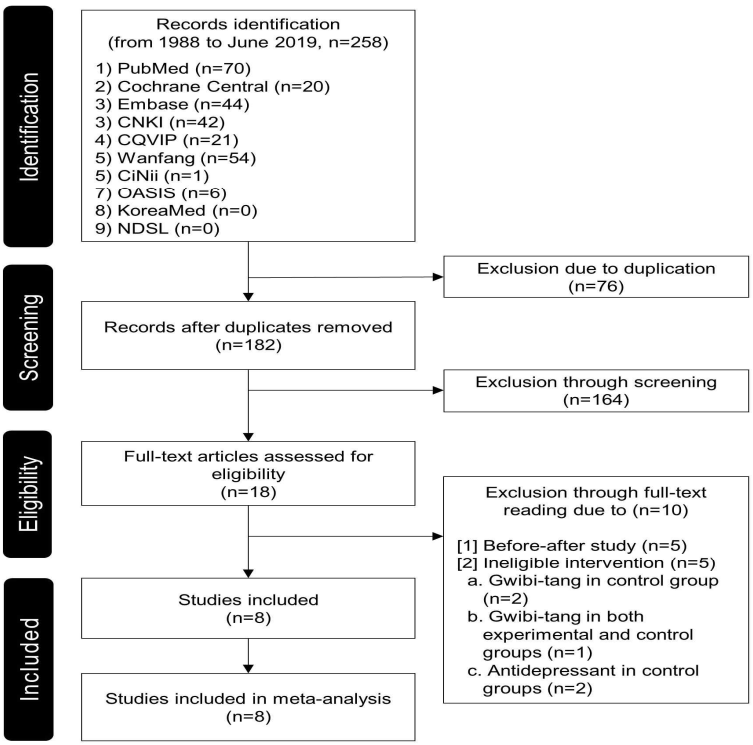

Figure 1. The PRISMA flowchart of the systematic review.

최종 선택된 8건[14-21]의 임상연구는 모두 RCT였으며, 만성피로증후군의 진단기준으로 모두 1994년 CDC가 채택한 기준이 사용되었다. 총 596명의 만성피로증후군 환자의 연구결과가 합성되었다.

귀비탕 투약기간은 최단 15일부터 최장 12주까지 다양했다. 7건의 RCT[14-20]는 2-arm RCT 연구로 설계되었으나, 1건의 RCT[21]는 귀비탕, 침구, 귀비탕과 침구로 구성된 3-arm RCT 연구로 수행되었다. 7건의 RCT[14-20]는 대조군 중재로서 건강보조식품이 사용되었는데, 오리자놀(oryzanol)이 4건의 RCT[16-19]에서, 아데노신 3인산(adenosine tri-phosphate; ATP)은 2건의 RCT[15, 18]에서, 비타민 B군은 5건의 RCT[14, 16, 17, 19, 20]에서, 비타민 C군은 3건의 RCT[14, 17, 20]에서 대조군 중재에 포함되었다. 4건의 RCT[15-18]는 귀비탕의 변방과 건강보조식품간의 효과를 비교했고, 다른 3건의 RCT[14, 19, 20]는 수면, 휴식, 식이, 운동과 같은 생활습관을 교정하는 상담과 교육을 실시한 상태에서 귀비탕의 변방과 건강보조식품간의 효과를 비교했다. 1건의 RCT[21]는 전침과 뜸치료를 규칙적으로 실시하고 있는 상태에서 귀비탕 가감방을 추가한 경우와 추가하지 않은 경우를 비교했다. 최종 선택된 문헌에 대한 정보는 표 1에 요약하여 제시하였다.

2. 선택된 문헌의 비뚤림 위험

선택된 8건의 RCT 중 2건[14, 18]에서는 추첨이나 컴퓨터로 생성된 난수표를 사용하여 무작위 배정이 이루어졌으나, 나머지 6건[15-17, 19-21]에서는 무작위 배정 방법에 대해 구체적으로 보고되지 않았다. 8건[14-21] 모두에서 배정순서 은폐에 대하여 보고하지 않았으며, 연구참여자에 대한 눈가림도 이루어지지 않았다. 평가자 눈가림은 1건의 RCT[18]에서 환자 자기보고식 평가법을 사용하여 '낮은 비뚤림 위험(low risk of bias)'으로 평가되었으나, 나머지 연구에서는 평가자의 개입이 있거나 있을 가능성을 완전히 배제할 수 없었다. 선택된 8건의 RCT[14-21] 모두에서 결측값은 평가결과에 영향을 줄 수 있을 정도로 크지 않았고, 프로토콜을 찾을 수 없어 선택적 보고 항목은 '불확실한 비뚤림 위험(unclear risk of bias)'로 평가되었다. 기타 비뚤림 항목에서는 1건의 RCT[20]에서 실험군과 대조군 사이의 중재기간 불일치가 확인되어 '높은 비뚤림 위험(high risk of bias)'으로 평가되었다. 비뚤림 위험 평가결과는 그림 2에 도시하였다.

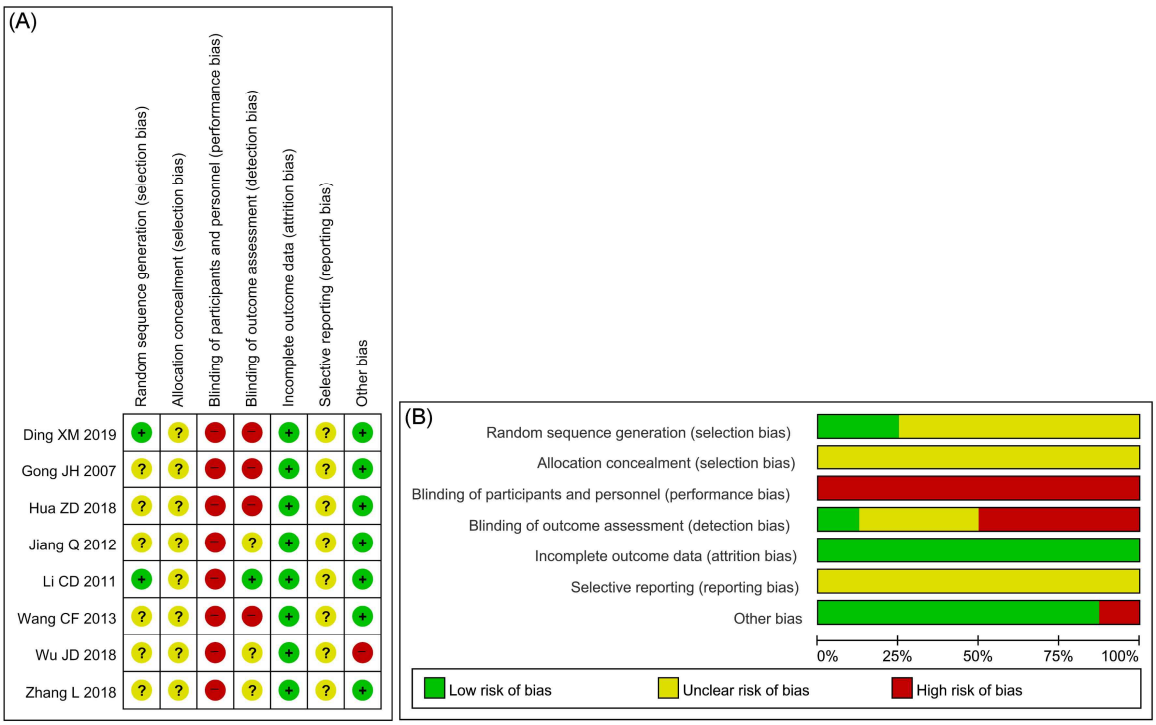

Figure 2. (A) The risk of bias summary and (B) the risk of bias graph for the included studies.

3. 유효율

선택된 8건의 RCT[14-21] 모두가 유효율을 평가하기 위해 합성되었다. 만성피로증후군에서 피로를 포함한 주요 증상을 종합적으로 평가했을 때, 귀비탕 또는 그 가감방의 투약이 대조군에 비해서 제반증상들을 유의하게 개선시킨다는 것이 확인되었으며, 이질성은 중요하지 않은 수준이었다(RR 0.26 [95% CI 0.17, 0.39], Z=6.47, *P*<0.00001, I^2=0%). 건강보조제와 비교했을 때, 귀비탕 가감방의 제반증상 개선효과는 건강보조제보다 유의하게 컸다(RR 0.26 [95% CI 0.15, 0.43], Z=5.19, *P*<0.0001, I^2=0%). 또 귀비탕 가감방의 건강보조제 대비 제반증상 개선효과는 운동, 식이와 같은 일상생활관리를 하고 있는 환자들에게도 유지되었다(RR 0.27 [95% CI 0.13, 0.54], Z=3.72, *P*=0.0002, I^2=0%). 그러나 침구치료를 병행한 경우, 귀비탕의 추가적인 투약은 침구치료만 시행한 경우와 유의한 차이를 보이지 않았다(RR 0.31 [95% CI 0.04, 2.68], Z=1.06, *P*=0.29). 각 하위 군간 이질성은 중요하지 않았다(I^2=0%). 만성피로증후군에 대한 귀비탕 또는 그 가감방의 제반증상 개선효과에 대한 forest plot은 그림 3에 나타내었다.

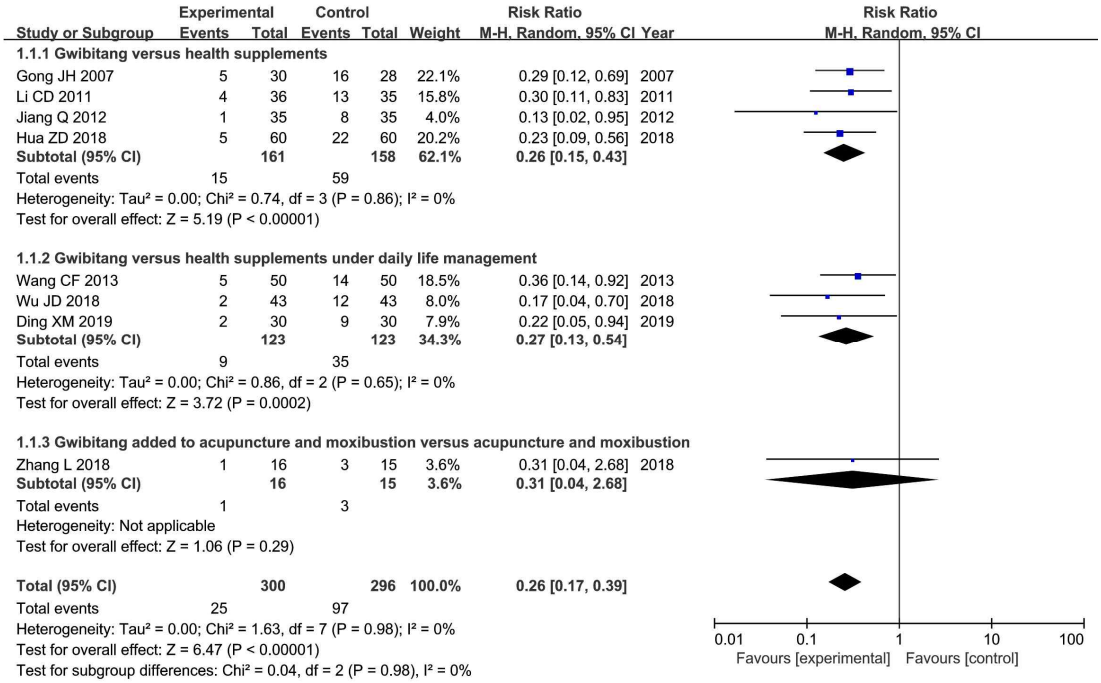

Figure 3. Forest plot for effectiveness. It shows that *Gwibitang* and its modification is more effective than health supplements in alleviating the general symptoms of chronic fatigue syndrome.

4. 기타 평가지표

(1) 피로중증도

1건의 RCT[18]만이 피로중증도에 대한 귀비탕 가감방의 개선효과를 보고하였으며, 8주 동안 귀비탕 가감방의 복용은 오리자놀 및 ATP 복용에 비해 피로중증도를 유의하게 개선시킴을 확인할 수 있었다(SMD −0.78 [95% CI −1.27, −0.30], Z=3.17, *P*=0.002) (그림 4A).

(2) 수면장애 중증도

수면장애의 개선효과 역시 1건의 RCT[14]에서 보고되었으며, 12주 동안 귀비탕 가감방의 투약은 비타민 B군과 비타민 C 복용에 비해 수면장애를 유의하게 감소시킴을 보고하였다(SMD −1.56 [95% CI −2.14, −0.98], Z=5.24, P<0.00001) (그림 4B).

(3) 삶의 질

검색된 문헌들 중에서 선택기준을 만족하고, 삶의 질을 평가지표로 사용한 문헌은 찾을 수 없었다.

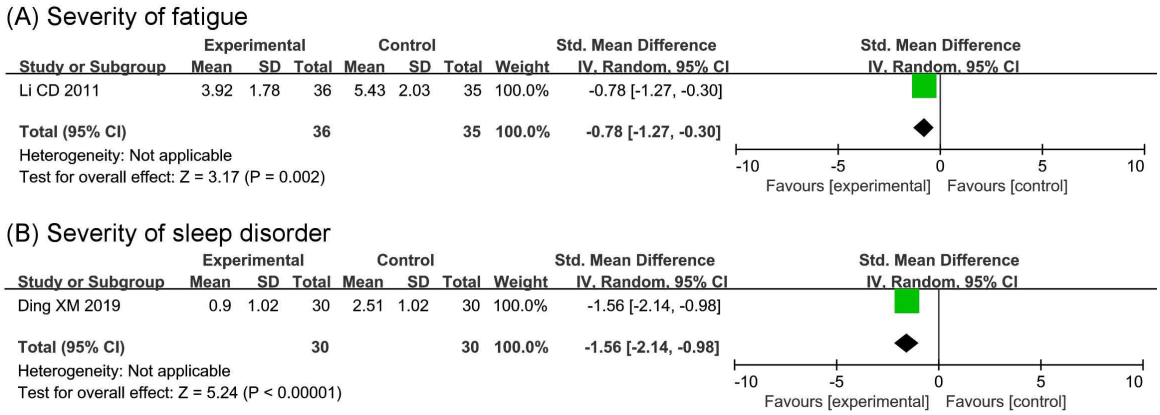

Figure 4. Forest plot for (A) severity of fatigue and (B) severity of sleep disorder.

5. 이상반응

2건의 문헌[17, 18]에서 이상반응의 발생여부에 대하여 보고하였다. 1건의 RCT[18]에서 귀비탕과 시호소간산의 합방을 투여한 군에서 2례가 가벼운 오심을 호소하였다가 3일 후 사라졌으며, 나머지 1건의 RCT[17]에서는 이상반응이 발생하지 않았음을 보고하였다.

6. 근거수준

근거수준 평가결과는 표 2에 제시되어 있다. 근거수준은 매우 낮음에서 보통까지 다양하게 평가되었는데, 높은 비뚤림 위험과 적은 연구대상자와 연구 건수가 근거수준이 하향된 주된 원인으로 파악되었다.

Ⅳ. 고찰

동의보감에 따르면 귀비탕은 심비양허를 다스리는 대표적인 처방으로서, 피로, 식욕부진, 불안, 가슴두근거림, 건망증, 불면증, 식은땀 등을 호소하는 환자들의 치료에 사용되어 왔다. 1994년 Fukuda 등이 제안한 진단기준에 따른 만성피로증후군에서 동반되는 주요 증상은 피로, 인지장애(집중력 및 기억력 저하), 인후통, 림프절 압통, 인후통, 근육통, 관절통, 두통, 수면장애, 과로후 권태감이었으나[2], 최근 IOM이 제안하고 CDC가 인용하고 있는 새로운 진단기준에 따른 주요 증상은 피로, 과로후 권태감, 수면장애, 인지장애, 기립성 조절장애(orthostatic intolerance)이다[1, 3]. 만성피로증후군의 대표적인 동반질환(comorbidity)인 섬유근통증이 통증을 주된 증상이라는 점을 고려했을 때, 만성피로증후군의 새로운 진단기준은 통증과 관련한 기준을 배제하고 피로에 초점을 맞추어, 핵심 증상을 중심으로 질병분류학적 위치를 명확하게 했다고 볼 수 있다[22, 23]. 뿐만 아니라 만성피로증후군의 또 다른 동반질환인 우울과 같은 정신의학적 문제들과의 연계성은 유지하고 있다는 면을 고려했을 때, 한의학적 측면에서 새로운 진단기준의 도입으로 인해 만성피로증후군과 심비양허증과의 유사성은 한층 더 강화되었다고 볼 수 있을 것이다.

지금까지 만성피로증후군에 대한 한의학적 치료를 대상으로 한 체계적인 문헌고찰은 치료법에 대하여 전반적으로 다루거나[6, 24, 25], 침이나 뜸[26-28]을 중심으로 이루어져왔다. 그러나 한약의 경우에는 비뚤림 위험관리가 충분히 이루어진 임상연구의 부족으로 인해 아직 걸음마 단계에 있다[29]. 이에 본 연구에서는 만성피로증후군의 치료와 증상관리에 다빈도로 활용되고 있는 귀비탕의 유용성에 대하여 현재까지 수준의 결론을 도출하고자 하였다.

선택된 문헌의 결과 합성을 통해, 귀비탕과 그 변방이 대조군에 비해 만성피로증후군 환자에서 전반적인 증상 개선효과가 더 큼을 확인할 수 있었으며, 이에 대한 확실성은 중등도로 평가되었다. 중등도의 확실성은 추후 연구에 의해 효과에 대한 추정치의 확신정도가 중요한 영향을 받을 수 있음을 의미한다[13]. 또 하위군 분석을 통해 귀비탕이 건강기능식품에 비해 증상 개선효과가 크며, 그 효과는 생활습관을 교정하는 상담과 교육을 실시한 상태에서도 유지됨도 확인되었다. 이 결론은 모든 건강기능식품에 적용되지는 않으며, 이 연구에서 선택된 문헌에서 귀비탕 또는 그 변방이 오리자놀, ATP, 비타민 B군과 C와

비교되었다는 점은 고려되어야 한다.

그러나 침구치료를 받고 있는 환자에게 귀비탕의 추가적인 투약 효과는 해당 연구의 부족과 침구치료의 효과에 귀비탕의 효과가 가리워지는 마스킹 현상으로 인해 현재 수준에서는 결론을 도출하기 어려웠다. 이러한 마스킹 현상은 하위그룹간 메타분석 결과의 비교를 통해 확인할 수 있었는데, 건강보조식품을 복용한 경우, 생활습관교정을 한 상태에서 건강보조식품을 복용한 경우, 침구치료를 하고 있는 상태에서 귀비탕을 복용하지 않은 경우와 비교했을 때, 효과가 없을 상대적인 위험도인 RR은 각각 0.26, 0.27, 0.31로서 그 값이 서로 비슷하였다. 반면에 RR의 95% 신뢰구간의 폭은 각각 0.28, 0.41, 2.64로 나타나, 침구치료를 받고 있는 상태에서 귀비탕을 추가로 투약한 경우의 RR 94% 신뢰구간 폭은 상대적으로 매우 큼을 확인할 수 있었다. 이러한 RR 95% 신뢰구간 폭의 증가는 침구치료로 인해 치료효과가 없는 경우의 발생율이 실험군과 대조군 모두에게서 감소한 결과에 기인한다. 따라서 침구치료를 받고 있는 환자에게서 귀비탕의 추가적인 투약이 유용한지 여부에 대한 결론을 얻기 위해서는 다수의 만성피로증후군 환자들을 대상으로 한 더 많은 연구결과들이 필요하다고 판단되었다.

피로증증도와 수면장애에 대한 연구결과는 각각 1건의 RCT에서 보고되었으며, 피로증증도는 귀비탕의 효과가 건강기능식품과 비교되었으며[18], 수면장애는 생활습관교정을 한 상태에서 건강기능식품과 비교되었다[14]. 건강기능식품에 비해 귀비탕이 피로와 수면장애 모두를 개선시킴을 확인할 수 있었으나, 수면장애의 경우 연구결과의 비뚤림 위험이 커서 현재로서는 어떤 결론에도 도달하기 어려웠다.

한편 2건의 RCT[17, 20]는 혈중 면역글로불린의 수준의 변화에 대해서 보고하였다. 건강기능식품 복용에 비해 귀비탕의 복용은 IgA (SMD 1.74 [95% CI 2.11, 1.37], Z=9.18, P<0.00001, I^2=0%), IgG (SMD 1.14 [95% CI 1.47, 0.80], Z=6.55, P<0.00001, I^2=0%), IgM (SMD 1.20 [95% CI 1.54, 0.86], Z=6.86, P<0.00001, I^2=0%)을 각각 유의하게 증가시킴을 확인할 수 있었으며, 이질성은 중요하지 않은 수준이었다. 그러나 중재 시작 시점과 종료 시점에서 평균 혈중 면역글로불린의 수준이 모두 정상값 범위에 있어, 이러한 증가에 대한 임상적인 유용성에 대한 해석은 신중해야 한다.

만성피로증후군의 진단기준을 처음으로 제안한 Holmes 등[10]은 만성피로증후군은 단일 병리로서 설명하기 어려운 질환으로, 환자의 특성에 따라 하위 군으로 나누어 치료할 것을 제안한 바있으며, 귀비탕은 심비양허증에 사용되는 처방이다. 만성피로증후군의 임상표현이 심비양허증과 유사하다 할지라도, 본 연구결과를 심비양허증에 해당하지 않는 만성피로증후군에게도 귀비탕이 효과적이라고 해석해선 안된다. 최근 세계보건기구는 전통의학 변증병을 포함시킨 새로운 질병분류체계를 2022년도부터 시행할 예정임을 발표하였다. 따라서 만성피로증후군에 대한 변증변형별로 증상관리방법을 보다 최적화할 필요가 있다. 이를 위해서는 향후 임상연구의 설계단계에서 객관적으로 변증변형을 감별진단할 수 있는 방법들을 적용할 필요가 있을 것이다.

최종 선택된 8건의 RCT[14-21]는 모두 중국에서 이루어진 연구였다. 귀비탕에 대한 임상연구가 동아시아를 중심으로 이루어져 왔다고 하더라도 만성피로증후군의 유병률을 고려했을 때, 이는 지나치게 편중된 결과이다. 특히 중국에서 출판되는 연구논문들이 일반적으로 짧은 형식(short form)으로 보고된다는 점은 수행된 연구에 대한 정확한 비뚤림 위험 평가를 어렵게 한다. 본 연구에서 선택된 문헌들도 모두 짧은 형식의 학술지 논문이었다. 따라서 보다 명확한 결론을 도출하기 위해서는 만성피로증후군 환자를 대상으로 하는 잘 설계된 임상연구가 더 많이 수행되어야 할 것이다. 그 밖에도 선택된 8건 중 7건의 RCT에서 귀비탕은 보중익기탕[17], 시호소간산[18], 소시호탕[16, 19]과 합방되거나 수증가감[14, 15, 18, 20]되어 사용되었다. 이는 중재에 이질성이 있었음을 의미하나, 그 이질성은 결과에 중요하게 고려할 수준은 아니었다. 실재 귀비탕이 사용될 때, 변증결과에 따라 가감이나 합방의 형태로 사용된다는 점을 고려했을 때, 본 연구결과는 우리나라 한의계 임상환경에 보다 가깝다고 판단하였고, 체계적인 문헌고찰의 목적이 실재 임상환경에서 임상질문에 대한 합리적인 결론을 도출하는 것에 있다는 점도 고려하였다.

Ⅴ. 결론

이 체계적인 문헌고찰을 통해 최소한 현재 시점에

서는 만성피로증후군 환자에게 귀비탕을 기본방으로 하는 한약을 투약하는 것이 건강보조식품에 비해 피로중증도와 제반증상들의 완화에 유의한 효과가 있다는 결론을 얻었다. 반면에 만성피로증후군 환자에서 침구치료에 귀비탕을 추가로 처방하는 것과 귀비탕의 수면장애 완화에 대해서는 결론을 도출할 수 없었다. 이 연구결과는 만성피로증후군 환자에게 귀비탕을 기본방으로 하여 수증가감하여 처방하는 것이 유용하다는 잠정적인 결론을 지지하는 근거로 활용될 수 있을 것이다.

감사의 글

이 연구는 상지대학교 교내연구비 지원에 의하여 이루어졌으며, 이 연구에서 선택/배제와 문헌의 비뚤림 평가에 참여해 주신 한경숙 박사님께 감사를 드립니다.

References

1. Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Institute of medicine of the national academies. 2015:2-10.
2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med. 1994;121(12):953-9.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). 2019 November 19, 2019; Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html.
4. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta- analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). J Transl Med. 2020;18(1):100.
5. Kim JW, Kim HJ, Jang ES, Jung HJ, Hwang MW, Nam DH. Survey on pattern identification and treatment of chronic fatigue in Korea medicine. J Physiol and Pathol Korean Med. 2018;32(2):126-33.
6. Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Kanda T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2010;7(1):3-10.
7. Shin HY, An NH, Cha YJ, Shin EJ, Shin TY, Baek SH, et al. Effect of Kuibitang on lipopolysaccharide-induced cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients. J Ethnopharmacol. 2004;90(2-3):253-9.
8. Zheng Y. Guiding principles for clinical research of new drugs in traditional Chinese medicine. China Medical Science and Technology Press. 2002.
9. Nam DH. The effectiveness of Bojungikgi-tang and its modifications on chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Korean Med. 2020;41(1):93-106.
10. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med. 1988;108(3):387-9.
11. Higgins J, Green S, Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. ver 5.1.0 ed. The Cochrane collaboration. 2011.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
13. Kim S, Park J, Seo H, Lee Y, Jang B, Son H, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. National evidence-based healthcare collaborating agency. 2011:101-115.
14. Ding XM. Clinical analysis of Guipi decoction in treating chronic fatigue syndrome of heart and

spleen deficiency Type. China Foreign Medical Treatment. 2019;2019(32):169-71.
15. Gong JH. Observation on therapeutic effect of 30 cases of chronic fatigue syndrome treated with modified Guipi decoction. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2007;17(10):627-8.
16. Hau ZD, Zheng GD, Mo XL, Xiao WX, Li SS, Cheng LM. Application of traditional Chinese medicine decoction combined with auricular acupoint sticking in treating chronic fatigue syndrome of heart and spleen deficiency type. Nursing Practice and Research. 2018;15(15):144-6.
17. Jiang Q. Observation on therapeutic effect of Buzhongyiqi decoction and Guipi decoction on chronic fatigue syndrome. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine. 2012;31(2):121-2.
18. Li CD, Chen ZL, Huang N. The clinical study of soothing liver and activating spleen in treatment of chronic fatigue syndrome. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine. 2011;38(10):2037-8.
19. Wang CF, Lin XY, Hua ZD. Clinical study on treatment of chronic fatigue syndrome with traditional Chinese medicine and auricular point sticking. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine. 2013;29(9):709-10.
20. Wu JD, Zhang XQ, Zhang Y, Zhu AS. Clinical effect of Guipi decoction in treating chronic fatigue syndrome of heart and spleen deficiency type. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine. 2018;45(2):305-6.
21. Zhang L, Chen HL, Wang XX, Fan D, Yue S, Ma J. Effect of electro-acupuncture combined with Guipi pill on serum cortisol level in chronic fatigue syndrome with heart-spleen deficiency pattern. Journal of Clinical Medical Literature. 2018;5(28):64-5.
22. Abbi B, Natelson BH. Is chronic fatigue syndrome the same illness as fibromyalgia: evaluating the 'single syndrome' hypothesis. QJM, 2013;106(1):3-9.
23. Natelson BH, Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: definitions, similarities, and differences. Clin Ther. 2019;41(4):612-8.
24. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. BMC Complement Altern Med. 2011;11:87.
25. Wang YY, Li XX, Liu JP, Luo H, Ma LX, Alraek T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. Complement Ther Med. 2014;22(4):826-33.
26. Wang T, Xu C, Pan K, Xiong H. Acupuncture and moxibustion for chronic fatigue syndrome in traditional Chinese medicine: a systematic review and meta-analysis. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):163.
27. Wang T, Zhang Q, Xue X, Yeung A. A systematic review of acupuncture and moxibustion treatment for chronic fatigue syndrome in China. Am J Chin Med. 2008; 36(1):1-24.
28. Zhang Q, Gong J, Dong H, Xu S, Wang W, Huang G. Acupuncture for chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. Acupunct Med. 2019;37(4):211-22.
29. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S, Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018;10:CD006348.

Table 1. Summary table of the included studies.

Author	Year	Diagnostic criteria	Pattern	No. of case		Intervention			Outcomes	Adverse event
				Experimental	Control	Experimental	Control	Duration		
Gong JH[15]	2007	CDC 1994	-	30	28	GBT [a,b]	Supplement	15 days	Effectiveness	N.R.
Li CD et al.[18]	2011	CDC 1994	LDSD	36	35	GBT+SSS [a,b]	Supplement	8 weeks	Effectiveness, Fatigue	Nausea In 2 cases
Jiang Q[17]	2012	CDC 1994	IMQ+ DDHS	35	35	GBT+BIT [a]+EDU	Supplement + EDU	8 weeks	Effectiveness, IgA,IgG,IgM	N.A.E.
Wang CF et al.[19]	2013	CDC 1994	-	50	50	GBT+SST [a]+EDU	Supplement + EDU	6 weeks	Effectiveness General status	N.R.
Wu JD et al.[20]	2018	CDC 1994	DDHS	43	43	GBT [a,b]+EDU	Supplement + EDU	8~12 weeks	Effectiveness IgA, IgG, IgM	N.R.
Hua ZD et al.	2018	CDC 1994	DDHS	60	60	GBT+SST [a]	Supplement	6 weeks	Effectiveness General status	N.R.
Zhang L et al.[21]	2018	CDC 1994	-	16	1. 15 2. 14	GBT[c]+ET+MOXA	1. ET+MOXA 2. GBT[c]	30 days	Effectiveness, Plasma cortisol	N.R.
Ding XM[14]	2019	CDC 1994	DDHS	30	30	GBT [a,b]+EDU	Supplement + EDU	12 weeks	Effectiveness, Insomnia Arthralgia Myalgia	N.R.

LDSD means liver depression and spleen deficiency (肝鬱脾虛); IMQ, insufficiency of middle qi (中氣不足); DDHS, dual deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛); GBT, *Gwibitang* (歸脾湯); SSS, *Sihosogansan* (柴胡疏肝散); *Bojungikgitang* (補中益氣湯); SST, *Sosihotang* (小柴胡湯); EDU, education; ET, electro- acupuncture; MOXA, moxibustion; N.A.E., no adverse event; N.R., not reported.
a: liquid extracted by boiling the raw material; b: modification according to signs and symptoms; c: extract granules.

Table 2. The evidence level.

Outcome	Certainty assessment					Summary of findings	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect (95% CI)	Certainty
General status	*Gwibitang* (歸脾湯) versus control: 8 studies							
	RCT	Serious[a]	Not serious[b]	Not serious[c]	Not serious[d]	None[e]	RR 0.26 (95%CI0.17~0.39)	⊖⊖⊖○ MODERATE
	Gwibitang (歸脾湯) versus health supplements: 4 studies							
	RCT	Serious[a]	Not serious[b]	Not serious[c]	Not serious[d]	None[e]	RR 0.26 (95%CI0.15~0.43)	⊖⊖⊖○ MODERATE
	Gwibitang (歸脾湯) versus health supplements under daily life management: 3 studies							
	RCT	Very serious[f]	Not serious[b]	Not serious[c]	Not serious[d]	None[e]	RR 0.27 (95%CI0.13~0.54)	⊖⊖○○ LOW
	Gwibitang (歸脾湯) added to acupuncture and moxibustion versus acupuncture and moxibustion: 1 study							
	RCT	Very serious[f]	Serious[g]	Not serious[c]	Very serious[h]	None[e]	RR 0.31 (95%CI0.04~2.68)	⊖○○○ VERYLOW
Fatigue	*Gwibitang* (歸脾湯) versus control: 1 study							
	RCT	Not serious[i]	Serious[g]	Not serious[c]	Serious[j]	None[e]	SMD 0.78 (95%CI1.27~0.30)	⊖⊖○○ LOW
Sleep disorder	*Gwibitang* (歸脾湯) versus control: 1 study							
	RCT	Serious[a]	Serious[g]	Not serious[c]	Serious[j]	None[e]	SMD 1.56 (95% CI 2.14 ~ 0.98)	⊖○○○ VERYLOW

RCT means randomized controlled trial; CI, confidence interval; RR, relative risk; SMD, standardized mean difference.
a: the proportion of studies assessed as low risk of bias was between 30% and 50%; b: I^2 was less than 50%; c: directness was undoubted; d: total sample size was more than 200, and 95% CI of RR did not cross 1; e: publication bias was not assessed; f: the proportion of studies assessed as low risk of bias was less than 30%; g: the only 1 study was included; h: total sample size was less than 100, and 95% CI of RR crossed both of 1 and 1.5; i: the proportion of studies assessed as low risk of bias was more than 50%; j: total sample size was less than 100, but 95% CI of SMD did not cross zero.