

# 기능성 소화불량에 대한 사군자탕의 치료효과 - 체계적 문헌고찰과 메타분석

김경림, 제유란, 김경민  
동의대학교 부속 한방병원 한방내과

## The Effect of Sagunja Decoction on Functional Dyspepsia - A Systematic Review and Meta-Analysis

Kyong-lim Kim, Yu-ran Je, Kyoung-min Kim  
Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University Hospital

### ABSTRACT

**Objectives:** This study examines the effect of *Sagunja-tang* on functional dyspepsia (FD) through a systematic review and meta-analysis of a randomized controlled trial (RCT).

**Methods:** A search for RCTs that tested the effect of *Sagunja-tang* on functional dyspepsia was conducted in Medline, Embase, PubMed, CENTRAL, CiNii, CNKI, NDSL, RISS, OASIS, and KISS databases on November 8, 2020, with no limit on the year of publication. A meta-analysis was performed by synthesizing the findings, including total efficiency, clinical symptom score, myosin light-chain kinase (MLCK) level (pg/mL, and gastric half-emptying time (min). RevMan 5.4.1 software was used for data analysis. The quality of the literature was evaluated using Cochrane's risk of bias (RoB) tool.

**Results:** A total of 14 RCTs met the selection criteria. As a result of the meta-analysis, the treatment group had higher total efficacy and MLCK levels (gastric antrum, jejunum) than the control group, and the clinical symptom score and gastric half-emptying time were lower. However, due to the low quality of the included RCT and the small sample size, the results may be slightly biased.

**Key words:** *Sagunja-tang*, functional dyspepsia, meta-analysis

## 1. 서론

기능성 소화불량(Functional dyspepsia, FD)은 증상을 설명할 수 있는 기질적인 원인 없이 진단 전 최소 6개월간 3개월 이상의 식후 충만감(Postprandial fullness), 조기 포만감(Early satiation), 상복부 통증

(Epigastric pain), 상복부 작열감(Epigastric burning)을 보이는 것으로 정의한다<sup>1,2</sup>. 명확히 밝혀진 병리기전은 없으며 위장의 운동 장애, 내장 지각신경의 과민, 위산분비 과다, 위식도 역류, 세균 감염, 정신 사회적 요인 등의 다양한 원인이 제시되고 있다<sup>3</sup>. 2016년 건강보험심사평가원 통계자료에 따르면 기능성소화불량은 질병별 환자 수(한의학, 외래 분류 기준)가 상위 7위에 해당하는 다빈도 질환이다<sup>4</sup>. 기능성 소화불량은 생명에 위협을 주는 질환은 아니지만, 환자 개인에 있어서는 삶의 질을 저하시키

· 투고일: 2021.04.19, 심사일: 2021.07.05, 게재확정일: 2021.07.05  
· 교신저자: 김경민 부산시 부산진구 양정로 62  
동의대학교부속한방병원  
TEL: 051-850-8622 FAX: 051-867-5162  
E-mail: kusko@naver.com

고 50% 이상에서 일상생활에 지장이 있다고 보고 되었다<sup>5</sup>.

기능성 소화불량은 한의학에서 내상의 범주에 속하며, 병인으로는 음식상 등을 제시한다. 心下痞, 心痛, 惡心, 嘔吐의 병증을 가지며, 비위허약이 주된 변증이다<sup>6,7</sup>. 비위가 허약해지면 조기만복감, 식후 더부룩함, 명치 통증 등의 음식상에서 나타나는 증상들이 나타나게 된다<sup>8</sup>.

四君子湯은 《太平惠民和劑局方》<sup>9</sup>에서 최초로 수록된 처방으로, 營衛氣虛, 臟腑怯弱, 心腹脹滿, 全不思食, 腸鳴泄瀉, 嘔噦吐逆 등에 복용한다고 기록되어 있으며, 《方劑學》<sup>10</sup>에서는 益氣健脾의 작용으로 脾胃氣虛證을 치료한다고 했고, 이의 연구<sup>11</sup>에서도 脾胃氣虛를 치료하므로 위장관 질환에 많이 활용되었음을 제시하였다.

기능성 소화불량에 대한 국내 연구로는 보중익기탕<sup>12</sup>, 이진탕가미방<sup>13</sup>, 반하백출천마탕, 소시호탕<sup>14</sup>, 육군자탕<sup>15</sup>, 반하사심탕<sup>16</sup> 등을 사용한 연구들이 발표되었으며, 사군자탕과 관련된 국내 연구로는 면역기능<sup>17</sup>, 염증성 장질환<sup>18</sup>, 항염증<sup>19</sup> 등과 관련된 논문들이 발표되었으나 기능성 소화불량에 대한 연구는 보고된 바 없다. 이에 본 논문은 脾胃虛弱을 치료하는 四君子湯의 기능성 소화불량에 대한 효과를 객관적으로 평가하여 근거를 마련하고, 향후 기능성 소화불량에 대한 한의학 치료 연구에 도움이 되기 위해 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 데이터베이스 및 문헌 검색 전략

논문 검색은 영문 검색 데이터베이스인 MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), 일본논문 검색 데이터베이스인 CiNii, 중국논문 검색 데이터베이스인 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)와 국내 데이터베이스인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학 정보 포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국학술정보(Korean studies Information Service System, KISS)를 기반으로 수행하였다. 국외논문검색어는 'Sijunzi Tang', 'Sijunzi', 'Shikunshito', 'Sagunzatang', 'functional dyspepsia'를 활용하고, CNKI에서는 검색 범위를 medicine & public health 내에서 Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicinal Herbs와 Combination of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine 항목으로 한정하고, Title, Keyword and Abstract를 검색 범위로 두고 '四君子湯', '功能性消化不良', '消化不良', '型功能性消化不良', '性消化不良', '功能性消化不良症'의 검색어를 사용하여 문헌을 수집하였다. 국내 논문검색어는 '사군자탕', '기능성소화불량'을 사용했다. 2020년 11월 8일 검색을 시행하였으며, 출판 연도의 제한은 두지 않았다.

### 2. 문헌 및 연구대상 선정 기준

검색된 논문에서 사람을 대상으로 한 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)를 포함하고, 단일군 전후연구, 단행본, 종설논문, 인터넷자료 혹은 비 출판 자료는 제외하였다.

#### 1) 연구대상 선정 기준

(1) 기능성 소화불량으로 진단받은 환자를 대상으로 四君子湯의 효과를 연구한 논문

(2) 한약 단독군과 양약 단독군을 비교한 연구, 한약과 양약 병용군과 양약 단독군을 비교한 연구

#### 2) 연구대상 배제 기준

(1) 위궤양 등의 기질적 질환을 동반한 환자의 연구

(2) 침, 뜸 등의 치료가 병용된 연구

(3) 四君子湯과 藿朴夏苓湯, 四磨湯, 柴胡疏肝散, 四逆散, 百合湯, 保和丸 등을 합방한 처방을 중재로 사용한 연구

(4) 四君子湯이라고 명시되어있으나 人蔘, 茯苓, 白朮, 甘草의 4가지 약재가 모두 포함되지 않은 연구

### 3. 문헌 선택 및 자료 분석

두 명의 연구자가 참여하였으며, 각 과정은 문헌 선정 기준에 따라 검토 및 분석을 독립적으로 시행하였다. 논문 검색 엔진에서 검색한 문헌의 서지 정보를 Endnote X7을 활용하여 정리하였고, 상호간에 비교를 통해 누락된 연구 문헌이 없는지 확인하였다. 제목 및 초록을 참고하여 1차 문헌 선별을 시행하였으며, 1차로 선정된 문헌의 전문을 검토하여 2차 문헌 선별을 시행하였다. 두 연구자간의 합의를 통해 최종 문헌을 선택하였고, 의견이 일치하지 않았을 경우 제3연구자의 자문을 통해 최종 문헌 선정을 결정하였다. 또한 두 명의 연구자는 최종 선정된 문헌들의 연구설계, 표본 수, 시험군과 대조군의 중재방법(종류 및 방법), 치료기간, 치료결과, 이상반응을 독립적으로 살피고 정리하였다.

### 4. 문헌의 질 평가

본 연구에서는 독립된 두 명의 연구자가 최종 선정된 문헌을 대상으로 문헌의 질을 평가하기 위해 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB)도구를 이용해 비뚤림 위험 분석을 시행하였다. 연구자간의 의견이 불일치할 경우 두 연구자간의 합의와 제3연구자의 자문을 통하여 합의하였다. 무작위 대조 임상연구에 있어 비뚤림의 종류는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 탈락 비뚤림, 결과 확인 비뚤림, 보고 비뚤림 등의 다섯가지로 구성되며, 각 문헌에 대하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 선택적 결과 보고, 불완전한 결과 처리, 기

타 비뚤림 유발요소의 7가지 문항으로 평가하였다. 평가는 각 문항에 대해 비뚤림 위험성을 높음(high risk of bias), 불확실(unclear risk of bias), 낮음(low risk of bias)으로 판정하였다<sup>20,21</sup>.

### 5. 통계 분석

최종 선정된 문헌의 결과 합성과 분석은 Review Manager(RevMan) 5.4.1을 이용하였다. 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, 95% CI)으로 정리하고, 연속형 자료의 경우에는 평균차(Mean difference, MD)와 95% 신뢰구간으로 정리했다. 연구 간의 통계적 이질성(Heterogeneity) 존재여부는  $I^2$  test를 이용하여 평가하였으며,  $I^2$ 값 50%를 기준으로 그 이상일 경우 상당한 이질성(Substantial heterogeneity)이 있다고 판단하였다<sup>22</sup>. 이질성이 큰 경우에는 중재의 유형, 치료 기간 등에 따라 하위그룹 분석을 시행하였다. 일부 포함된 연구들의 중재에서의 다양성 및 잠재적 이질성을 고려하여 모든 메타 분석에 무작위 효과 모델(random-effect model)을 적용하였다.

## III. 결 과

### 1. 문헌 선별

검색된 문헌은 총 69편이었으며, 1차적으로 문헌의 제목과 초록을 검토하여 RCT가 아닌 문헌(n=26), 기능적 소화불량 환자에 대한 경우가 아닌 문헌(n=1), 四君子湯을 중재로 사용하지 않은 문헌(n=4) 등의 총 31편의 문헌이 본 연구와 일치하지 않는 것으로 배제하여 38편의 문헌이 선정되었다. 2차적으로 전문을 검토하여 추가적인 정보를 얻어 선정 기준에 맞지 않는 문헌을 제외하였다. RCT가 아닌 문헌(n=2), 사군자탕 외의 처방이 합방된 경우(n=12), 기능성 소화불량 외에 위궤양 등의 질병이 동반된 경우(n=6), 대조군에 양약이 아닌 식이섭취 장내 영양용액, 보조제 등이 사용된

경우(n=2), 중복문헌(n=1) 등의 23편을 제외하였고, 두 연구자 간의 합의를 통하여 사군자탕이라 명시되어있으나 사군자탕의 구성이 완전하지 않은 경우

(n=1)까지 제외하여 총 24편의 문헌을 제외하였고, 최종적으로 14편의 연구를 선정하였다<sup>23-36</sup>(Fig. 1).

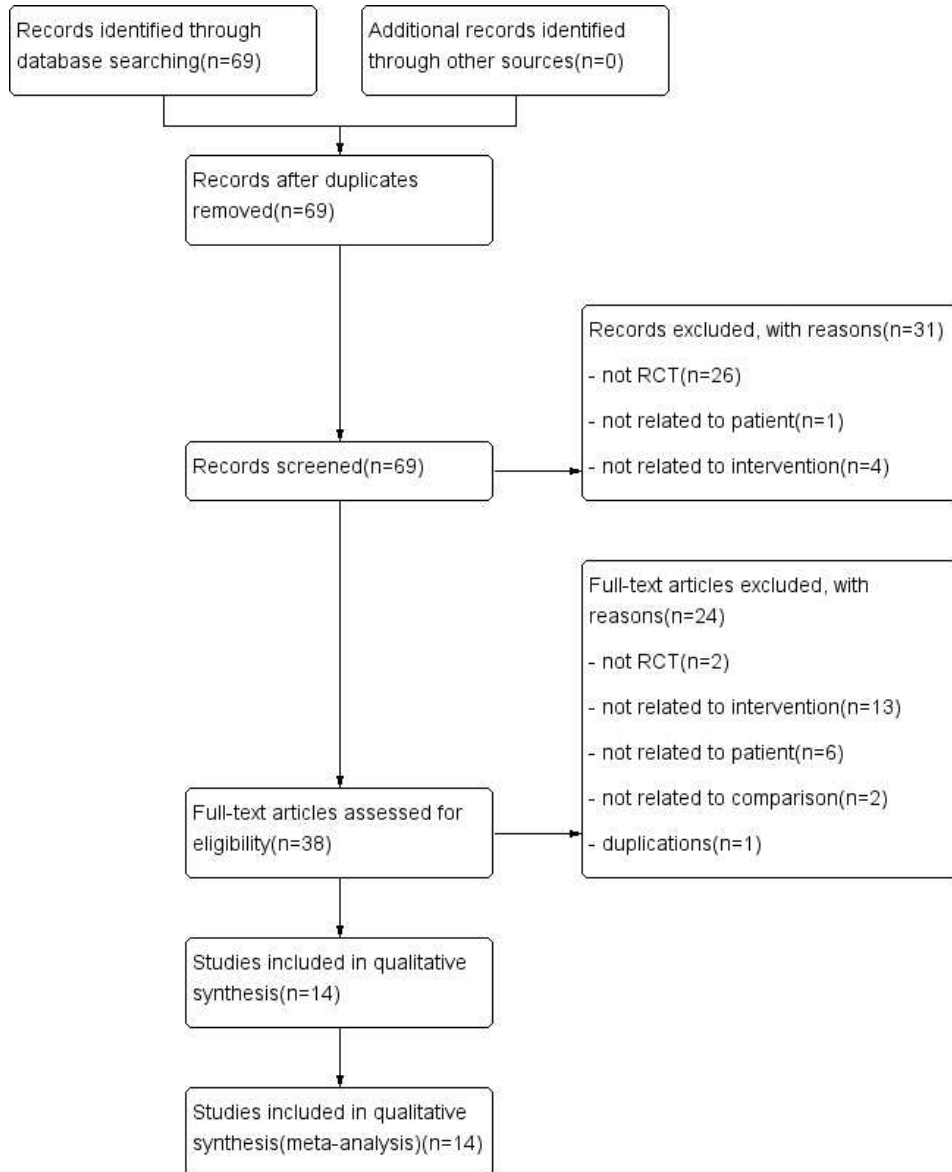


Fig. 1. Flow chart of the selection process.

## 2. 문헌 분석

### 1) 연구설계

최종 선정된 14편의 연구는 모두 중국에서 출판

된 RCT 연구이다. 기능성 소화불량에 대한 四君子湯 단독 또는 양의학적 치료와의 병용치료의 효과를 확인하기 위해 설계되었다(Table 1).

Table 1. Summary of 14 Randomized Controlled Trials Included in This Review

Author (year)	Sample size 1) I (N(M:F)) 2) C (N(M:F))	Age (average) 1) I 2) C	Treatment intervention		Control intervention	Treatment period	Evaluation	Results
			Components	Combined treatment				
Jiao ZH (2018) <sup>23</sup>	64 (30:34) 1) 32 2) 32	Total : 41.6±1.5	SJ (T)	Domperidone (TA) + Mosapride Citrate (TA)	Domperidone (TA) + Mosapride Citrate (TA)	2wks	1. TER 2. RR	1. TG : 96.88 > CG : 78.13 (*) 2. P=0.012 (*)
Zhang YY (2016) <sup>24</sup>	74 1) 37 (20:17) 2) 37 (21:16)	1) 40.58±8.31 2) 40.26±8.14	MSJ (T, 130 mL)	Not applicable	Domperidone (TA)	60Ds	1. TSI 2. UER 3. APS	1. * 2. * 3. *
Li RF (2016) <sup>25</sup>	68 1) 34 (15:19) 2) 34 (16:18)	1) 37.18±7.99 2) 37.56±8.65	MSJ (T, 130 mL)	Not applicable	Domperidone 10 mg (TA)	60Ds	1. TER 2. RR	1. TG : 91.17 > CG : 79.41 (*) 2. TG : 11.76 < CG : 32.35 (P=0.0004 (**))
Lan HB (2016) <sup>26</sup>	66 1) 33 (18:15) 2) 33 (17:16)	1) 50.5±2.6 2) 49.2±2.5	MSJ (T)	Not applicable	Domperidone 10mg(TA)	4wks	1. TER 2. TSI 3. MLCK 1) Jejunum 2) Gastric antrum	1. TG : 97.0 > CG : 75.8 (*) 2. * 3. 1) * 2) *
Zhu MT (2015) <sup>27</sup>	70 1) 35 (17:18) 2) 35 (19:16)	1) 50.3±2.1 2) 49.2±1.7	MSJ (T)	Not applicable	Domperidone 10mg(T)	4wks	1. TER 2. TSI 3. MLCK (Jejunum & Gastric antrum)	1. TG : 94.3 > CG : 77.1 (*) 2. P=0.01 (*) 3. *
Sun W (2014) <sup>28</sup>	48 1) 24 (13:11) 2) 24 (14:10)	1) 45.3±3.4 2) 46.7±4.2	MSJ (B)	Not applicable	Domperidone 10mg(TA)	4wks	1. TER 2. GET 1/2	1. TG : 95.8 > CG : 75 2. TG : 25.16±5.48 > CG : 25.16±5.19
Zhang ZY (2013) <sup>29</sup>	120 1) 60 (32:28) 2) 60 (35:25)	1) 51.5 2) 52.8	SJ (T, 150 mL)	Not applicable	Mosapride 5mg(T)	4wks	1. TER 2. TSI 3. RR	1. TG : 91.7 > CG : 90 (*) 2. + 3. TG : 5 < CG : 19 (**)
Mu DC (2012) <sup>30</sup>	125 1) 63 (28:35) 2) 62 (29:33)	Total : 35±7 1) 34±7 2) 35±6	SJ (B)	EGD : Domperidone 10 mg (TA) /EGP : Omeprazole 20 mg (BA)	EGD : Domperidone 10 mg (TA) /EGP : Omeprazole 20 mg (BA)	4wks	TER	TG : 77.8 > CG : 56.5 (P=0.011 (**))
Sun ZJ (2009) <sup>31</sup>	120 1) 60 (25:35) 2) 60 (28:32)	1) 39.5 2) 38.2	MSJ	Domperidone 20 mg (T)	Domperidone 20 mg (T)	2wks	TER	TG : 100.0 > CG : 66.7 (P<0.01 (**))
Li YH (2008) <sup>32</sup>	90 1) 45 (12:33) 2) 45 (15:30)	1) 39.7 2) 43.4	SJ (B, 150 mL)	Not applicable	Domperidone 10 mg (TA)	4wks	1. TER 2. TSI 3. CSI 1) Abdominal distension & Fullness 2) Loss of appetite 3) Fatigue & weakness 4) Nausea & vomiting 5) Loose stools	1. TG : 88.9 > CG : 66.7 (*) 2. ** (f/u 2 month **) 3. 1) ** 2) ** 3) + 4) ** 5) **

Cao JG (2008) <sup>33</sup>	85 1) 49 (19:30) 2) 36 (14:22)	1) 43.5±2.54 2) 42.5±2.47	MSJ (T)	Not applicable	Domperidone 10 mg (T)	4wks	1. TER 2. TSI	1. TG : 93.88 > CG : 72.22 (**) 2. **
Jin XL (2007) <sup>34</sup>	105 1) 60 (28:32) 2) 45 (20:25)	1) 41.6 2) 40.6	SJ (B, 200 mL)	Not applicable	Cisapride 10 mg (T)	3wks	TER	TG : 91.6 > CG : 60.0
Hu JF (2000) <sup>35</sup>	65 1) 39 (13:26) 2) 26 (11:15)	1) 46.7±3.5 2) 44.8±4.1	MSJ (B)	Not applicable	Domperidone 10 mg (TA)	4wks	1. TER 2. GET 1/2	1. TG : 97.44 > CG : 73.08 (**) 2. †
Zhang YM (1998) <sup>36</sup>	144 1) 95 (38:57) 2) 49 (18:31)	-	SJ (B)	Not applicable	Domperidone 10 mg (T)	2wks	1. TER 2. RR	1. TG : 93.2 > CG : 89 (#) 2. TG : 25.1 < CG : 55.9

I : Intervention, C : Control, SJ : Sagunja Tang, MSJ : Modified Sagunja Tang, B : 2 times after a meal/day, T : 3 times after a meal/day, BA : 2 times before a meal/day, TA : 3 times before a meal/day, wk : week, D : day, EGP : epigastric pain, EGD : epigastric distension, TER : total effective rate, RR : recurrence rate, TG : treatment group, CG : control group, UER : urinary D-xylose excretion rate, APS : appetite score, GET1/2 : gastric half emptying time, TSI : total symptom integrals, CSI : clinical symptom integrals, MLCK : Myosin light-chain kinase \* P<0.05, \*\* P<0.01, † P>0.05

## 2) 연구 대상

### (1) 진단 및 변증도구

대상 선정 시 진단 기준으로 《Rome III 진단기준》<sup>25,29,30</sup>, 《Rome II 진단기준》<sup>32</sup>, 《國際通用診斷基準》<sup>28,35</sup>, 《脾胃氣虛型功能性消化不良的診斷基準》<sup>23</sup>, 《脾虛型功能性消化不良相關臨床診斷基準》<sup>26</sup>, 《現代消化病學》<sup>27</sup>, 《實用內科學》<sup>31</sup>, 《中藥新藥臨床研究指導原則》<sup>33</sup> 등의 다양한 선정기준이 사용되었으며, 이외에도 임상증상에 의한 선정기준<sup>24,34,36</sup>이 보고되었다.

### (2) 배제기준

위식도역류질환, 간담도계 질환, 심장질환, 신장질환, 인지장애, 폐경기 전후 증후군과 같은 기능성 질환, 미란, 궤양, 종양 등의 기질적 병변, 당뇨병, 갑상선 기능 저하증과 같은 전신 질환 등을 동반하는 경우 배제하였으며, 임신부 및 수유 여성 등을 배제 기준으로 제시하기도 하였다<sup>26-30,34-36</sup>.

### 3) 치료군 및 대조군

### (1) 대상자 및 치료 기간

연구대상자 수는 48명에서 144명으로 다양했으며, 평균 88.9명이었다. 치료기간은 14일에서 60일까지 연구마다 다양했으며, 평균 29.1일이었다. 28일이 8편<sup>26-30,32,33,35</sup>으로 가장 많았으며, 14일이 3편<sup>23,31,36</sup>, 60일이 2편<sup>24,25</sup>, 21일이 1편<sup>34</sup> 순서로 많았다.

### (2) 치료 방법

선별된 논문은 모두 四君子湯을 대상으로 하였으며, 주증상이나 변증에 따라 기본처방에 약재를 가감하였다. 치료군은 사군자탕 단독 치료군, 사군자탕 양약 병용 치료군, 사군자탕가감 단독 치료군, 사군자탕가감 양약 병용 치료군으로 분류할 수 있다. 四君子湯의 기본 구성인 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草이 각 연구들에서 사용된 용량과 四君子湯의 기본처방 외에 가감된 약재의 사용 빈도와 빈용된 가감 약재들의 용량을 정리하였다(Table 2, 3, 4). 가감 약재의 사용빈도는 陳皮가 가장 높았으며, 麥芽, 木香, 枳實 순으로 많았다.

Table 2. Capacity of the *Sagunja-tang* Used in 14 Randomized Controlled Trials

	<i>Ginseng Radix</i> (人蔘)/ <i>Codonopsis pilosula</i> (蔓蔘)	<i>Atractylodes ovata</i> (白朮)	<i>Poria cocos</i> (茯苓)	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Jiao ZH 2018	9 g (人蔘)	9 g	9 g	6 g
Zhang YY 2016	15 g (蔓蔘)	15 g	15 g	10 g
Li RF 2016	15 g (蔓蔘)	15 g	15 g	10 g
Lan HB 2016	10 g (蔓蔘)	10 g	15 g	6 g
Zhu MT 2015	10 g (蔓蔘)	12 g	15 g	6 g
Sun W 2014	15 g (蔓蔘)	15 g	12 g	10 g
Zhang ZY 2013	15 g (蔓蔘)	10 g	30 g	5 g
Mu DC 2012	15 g (蔓蔘)	10 g	30 g	5 g
Sun ZJ 2009	10 g (蔓蔘)	12 g	15 g	6 g
Li YH 2008	15 g (蔓蔘)	10 g	30 g	5 g
Cao JG 2008	10 g (蔓蔘)	12 g	15 g	6 g
Jin XL 2007	10 g (人蔘 or 蔓蔘)	15 g	10 g	9 g
Hu JF 2000	15 g (蔓蔘)	15 g	12 g	10 g
Zhang YM 1998	15 g (蔓蔘)	15 g	30 g	6 g

Table 3. Frequency of Added Medicinal Herbs

Counting	Medicinal herbs
8	<i>Citrus reticulata Blanco</i> (陳皮)
6	<i>Hordeum vulgare</i> (麥芽), <i>Saussurea lappa</i> (木香), <i>Poncirus trifoliata</i> (枳實)
5	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Coptis chinensis</i> (黃連), <i>Citrus medica var. sarcodactylis</i> (佛手)
4	<i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑)
3	<i>Arisaema amurense</i> (天南星)
	<i>Zingiberis Processum Rhizoma</i> (乾薑),
2	<i>Pinelliae Tuber</i> (半夏), <i>Paeonia albiflora</i> (白芍藥), <i>Raphanus sativus</i> (萊菔子)
	<i>Citrus aurantium</i> (枳殼), <i>Eupatorium fortunei</i> (佩蘭), <i>Cyperus rotundus</i> (香附子),
1	<i>Phyllostachyos Caulis</i> (竹茹), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Gallus gallus var. domesticus</i> (鷄內金)

Table 4. Capacity of Frequently Used Added Medicinal Herbs

Medicinal herbs	Capacity (Counting)
	15 g (1)
<i>Citrus reticulata Blanco</i> (陳皮)	12 g (3)
	10 g (4)
<i>Hordeum vulgare</i> (麥芽)	15 g (6)
<i>Saussurea lappa</i> (木香)	10 g (5)
	8 g (1)
<i>Poncirus trifoliata</i> (枳實)	15 g (4)
	12 g (2)
<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡)	15 g (2)
	9 g (3)
<i>Coptis chinensis</i> (黃連)	6 g (5)
<i>Citrus medica var. sarcodactylis</i> (佛手)	20 g (2)
	10 g (3)

(3) 대조군

대조군은 모두 양약 치료군 이었으며, 10편<sup>24-28,31-33,35,36</sup>에서 Domperidone을 단일제제로 사용하였고, Mosapride, Cisapride가 각각 Zhang<sup>29</sup>과 Jin<sup>34</sup>의 연구에서 사용되었다. Mu<sup>30</sup>의 연구에서는 증상에 따라 Domperidone과 Omeprazole을 사용하였으며, Jiao<sup>23</sup>의 연구에서

는 Domperidone과 Mosapride 2제제를 복합 사용하였다.

#### 4) 평가 지표

선정된 14편의 논문에서는 평가 지표로서 총유효율(Total effective rate), 임상증상점수(clinical symptom integrals), 치료 전후 위 전정부(gastric antrum) 및 공장(Jejunum)의 MLCK(myosin light chain kinase) 함량, 위의 반 배출 시간(gastric half emptying time) 등을 다양하게 사용하였다.

#### 5) 이상반응 및 재발률

이상반응은 총 14편의 연구 중 4편<sup>23,29,30,32</sup>의 연구에서 언급하였다. Jiao<sup>23</sup>의 연구에서는 오심구토, 복통설사, 심계구건, 변조실면 등의 증상이 발생한 것을 보고하였다. 치료군에서는 오심구토 2례, 복통설사 1례, 변조실면 1례가 발생하여 총 4례의 이상 반응을, 대조군에서도 오심구토 1례, 복통설사 1례, 심계구건 1례로 총 4례의 이상 반응을 보고하고 있다. 치료군과 대조군간 통계적으로 유의한 차이는 없음이 확인되었다( $P>0.05$ ). Li<sup>32</sup>의 연구에서는 대조군에서는 복부불편감, 방귀과다, 설사 등의 증상이 총 8례 발생하였고 치료군에서는 발생하지 않았으며 통계적으로 유의한 차이를 갖고 있다( $P<0.01$ ). 2편의 연구에서 모두 이상반응 발생 시 처치에 대해서는 언급하지 않았다. 이 외 2편<sup>29,30</sup>의 연구에서 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였고, 그 외 나머지 연구들에서는 이상반응에 대해 언급하지 않고 있다.

추적조사를 시행하고 재발률을 보고한 연구는 총 4편<sup>23,25,29,36</sup>이었으며, 추적기간은 1편은 4주<sup>36</sup>, 2편

은 6개월<sup>25,29</sup>, 1편은 1년<sup>23</sup>이었다. 이 중 Zhang<sup>36</sup>의 연구에서는 재발률의 차이는 있으나 통계학적으로 유의한 차이가 있는지에 대해서는 명시하지 않고 있으며, 나머지 3편<sup>23,25,29</sup>에서는 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것( $P<0.05$ )으로 확인되었다.

### 3. 비뚤림 위험 평가

선정된 14편의 연구에 대하여 RoB를 이용하여 분석을 시행하였다. 14개의 RCT 연구 중에서 무작위 배정 순서 방법에 대하여 언급한 논문은 총 4편<sup>25,29,32,33</sup>이었으며, 이 중 2편<sup>25,29</sup>에서는 난수표법을 사용하였으므로 Low risk로 평가하고, 나머지 2편<sup>32,33</sup>은 진료순서를 이용하여 무작위 배정하였음을 제시하여 High risk로 평가하였으며, 그 외 10편의 연구에서는 무작위 배정 방법에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 평가하였다. 또한, 모든 연구에서 참여자와 연구자의 눈가림을 시행하지 않았으며, 결과 평가자의 눈가림에 대한 언급이 없었다. 모든 연구에서 탈락자에 대한 언급이 없었고, 무작위 배정시의 대상자수와 결과 분석시의 대상자수는 동일하였으므로 결측치가 없는 것으로 판단하여 불완전한 결과 처리에 대하여 Low risk로 평가하였다. 선택적 결과 보고에 대해서는 모든 연구가 결과 도출을 위한 프로토콜에 대하여 언급하지 않았으며, 이를 판단하기 위한 정보가 충분하지 않은 것으로 판단하여 Unclear risk로 평가하였다. 기타 비뚤림 유발 요소의 경우 추가 비뚤림 가능성에 대한 여지가 있으나 그 정도를 평가할만한 충분한 근거가 없어 모든 연구를 Unclear risk로 평가하였다(Fig. 2).



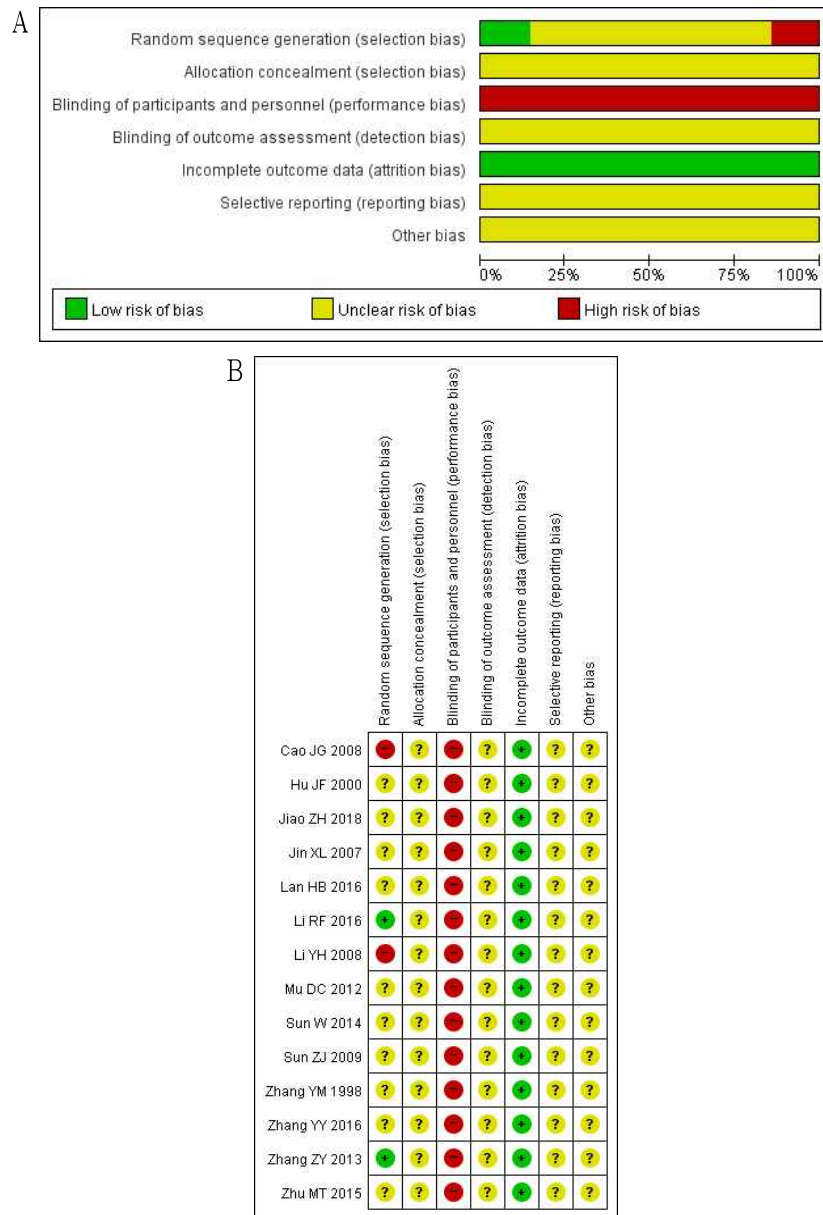


Fig. 2. Assessment of risk of bias on 14 randomized controlled trial.

A : risk of bias graph, B : risk of bias table (red : serious risk, yellow : moderate risk/unclear risk, green : low risk)

4. 메타분석결과

선정된 14편의 연구를 총유효율(Total effective rate), 임상증상점수(clinical symptom integrals), 치료 전후 위 전정부(gastric antrum) 및 공장(Jejunum)의 MLCK 함량, 위의 반 배출 시간(gastric half

emptying time) 등의 평가도구에 따라 분류하여 시행하였다.

1) 총유효율

(1) “四君子湯 단독치료, 四君子湯 양약 병용 치료, 四君子湯加減方 단독치료, 四君子湯加減方

양약 병용치료” vs “양약 단독치료”

포함된 연구는 총 13편이었다. 四君子湯, 四君子湯加減方 단독 치료 및 양약 병용치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.24배 높아서 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=13, RR:1.24, 95% CI: 1.14 to 1.35, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 61%로 문헌 간 이질성은 높았다(Fig. 3-1). 이질성이 높게 나타나 중재 유형에 따라 하위그룹 분석을 시행하였다.

① “四君子湯 단독치료, 四君子湯加減方 단독치료” vs “양약 단독치료”

총 10편의 RCT 연구가 포함되었으며, 四君子湯, 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 치료군은 대조군에 비해 총유효율이 1.20배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=10, RR: 1.20, 95% CI: 1.10 to 1.31, P<0.0001). I<sup>2</sup>값은 56%로 문헌 간 이질성이 높게 나타났다(Fig. 3-1). 이질성이 높게

나타나 치료 기간에 따라 하위그룹 분석을 시행하였으며 치료기간이 4주인 군에서 유의미한 결과를 보였다.

치료기간이 4주인 7편 연구를 메타분석 하였다. 치료군은 대조군에 비해 총유효율이 1.20배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=7, RR: 1.20, 95% CI: 1.09 to 1.32, P=0.0001). I<sup>2</sup>값은 40%로 문헌 간 이질성은 낮았다(Fig. 3-2).

② “四君子湯 양약 병용 치료, 四君子湯加減方 양약 병용치료” vs “양약 단독치료”

총 3편의 RCT 연구가 포함되었으며, 四君子湯, 四君子湯加減方과 양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.37배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=3, RR:1.37, 95% CI: 1.22 to 1.54, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간 이질성은 낮았다 (Fig. 3-1).

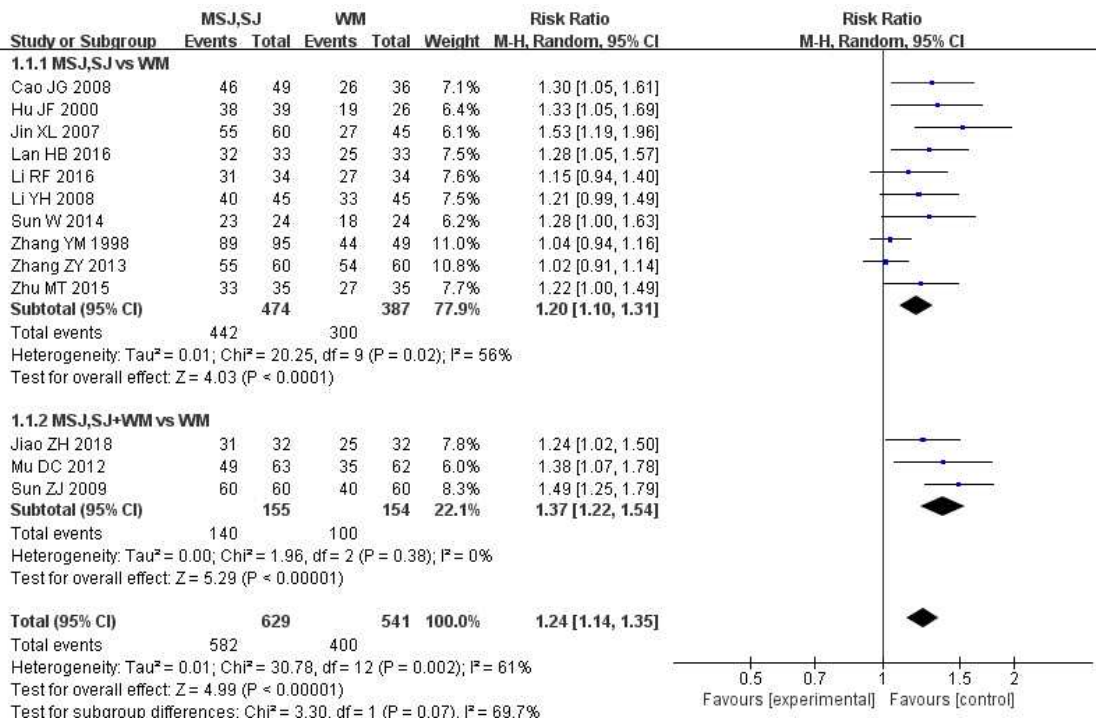


Fig. 3-1. Forest plot of comparison : SJ, MSJ vs WM, SJ, MSJ+WM vs WM, outcome : total effective rate.

SJ : *Sagunja-tang*, MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine

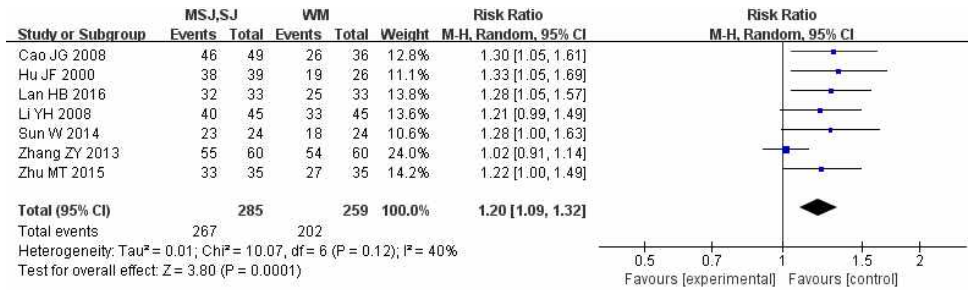


Fig. 3-2. Forest plot of comparison : MSJ vs WM, outcome: total effective rate; subgroup (treatment period : 4 weeks).

SJ : *Sagunja-tang*, MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine

(2) “四君子湯 단독치료, 四君子湯 양약 병용 치료” vs “양약 단독치료”

포함된 연구는 총 6편이다. 加味되지 않은 四君子湯 단독 치료 및 양약 병용치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.19배 높아서 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=6, RR:1.19, 95% CI: 1.04 to 1.36, P=0.01). I<sup>2</sup>값은 73%로 문헌 간 이질성이 높게 나타나 중재 유형에 따라 하위그룹 분석을 시행하였다(Fig. 4).

① “四君子湯 단독치료” vs “양약 단독치료”

총 4편의 RCT 연구가 포함되었으며, 四君子湯

단독 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총유효율이 1.14배 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(N=4, RR: 1.15, 95% CI: 0.98 to 1.35, P=0.09). I<sup>2</sup>값은 77%로 문헌 간 이질성이 높게 나타났다.

② “四君子湯 양약 병용 치료” vs “양약 단독치료”

총 2편의 RCT 연구가 포함되었으며, 四君子湯 과 양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총유효율이 1.29배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=2, RR: 1.29, 95% CI: 1.10 to 1.50, P=0.001). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간 이질성이 낮게 나타났다.

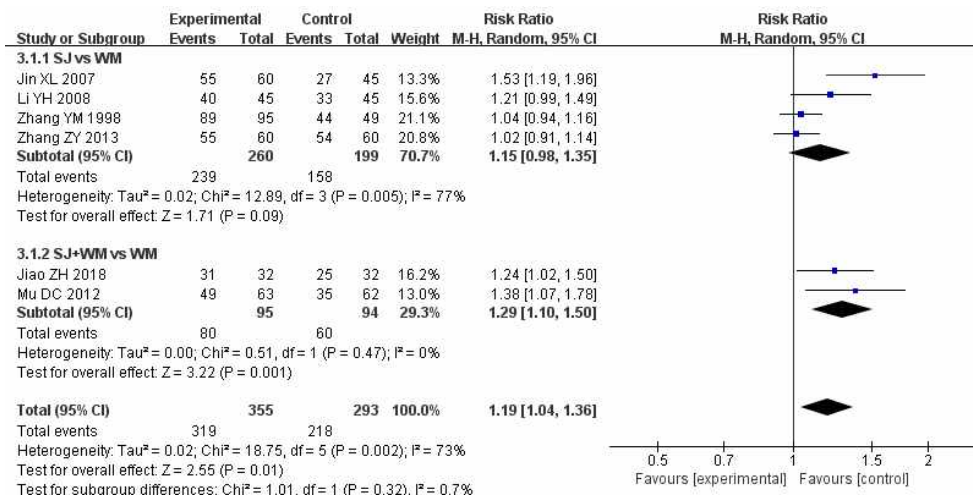


Fig. 4. Forest plot of comparison : SJ vs WM, SJ+WM vs WM, outcome : total effective rate.

SJ : *Sagunja-tang*, WM : Western medicine

(3) “四君子湯加減方 단독치료, 四君子湯加減方 양약 병용 치료” vs “양약 단독치료”

포함된 연구는 총 7편이다. 四君子湯加減方 단독 치료 및 양약 병용치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총 유효율이 1.30배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다 (N=7, RR: 1.30, 95% CI: 1.20 to 1.40, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간 이질성이 낮았다. 이질성이 낮게 나타났으나 증재 유형에 따라 하위그룹 분석

을 시행하였다(Fig. 5).

① “四君子湯加減方 단독치료” vs “양약 단독치료”

총 6편의 RCT 연구가 포함되었으며, 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총유효율이 1.25배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=6, RR: 1.25, 95% CI: 1.15 to 1.37, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간 이질성이 낮게 나타났다.

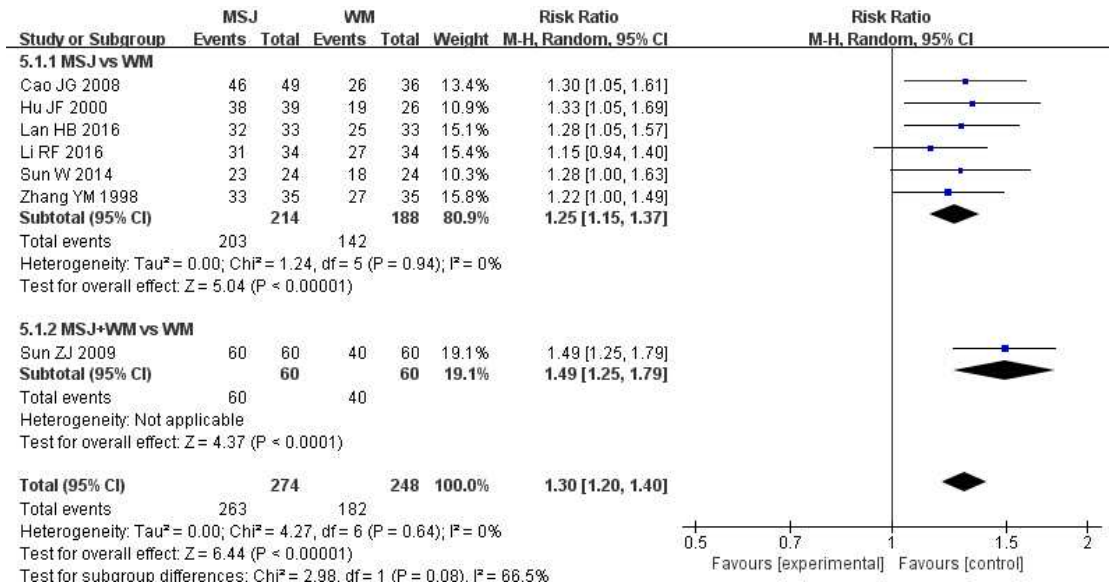


Fig. 5. Forest plot of comparison : MSJ vs WM, MSJ+WM vs WM, outcome: total effective rate.

MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine

2) 임상증상점수

임상증상 총 점수를 평가한 연구는 총 5편이었으며 四君子湯, 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 치료군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군으로 구성되었다. 치료군과 대조군의 평균차는 -4.32로

대조군에 비해 시험군의 치료 후 임상증상 총 점수가 낮은 경향을 보이며 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=5, MD: -4.32, 95% CI: -6.64 to -2.00, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 98%로 문헌 간 이질성은 상당히 높았다(Fig. 6).

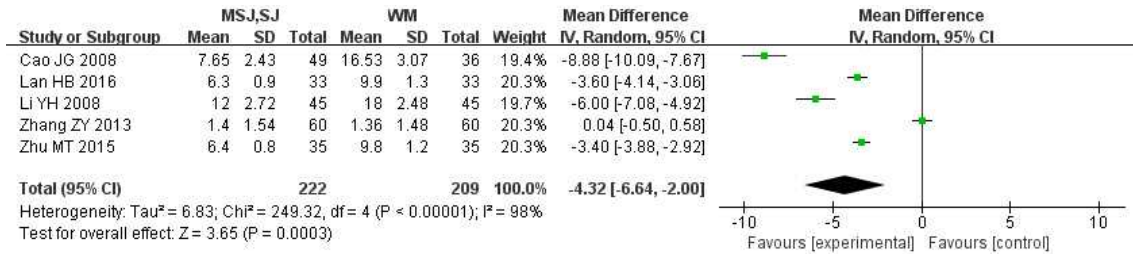


Fig. 6. Forest plot of comparison : MSJ vs WM, outcome : the symptoms total scores comparison.

SJ : *Sagunja-tang*, MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine

3) 위 전정부 및 공장의 MLCK 함량

총 2편의 연구에서 치료 후 MLCK 함량을 평가 하였으며, MLCK 함량 측정 부위에 따라 위 전정부와 공장으로 나누어 분석하였다. 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 치료군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군으로 이루어졌다.

(1) 위 전정부의 MLCK 함량

치료군과 대조군의 평균차가 283.00 pg/ml로 대조군에 비해 치료군의 치료 후 위 전정부의 MLCK 함량이 더 높은 경향을 보이며 통계학적으로 유의

미한 결과를 보였다(N=2, MD : 283.00, 95% CI: 253.33 to 312.67, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간 이질성은 매우 낮았다(Fig. 7-1).

(2) 공장의 MLCK 함량

치료군과 대조군의 평균차가 172.58 pg/ml로 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다. 대조군에 비해 치료군의 치료 후 공장의 MLCK 함량이 더 높은 경향을 보였다(N=2, MD : 172.58, 95% CI: 147.50 to 197.67, P<0.00001). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간 이질성은 매우 낮았다(Fig. 7-2).

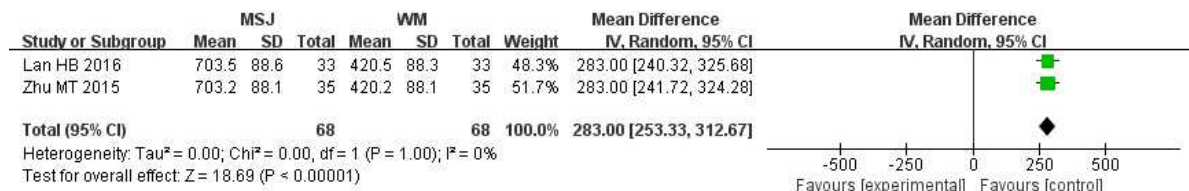


Fig. 7-1. Forest plot of comparison : MSJ vs WM, outcome : MLCK levels of smooth muscle cells in gastric antrum.

MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine, MLCK : myosin light-chain kinase

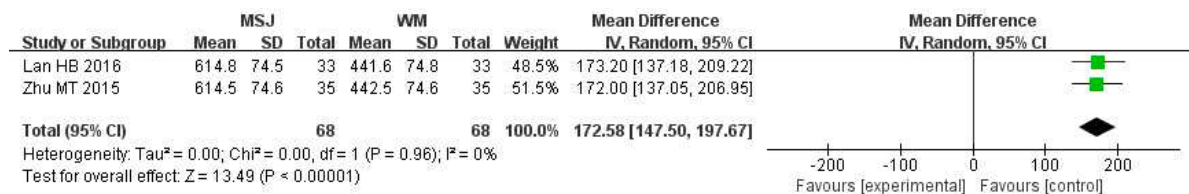


Fig. 7-2. Forest plot of comparison : MSJ vs WM, outcome : MLCK levels of smooth muscle cells in jejunum.

MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine, MLCK : myosin light-chain kinase

4) 위의 반 배출 시간

총 2편의 연구에서 위의 반 배출 시간을 평가하였다. 이 그룹은 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 치료군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군으로

구성되었다. 치료군과 대조군의 평균차가 -0.16 min 이었으나 통계학적으로 유의성은 없었다(N=2, MD: -0.16, 95% CI: -2.21 to 1.88, P=0.88). I<sup>2</sup>값은 0%로 문헌 간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 8).

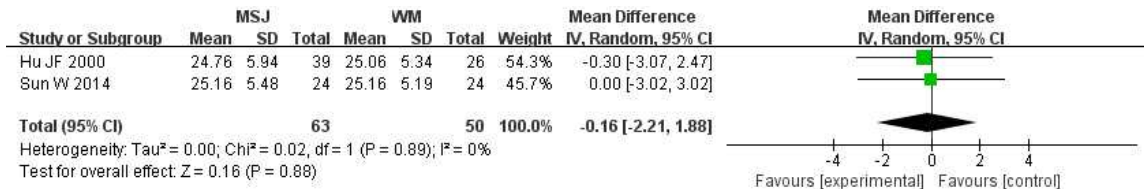


Fig. 8. Forest plot of comparison : MSJ vs WM, outcome : gastric half emptying time.

MSJ : Modified *Sagunja-tang*, WM : Western medicine

IV. 고찰

기능성 소화불량증의 진단기준은 Rome III 진단 기준에서 식후 포만감, 심와부 통증, 심와부 쓰림, 조기만복감의 4가지 증상 중 1개 이상이 적어도 6개월 이전에 발생하여 최근 3개월 동안 지속되고, 병력청취, 진찰 및 검사(상부 위장관 내시경 등)에서 증상을 유발할 만한 기질적 질환이 없음으로 제시된다<sup>37</sup>.

기능성 소화불량은 한의학적으로 吞酸, 嘈雜, 飲食不思, 惡食, 嘔吐, 乾嘔, 吐酸, 噯氣, 胸中有物, 胸痞, 食積胃脘痛, 中脘不快, 心胃痛, 痰飲腹痛 등의 증상을 보이는 飲食傷, 內傷轉變證의 범주에 속한다<sup>13</sup>. 기능성 소화불량의 한의학 관련 연구들을 살펴보면, 전 등<sup>15</sup>은 기능성 소화불량 환자에 있어 사상체질별 육군자탕엑스과립의 효능을 확인하기 위해 무작위위약대조군 연구를 수행하였으며, 강 등<sup>12</sup>은 기능성 소화불량증 환자에 대해 비기허, 간기울결로 변증하여 보중익기탕을 사용하였으며, 박<sup>38</sup>은 반하사심탕엑스과립을 이용한 무작위위약대조군 임상연구를 수행하여, 기능성소화불량에 유의한 영향을 미치지 않았으나 조기포만감에는 유의한 개선이 있었다고 보고했다.

국내에서는 기능성 소화불량증에 대한 추나요법의 효과를 메타 분석한 논문<sup>39</sup>과 침구치료방법에 대한 체계적 문헌고찰<sup>40</sup> 등이 발표되었으며, 변증도구 개발 연구도 진행되었다<sup>41</sup>. 중국에서는 최근 1년 내에 기능성 소화불량증에 대한 柴胡疏肝湯<sup>42</sup>, 半夏瀉心湯<sup>43</sup>, 四磨湯<sup>44</sup> 등이 효과 있음을 메타 분석한 논문들이 발표되었다.

기능성 소화불량증은 양의학적으로 위장축진제, 제산제, 항우울제 등의 약물치료와 헬리코박터 파일로리(H.pylori) 제균, 심리요법 등의 치료법이 있으나, 대체로 보존적 치료에 국한되고, 약물치료의 경우 부작용을 배제하기 어렵다<sup>45</sup>. 기능성 소화불량에 있어 한방치료 후 한국형 건강관련 삶의 질 측정 도구(Korean health related Quality of Life Scale, KQOLS)를 통한 연구에 의하면 정신적 건강, 역할, 통증, 활력 등의 영역에 있어 유의하게 평균 점수가 감소하였다<sup>46</sup>. 이에 저자는 생활의 불편감과 불쾌감을 경험하며 삶의 질의 저하를 유발하는 기능성 소화불량이 사회, 경제적으로 중요하다고 생각하여 본 연구에 임하였다.

人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草의 네 가지 약재로 구성된 四君子湯은 《太平惠民和劑局方》<sup>9</sup>에서 최초로 수록된 후 이를 근거로 《醫方集解》<sup>47</sup>에서 모든 陽虛氣弱, 飲食少思, 脾衰肺損, 體瘦面黃, 皮聚毛落,

脈來細軟을 다스린다고 기록되어 있다. 四君子湯에서 人蔘은 甘溫하고 大補元氣, 補脾益肺, 生津止渴, 安神益智하고, 白朮은 甘苦溫하고 補氣健脾, 燥濕利水, 止汗, 安胎하고, 茯苓은 甘淡平하고 利水滲濕, 健脾, 寧心安神하고, 人蔘과 配伍되어 益氣健脾 효능이 있으며, 甘草는 甘平하고 補中益氣, 清熱解毒, 潤肺止咳, 緩急止痛, 諸藥을 調和, 和中하는 효능이 있어, 脾胃의 氣虛로 運化力이 부족하여 발생하는 모든 증상을 치료하는 처방이 된다<sup>48,49</sup>. 四君子湯 관련 한의학적 연구들을 살펴보면, 이 등<sup>17</sup>은 四君子湯 추출물이 면역세포 활성의 조절에 연관이 됨을 밝혀 면역조절기능이 저하된 각종 인체질환에 補氣藥으로서 활용될 수 있음을 제시하였고, 이 등<sup>19</sup>은 四君子湯의 면역 활성화 효능과 항염증 효과가 있음을 보고하였고, 홍 등<sup>18</sup>은 四君子湯이 염증성 장질환에 유효하다는 것을 알렸다.

四君子湯의 기능성 소화불량에 대한 유효성을 평가하기 위해 선정된 연구는 모두 14편으로, 연구 대상, 중재, 치료방법 및 기간, 치료결과 등의 상세 내용을 Table 1에 정리하였다. 대부분의 연구는 총 유효율을 사용하여 치료효과를 평가하였으며 통계적으로 치료군이 대조군에 비해 유의미한 치료효과를 보였다. Zhang<sup>29</sup>과 Zhang<sup>36</sup>의 연구에서 총유효율은 통계적으로 유의성이 없었으나, 치료군에 비해 대조군의 재발률이 높다는 점을 제시하며 四君子湯이 기능성 소화불량에 유효함을 설명하였다. Lan<sup>26</sup>과 Zhu<sup>27</sup>의 연구에서는 치료 전후의 MLCK 수준을 비교하였다. MLCK는 평활근 세포의 수축 기능을 제어하며, 연구에 따르면 기능성 소화불량 증 환자의 위 전정부 및 공장의 평활근 세포에서 MLCK의 수준은 건강한 사람에 비해 현저히 낮았는데, 이는 위장관의 평활근이 이완되며 소화기능이 저하되는 것을 의미한다<sup>26,27</sup>. 이를 참고하였을 때, 2편의 연구<sup>26,27</sup>에서 치료 후 위 전정부 및 공장의 MLCK 수준이 유의하게 증가하였음은 四君子湯加減方이 기능성 소화불량에 효과적이라는 것을 보여준다. 대부분의 논문들에서 기능성 소화불량의

진단기준을 식후 충만감, 조기 포만감, 상복부 통증, 상복부 작열감 등의 증상으로 하고 있으며, 변증에 대해 언급한 논문은 5편<sup>23,24,26,27,33</sup>이었으며, 2편<sup>23,24</sup>에서 脾胃虛, 2편<sup>26,27</sup>에서 脾虛, 1편<sup>33</sup>에서 脾虛肝鬱을 제시하고 있다.

14편의 연구에서 모두 四君子湯加減方의 약재를 제시해두었으며, 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草의 기본구성의 용량, 그 외의 가감약재에 대하여 사용 빈도 및 비용 가감 약재의 용량을 정리하였다(Table 2, 3, 4). 대부분의 연구들<sup>24-33,35,36</sup>이 人蔘을 蔓蔘으로 대체하였고, Jin<sup>34</sup>은 人蔘 또는 蔓蔘을 사용하였다. 理氣調中, 燥濕化痰, 健脾和中하는 陳皮, 消食和中, 回遊하는 麥芽, 行氣止痛, 溫中和胃하는 木香, 破氣消積, 和痰消痞하는 枳實的 순서로 빈용되었으며 공통적으로 脾胃로 歸經한다<sup>42</sup>. 사용빈도가 높은 약재들 중 理氣藥의 비율이 높는데, 脘腹脹痛, 噯氣, 呃逆 등의 증상이 脾胃 氣滯로 인해 나타나므로<sup>42</sup>, 기능적 소화불량에 理氣藥을 빈용하는 것을 설명할 수 있다.

총 14편의 RCT 연구가 선정되었으며, 총유효율, 임상증상점수, 치료 전후 위 전정부 및 공장의 MLCK 함량, 위의 반 배출 시간을 평가 지표로 하여 메타분석을 시행하였다. 四君子湯 단독 및 四君子湯과 양약치료를 병용한 시험군과 양약치료를 단독으로 시행한 대조군을 비교한 결과, 시험군이 대조군에 비해 총유효율, 임상증상점수, 치료 전후 위 전정부 및 공장의 MLCK 함량은 통계적으로 유의미한 결과를 보였으며, 위의 반 배출 시간은 통계적으로 차이가 없었다.

본 연구에서 치료방법은 四君子湯의 단독 또는 가감방을 중재로 하는 한약 단독 치료와 양약 단독 치료군 비교연구가 11편<sup>24-29,32-36</sup>, 한약과 양약 병용 치료군과 양약 단독 치료군의 비교연구가 3편<sup>23,30,31</sup>이었다. 치료기간 및 연구 대상자의 수는 다양하였고, 모든 대조군은 양약을 투여하였으며, 중재에 따라 단일제제, 2제제 복합사용으로 나눌 수 있으며, 14편의 연구 중 11편<sup>24-28,30-33,35,36</sup>에서 Domperidone

단일제제 혹은 증상에 따라 Omeprazole을 분류하여 사용하였다. 14편의 연구 중 4편<sup>23,29,30,32</sup>에서 이상반응 및 부작용에 대하여 언급하였으며, 그 중 Jiao의 연구<sup>23</sup>에서는 치료군과 대조군에 있어 이상반응 및 부작용의 통계학적 차이가 보이지 않음을 보고하였고, 나머지 3편<sup>29,30,32</sup>에서는 치료군에서 이상반응 및 부작용이 없음을 보고하였다.

메타분석 결과 중 총유효율을 보면, 四君子湯, 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 시험군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군을 비교한 결과, 치료군에서 총유효율이 1.20배 높게 나타나 통계학적으로 유의미한 결과를 보였으나,  $I^2$ 값이 56%로 문헌 간 이질성이 높게 나타났다. 이에 따라 하위그룹 분석을 시행하였다. 치료기간이 4주로 제시된 7편의 연구를 메타분석한 결과 치료군에서 총유효율은 1.20배로 동일하게 나왔으며,  $I^2$ 값이 40%로 저하되어 문헌 간 이질성이 낮게 나타났다. 四君子湯, 四君子湯加減方과 양약 치료를 병용한 치료군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군을 비교했을 때에는 치료군에서 총유효율이 1.37배 높게 나타나 통계학적으로 유의미한 결과를 보였으며  $I^2$ 값은 0%로 이질성은 낮게 측정되었다. 四君子湯加減方 단독 및 양약 병용 치료를 시행한 치료군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군을 비교했을 때에는 치료군에서 총유효율이 1.30배 높게 나타나 통계학적으로 유의미한 결과를 보였으며  $I^2$ 값은 0%로 이질성은 낮았다. 加味되지 않은 四君子湯 단독 치료를 시행한 시험군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 1.15배 높아 통계학적으로 차이가 없었으며  $I^2$ 값은 77%로 이질성 또한 높게 측정 되었으며, 四君子湯과 양약 병용 치료를 시행한 치료군은 양약 단독 치료를 시행한 대조군에 비해 총유효율이 1.29배 높아 통계학적으로 유의미한 결과를 보였으며  $I^2$ 값은 0%로 문헌 간 이질성이 낮게 나타났다. 이를 통하여 四君子湯 단독 치료보다 四君子湯 양약 병용 치료와 四君子湯加減方 단독 및 양약 병용 치료가 더 효과적임을 알 수 있었다.

四君子湯, 四君子湯加減方 단독 치료를 시행한 시험군과 양약 단독 치료를 시행한 대조군을 비교한 결과 임상증상점수에 있어서는 치료군과 대조군의 평균차이는 -4.32으로 치료군의 치료 후 임상증상점수가 낮은 경향을 보여 통계학적으로 유의미한 결과를 보여줬으나  $I^2$ 값은 98%로 문헌 간의 이질성이 높게 나타났다. 하위그룹 분석을 시행했으나 이질성 값이 감소하지 않아서 제시하지 않았다. 다섯 편의 논문 중 한 편<sup>24</sup>에는 임상증상 기준이 제시되어 있지 않았으며, 다른 네 편<sup>26,27,32,33</sup>에서는 기능성 소화불량의 진단기준인 식후 충만감, 조기 포만감, 상복부 통증, 상복부 작열감 등을 포함하며 그 외 트림, 구토, 메스꺼움, 묽은 변 등의 증상들이 평가 기준에 포함되었으나, 각 논문들에서 평가항목과 기준이 달라 이질성이 높게 나타났다고 사료된다.

MLCK 함량과 관련하여 두 편의 논문에서 모두 정상군의 수치는 제시되어 있지 않아 정상군과의 비교는 불가하였으나, 대조군에 비해 치료군의 치료 후 위 전정부 및 공장의 MLCK 함량은 각각 283.00 pg/ml, 172.58 pg/ml 높은 경향을 보였으며 통계학적으로 유의미한 결과를 보였으며  $I^2$ 값은 0%로 문헌 간 이질성은 낮게 측정되었다. 현재까지 기능성 소화불량증과 MLCK 함량 간의 상관관계와 기전이 명확히 밝혀지지 않는으나 Lin 등의 실험 연구에서 MLCK 발현이 감소하면 평활근 수축 기능이 손상되어 위장 운동 장애가 발생할 수 있음을 제시한다<sup>50</sup>.

위의 반 배출 시간에 있어서는 치료군과 대조군 모두 치료 전 수치는 정상군에 비해 유의미하게 높았고, 치료 후 통계학적으로 유의미하게 줄어들었으나, 대조군과 비교했을 때 치료군의 위의 반 배출 시간이 0.16분 감소되어 두 군 간에는 통계학적으로 차이가 없었다.  $I^2$ 값은 0%로 문헌 간의 이질성은 낮았다.

임상증상점수에서 이질성은 높게 측정되었으나 총유효율, 임상증상, MLCK함량에 있어서 모두 대



조군에 비해 치료군에서 통계학적으로 유의한 결과를 보인 것을 확인했으며, 위의 반 배출 시간에 있어서는 치료군과 대조군의 통계학적 차이는 보이지 않았으나, 치료 전후의 차이는 유의미하였으므로 참고할만한 결과라 생각된다.

본 연구에서는 다음과 같은 한계를 갖는다. 첫째, 비뿔림 위험에 대한 평가에 있어 배정순서와 배정방법 은폐, 선택적 결과보고, 평가자의 눈가림에서 비뿔림을 최소화하기 위한 방법이 제시되어 있지 않아 비뿔림을 판단하기 어려웠다는 한계가 있었다. 또한, 실행 비뿔림에 있어서는 한약의 제형 및 향, 맛의 특성상 양약치료와는 확연히 구별되는 중재 어려움이 있으므로 연구 참여자의 눈가림을 시행하기 어려운 측면이 있다. 향후 무작위 임상 연구에서는 비뿔림을 최소화하기 위한 방법에 대하여 더욱 구체적이고 명확한 기술이 필요하다 사료된다.

둘째, 본 연구의 분석 대상 논문은 총 14편으로, 그 수가 적었고, 연구들의 연구대상 수가 많지 않았으며, 환자들의 병정기간, 치료기간 등이 상이하며, 증상 평가 방법 및 점수 측정 방법 등의 진단 기준에 대해 상세히 기술되어 있지 않다는 한계가 있었다. 또한, 14편의 문헌이 모두 중국어를 이용하여 중국에서 출판된 문헌으로, 언어 편향이 존재하며, 출판 편향의 가능성이 있으며 추후 분석을 시행할 필요가 있다.

셋째, 四君子湯加減方의 처방 구성에 있어서도 변증과 증상에 따라 여러 약재들이 가감되었으므로 그 중 어떠한 기제(機制)로 효과가 있는지 명확하게 설명하기 어렵다는 점이 있다.

이러한 한계에도, 본 연구에서는 체계적 고찰과 메타 분석 결과 四君子湯이 기능성 소화불량증에 있어 유의한 효과가 있음을 확인하였다. 향후 본 연구결과를 토대로 기능적 소화불량에 대하여 四君子湯을 포함한 한약처방과 약물의 개발이 적극적으로 이루어질 필요가 있으며, 또한 임상 적용 및 진료지침의 개발을 통해 근거에 기반하고 효과

적인 치료를 도모할 필요가 있다.

## V. 결 론

본 연구에서는 기능성 소화불량증에 대한 사군자탕의 효과를 파악하기 위해 2020년 11월8일까지 발표된 논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 14편의 무작위대조 임상연구가 선정되었으며, 한약 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 11편, 한약과 양약 병용 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 3편이었다.
2. 중재 효과에 대한 평가 도구로는 총유효율이 13편으로 가장 많이 보고되었으며, 이상반응과 재발률은 각각 4편의 논문에서 언급되었다.
3. 四君子湯에서 人蔘을 黨蔘(蔓蔘)으로 대체하여 사용하는 경우가 많았고(n=12), 가감 약재의 사용빈도는 陳皮(n=8), 麥芽, 木香, 枳實(n=6) 순으로 많았다.
4. 메타 분석한 결과 한약치료는 양약 치료보다 총 유효율, 임상증상, MLCK수치에서 치료효과가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 四君子湯 단독 치료보다 四君子湯 양약 병용 치료, 四君子湯加減方 단독 및 양약 병용 치료가 더 효과적이었다.
5. 분석한 논문들의 연구 질이 비교적 낮았으며, 평가 항목에 대한 비뿔림의 위험이 대부분 불확실하다는 한계점이 있었다.

## 참고문헌

1. Brainward E, Fauci A, Kaiser D, Hauser S, Lingo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine(19th edition). Seoul: MIP: 2017, p. 372, 2736-8.

2. Baek SY, Ha NY, Ko SJ, Park JW, Kim JS. Development of a Phlegm Pattern Questionnaire for Functional Dyspepsia and Analysis of Its Reliability and Validity. *J Int Korean Med* 2020; 41(4):563-82.
3. Oh JH, Kwon JG. Functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2019;73(2):77-83.
4. J Int Korean Med. Standard Clinical Practice Guidelines of Oriental Medicine with Functional Digestion. Guideline center for Korean Medicine /The society of Internal Korean Medicine: 2017, p. 2.
5. The Korean society of gastrointestinal motility. Functional dyspepsia revised edition. Seoul: JIN; 2006, p. 43.
6. Acupuncture classroom of national oriental medical college. Acupuncture. Seoul: Jipmoon Dang; 1991, p. 1315-6.
7. Committee of Digestive Disease, National Korean Medicine College. Gastroenterology. Seoul: Koonja; 2008, p. 348.
8. Ko WH, Ha NY, Ko SJ, Park JW, Kim JS. A Clinical Study on the Relationship between Pattern and Ryodoraku Test Identifications for Patients with Functional Dyspepsia. *J Int Korean Med* 2019;40(3):369-89.
9. Chen SW, Pei ZY. The third prescription of Taiping Huimin Heji Bureau. Beijing: Haenam; 2001, p. 126.
10. College of Oriental Medicine Professor of The Herbal Formula Science. The Herbal Formula Science. Paju: Gunja Publishing House; 2020, p. 541.
11. Lee SJ. Research Trends on the Effect of Sagunzatang and Samultang. *Daejeon University Journal of Oriental Medicine Research Institute* 2011;20(1):175-82.
12. Kang RY, Kim HJ, Han HJ, Park EY, Jang JA, Kim JW, et al. Two cases of the Gastric Dysmotility-like Dyspepsia in functional dyspepsia that were improved by Bojungiki-Tang. *Herbal formula science* 2009;17(2):203-13.
13. Oh JH, Kim BS, Lim HY, Kim DW, Choi BH, Hur JI, et al. Three Cases Report of Functional Dyspepsia Patients Who were Administered by LJTG(Ljintang-Gamibang). *J Int Korean Med* 2005;26(3):641-51.
14. Park SK, Kim JS, Hong JH, Hong SS, Lim JH, Han SY, et al. An Evaluation & Clinical Report on Three cases of Functional Dyspepsia. *J Int Korean Med* 2002;23(2):244-52.
15. Jeon SH, Kim JW. Effects of a Herbal Medicine, Yukgunja-Tang Extract Granule, on Functional Dyspepsia Patients by Sasang Constitution: Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Sasang Constitut Med* 2018;30(2):42-54.
16. Kim SJ, Lee JH, Ko SJ, Paek JW. Clinical Case Report of Functional Dyspepsia with Gyejibanhasaenggangtang, Acupuncture, and Moxibustion. *J Int Korean Med* 2016;37(2):406-11.
17. Lee SH, Jung M, Lim KS, Yun YG. Effect of Sagunja-tang on Immune Function of Mouse Immune Cells. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2015;28(3):14-29.
18. Hong SS, Ryu BH, Yoon SW, Kim JS. The effect of Sagunja-tang on TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease in Mouse. *J Int Korean Med* 2010;31(4):731-51.
19. Lee JA, Ha HK, Jung DY, Lee HY, Lee NH, Lee JK, et al. Anti-inflammatory activities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang). *The Korean J of Oriental Medical prescription* 2010;18(1):87-94.
20. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH,

- Son HJ, et al. NECA's Guidance for Undertaking Systematic Reviews and Meta-analyses for Intervention. Seoul: National Evidence-based Health care Collaborating Agency: 2011, p. 1-28, 64.
21. Wiggins JPT, Altman DG, Sterne JAC, Chapter 5: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The cochrane collaboration. 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
  22. Lee JY. Meta-analysis. *J Korean Endocrinology* 2008;23(6):361-78.
  23. Jiao ZH. Therapeutic effect of Sijunzi Decoction on functional dyspepsia of spleen stomach qi deficiency type. *Contemporary Medical Symposium* 2018;16(21):125-6.
  24. Zhang YY. Effect analysis of modified Sijunzi Decoction in the treatment of functional dyspepsia with spleen and stomach weakness. *Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2016; 4(33):145.
  25. Li RF. 68 cases of functional dyspepsia treated with modified Sijunzi Decoction. *Guide of China Medicine* 2016;14(23):187-8.
  26. Lan HB, Yuan HP. Effect of modified Sijunzi Decoction on functional dyspepsia of spleen deficiency type. *Chinese Journal of Urban and Rural Enterprise Hygiene* 2016;7(7):84-5.
  27. Zhu MT, Liu XD. Effect of modified Sijunzi Decoction on functional dyspepsia of spleen deficiency type. *Contemporary Medicine Forum* 2015;13(17):42-3.
  28. Sun W. Observation on 48 cases of functional dyspepsia treated with modified Sijunzi Decoction. *The Medical Journal of Industrial Enterprise* 2014;27(5):1053-4.
  29. Zhang ZY. Clinical observation of Xiaopi Sanjie method in the treatment of functional dyspepsia. *Chinese Journal of Medicinal Guide* 2013;15(S):161-2.
  30. Mu DC. Effect of Sijunzi Decoction in the treatment of functional dyspepsia. *Modern Medicine Journal of China* 2012;14(5):68-9.
  31. Sun ZJ. 60 cases of dysmotility functional dyspepsia treated with modified Sijunzi Decoction. *Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2009; 25(1):16.
  32. Li YH. Clinical observation of Sijunzi Decoction in the treatment of functional dyspepsia with spleen and stomach weakness. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;27(10):806-7.
  33. Cao JG. 49 cases of functional dyspepsia of spleen deficiency and liver depression treated with modified Sijunzi Decoction. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion* 2008;16(2):126, 128.
  34. Jin XL. Sixty cases of functional dyspepsia treated with modified Sijunzi Decoction. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine* 2007;23(6):33.
  35. Hu JF, Tan HH, Tong CZ. Observation on Functional Dyspepsia (39 case) Treated by Modified Decoction of Four Noble Drugs. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine* 2000; 16(11):3-4.
  36. Zhang YM, Lang DM. Treatment of 95 cases of functional dyspepsia with Sijunzi Decoction. *Chinese Journal of digestion* 1998;6(7):306-7.
  37. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 30(5):466-79.

38. Park JW, Ko SJ, Han GJ, Yeo IK, Ryu BH, Kim JS. The Effects of Banha-sasim-tang on Dyspeptic Symptoms and Gastric Motility in Cases of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Two-Center Trial. *eCAM* 2013;2013:265035.
39. Heo I, Shin BC, Hwang EH, Hwang MS, Kim BJ, Kim SY, et al. Chuna Manual Therapy for Functional Dyspepsia : A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves* 2015;10(1) :1-14.
40. Kim BY, Seo BN, Park JE, Yang CS, Kim IT, Im JW, et al. A Systematic Review of Acupuncture-Moxibution Treatment for Functional Dyspepsia. *Korean Journal of Acupuncture* 2017; 34(1) :8-36.
41. Kim JB, Kim JH, Son GS, Kang WC, Cho JH. Development of Instrument of Pattern Identification for Functional Dyspepsia. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 2010;24(6) :1094-8.
42. Qian Shule. A Meta-analysis and experimental sequential analysis of treating functional dyspepsia with Chaihu Shugan San. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 2021;(8):142-8.
43. Hu X, Xiao K, Dong MC, Cui RH, Gan AP, Huang H. Banxia Xiexin decoction in the treatment of functional dyspepsia: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion* 2020;(12):923-31.
44. Cheng X, Zhang Y, Tang XY, Liu K. Meta Analysis of Treating Functional Dyspepsia with Modified Four Milled Ingredients Decoction. *Henan Traditional Chinese Medicine* 2020;(05) :770-5.
45. Talley NJ, Ford AC. Fuctional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373(19) :1853-63.
46. Jeon WH, Park JW, Kim JS, Hong JH, Hong SS. Oriental Medical Treatment Can Improve Quality of Life in Patients with Functional Dyspepsia. *Korean J Orient Int Med* 2001;22(3) :361-6.
47. Wang J. The medical prescription gathers the solution. Taipei: Dafang Publishing House: 1978, p. 22.
48. Kim HC. Herbal Pharmacology. Paju: Jipmoondang: 2008, p. 134-7, 222, 266-7, 270, 273-6, 286-7, 422, 429, 434.
49. Professors of Herbal Formula Science. Herbal Formula Science. Seoul: Daesung: 1993, p. 275-6.
50. Lin YQ, Luo MY, Zhang W. Effects of total ginsenoside on gastric antrum smooth muscle tissues in rats with functional dyspepsia. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology* 2020; (20) :3313-6.