

# 사역산(四逆散)의 불면 치료 효과 : 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석

허태영, 하다정, 김정민  
동의대학교 부속 한방병원 한방내과

## The Effect of *Sayeok-san* for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Tae-young Huh, Da-jung Ha, Kyoung-min Kim  
Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University

### ABSTRACT

**Objectives:** This study evaluated the effectiveness of *Sayeok-san* for treating insomnia.

**Methods:** We conducted a search using keywords, such as "Sayeoksan", "Si-ni-san", and "insomnia" in eight databases (CNKI, Wanfang, Pubmed, Embase, Cochrane, NDSL, OASIS, RISS) on July 17, 2012. There was no limit placed on the publication period of the papers, and we used Cochrane's risk of bias tool to assess their quality. Meta-analysis was classified according to the outcome measurements, such as total effective rate and PSQI.

**Results:** Nine RCTs were selected. Meta-analysis showed that the treatment group, which used *Sayeok-san*, had a higher total effective rate than did the control group that used only Western medicine. The treatment group also had a lower average of PSQI and TSS (TCM symptom score) than did the control group.

**Conclusion:** This study suggests that *Sayeok-san* is effective in treating insomnia. However, these findings should be interpreted cautiously due to unknown or high risk of bias of the included trials.

**Key words:** insomnia, sleep disorder, sini powder, si ni san, *Sayeok-san*

## 1. 서론

불면은 깊이 잠들지 못하며 자주 깨거나, 잠들기 곤란한 증상 등을 말하는 것으로, 비정상적인 입면의 지연, 수면 유지의 어려움, 이른 아침의 각성 등을 모두 포함한다<sup>1</sup>.

정신 장애 진단 및 통계 편람(Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders, 이하 DSM-5)에서는 수면 문제가 적어도 일주일에 3회 이상 발생하며, 적어도 3개월 이상 지속되며 적절한 수면의 기회가 주어졌음에도 불구하고 발생할 때 불면증이라 진단하고 있다<sup>2</sup>. 한국인의 불면증에 관한 연구에서, 심각한 불면증(주 2회 이상 발생)의 유병률은 14.9%이고 수면 개시 곤란이 8.6%, 수면 유지 곤란이 11.2% 등으로 나타나 적지 않은 수의 사람들이 수면장애로 고통받고 있다고 볼 수 있다<sup>3</sup>.

임<sup>4</sup> 등의 연구에서, 임상에서 불면증을 치료하기 위해 97.5%의 한의사가 침을 사용한다고 응답했고, 86.3%의 한의사가 한약을 사용한다고 응답하여 불

· 투고일: 2021.08.17, 심사일: 2021.10.08, 게재확정일: 2021.10.08  
· 교신저자: 김정민 부산시 부산진구 양정로 62  
동의대학교부속한방병원  
TEL: 051-850-8622 FAX: 051-867-5162  
E-mail: kusco@naver.com

면증 치료에 대해 임상에서는 한약의 사용이 활발히 사용되고 있는 것으로 보인다. 이 외에도 약침, 부항 등을 사용한다고 응답하였다. 가장 많이 사용된 처방은 귀비탕, 온담탕, 가미소요산, 시호가용골모려탕 등으로, 임상에서 肝과 불면증의 연관성이 고려되고 있음을 유추할 수 있다. 불면증에 사용되는 대표 처방인 산조인탕<sup>5</sup>, 귀비탕<sup>6</sup> 등에서는 항우울 효과가 있다는 연구결과가 있으며, 항우울효과가 여러 번 밝혀진 시호소간산에서도 불면증에 효과가 있다는 연구결과가 보고된 바 있다<sup>7</sup>. 서양의 학에서도 항우울제를 불면증 치료에 사용하고 있으며 대표적으로 Trazodone은 serotoine의 재흡수 억제 효과와 서파 수면을 항진시키는 효과를 동시에 가지고 있어 항우울효과와 수면유도 효과를 같이 가져올 수 있고, Mirtazapine 또한 항우울효과 및 수면유도 효과를 같이 가져올 수 있다<sup>8</sup>.

사역산(四逆散)은 《傷寒論》의 〈辨少陰病〉편에 수록된 처방으로, 疏肝理氣作用과 邪解작용을 하여 手足厥冷(四逆)과 脘腹疼痛 혹은 咳, 心悸 등의 질환에 사용되었다<sup>9,29</sup>.

국내에서 발표된 사역산의 효과에 대해, 신 등<sup>10</sup>의 연구에서는 사역산은 동물실험에서 유의성 있는 항우울효과를 보였고, 뇌에서 5-HIAA를 증가시키는 효과가 있다고 밝힌 바 있으며, 장 등<sup>11</sup>의 연구에서 중풍 재활기 환자의 객담이 동반된 해수를 사역산가미방을 투여하여 호전을 보였다고 한다. 이에 본 연구에서는 한방적으로는 간기울결, 간비불화 등의 肝 질환에 사용할 수 있으며, 약리적으로는 항우울효과가 밝혀진 사역산이 불면증에도 효과가 있음을 기대하며 연구를 진행하였다. 본 논문에서는 사역산의 불면 개선에 관한 효과를 평가하여 그 근거를 마련하고, 향후 불면증에 대한 한의학적 치료 방안에 도움이 되기 위해 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 검색원 및 검색방법

국의 데이터베이스와 국내 데이터베이스를 검색원으로 사용하였다. 국외 데이터베이스로는 중국 데이터베이스인 CNKI(China National Knowledge Infrastructure), Wanfang(萬方數據庫), 영문 데이터베이스인 PubMed, The Cochrane library, Embase를 사용하였고, 국내 데이터베이스는 RISS (Research Information Service System), NDSL(National Digital Science Library), OASIS(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)를 사용하였다. 2021년 7월 17일에 검색을 시행하였으며, 논문 발행일의 기간에는 제한을 두지 않았다. 검색식에는 失眠, 不眠, 不寐, 不睡, insomnia, 四逆散, si-ni-san, si ni san 등의 키워드를 포함하여 검색을 시행하였다. 국내 데이터베이스에서는 한국어 '사역산'으로만 검색을 시행하였다.

### 2. 연구 대상 선정 기준

#### 1) 연구 디자인

무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trials, RCTs)만 포함하였다. 언어와 출판 연도에는 제한을 두지 않았으며, 임상연구가 아닌 동물을 대상으로 한 실험논문, 학위논문, 문헌고찰 등은 모두 배제하였다.

#### 2) 중재군 및 대조군

중재로 사역산을 기본 처방으로 하여 가감, 합방 등 한약 치료를 한 군은 모두 포함하였고, 한약 치료 외에 침 치료 또는 양약 치료를 더한 경우도 포함하였다. 사역산의 제형에 대해서는 제한을 두지 않았다. 대조군으로는 경우 양약, 또는 중국의 중성약을 사용한 군을 모두 포함하였다.

#### 3) 평가 도구

평가도구로 총유효율(TER), 피츠버그 수면 질 지수(PSQI), 중의임상점수(TSS) 중 1개 이상이 포함된 연구를 선정하였다. 총 유효율은 질병 회복 정도

를 평가한 것으로 모두 호전(cured), 호전(markedly improved), 유효(improved), 무효(non-responder) 4 단계로 구분하여 증상 치료 효과를 구분한 지표이다. PSQI는 자가설문지(self-reported questionnaire)로 이전 1개월 간의 수면의 질을 7가지 항목-수면의 질(sleep quality), 수면의 양(sleep duration), 입수 시간(sleep onset latency), 수면 효율(sleep efficiency), 수면 장애(sleep disturbance), 약물 복용(use of sleeping medication), 일간 기능(daytime dysfunction)-각각에 0-3점을 매겨 7가지 항목의 총합인 0-21점으로 측정하는 도구이다<sup>12</sup>. TSS(TCM symptom score)는 한의학적인 다양한 증상을 평가하는 중의 징후점수를 의미한다. 각 문헌에서 여러 방법을 통해 증상의 정도를 점수화한 것으로 점수가 높을수록 증상이 심각함을 의미한다.

### 3. 문헌 선별

두 명의 연구자(HTY, HDJ)가 독립적으로 논문을 검색하고, 1차로 제목과 초록을 보고 연구 대상 증상 및 중재와 관련 없는 논문을 배제하였고, 2차로 선정된 문헌에 대해 원문을 확인하여 적합하지 않은 것을 제외하였다. 두 연구자의 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(KKM)의 자문을 통해 최종 선별하였다. 검색된 문헌은 Endnote X9를 사용하여 관리하였으며 프로그램의 기능을 이용하여 중복된 논문을 배제하였고, 수기 검토를 통해 중복 여부를 재확인하였다.

### 4. 자료 추출 및 분석

최종 선정된 연구에서 두 명의 연구자(HTY, HDJ)가 자료 추출 서식을 합의한 후 독립적으로 자료를 추출하였다. 저자, 출판연도, 연구대상자수, 중재방법, 진단기준, 평가지표, 치료군과 대조군의 정보, 처방의 제형 및 구성 약물에 대한 정보, 연구 결과, 부작용 등에 대한 정보를 추출하였다. 두 연구자의 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(KKM)의 자문을 통해 최종 추출하였다.

### 5. 문헌의 질 평가

대상 논문 중 무작위 연구 9편에 대하여 Cochrane's Risk of Bias(ROB)<sup>13</sup>를 통해 개별 연구의 비뚤림 평가를 시행하였다. 선정된 문헌에 대하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과처리, 선택적 결과보고, 기타 비뚤림 요소의 7가지 문항으로 평가하였다. 비뚤림 위험은 “높음(H, High)”, “낮음(L, Low)”, “알 수 없음(U, Unclear)”으로 판정하였다. 요약 측정치 및 자료 합성은 Review Manager(RevMan) 5.4.1을 이용하였다.

### 6. 통계 분석

선정된 문헌 결과의 합성 및 분석은 Review Manager(Revman) 5.4.1을 사용하였다. 이분형 자료에 해당하는 총유효율의 경우에는 RR(Risk ratio, 상대위험도)과 95% 신뢰구간으로 정리하였고, 연속형 자료에 해당하는 PSQI와 TSS의 경우에는 MD (Mean difference)와 95% 신뢰구간으로 정리하였다. 연구의 Heterogeneity(이질성)의 기준은 I<sup>2</sup> test를 사용하여 평가하였다. I<sup>2</sup>값 50% 기준으로 그 이상일 경우에는 통계학적으로 이질성이 높다고 판단하였다<sup>14</sup>.

## III. 연구결과

### 1. 문헌 선정 결과

검색을 통해 총 422편의 논문이 검색되었다. 이중 중복논문을 제외한 총 360편의 논문의 제목과 초록을 검토하여 무작위 대조군 연구가 아닌 연구, 사역산을 중재로 사용하지 않은 논문 등을 제외하고 1차적으로 36개의 논문이 선정되었다. 36개의 논문 전문을 검토하여 RCT가 아닌 17개의 논문, 논문 전문을 구할 수 없는 7개의 논문, 사역산을 중재로 사용하지 않은 논문 3편 등을 제외하고 총 9개의 논문이 선정되었다.

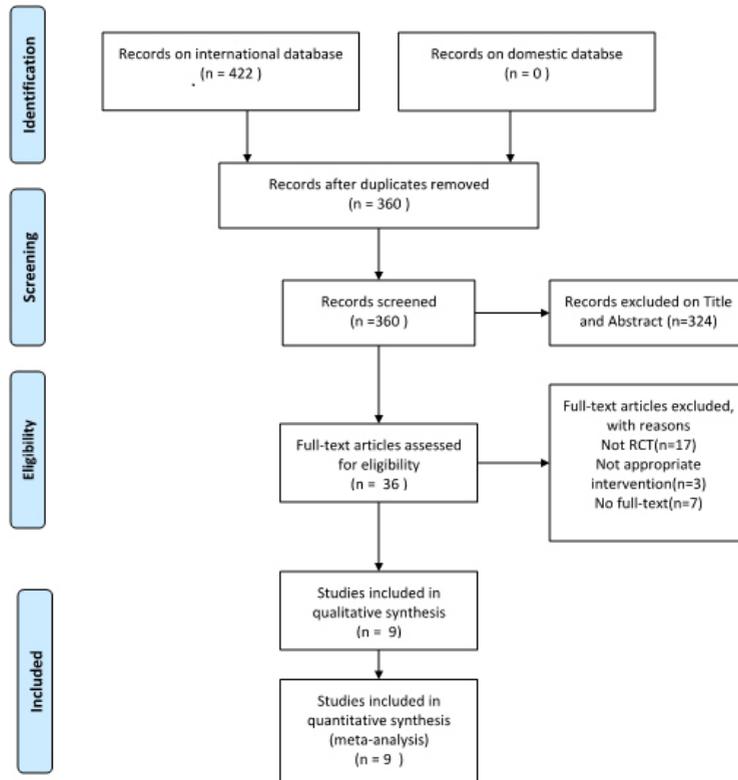


Fig. 1. Flow chart of selection process.

## 2. 문헌의 질 분석

### 1) 연구설계

무작위배정 임상연구(randomized controlled trials, RCTs)만 포함하였다. 동물실험 등 임상연구가 아닌 연구, 학위논문 등은 제외하였다. 최종 선정된 문헌들은 모두 중국에서 출판된 문헌으로, 사역산의 불면증에 대한 치료 효과를 양약 혹은 중성약(中成藥) 등과 비교한 문헌들이다.

### 2) 진단기준

적절한 진단기준을 사용한 논문은 7편이었다. CCMD(Chinese Classification of Mental Disorders)를 사용한 논문은 1편<sup>17</sup>이었고, CCMD-3(Chinese Classification of Mental Disorders-3)를 사용한 논문은 2편<sup>16,19</sup>이었으며, CCMD-2(Chinese Classification of Mental Disorders-2)를 사용한 논문은 2편<sup>15,20</sup>이었다.

독자적인 진단기준인 중의내과병증진단효표준(中  
医内科病证诊断疗效标准)을 사용한 논문이 1편<sup>23</sup>이었  
고, 서양의학적 진단(ICD-10)과 중국의 진단기준인  
중의내과상견병진료지남중의병증부분(中  
医内科常见病诊疗指南中医病证部分)을 동시에 사용한 논문이 1  
편<sup>22</sup>이었다. 진단기준을 제시하지 않은 논문은 1편<sup>18</sup>  
였고, 진단기준이 명확하지 않은 논문은 1편<sup>21</sup>이었다.

### 3) 치료군 및 대조군

#### (1) 대상자의 수 및 치료기간

연구대상자의 수는 30명에서 120명까지 다양하  
게 분포하였으며 평균 72.3명이었다. 치료기간은 14  
일부터 90일까지 다양했으며, 평균 30.8일이었다.  
문헌별로는 28일이 5편으로 가장 많았으며<sup>16,17,19-21</sup>,  
14일이 2편<sup>22,23</sup>, 20일이 1편<sup>15</sup>, 90일이 1편<sup>18</sup>이었다.

#### (2) 체형에 따른 분류

1편의 논문<sup>22</sup>을 제외하고는 모두 탕약으로 복용하였고, Wu의 연구<sup>22</sup>에서는 과립제제에 100 ml의 물을 섞어 복용하였다.

(3) 치료 방법에 따른 분류

사역산 원방만 투여한 논문은 없었으며, 모두 가감방 혹은 합방하여 사용하였다. 치료군은 사역산

가감방 치료군, 사역산합방 치료군, 사역산 및 침 치료 병행 치료군, 사역산합방 및 양약 병행 치료군으로 구분할 수 있다.

Table 1에 각 문헌별 사용된 처방 구성을 정리하였다. 2편의 논문<sup>16,21</sup>에서는 지실을 지각으로 변경하여 사용하였다.

Table 1. Herbal Materials which Composed of *Saeyok-san*

Study	Basic prescription	Additional medicinal herbs
Wang (2008)	Bupleuri Radix (柴胡) 10 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 6 g	Codonopsis Pilosulae Radix (黨參) 20 g, Salviae Miltiorrhizae Radix (丹參) 15 g, Schizandrae Fructus (五味子) 10 g, Rehmanniae Radix Crudus (生地黃) 12 g, Biotae Semen (柏子仁) 20 g, Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 20 g, Bambusae Caulis In Taeniam (竹茹) 6 g
Huang (2013)	Bupleuri Radix (柴胡) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 10 g, Aurantii Fructus Pericarpium (枳殼) 12 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 6 g	Chrysanthemi Flos (菊花) 12 g, Uncariae Ramulus et Uncus (鉤藤) 12 g, Tribuli Fructus (蒺藜) 12 g, Gardeniae Fructus (梔子) 12 g, Curcumae Radix (鬱金) 12 g, Scutellariae Radix (黃芩) 12 g, Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 20 g, Polygoni Multiflori Ramulus (夜交藤) 30 g
Li (2014)	Bupleuri Radix (柴胡) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 20 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 10 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 10 g	Rehmanniae Radix Preparat (熟地黃) 20 g, Dioscoreae Rhizoma (山藥) 15 g, Corni Fructus (山茱萸) 15 g, Moutan Cortex (牡丹皮) 15 g, Poria (Hoelen) (茯苓) 15 g, Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 30 g, Polygoni Multiflori Ramulus (夜交藤) 30 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 15 g
Yu (2016)	Bupleuri Radix (柴胡) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 10 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 10 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 10 g	Poria (Hoelen)(茯苓) 10 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 10 g, Pinelliae Rhizoma (半夏) 10 g, Magnoliae Cortex (厚朴) 10 g, Fraxini Cortex (陳皮) 10 g, Bambusae Caulis In Taeniam (竹茹) 10 g, Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 30 g, Polygoni Multiflori Ramulus (夜交藤) 30 g
Li (2016)	Bupleuri Radix (柴胡) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 10 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 10 g	Poria (Hoelen)(茯苓) 15 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 10 g, poets jessamine (素馨花) 10 g
Wang (2017)	Bupleuri Radix (柴胡) 9 g, Aurantii Fructus Pericarpium (枳殼) 9 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 9 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 6 g	Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 20 g, Ligustici Rhizoma (川芎) 9 g, Anemarrhenae Rhizoma (知母) 12 g, Poria (Hoelen) (茯苓) 20 g
Zhang (2018)	Bupleuri Radix (柴胡) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 10 g, Aurantii Fructus Pericarpium (枳殼) 10 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 10 g	Coptidis Rhizoma (黃連) 3 g, Cinnamomi Cortex Spissus (肉桂) 5 g, Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 30 g, Polygoni Multiflori Ramulus (夜交藤) 20 g, Salviae Miltiorrhizae Radix (丹參) 20 g, Codonopsis Pilosulae Radix (黨參) 20 g
Wu (2020)	Bupleuri Radix (柴胡) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 6 g	Poria (Hoelen) (茯苓) 30 g, Fossilia Ossis Mastodi (龍骨) 30 g, Ostreae Concha (牡蠣) 30 g
Liu (2020)	Bupleuri Radix (柴胡) 6 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 6 g, Aurantii Immaturus Fructus (枳實) 6 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 6 g	Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁) 15 g, Ligustici Rhizoma (川芎) 9 g, Anemarrhenae Rhizoma (知母) 9 g, Poria (Hoelen)(茯苓) 9 g

(3) 대조군

대조군은 양약 치료군, 중국의 중성약 치료군으로 분류할 수 있다. 사용된 양약으로는 신경안정제인 Estazolam이 4회<sup>16,17,20,23</sup>로 가장 많이 사용되었고, 사용 용량은 1-2 mg이었다. Oryzanol이 2회<sup>15,17</sup> 사용되어 두 번째로 많이 사용된 양약이었다. 이외에도 Diazepam<sup>15</sup>, Alprazolam<sup>18</sup>, Lorazepam<sup>21</sup> 등의 신경안정제가 사용되었다.

대조군에 사용된 중성약은 모두 두 가지로, Shumian Capsules(舒眠胶囊)와 Wuling capsule(乌灵胶囊)이다. Li<sup>19</sup>의 연구에서 사용된 Shumian Capsules은 그 이름에서 유추할 수 있듯이, 2012년 사용 허가를 받은 중국의 중성약으로 우울증을 완화하고 심장을 진정시키고 정신을 안정시키는 성분으로 우울증 및 수면 장애 치료에 사용되고 있는 처방이다<sup>24</sup>. Wu<sup>22</sup>의 연구에서 사용된 Wuling capsule 또한 중국의 중성약으로, 감마아미노부티산( $\gamma$ -aminobutyric acid)에 대한 뇌 조직의 투과 개선성 및 합성량을 촉진하여 수면을 취하도록 도와주는 효과가 밝혀

진 바 있다<sup>25</sup>.

(4) 평가도구

논문의 평가도구로는 총유효율(TER), 피츠버그 수면의 질 점수(PSQI), 한의학적인 다양한 증상을 평가하는 중의임상점수(TCM Symptom score, TSS) 등이 사용되었다.

총유효율(TER)이 총7회<sup>15-17,19-22</sup>로 가장 높은 빈도로 사용되었고, 피츠버그 수면의 질 점수(PSQI)는 총 6회<sup>17,19-23</sup>로 그 다음 높은 빈도로 사용되었다. 이 외에도 TSS가 총 5회<sup>16-18,22,23</sup>, CTS(Classification of TCM Syndromes)<sup>16</sup> 등이 사용되었다.

(5) 부작용

부작용에 대해 언급한 논문은 1편<sup>16</sup>으로, 대조군에서 낮 동안 18건의 현기증, 졸음, 피로 등의 부작용이 있었으며 12명의 연구대상자에게는 약물 의존성이 발견되었다. 시험군에서는 따로 부작용이 발견되지 않았다. 해당 논문에서도 추가적인 추적 관찰에 대한 언급은 없었다. 나머지 논문에서는 부작용에 대해 따로 언급하지 않았다.

Table 2. Summary of 9 RCTs

Author (year)	Sample size	Age (average)	Intervention (A)		Control intervention (B)	Treatment period	Outcome measurement	Result
			Components	Combined treatment				
Wang (2008)	1) 51 2) 51	1) 42±3 2) 40±2.8	SYS (B)	N-A	Diazepam 2.5 mg (Hs) Oryzanol 20 mg (T)	20 Ds	1. TER	1. (A) : 94.11 >(B) : 72.55 (*)
Huang (2013)	1) 30 2) 30	Total 38.5	SYS (Qd)	N-A	Estazolam 1-2 mg (Hs)	4 wks	1. TER 2. TSS	1. (A) : 83.33 >(B) : 80.00 (*) 2. *
Li (2014)	1) 22 2) 20	1) 49.07±4.86 2) 49.82±4.94	YMJHT +SYS (M, Hs)	N-A	Estazolam 2 mg (Hs) Oryzanol 20 mg (T)	4 wks	1. TER 2. PSQI	1. (A) : 95.5 >(B) : 80 (*) 2. *
Yu (2016)	1) 15 2) 15	N-A	SYS (B)	N-A	Alprazolam 0.4 mg (Hs) + Flupentixol-melitracen 10 mg (M.L)	3 m	1. TSS 2. HAD (Anxiety) 3. HAD (Depression)	1. * 2. * 3. *

Li (2016)	1) 60 2) 60	42.06±3.58	SYS (B)	Tiaoren tongdu acupuncture	Shumian Capsule : 3 capsules (B)	4 wks	1. TER 2. PSQI 3. SCL-90 4. TSS	1. (A) : 95.0 >(B) : 76.67 (*) 2. * 3. * 4. *
Wang (2017)	1) 45 2) 45	1) 40.5±14.7 2) 38.3±15.5	SYS +SJY (B)	Estazolm 1 mg (Hs)	Estazolam 1 mg (Hs)	4 wks	1. TER 2. PSQI	1. (A) : 91.11 >(B) : 82.22 (*) 2. *
Zhang (2018)	1) 35 2) 32	1) 52.6±4.2 2) 52.6±15.5	SYS (L, Hs)	N-A	Lorazepam 2 mg (B)	4 wks	1. TER 2. PSQI	1. (A) : 94.3 >(B) : 81.3 (*) 2. *
Wu (2020)	1) 40 2) 40	1) 46.70±13.48 2) 46.65±14.04	SYS (G) (B)	N-A	Wuling capsule (T)	2 wks	1. PSQI 2. SPIEGEL 3. TSS 4. TER	1. * 2. * 3. * 4. (A) : 85 >(B) : 25 (8)
Liu (2020)	1) 30 2) 30	1) 47.97±2.43 2) 53.5±2.45	SYS +SJY (B)	N-A	Estazolam 1 mg (Hs)	2 wks	1. PSQI 2. HAMD 3. TSS	1. * 2. ** 3. *

I : intervention, C : control, SYS : *Sayeok-san* and modified *Sayeok-san*, SJY : *Sanjoin-tang*, YMJHT : *Yukmijihwang-tang*, T : 3 times after meal/day, B : 2 times after meal/day, Qd : once after meal/day, Hs : 30 minutes before sleep, Ds : days, wks : weeks, \* : P<0.05, \*\* : P<0.01, TSS : TCM symptom score, PSQI : Pittsburgh sleep quality index, HAD : depression mood scale, SCL-9 : symptom checklist-90, SPIEGEL : insomnia clinical observation survey scale, HAMD : Hamilton depression scale, N-A : not applicable

### 3. 비뚤림 위험 평가

선정된 논문에 대하여 RoB를 이용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. 총 9개의 논문에서 무작위 배정의 순서 방법에 대하여 언급한 논문은 2편으로, 이 중 난수표를 사용했다고 밝힌 논문 1편<sup>19</sup>에 대하여 Low risk로 평가하고, 진료순서를 사용하였다고 밝힌 논문 1편<sup>20</sup>에 대해서는 High risk로 평가하였으며, 나머지 7편의 논문에 대해서는 Unclear risk로 평가하였다. 모든 연구에서 탈락자에 대한 언급은 없었으나, 1편의 논문<sup>20</sup>을 제외하고는 연구 시작시기의 배정 데이터와 결과 분석 시의 연구대상자 수가 동일하여 불완전한 결과처리에 대하여 Low risk로 평가할 수 있었다. 1편의 논문<sup>20</sup>에서는

시작 시의 연구대상자 수와 결과분석 시의 수가 달라 High risk로 평가하였다. 모든 연구에서 연구자와 연구 참여자의 눈가림을 시행하지 않았고, 마찬가지로 결과 평가자의 눈가림에 대한 언급도 없어 모두 High risk로 평가하였다. 모든 연구에서 결과 도출에 관한 프로토콜에 대해 언급하지 않았으며, 프로토콜의 비뚤림 정도를 판단할 근거가 충분하지 못하여 모두 Unclear risk로 판단하였다. 기타 비뚤림 유발요소에 관해서는 추가 비뚤림 가능성이 존재할 여지가 있으나 이를 평가할만한 근거가 충분치 못하여 모든 연구에 Unclear risk로 평가하였다.

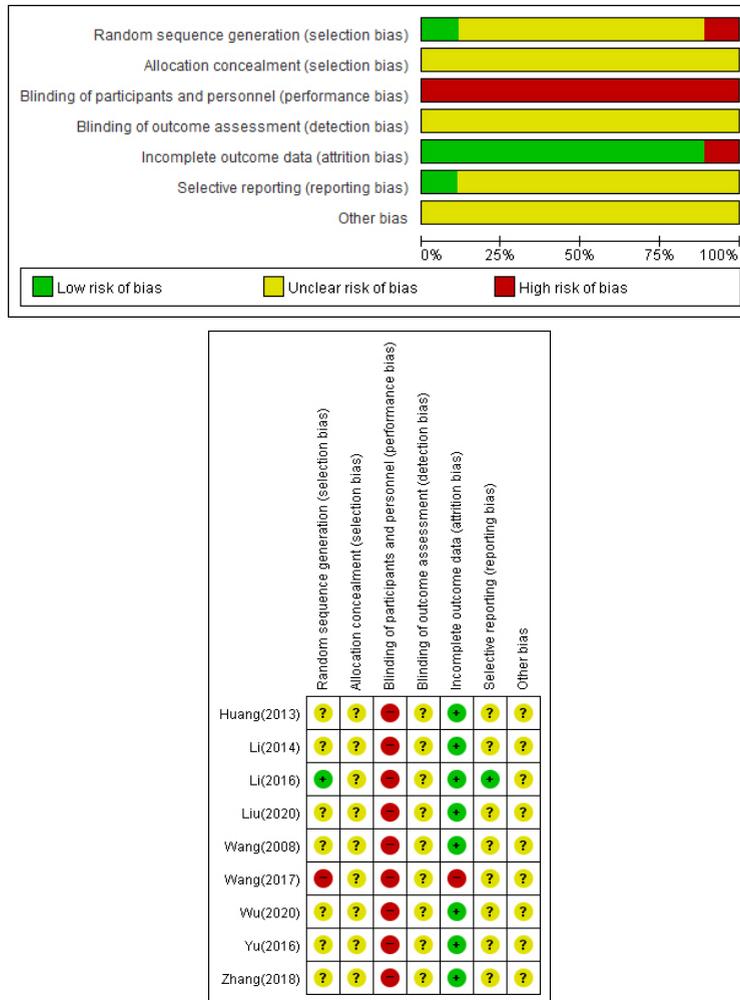


Fig. 2. Assessment of risk of bias.

Red : high risk, Yellow : moderate risk/unclear risk, Green : low risk

#### 4. 메타분석 결과

선정된 9개의 문헌을 평가도구의 종류에 의거하여 분석하였다.

##### 1) 총유효율(TER)

총 7개의 문헌에서 사용되었으며, 사역산가감방과 양약 치료군의 비교와 사역산 병행(합방 및 양약병행 치료군 포함)치료군과 양약 치료군의 비교를 위주로 분석하였다.

##### (1) 사역산가감방 vs 양약 치료군

총 3편의 연구가 포함되었고, 사역산가감방을 사용한 시험군은 양약 치료만을 시행한 대조군에 비하여 유효율이 1.22배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다.

(N=3, RR : 1.22, 95% CI : 1.07 to 1.38 P=0.002)  
 $I^2=11\%$ 로 문헌들간의 이질성은 낮았다.



Fig. 3-1. Forest plot of comparison.

SYS VS Western medicine outcome measurement : total effective rate

(2) 사역산합방, 사역산합방 양약병행치료군 vs 양약치료군

총 2개의 논문이 포함되었으며 사역산합방 및 사역산합방과 양약을 병행한 치료군은 양약 단독

치료군에 비하여 1.13배 높은 효율을 보였다(N=2, RR : 1.13 95% CI : 0.99 to 1.30 P=0.07). I<sup>2</sup>=0%로 문헌들 사이의 이질성은 낮았다.



Fig. 3-2. Forest plot of comparison.

SYS (C), SYS (C)+WM VS Western medicine outcome measurement : total effective rate.

SYS (C) : *Sayeok-san* combined with another decoction.

2) PSQI

총 6개의 논문에서 PSQI를 제시하였으나, 적절한 제시 방법인 PSQI 점수의 총합을 제시한 3개의 논문만 메타분석에 사용하였고 PSQI를 이루는 각 세부항목의 점수만 제시하고 총합을 제시하지 않은 3개의 논문은 메타분석에 사용하지 않았다.

그 결과, 사역산합방 치료군, 사역산 합방 및 양

약 병행 치료군과 양약 치료군을 비교하였다. 총 2개의 논문이 포함되었고, 대조군에 비하여 치료군의 평균이 2.76 낮게 분석되어, 사역산 합방 치료는 양약 치료에 비하여 유의미한 결과가 있음을 알 수 있었다. I<sup>2</sup>=0%로 이질성은 낮았다(N=2, 95% MD : -2.76 CI : -3.89 to -1.64 P<0.00001).

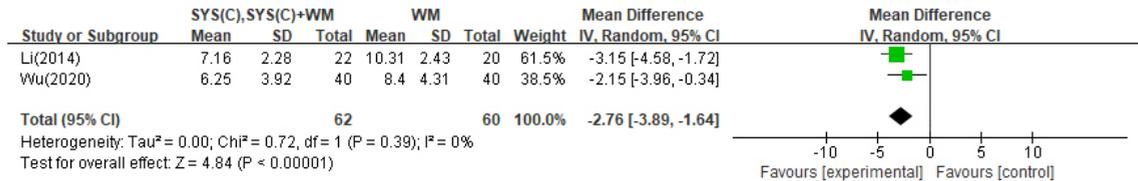


Fig. 4. Forest plot of comparison.

SYS (C), SYS (C)+WM vs WM outcome measurement : PSQI

3) TSS

총 4편의 논문에서 사용되었으며, 최종적으로 사역산가감방 치료군과 양약 치료군을 비교하였다. 시험군의 평균이 대조군보다 3.58 낮게 분석되어

통계적으로 유의미하였고, I<sup>2</sup>=0%로 문헌들간의 이질성도 낮았다(N=2, 95% MD : -3.58 CI : -5.05 to -2.11 P<0.00001).

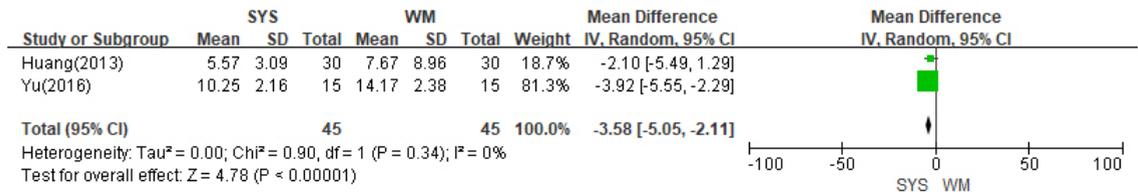


Fig. 5. Forest plot of comparison.

SYS vs WM outcome measurement : TCM symptom score

IV. 고찰

불면증은 수면의 어려움을 나타내는 증상으로, 우울, 불안과 같은 심리적 증상과 다양한 신체 증상을 야기하며, 부족한 수면은 직장 내에서도 작업 수행도의 감소 등을 초래하여 생산성 및 삶의 질을 저하시키는 등의 문제를 야기할 수 있다<sup>26,27</sup>. 또, 불면증은 여러 정신적 증상 발생의 선행요인으로 작용할 수 있어 그 중요함이 널리 알려져 있어 여러 연구가 지속되어 왔다<sup>27</sup>. 2019년 발표된 한국판 불면증 임상진료지침에 따르면 불면증의 서양 의학적인 치료에 대해 수면제, 인지행동 치료 등을 치료방법으로 제시하고 있다<sup>28</sup>. 수면제는 환자의 불면증을 매우 효과적이고 쉽게 해결할 수 있어 다용되었으나, 의존 및 남용의 문제가 발생할 수 있

으며 특히 수면제를 적절히 활용하지 못하면 점차 내성이 생기면서 수면제의 용량이 증가하게 되는 문제, 수면제를 먹지 않고서는 잠을 잘 수 없는 불안감 등을 이유로 2016년 이후 미국, 유럽, 호주에서 발표된 모든 수면장애 치료 가이드라인에서 인지행동치료(CBT-I)를 만성 불면증의 일차치료로 권장하고 있다<sup>28</sup>. 불면장애의 한의표준임상진료지침에서는 한약, 침치료, 이침, 약침 등의 한방치료와 명상, 향기요법, 이완요법 등을 치료 방법으로 제시하고 있다. 이 중, 한약에 대해서는 귀비탕가감, 온담탕가감, 소요산가감, 산조인탕가감, 혈부축어탕가감을 제시하고 있으나 실제 임상에서 사용되는 많은 처방을 반영하지 못하고 있다는 점에서 한계를 가지고 있다<sup>29</sup>. 국내에서 여러 처방의 불면증 치료 효과에 대한 연구가 진행되었고, 현재 혈

부축어탕<sup>30</sup>, 천왕보심단<sup>31</sup>의 불면증 치료효과에 대해 분석한 논문은 있었으나 사역산의 불면증 치료 효과에 대해 분석한 논문은 없었다.

사역산은 감초, 백작약, 시호와 지실로 구성되어 있는 처방으로, 《醫方集解》에서는 “諸四逆者, 不可下也. 故用枳實泄結熱, 甘草調逆氣, 柴胡散陽邪, 芍藥收元陰, 用辛苦酸寒之藥以和解之, 則陽氣散布于四末矣”라 하였다<sup>9</sup>. 백<sup>32</sup>은 사역산의 구성에 대해 시호는 소양(少陽)의 간담열(肝膽熱)을 청해(淸解)하는 목적으로 쓰이고, 지실과 작약은 복직근이 견경(堅硬)한 것을 풀어주기 위해 쓰였고, 감초는 질환으로 인한 통증을 이완하고 보비(補脾)하는 목적으로 사용한다고 방해를 밝혔다. 肝과 불면의 연관성에 대해서 《血證論·臥寐》에서는 ‘肝病不寐者, 肝藏魂, 人寤則魂遊於目, 寐則魂返於肝, 若浮陽於外, 魂不入肝, 則不寐’라 하여 의가들은 예부터 肝과 불면의 관련성에 인지하고 있었음을 알 수 있다<sup>33</sup>.

이 등<sup>34</sup>은 사역산은 초기에는 調理肝脾, 肝鬱氣滯로 인한 手足厥冷(四逆)과 腕腹疼痛 혹은 咳, 心悸, 小便不利, 泄利下重, 여성의 月經不調, 脇肋部가 당기고 아플 때, 뱃속이 脹痛하고 脈弦한 증상에 사용되는 처방이었으나 점차 활용범위가 확대된 처방으로, 현대인의 스트레스와 관련된 질환에 사역산 및 그 연계방들의 활용 빈도가 점점 높아질 것이라 예상하였다. 이에 본 연구에서는 간기울결, 간비불화 등의 肝 질환에 사용될 수 있는 사역산이 임상적으로 불면에 효과적인 처방인지를 알아보고자 하였다.

사역산을 구성하는 약재들이 가진 유효성분의 불면 치료 효과에 대해 간략히 살펴보자면, 시호의 Saikosaponin은 수면 시간을 연장시키고 진정 작용을 하고<sup>35</sup>, 백작약의 Paeoniflorin은 불면에 유효한 성분으로 알려져 있으며<sup>36</sup> 지실의 Hesperidin은 시상하부에서 코티솔의 양을 조절하는 HPA축(시상하부-뇌하수체-부신 축)의 과도한 항진을 조절하여 수면장애 등 우울 행동을 개선하는 효과를 보

였고<sup>37</sup>, 감초의 Glycyrrhizic acid는 진정 효과를 나타내는 것으로 보고되었다<sup>38</sup>.

본 연구에서는 사역산의 불면에 대한 효과를 알아보기 위하여 해당 임상연구를 체계적 문헌고찰 과정을 따라 선별한 결과, 총 9개의 RCT가 선별되었고, 이를 정리 및 메타분석 하였다.

포함된 논문 중 대부분은 불면진단 기준으로 CCMD, CCMD-3, CCMD-2 등 중국의 독자적인 진단 기준을 사용하였으며, 국제적으로 통용되는 진단기준을 사용한 논문은 ICD-10이 사용된 1편<sup>22</sup> 뿐이었다. DSM, ICD 등 국제적으로 통용되는 다른 진단기준을 사용한 논문은 없었다. 9편 모두에서 중재로 사역산을 사용했다는 공통점은 존재하나, 사역산 원방만 투여한 경우는 없었으며 사역산가감방<sup>15,16,18,21,22</sup> 사역산합방<sup>17,23</sup>, 사역산 및 침치료 병행<sup>19</sup>, 사역산합방 및 양약치료 병행<sup>20</sup> 등이 치료에 사용되었다. 대조군은 총 두 가지로, 양약 치료군과 중국의 중성약 치료군으로 나눌 수 있었다. 9편의 RCT중, 부작용에 대해 서술한 논문은 1편<sup>16</sup>으로, 대조군에서 낮 동안 현기증, 졸음, 피로 등의 부작용과 약물 의존성이 발견되었다 보고하였다. 사용된 평가도구는 총유효율(TER), 피츠버그 수면의 질 점수(PSQI), 중의임상점수(TSS) 등 여러 가지가 사용되었고, 총유효율(TER)이 총 7회<sup>15-17,19-22</sup>로 가장 많이 사용되었다. PSQI를 평가도구로 사용한 논문은 총 6편<sup>17,19-23</sup>이었으나 PSQI 점수의 평균을 제시한 논문은 3편<sup>17,22,23</sup>이었고, 나머지 3편<sup>19-21</sup>에서는 각 세부항목에 대한 점수만 제시하여 메타분석시에는 사용하지 않았다. 한의학적인 다양한 증상으로 나타내는 TSS(TCM Symptom Score, 중의증상점수)는 총 5회<sup>16-18,22,23</sup> 사용되었다.

메타분석 결과 중에서 총유효율에 대해 살펴보면 사역산가감방을 사용한 시험군과 양약 단독치료군을 비교했을 때는 총유효율이 1.22배 높게 분석되어 통계적으로 유의미한 결과를 보였다.  $I^2=11\%$ 로 문헌들간의 이질성은 낮았다. 사역산합방, 사역산합방 및 양약 치료 병행군과 양약 단독치료를

시행한 대조군을 비교했을 때 총유효율이 1.22배 높게 분석되어 통계적으로 유의미함을 보였다.  $I^2=0\%$ 로 문헌들 사이의 이질성은 낮았다. 이를 통하여, 사역산을 중재로 사용한 치료는 사역산가감방 단독사용 혹은 사역산가감방 병행 치료 모두 양약 치료에 비해 통계학적으로 유의한 효과가 있음을 알 수 있었다.

피츠버그 수면의 질 점수(PSQI)에 대해서는 평균점수를 밝힌 논문이 3개로, 해당 3개의 논문에 대해서만 메타분석을 실시하였다. 사역산합방 치료군과 양약 단독 치료군에 대해 비교 분석한 결과에서 치료 후 PSQI를 비교했을 때 평균차이는 -2.76로 치료군의 치료 후 PSQI가 더 낮은 경향을 보여 통계학적으로 유의미한 결과를 보여주었다.  $I^2=0\%$ 로 문헌간의 이질성은 낮았다. 증상점수에 관한 분석에서 사역산가감방 치료군과 양약 치료군을 비교한 결과 치료 후의 시험군의 증상점수 평균이 대조군의 증상 점수 평균에 비하여 3.85 낮게 나와 통계학적으로 유의미함을 보여주었다. 이를 통하여, 사역산을 중재로 한 치료는 양약 단독 치료군에 비하여 더 효과적임을 알 수 있었다.

본 연구는 다음과 같은 한계를 갖는다. 첫째, 본 연구의 분석 대상 논문은 총 9편으로, 그 수가 적었으며, 연구대상자의 수는 평균 72.3명으로 많지 않았다. 연구대상자들의 병정기간, 실제 치료기간 등이 대부분 상이하였으며 증상의 평가방법 및 점수 측정 방법 등의 평가기준, 진단기준 등이 제대로 작동하지 않았거나 자세히 기술되어 있지 않았다는 점에서 한계를 가진다. 또한, 대상 논문들은 모두 중국에서 출판되었으며 중국어를 사용한 논문으로 출판 편향이나 언어 편향의 가능성을 가져 추후 이 부분에 대해서도 분석 및 보완이 필요할 것으로 사료된다. 둘째, 비플림 위험에 대한 평가에 있어 평가자의 눈가림에 대한 언급이 모든 논문에서 제시되어 있지 않았고, 1편의 논문<sup>20</sup>에서는 결측치가 존재하였다는 점, 선택 비플림을 평가할 수 있는 근거가 없었다는 점 등 비플림 위험성이

높거나 불확실하다고 평가되어 연구의 질이 낮았다. 또, 위약을 사용한 연구가 없으며 사역산 뿐만 아니라 사역산합방, 사역산 및 침 병행 치료 등의 연구도 포함되어 있어 사역산의 효과에 대해 매우 조심스럽게 해석할 수밖에 없었다. 한약 및 양약을 비교하는 경우 추후 높은 근거 수준을 위하여 위약을 제조하거나 캡슐 등으로 제형을 통일하여 함께 투여하는 연구설계 등을 고려해볼 수 있을 것이다. 셋째, 불면의 진단에 사용된 진단기준인 CCMD, CCMD-3, CCMD-2, 중의내과병증진단료 효표준(中医内科病证诊断疗效标准) 등 진단기준 사이에서 대부분 유사한 점이 많으나 불면의 발생빈도, 수면 시간 등의 세부적인 평가사항에서 차이를 보여, 연구대상자들간의 동질성을 확보하는 부분에서 무리가 있었다. 또한 상기 진단기준들은 모두 중국의 독자적인 진단기준으로, 중국 외의 다른 국가들의 연구와의 연관성을 쉽게 찾기 어려웠다. 넷째, 부작용을 보고한 연구는 1편<sup>16</sup>뿐이며, 추적 관찰을 꾸준히 시행한 연구가 없어 사역산의 치료 안정성 및 효과 지속성에 대해 판단할 근거가 부족했다.

다섯째, 사역산 원방만을 사용한 연구는 없었고, 모두 사역산에 연구자의 변종과 연구대상자의 증상에 근거하여 여러 약재들이 가감되었으므로, 어떠한 작용으로 효과가 있었는지에 대해 명확히 설명하기 어렵다는 점이 한계로 사료된다.

상기한 한계들에도 불구하고, 본 연구에서 시행한 체계적 문헌 고찰과 메타 분석 결과, 사역산이 불면에 대해 유의한 효과가 있음을 확인하였다. 본 연구를 사역산의 불면증 치료에 대한 근거마련의 기초자료로 활용할 수 있다는 점에서 의의가 있을 것이다. 향후 높은 근거수준을 가진 사역산의 불면증 치료에 대한 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결론

본 연구에서는 사역산의 불면증 치료효과에 대해 규명하기 위하여 발표된 논문들을 분석한 결과,

사역산은 양약 치료군에 비하여 총유효율, PSQI, 중의임상증상점수에서 불면 치료에 통계적으로 유의하다는 결론을 얻을 수 있었다. 그러나 포함된 논문의 수가 적고, 각 논문의 질이 낮았으며, 각 논문들의 연구수행 과정에서 비플림의 위험이 대부분 불확실하다는 점에서 추가 보완이 필요해 보인다.

## 참고문헌

- Ohayon MM, Caulet M, Guilleminault C. How a General Population Perceives Its Sleep and How This Relates to the Complaint of Insomnia. *American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society sleep* 1997;20(9):715-23.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 361-422.
- Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Earley CJ. Epidemiology of Insomnia in Korean Adults: Prevalence and Associated Factors. *J Clin Neurol* 2009;5(1):20-3.
- Lim JH, Jeong JH, Kim SH, Kim KO, Lee SY, Lee SH et al. 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. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2018;(2018):1-11.
- Duan MY, Ou YL, Xie W. Contrast Study of Paroxetine Combined Suan Zao Ren Tang in the Depression. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine* 2011;25(1):60-2.
- Nakada T. Effect of Kami-kihi-to on Mild Depression. *Kampo Medecine* 1997;48(2):205-10.
- Lee JE, Kim SH, Kim BK, Lim JH. A Review on Clinical Research Trend in Treatment of Chai-Hu-Shu-Gan-San (Sihosogan-San) for Insomnia. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2020;31(1):25-38.
- Kim SJ. Pharmacotherapy of Insomnia. *J Korean Med Assoc* 2009;52(7):719-26.
- Hou XN, Yang L. Research Progress of Sini Powder and Its Composed Drugs on Sleep Disorders. *Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology* 2019;30(9):1143-7.
- Shin HS, Kweon YM, Park SD. Antidepressant effect of Sayeoksan and its influence on monoamines of depression model rats. *The Korea Journal of Herbology* 2004;19(2):71-82.
- Jang WS, Baek KM, Cheon WH, Chung IK. Two Cases of Minor Symptom of Stroke Patient Treated with Sayeok-san. *The Journal of East-West Medicine* 2010;35(2):19-27.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry* 1989;28(2):193-213.
- 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. 1-287.
- Lee JY. Meta-analysis. *J Korean Endocrinolog* 2008;23(6):361-78.
- Wang DB, Wang JT. Treatment of 51 cases of intractable insomnia with Modified Sini Powder. *Journal of Snake* 2008;20(1):31-2.
- Huang NB, Lin YY, Xia HC. Clinical Observation on Treating Insomnia with Modified Sini Powder. *Journal of new chinse medicine* 2013;45(6):39-40.
- Li H, Xiang K, Ma L. Women Menopause Insomnia Treated by Liuweidihuang Decoction and Sini Powder for 22 Cases. *Chinese medicine*

- modern distance education of china* 2014;12(23):30-1.
18. Yu LZ. Modified Siniisan in the treatment of 30 cases of insomnia in patients with alcoholic liver disease. *World Latest Medicine Information* 2016;16(9):168.
  19. Li YX, Fu JM. Therapeutic effect of Sini Powder Combined with tiaoren Tongdu acupuncture on insomnia of liver depression and spleen deficiency type. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine* 2016;34(4):90-1.
  20. Wang Q. Therapeutic effect of Sini Powder Combined with Suanzaoren Decoction on 90 cases of insomnia. *Journal of Guiyang University of Chinese Medicine* 2017;39(5):62-3, 77.
  21. Zhang JF, Huang WM. Clinical observation on Modified Sini Powder in the treatment of climacteric insomnia. *Guangming Journal of Chinese Medicine* 2018;33(14):2037-8.
  22. Wu XL, Feng XG, Hao WJ. Clinical Observation on Treatment of Insomnia with Sini Powder and Granules. *World Journal of Sleep Medicine* 2020;7(7):1127-9.
  23. Liu M, Wang XT, Wu FZ, Guan J, Yu JJ, Tan LB, et al. Clinical observation of Compound Sini Suanzaoren Decoction in the treatment of insomnia due to liver stagnation and blood deficiency. *Modern Chinese Clinical Medicine* 2020;27(5):3-6.
  24. Zhang X, Tian JS, Liu H, Qin XM. Progress of new antidepressant drugs development. *China Journal of Chinese Materia Medica* 2017;42(1):29-33.
  25. Xing XR, Zhao XC, Wang KE, Sun Z. The Efficacy and Safety of Wuling Capsules Combined with Paroxetine in Patients with Extensive Anxiety Disorder with Insomnia. *Journal of Psychiatry* 2016;29(4):290-2.
  26. Lee KS, Kang JS, Kwon IS, Cho YC. Influence of Sleep Quality, Occupational Stress and Fatigue on Depression Among Small-scale Manufacturing Male Workers. *Journal of the Korea Academia-Industrial* 2011;12(5):2230-40.
  27. Rosen RC, Lewin DS, Goldberg L, Woolfolk RL. Pshycho-physiological insomnia : combined effects of pharmacotherapy and relaxation-based treatments. *Sleep Med* 2000;1(4):279-88.
  28. Chung SH. Korean Clinical Practice Guideline for Management of Insomnia in Adults. 2019 p36-37. Avilable from : URL : [https://www.researchgate.net/publication/340273873\\_bulmyeonjeung\\_im\\_sangjinlyojichim\\_bulmyeonjeung-ui\\_jindangwa\\_a\\_chilyo\\_Korean\\_Clinical\\_Practice\\_Guideline\\_for\\_Management\\_of\\_Insomnia\\_in\\_Adults](https://www.researchgate.net/publication/340273873_bulmyeonjeung_im_sangjinlyojichim_bulmyeonjeung-ui_jindangwa_a_chilyo_Korean_Clinical_Practice_Guideline_for_Management_of_Insomnia_in_Adults).
  29. Kim BK. Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Insomnia Disorder V2.0. The Society of Korean Medicine Neuropsychiatry 2017, p. 4-6. Avilable from : URL : [https://nikom.or.kr/nckm/module/practiceGuide/viewPDF.do?guide\\_idx=164](https://nikom.or.kr/nckm/module/practiceGuide/viewPDF.do?guide_idx=164).
  30. Kim DH, Lee SH, Lim JH, Kim SH, Lee SH, Kim BK. Herbal Medicine (Hyeolbuchukeo-tang, Xuefu Zhuyu Decoction) for Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry* 2017;28(4):319-32.
  31. Sakong JW, Kim DH, Ha JW, Cho YS, Kim BK. Herbal Medicine (Cheonwangbosim-Dan, Tianwangbuxin- Pellet) for Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry* 2018;29(4):267-80.

32. Park YJ. A Study on Functions and Antibacterial Activity against Multi-drug Resistant Strains of Fermented Sayeoksan. *KSBB Journal* 2013; 34(3):135-44.
33. Zhang YA, Huang JS, Ceng XA, Zhang YF. Insomnia when severe liver depression. *Journal of Fujian University of TCM* 2013;23(2):61-2.
34. Lee DN, Lim EM, Yang WM, Lee TK. A Study of Sayuk-san and Soyo-san for Clinical Using. *The Journal of oriental gynecology* 2000;13(1):484-99.
35. Jinag N, Yu J, Yang L. Research progress on pharmacological action of Chinese herb saikosaponin. *Global Chinese Medicine* 2018;11(5):796-800.
36. Cui H, Zhu JQ, Feng QF, Xiang W. Research Progress on chemical constituents and bioactivity of Radix Paeoniae Alba. *Strait Pharmaceutical Journal* 2017;29(9):1-5.
37. Cai L, Li R, WU QQ, Wu TN. Effect of hesperidin on behavior and HPA axis of rat model of chronic stress-induced depression. *China journal of chinese materia medica* 2013;38(2):229-33.
38. Yan XK, Zhang ZG, Xu FJ, Ma CB, Li YF. Study on improving constituents of Chinese medicine prescription licorice. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology* 2014;30(11):1023-5.

**【Appendix 1】 Search terms used in database**

Database	검색어
Pubmed	("Dyssomnias"[Mesh]) AND (四逆散 OR "si ni san" OR "si-ni-san" OR "shigyakusan")
The Cochrane library	("Dyssomnias"[Mesh]) AND (四逆散 OR "si ni san" OR "si-ni-san" OR "shigyakusan")
Embase	('sleep disorder'/exp OR 'sleep disorder') AND ('四逆散' OR 'sini san'/exp OR 'sini san' OR 'sini powder' OR 'shigyakusan')
CNKI	#1 ((SU=不得眠+不寐+失眠+不眠+不得臥+不睡+insomnia+"sleep disorder") OR (TI=不得眠+不寐+失眠+不眠+不得臥+不睡+insomnia+"sleep disorder" OR (AB=不得眠+不寐+失眠+不眠+不得臥+不睡+insomnia+"sleep disorder")) #2 ((SU=四逆散+'Si-ni-san') OR (TI=四逆散+'Si-ni-San') OR (AB=四逆散+'si-ni-san')) #3 #1 AND #2
Wanfang	#1 ("失眠"+"不寐"+"不眠"+"不睡"+"不得眠"+"不得臥"+"insomnia"+"sleep disorder") #2 ("四逆散"+"si-ni-san"+"si ni san") # 1 AND 2
RISS	사역산
NDSL	사역산
OASIS	사역산