

건강보험 급여 한약제제 56종 처방의 계량적 문헌 근거 현황 분석

김철¹, 신현규^{2*}

¹한국한의학연구원 한의약데이터부, ²한국한의학연구원 한의과학연구부

Analysis of the current status of quantitative literature evidence for the prescription of 56 herbal medicines covered by health insurance

Chul Kim¹, Hyeun-kyoo Shin^{2*}

¹KM Data Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives: The purpose of this study is to analyze the current state of quantitative literature evidence for the prescription of 56 herbal medicines covered by health insurance that have been studied in Korea for the past 30 years, to evaluate the reliability of the evidence, and to find out the research direction of herbal medicine prescription in the future.

Methods: 56 kinds of herbal medicine prescriptions were searched in domestic literature search databases OASIS, DBpia, and overseas PubMed, classified into chemistry, toxicity, cells, animals, clinical cases, and clinical trial studies, and built into an EBM pyramid structure.

Results: When classified according to research contents, there were 61 cases (7.5%) of physicochemical analysis to identify constituent substances, 80 cases (9.8%) of toxicity evaluation, and 672 cases (82.7%) of efficacy evaluation. The efficacy evidence was classified according to the evidence-based medical pyramid structure: 196 cell trials (29.1%), 372 animal trials (55.4%), 89 case and case reporting series (13.3%), 7 comparative case studies (1.1%), and 8 randomized control clinical trials (1.2%). In the pyramid composition, the basis for the validity of 56 kinds of herbal medicines prescribed was 568 cases (84.5%) in cell and animal units, which could not be said to be highly reliable. There was no relationship between the ranking of quantitative literature evidence for herbal medicine prescriptions and the ranking of salary administration.

Conclusions: In an era that continues to require scientific evidence for herbal medicine, traditional herbal medicine should secure the basis for safety validity even for the 10th most frequent prescription among 56 herbal medicine prescriptions for consumers. In particular, traditional herbal medicine should increase the quantitative and qualitative level of case reports on related herbal medicine prescriptions, focusing on each clinical society, and move toward comparative case studies and randomized clinical trial so that traditional herbal medicine is positioned as Evidence-based medicine.

Key Words : national health insurance, traditional herbal medicine, stability, safety, effectiveness, evidence-based medicine

• Received : 24 July 2023

• Revised : 20 August 2023

• Accepted : 22 August 2023

• Correspondence to : Hyeun-kyoo Shin

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine,

1672 Yuseong-daero, Daejeon 34054, Republic of Korea

Tel : +82-42-868-9464, E-mail : hkshin@kiom.re.kr

• 본 연구는 한국한의학연구원의 '한방의료기관 한약처방 안전성 • 유효성 구축 사업 (KSN1823310, KSN1823311)' 에서 연구비를 지원 받아 진행되었습니다.

서론

1987년 국민건강보험에서는 68종 한약 단미 엑스산제와 26종 단미 엑스 혼합제 한약제제를 급여하기 시작하였고, 1990년에 단미 엑스 혼합제 한약제제를 56종 (이하 56종 한약처방)으로 확대 급여하여 현재에 이르고 있다¹⁾. 이 56종 한약처방 제형은 엑스제, 고제, 환제만을 인정하며, 이들 구성 한약재, 용량, 가격과 품질 규격, 적응증은 고시로 정하고 있다^{2,3,4)}.

지난 30여 년 동안 한의계는 많은 변화와 성장이 있었지만, 보험 급여 56종 한약처방은 기대만큼 활성화되지 못하고 있다는 인식을 하고 있다⁵⁾. 즉 한의계 입장에서 56종 한약처방 수가 적고, 활용도도 낮으며, 제형도 과립제에 국한되어 있어, 이를 활성화하기 위해서는 품목 수 확대, 제형 다양화를 요구하고 있지만 보험 정책의 변화는 없다^{1,6)}. 또 56종 한약제제 품질이 전탕액과 비교하여 함량이 낮고, 제약회사별, 제품별 함량 편차가 심하여 품질 개선이 필요하다는 보고도 있다⁷⁾. 이렇게 보험 제도의 한계와 한약제제 품질 문제 이외에, 의약품으로의 안전성 유효성 근거도 고전 한의서에 의존하고 있다.

제약회사는 의약품을 제조 허가 받기 위해서 식품의약품안전처 (이하 식약처)에 품질에 관한 자료, 비임상시험 자료, 임상시험 자료를 제출하여 승인을 받아야 하나⁸⁾, 56종 한약제제는 이들 자료 제출이 면제되어 있다. 이는 ‘한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 대한 규정’에 따라 기존 한약서 11종에 수록된 한약처방 제제는 안전성 유효성 자료 없이 제조 판매할 수 있다⁹⁾는 법적 근거에 두고 있다. 즉 식약처가 합성의약품과 달리 전통 한약의 안전성 유효성 근거를 고전 문헌 중심의 경험 축적과 음양오행이론으로 설명하는 체계를 인정하기 때문이다¹⁰⁾. 따라서 56종 한약처방에 대한 안전성 유효성은 <방약합편 (37종)>, <동의보감 (17종)>, <제중신편 (1종)>, <의학입문 (1종)> 한약서 문헌에 증거를 두고 있다³⁾. 따라서 현재 의약품 관리 체계에서 어느 단체도 소비자들에게 한

약제제 처방의 안전성, 유효성 근거 자료를 제시할 의무와 책임이 없다.

여기에 더하여 1992년 캐나다 McMaster대학의 임상 역학자인 Gordon Guyatt 등은 세계 의학계에 근거중심의학 (Evidence-based medicine: EBM)을 제시하며, 임상 현장에서 혁신적인 패러다임 변화를 가져왔다¹¹⁾. 그동안 한의과대학을 중심으로 한약처방에 대한 수많은 연구를 수행했다. 또 1994년 한의약 전문 정부출연연구기관인 한국한의학연구소가 설립되고, 1997년 최초로 정부 한의약연구개발사업이 시작되면서 본격적으로 한약처방 연구 역량도 갖추게 되었다¹²⁾.

본 연구에서는 지난 30여 년 동안 한국에서 연구된 56종 한약처방 논문을 계량적으로 조사하여 근거의 양과 질을 확인하고자 한다. 이 현황을 바탕으로 유효성 근거 값을 EBM 피라미드 구도로 탐을 쌓아 보았다. 또 문헌 근거 건수 순위와 보험 요양 급여액 순위¹²⁾ 간에 관계를 분석하였다. 본 연구 결과를 통하여 향후 56종 한약처방 연구 방향과 선택에 도움을 주어, 한약처방이 근거 중심 의약품으로 자리매김하는 데 이바지하고자 한다.

대상 및 방법

1. 문헌 검색 대상과 범위

국내 논문은 OASIS (<https://oasis.kiom.re.kr/index>), DBpia (https://www.dbpia.co.kr/index_b2b.asp), 국외 논문은 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)에서, 2023년 6월 1일 검색일 이전에 출판된 56종 한약처방을 연구한 논문을 조사 대상으로 하였다.

2. 포함 기준

한국에서 연구한 56종 한약처방 현황을 파악하고자, 저자 국적이 한국인 1인 이상 포함되어 발표한 문헌으로 하였다. 한약처방 검색어는 보건복지부가 고시한 56종 한약처방에 기재된 한글 및 한자명, 식

약처 대한약전의한약(생약)규격집에 기재된 56종 한약제제 영문명으로 검색되는 논문을 포함하였다 (예: “오적산”, “五積散”, “Ojeog-san”)^{3,4)}. 세부 사항으로 다양한 한약처방 추출물 용매 혹은 제형으로 연구한 논문, 한약처방 이외에 타 치료법이 병행된 논문은 포함하였다. 또 1편의 논문에서 다수의 한약처방을 같이 연구하였거나 혹은 1종 한약처방으로 여러 분야를 실험한 논문은 각 한약처방 및 각 연구 분야 분류마다 각각 1건으로 계산하였다. 따라서 최종 선정하여 분석한 논문 수와 연구 결과 건수는 다르다.

3. 제외 기준

56종 한약처방에 대한 고전 한의서 논문, meta-analysis 및 systematic review 논문, 임상시험 설계 논문은 제외하였고, 또 같은 한약처방명으로 검색이 되었으나 처방 구성이 다른 논문, 가감 혹은 다른 처방을 합방한 논문, 경구투여 이외 투여 경로가 다른 논문, 합성의약품과 병용한 논문, 한약처방 약물동태 논문, 후향적 조사 분석 논문, 발효 한약처방, 중복으로 검색된 논문은 제외하였다.

4. 데이터 추출 방법과 분류

논문 데이터베이스인 OASIS, DBpia, PubMed에서 포함이나 제외 기준에 따라 최종 선정된 논문을 다음 네 개 군으로 분류하였다. 첫째, 한약처방을 이화학 분석기기를 통해 다성분 물질을 분석한 이화학 분석 논문. 둘째, 한약처방 시료에 대한 일반독성 (단회 및 4주, 13주 반복투여 독성), 유전독성, 심장 약리독성 논문. 셋째, 각종 효능을 보고자 하는 목표 질병군에 대한 다양한 세포 및 동물실험 논문. 넷째, 인체를 대상으로 한 증례 1건부터 임상시험까지의 논문으로 구분하였다.

5. 문헌 건수 순위와 건강보험 요양 급여액 순위 비교

56종 한약제제는 공공보험 급여 처방으로, 매년 보

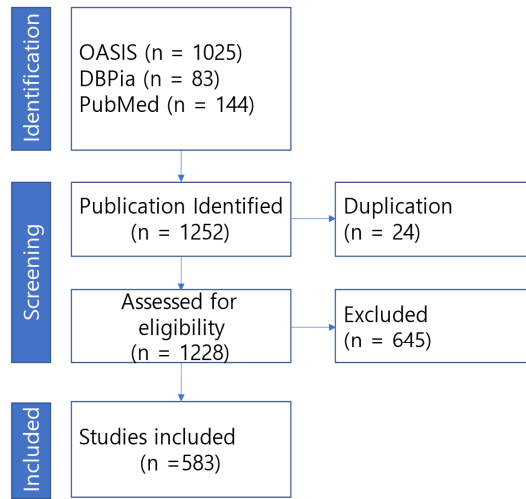


Fig. 1. Flowchart of the search selection process with 56 herbal medicine prescriptions

험 급여 지급액 순위를 공개하고 있다. 따라서 본 조사를 통해, 각 처방 별로 조사된 문헌 근거 건수가 많은 처방과 보험 급여 지급액이 많은 처방을 각각 상위 20위까지 순위를 매겨 서로의 관계를 비교하였다.

연구 결과

1. 검색 결과와 분야별 현황

문헌 검색을 통하여 OASIS 1025편 (81.86%), DBpia 83편 (6.63%), PubMed 144편 (11.51%) 총 1252편의 논문이 수집되었고, 제외 기준에 따라 645편을 제외한 583편 논문을 대상으로 분석하였다 (Figure 1). 56종 한약처방 연구로는 이화학 분석 연구 61건 (7.5%), 독성실험 연구 80건 (9.8%), 세포, 동물 및 인체 대상 연구 672건 (82.7%)으로 총 813건의 결과가 보고되었다. 가장 많이 연구된 처방은 보중익기탕 81건, 다음으로 황련해독탕 64건, 소청룡탕 48건, 소시호탕 43건, 반하사심탕 35건 순이었다 (Table 1).



Fig. 2. Confidence in evidence for 56 herbal medicine prescriptions according to EBM pyramid

2. 물질 성분 분석 근거 연구

각종 이화학 분석기기를 통해 한약처방 구성 물질의 정량 및 정성 분석 연구로 26종 (46%) 처방에 61건이 수행되었다. 가장 많이 분석된 처방으로 오적산, 평위산이 각 5건, 갈근탕, 보중익기탕, 황련해독탕이 각 4건이었다 (Table 1).

3. 안전성 근거 연구

안전성 평가를 위한 독성연구 건수를 살펴보면, 단회투여 독성은 17종 (30.4%) 처방에 총 30건 자료가 검색되었고, 이중 보중익기탕이 4건으로 가장 많았다. 반복투여 독성은 4주 반복이 8종 처방 (14.3%), 13주 반복이 6종 처방 (10.7%)이 수행되었다. 유전독성 실험은 7종 처방 (12.5%), hERG (human ether-à-go-go-related gene) 심장 약리 독성실험은 28종 (50.0%) 처방이 평가되었다. 이들 중 구미강활탕, 보중익기탕, 소청룡탕, 오적산, 황련해독탕 5개 처방은 일반독성과 유전독성, 심장 약리독성 자료를 모두 갖추고 있다 (Table 1).

4. 유효성 근거 연구

유효성 근거 자료 672건을 살펴보면, 세포실험 196건 (29.1%), 동물실험 372건 (55.4%), 임상연구 104건 (15.5%)으로 분류되었다. 56종 한약처방 모두는 1건 이상의 세포 단위 유효성 실험이 수행되었고,

이중 황련해독탕 18건, 보중익기탕 16건으로 가장 많았다. 동물 단위 유효성 실험도 56종 모든 한약처방이 1건 이상 수행되었다. 이중 보중익기탕이 41건으로 가장 많은 동물실험 근거를 가지고 있었고, 다음으로 황련해독탕 29건, 소시호탕 24건, 반하사심탕 20건, 소청룡탕 18건, 이진탕 17건 순이었다.

임상연구 104건을 분석하면, 1례 증례보고 및 증례보고 시리즈가 89건 (13.3%)으로 보중익기탕이 12건으로 가장 많았고, 소시호탕 10건, 반하백출천마탕, 황련해독탕이 각 6건 순이었다. 비교 대조 증례보고는 5개 처방에 7건 (1.1%)으로 소청룡탕 3건, 나머지는 각 1건이었다. RCT를 수행한 처방은 6개 처방에 8건 (1.2%)으로 소청룡탕 3건, 나머지가 각 1건이었다 (Table 1).

유효성 건수를 근거중심의학 피라미드 구조에 따라 분류하면 세포실험 계단 196건, 동물실험 계단 372건, 증례보고 및 증례보고 시리즈 계단 89건, 비교 사례 통제보고 계단 7건, 무작위배정 대조시험 계단 8건으로 짤 수 있었다 (Figure 2).

5. 근거 건수 순위와 보험 급여액 순위 비교

56종 한약처방의 각 처방 별 문헌 근거 건수와 보험 급여액 순위를 20위까지 매겨 상호 비교하였다. 보중익기탕은 근거 건수가 1위였지만, 급여 순위는 5위였고, 반대로 오적산은 급여 순위 1위였지만, 근거

Table 1. Number of Studies on the Prescription of 56 Herbal Medicines and the Status of Insurance Benefit Cost

Prescriptions	Material analysis	Safety Evidence Study					Efficacy Evidence Study					Rank	
		Single dose toxicity	Repeated dose toxicity (W)	Genotoxicity	Cardiotoxic	In vitro	In vivo	Case report	Case control studies	RCT	Total	Number of research	Benefit cost
1. Gamisoyo-san	1	1			1	10	13	6	1	33	6	11	
2. Gaigeun-tang	4	2	1 (13)		1	8	10	1		27	9	12	
3. Gaigeunhaegi-tang						4	3	3		10			
4. Gumiganghwal-tang	2	3	2 (4/13)	1	1	4	6	1	1	21	14	4	
5. Kungso-san						1	1	1		3			
6. Gungga-tang	1			1	1	1	1			4		2	
7. Naeso-san				1	3	4				8			
8. Dangguiyeonkuo-eum					1	1				2			
9. Dangguiyukhwang-tang					1	1				2			
10. Daeshiho-tang	1			1	3	11	2	1	1	19	15		
11. Daecheongryong-tang					3	3	2			8			
12. Daewhajung-eum				1	1	3				5			
13. Daewhangmokdampi-tang					1	2				3			
14. Doirseunggi-tang					4	5	1			10			
15. Banhabaekchulchunma-tang	1			1	2	5	6			15	18	10	
16. Banhasasim-tang	3	1		1	4	20	5	1	1	35	5	3	
17. Banhabubag-tang				1	2	8		1		12			
18. Bakchul-tang					1	1				2			
19. Bojungikgi-tang	4	4	2 (4/13)	1	16	41	12			81	1	5	
20. Boho-tang					2	6				8			
21. Bokryungbosim-tang					1	1				2			
22. Bullwangeum jeonggi-san	2			1	1	3				7		19	
23. Samso-eum		1		1	2	6				10		15	
24. Samchulkunbi-tang	2			1	3	3	1			10			
25. Samhojakyak-tang					1	1				2			
26. Samhwangsasim-tang	1				4	14	2			21	13		
27. Saengmaek-san	3			1	6	10	4		1	25	10		
28. Sosiho-tang	3		2 (4/13)	1	1	2	24	10		43	4	17	
29. Socheongyong-tang	2	2	2 (4/13)	1	1	10	18	6	3	48	3	9	

Table 1. Number of Studies on the Prescription of 56 Herbal Medicines and the Status of Insurance Benefit Cost (Continued)

Prescriptions	Material analysis	Safety Evidence Study				Efficacy Evidence Study				Rank		
		Single dose toxicity	Repeated dose toxicity (W)	Genotoxicity	Cardiotoxicity	In vitro	In vivo	Case report	Case control studies	RCT	Total	Number of research
30. Seumgyangbowi-tang						1	1				32	
31. Sikyungbanha-tang						3	1	1			36	
32. Sihogyoji-tang						2	7	4			45	
33. Sihosogan-tang						2	2				37	
34. Sihochengan-tang						3	2				39	
35. Antae-cum						2	1				38	
36. Yeonkyopaedok-san	1	1				2	3		1		44	14
37. Orim-san						1	1	1			40	
38. Ojeok-san	5	2	2 (4/13)	1	1	7	10	4			70	1
39. Yijung-tang	2	2			1	5	5	1			55	16
40. Yijin-tang	2	1			1	3	17				64	11
41. Ikwiseungyang-tang						2	3				46	
42. Insampaedok-san	2	2			1	1	3				51	
43. Injinho-tang		1				4	9	2			59	16
44. Jaemunganghwa-tang	3	1			1	3	5	1			58	19
45. Jowiseunggi-tang						1	1	1			48	
46. Chungsanggyuntong-tang				1		3	4				54	
47. Chungseoikgi-tang						2	2				51	
48. Cheongwi-san						1	1				50	
49. Palmul-tang	3	2	1 (4)	1	1	9	13	4			82	6
50. Pyungwi-san	5	2		1		3	10	1	1		73	12
51. Haengso-tang						4	2				57	
52. Hyangsapyeongwi-san	1			1		3	5				62	7
53. Hyunggyeyungyo-tang	2		1 (4)	1		3	6				67	19
54. Hwanggeumjakyak-tang	1					3	2				60	
55. Hwangryunheadok-tang	4	2	2 (4/13)	1	1	18	29	6	1	1	119	2
56. Hoeschunyanggyeok-san						3	2				61	
Total	61	30	15	7	28	196	372	89	7	8	813	

Benefit cost: review records of benefit cost by 56 herbal medicines prescription, RCT: randomized clinical trial, W: week

건수 순위는 8위였다. 가미소요산, 갈근탕, 구미강활탕, 반하백출천마탕, 반하사심탕, 소시호탕, 소청룡탕, 이진탕, 자음강화탕, 팔물탕, 평위산, 형개연교탕, 황련해독탕 14종 한약처방은 근거 건수 순위와 급여 순위가 모두 20위안에 포함되었다. 하지만 대시호탕, 삼황사심탕, 생맥산, 이중탕, 인진호탕 5종 처방은 근거 건수 순위가 20위 안이었지만, 급여 순위에는 포함되지 못했다. 반대로 궁하탕, 불환금정기산, 삼소음, 연교패독산, 향사평위산 5종 처방은 급여 20위안에 속하였지만, 근거 건수가 10건 이하였다. 특히 궁하탕은 급여 순위 2위이지만 근거 건수가 4건에 불과하며, 1위인 오적산 32건에 비하여 차이가 심하였다 (Table 1).

고 찰

지난 30여 년간 수많은 한약처방에 대해 다양한 방향과 방법으로 많은 연구를 수행하였고, 이 결과들을 질병 별, 처방 별, 학회지 별로 조사 분석한 논문들 또한 풍부하다^{13,14,15}. 오늘날 의약품에 대해 요구하는 자료 항목을 살펴보면, 기본적으로 의약품의 물질 규정 및 확인 자료, 독성 평가를 통한 안전성 자료, 세포 및 동물실험인 비임상 자료와 인체 대상 임상시험 자료라고 할 수 있다⁸). 따라서 본 연구는 56종 한약처방을 대상으로 각종 연구 결과를 의약품이 요구하는 자료 기준에 따라 분류 분석하였다.

의약품 근거 자료의 시작은 이화학 분석 연구로, 한약처방은 여러 가지 한약재로 구성된 수많은 물질들의 복합체로써, 이 다성분들의 본질을 규명하고 확인 지표물질을 정하여 품질관리 기초 자료로 활용하고 있다¹⁶). 56종 한약처방은 식약처 품질 규격에 따라 제조 생산되고 있지만, 부적합 판정된 한약제제는 홈페이지를 통해 공개하고 있다¹⁷). 그동안 연구 시료 한약에 대해 대학 전공 교실이나 병원 조제실에서 확인하였다는 방법으로 물질 정보를 같음하여 왔다. 향후는 한약처방 물질의 여러 이화학 지표 성분을 확인

하고, 처방 약물의 진위여부를 판단할 수 있게, 비임상 연구 시료뿐만 아니라, 임상시험용 한약 의약품까지 물질 분석 자료를 공개하여 객관적인 공신력을 얻도록 하여야 한다¹⁸). 본 연구에서 26종 (46%) 한약처방 시료들은 Thin Layer Chromatography, High Performance Liquid Chromatography, High Performance Thin Layer Chromatography 등 이화학 분석기기들을 통해, 이화학 정량 혹은 정성 지표 물질 자료를 확보하고 있었다. 보험 급여 상위 20위안에 포함된 한약처방들은 모두 이화학 물질 분석 근거 자료가 있었다.

한국 사회에서 한약의 안전성 문제는 한약을 부정적으로 바라보게 하는 요소이지만, 현재 한의계가 이에 대응할 자료가 없어 대처가 미흡한 실정이다¹⁹). 식약처는 의약품의 안전성 확보를 위해 ‘의약품등의 독성시험기준’ 지침으로 독성시험에 대한 표준적인 시험방법을 정하고, 이 지침에 의한 자료만을 인정하고 있다²⁰). 투여 용량과 기간에 따른 독성시험에서 한약은 설치류 동물에게 최대투여가능용량 (maximum feasible dose) 2,000 mg/kg 혹은 5,000 mg/kg 한계 용량을 설정하고 있다²¹). 식약처 기준에 따른 한약처방 독성연구를 살펴보면, 기본적인 단회투여 독성실험 17종 처방 (30.4%), 4주 반복투여 독성실험 8종 처방 (14.29%), 13주 반복투여 독성실험은 6종 처방 (10.72%)이 연구되었다. 향후 보험 요양 급여 상위 순서대로 일반독성 평가 자료라도 기본적으로 확보하여, 대외적으로 한약의 안전성 문제시 대응할 수 있도록 해야 할 것이다.

그동안 한의계는 한약처방이 질병을 치료하고 예방하는 효과가 있다는 수많은 논문을 발표하여 그 효능 근거로 제시하고 있다. 90년대부터 대두된 EBM 피라미드 기준에 따르면, 의약품 효능 근거를 최하층인 세포 및 동물실험을 시작으로 전문가 의견, 임상보고, 임상보고 시리즈, 사례 통제 연구, 코호트 연구, 무작위 대조 임상시험 다음으로 최상의 Meta-analysis 및 systematic review로 계단을 쌓으면서 근거의 신

뢰도와 힘을 보여주고 있다²²⁾. 이번엔 조사된 결과들을 양과 질에 따라, 최하층에 세포 및 동물실험을 바탕으로 하여 증례보고 및 증례보고 시리즈, 증례 통제 연구 위에 무작위배정 대조군 임상시험 순서로 탐을 쌓아보았다.

효능 연구의 시작인 세포단위 실험은 56종 한약처방 시료를 통해 치매 생리 지표인 아세틸콜린 분해효소, 아밀로이드 베타 단백질 응집 및 항산화실험을 함으로써, 56종 한약처방은 1건 이상의 세포단위 실험 유효성 결과가 발표되었다²³⁾. 비임상 연구 즉 실험실에서 수행되는 세포실험 196건과 동물실험 372건이, 전체 유효성 근거 건수의 84.5% (568건)로 대부분을 차지하고, 임상현장에서의 임상연구는 15.5% (104건)에 불과하였다. 따라서 이번 조사에서 임상연구의 계량적 양은 비임상 연구에 비해 상대적으로 매우 적었다.

한의학은 한의학의 각종 치료 수단 효능 연구 중에서, 한약 의약품 안전성 유효성을 입증하는 임상연구가 한의학이 살 수 있는 매우 중요한 연구 영역으로 보고 있다²⁴⁾. 임상연구 문헌을 분석하면 가장 신뢰도가 낮은 증례 1례 보고가 주류를 이루고, 다수 증례보고까지 포함하면 89건 (81.8%)이었다. 이번 임상연구 논문 분석 시 어려움은 한약처방 원방만의 유효성 근거를 판단하기 힘들다는 것이다. 처방명은 같지만, 구성 한약재가 전혀 다른 처방이거나²⁵⁾, 동일 처방 명이지만 환자 증상에 따라 한약재를 가감한 논문들이 많았고²⁶⁾, 한약처방 이외에 타 치료법 (침구요법 등)을 병행하여 한약처방만의 치료 효과를 구별할 수가 없었다²⁷⁾. 또 이 증례 보고를 Consensus based Clinical Case Reporting Guideline Development (CARE) 지침에 따라 분석 고찰한 논문에 의하면, 증례보고 질의 수준 차이가 크며, 증례 보고 시에 필수적으로 요구되는 항목을 보고하지 않은 보고들이 77% 이상이어서 증례의 문제점을 지적하고 있다²⁸⁾.

증례보고 보다 상위 단계인 증례통제 연구는 한약처방을 투약하지 않거나 혹은 다른 처방과 비교한 비

교 증례보고로 5종 한약처방에 7건이 있었다. 증풍 후 우울증에 반하후박탕과 타 한약처방을 비교²⁹⁾, 기관지 천식환자에 소청룡탕을 투여하고 투약하지 않은 정상인과 비교 3건^{30,31,32)}, 2형 당뇨병 환자에게 구미강활탕, 반하사심탕, 평위산을 각각 투여하여 효과를 비교하였다³³⁾.

현재 보건의료체계는 근거중심의학에 지향하는 시대로, 무작위배정 대조군 임상시험은 한약처방의 안전성 유효성에 대한 증거 제시의 가장 중요한 근거이다³⁴⁾. 하지만 무작위배정 대조군 임상시험은 6종 한약처방에 불과하였다. 범불안장애에 가미소요산 복합 추출물, 개별 추출물 혼합군, 위약군 3군을 통한 임상시험³⁵⁾, 중풍환자 구강건조증에 생맥산과 위약과의 임상시험³⁶⁾, 감기 증상에 대한 소청룡탕, 연교패독산과 위약 대조군과 임상시험^{37,38,39)}, 화병환자에게 황련해독탕 투여군과 위약군의 심박변이도를 평가하는 임상시험이었다⁴⁰⁾.

한국에서 수행된 56종 한약처방 연구 현황을 살펴보면, 세포 및 동물실험 같은 비임상 근거는 풍부하나 임상 근거의 양과 질은 매우 부족하였다. 또 56종 한약처방 전체를 문헌 근거 건수로 EBM 피라미드를 쌓으면 높은 근거의 신뢰도를 가지고 있다고 할 수 없었다.

한편, 56종 한약처방의 계량적 연구 건수 순위와 보험 급여 순위를 각각 20위까지 매겨 비교하면, 지급된 요양 급여 비용 순위와 문헌 근거 건수 순위는 관련성이 없었다. 특히 궁하탕의 경우 보험급여 순위가 2위인데 반하여 물질 분석 1건, 심장독성 약리실험 1건, 세포 및 동물실험 각 1건 등 4건의 근거로는 부족하여, 향후 궁하탕 연구가 다양하게 진행될 필요가 있다고 본다.

본 연구를 수행하는 과정에 연구의 한계점이 있었음을 제시한다. 첫째, 56종 한약처방은 처방 구성 한약재와 용량이 법적으로 정하였지만, 이 법적 구성과 용량으로 조제된 시료로 연구된 논문만을 선정하는 것은 불가능하였다. 둘째, 이화학 분석, 독성 평

가, 세포 및 동물실험 논문은 가감 처방이 적었으나, 임상 논문은 환자의 체질이나 증상에 따라 가감하는 것이 통상적인 진료 관행인 상황에서 많은 가감 처방 논문들이 제외되었다. 따라서 56종 한약처방 원방의 임상 효과만을 알기는 어려운 상황이었다. 셋째, 본 논문은 계량적 근거 건수만을 조사하여, 출판된 논문 편수만으로 과학적 근거 유무를 판단하기에는 오류가 있다고 생각된다. 넷째, 보건의료체계에서 근거중심의학이 세계적인 주류이지만, 문헌 각각의 내용과 비뚤림 위험을 고려하지 않고, 단순히 논문의 수만을 고려하여 근거 수준 신뢰도를 따지는 것은, 확대하여 해석할 수 있으므로 본 연구의 한계가 있음을 인지하였으면 한다.

본 연구를 통해 의약품으로써 필요한 근거 자료를 기준으로, 56종 한약처방 연구 전체 현황을 살펴보았다. 많은 근거를 확보한 처방도 있지만, 앞으로 추가 연구가 필요한 처방들도 많았다. 모든 한약처방들을 이화학 분석, 각종 독성평가, 수많은 목표 질병 대상 세포 및 동물실험을 할 수도 없으며, 임상시험 또한 긴 연구 기간과 많은 연구비가 필요로 하는 연구이다. 따라서 현재 56종 한약처방 의약품을 제조 판매하는 제약회사가 중심이 되어, 요양 급여 우선순위 10종 한약처방만이라도 비임상 및 임상 자료를 구축하여, 소비자들에게 양질의 의약품 정보를 제공할 수 있도록 자체 연구 혹은 한의학계에 연구를 지원하는 방안을 모색하였으면 한다.

한편 한의계는 임상연구의 주체로서 임상 현장의 치료 효과와 부작용 증례보고가 활성화될 수 있도록, 학교 및 한의사 보수 교육이 필요하다고 생각한다. 2023년도 현재 한의과대학에서는 CARE 지침 교육을 하고 있다. 이는 미래에 증례보고의 양을 늘리고, 보고의 수준을 높이면서, 장기간에 걸쳐 한의학을 근거중심의학으로 자리매김하는 초석이 될 것이다.

결론

지난 30여 년간 한국에서 수행된 건강보험 요양 급여 56종 한약제제 처방 논문 583편을 조사하여 817건의 문헌 근거를 분석하고, 각 분야의 계량적 현황과 근거 신뢰도를 평가하였다.

817건 연구 건수를 의약품이 요구하는 각 연구 분야별 비율을 살펴보면, 구성 물질을 규명하는 이화학 분석 7.5%, 독성 평가 9.8%, 유효성 평가는 82.7%로 유효성 근거 문헌 건수가 가장 많았다. 유효성 근거 건수 104건을 근거중심의학 피라미드 구조로 탑을 쌓으면, 세포실험 계단 29.1%, 동물실험 계단 55.4%, 증례보고 및 증례보고 시리즈 계단 13.3%, 비교 사례 연구 계단 1.1%, 무작위배정 대조군 임상 시험 계단이 1.2%로 각 층을 구축하여, 비임상 연구가 주를 이루고 있었다. 따라서 피라미드 구도에서 56종 한약처방 유효성 근거는 신뢰도와 위력이 높다고 할 수 없었다. 그리고 56종 한약처방에 대한 계량적 문헌 근거 순위와 보험 요양 급여액 순위와는 특별한 상관성을 찾아보기 어려웠다.

근거 중심 자료를 요구하는 시대에서, 한의계와 제약업계는 국민건강보험 56종 한약처방 안전성 유효성 근거 확보에 보다 더 관심을 가져야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Jeong, W. S., Shin, W. C., Hong, I. H., Choi, J. U., & Kim, Y. Kyung. (2017). A survey on additional needs for herbal preparations in national health insurance service. *Herbal Formula Science*, 25(3), 1229-1218.
2. Ministry of Health and Welfare. (2023). Matters concerning the application standards and methods of medical care benefits.
3. Ministry of Health and Welfare. (2023). List of

- benefits for herbal medicine preparations and maximum amount table (No 2023-95).
4. Ministry of Food and Drug Safety. (2022). Korean Pharmacopoeia and traditional herbal medicine (herbal medicine) specification book (Ministry of Food and Drug Safety (No 2022-12)
 5. The Minjok medicine news. Insured traditional herbal medicine with no product change for over 30 years [cited 2023 Jun 1]; [1 screens]. Available from: URL:<http://www.mjmedi.com/news/articleView.html?idxno=54135>
 6. Joo Y. J., Kim, J. C., Lee, E. K., Jang, B. H., Park, S. A., Park, J. S., et al. (2018). Survey on the Korean Medicine Doctor's Awareness of the Extension and Activation of Herbal Medicine Preparations Insurance Benefits. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*, 22(3), 31-44. <https://doi.org/10.25153/spkom.2018.22.3.004>
 7. Daily pharm. Compared to Ojeog-san extracts and decoctions, the content is lower and there is a difference between products [cited 2023 Jun 1]; [1 screens]. Available from: URL:<http://www.dailypharm.com/News/235942>
 8. Ministry of Health and Welfare. (2022). PHARMACEUTICAL AFFAIRS ACT. (Act No.18307, 20. Jul, 2021).
 9. Ministry of Food and Drug Safety. (2021). Regulations on notification of product approval for traditional herbal medicine & herbal medicine preparations etc (No. 2021-38).
 10. Han, S. S., Koo, C., M, Hong, K. E., Park, Y. C., & Choi, S. M. (2006). The Problem and Improvement Plan on Acupuncture Treatment in Clinical Trial Based on EBM. *Journal of Acupuncture Research*, 23(6), 1229-1137.
 11. Yun, Y.J., Lee, J.M., Lee, C.H., Cho, J. H., Jang, J. B., & Lee, K. S. (2011). Analytic Study on Treatises of the Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology. *The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology*, 24(2), 97-103.
 12. Korea Institute of Oriental Medicine. 2021 Yearbook of traditional Korean medicine. 2023. 1-488.
 13. Kim, S. J., Seo, Y. H., Lee, H. S., Chang, H. K., Cho, J. H., Kim, K. W., et al. (2020). Research Trends of Herbal Medicines for Obesity: Mainly since 2015 to 2019. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*, 30(4), 89-103. <https://doi.org/10.18325/jkmr.2020.30.4.89>
 14. Kim, M. K., & Han, C. H. (2023). Effects of Bojungikgi-tang and its modifications for Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Korean Medicine*, 44(2), 181-200.
 15. Yang, D. H., Park, J. K., Sung, H. K., & Sung, S. H. (2018). Trend Analysis of Clinical Studies Published in the Journal of Pediatrics of Korean Medicine. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine*, 32(4), 141-162.
 16. Kim, O. S., Seo, C. S., & Shin, H. K. (2013). Simultaneous Determination of Gumiganhwal-tang and Its Anti-atherosclerotic Effect. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*, 17(3), 165-176.
 17. Ministry of Food and Drug Safety. pharmaceutical safety information system 'Pharmaceutical Safety Nara', (<https://nedrug.mfds.go.kr/index>)
 18. Choi, M. K., Kim, H. G., Wang, J. H., & Son C. G. (2011). The Application of High

- Performance Thin Layer Chromatography for Herbal Formula Standardization. *The Journal of Korean Medicine*, 32(4), 68-74.
19. Cheon, C. H., Park, J. S., Park, S. J., Kweon, K. T., Shin, Y. C., & Ko, S. K. (2011). Necessity of Adverse Event Reporting System through the Trend of Internet News about Safety of Herbal Medicine. *The Journal of Oriental Medical Preventive*, 15(2), 131-143.
 20. Ministry of Food and Drug Safety. (2022). Toxicity test standards for pharmaceuticals etc (No.2022-18).
 21. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. (2021). Toxicity test method guideline for foods, etc. -Single dose toxicity test method. 1-51.
 22. Chloros, G. D., Prodromidis, A. D., & Giannoudis, P. V. (2023). Has anything changed in Evidence-Based Medicine?. *Injury*, 54, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.012>
 23. Lim, H. S., Kim, Y. J., Kim, Y. J., Kim, B. Y., & Jeong, S. J. (2018). Screening of 56 Herbal formulas covered by the National Health Insurance Service on Dementia-related Factors. *Journal of Korean Medicine*, 39(3), 1-16. <https://doi.org/10.13048/jkm.18020>
 24. Ko, S. K. (2003). Safety and efficacy of Korean medicine and therapeutics. *Korean J. Orient. Int. Med*, 24(3), 531-542.
 25. Yang, H. J., Kim, S. J., & Chu, H. M. (2022). A Case Report of Chronic Urticaria Improved with Korean Medicine Treatment. *Journal of Korean Medical Society of Acupotomology*, 6(2), 166-169. <https://doi.org/10.54461/jkmst.2022.6.2.166>
 26. Nam, H. I., Kim, D. W., Park, Y. C., Lee, J. E., Han, Y. J., Lim D. H., et al. (2005). The Chronic Perennial Allergic Rhinitis Sufferers Evaluated through the Eosinophil and Subject Symptom Numerical Index and Treated with Bojungiki-Tang. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*, 26(2), 467-474.
 27. Yoon, J. H., Park, S. B., Kim, E. H., Lee, J. Y., & Yoon, S. W. (2022). A Case Report on Opioid-Induced Constipation in a Patient with Cancer Treated by Jowiseunggi-tang. *The Journal of Internal Korean Medicine*, 43(2), 229-236. <https://doi.org/10.22246/jikm.2022.43.2.229> \
 28. Choi, S. Y. (2020). Evaluation of the Quality of Case Reports from the Journal of Korean Medicine Based on the CARE Guidelines. *Journal of Korean Medicine*, 41(2), 122-136. <https://doi.org/10.13048/jkm.20019>
 29. Jung, J. H., Choi, C. M., Hong, J. W., Kim, T. H., Rhe, J. W., Lee, C. R., et al. (2005). Effects of Banhabuk-tang (Banxiahoupotang) on patients with poststroke depression. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*, 26(3), 563-574.
 30. Hwang, W. S., Chung, K. J., Ju, C. Y., Hong, J. P., Lee, J. S., Jeong, H. J., et al. (2002). The Clinical Effects of Socheongryong-tang in Asthmatic Patients. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*, 23(4), 651-660.
 31. Jeong, S. K., Heo, T. S., Hwang, W. S., Joo, C. Y., Kim, Y. W., & Jeong, H. J. (2002). The Effects of Sochongryong-tang on Serum IL-4, IL-5 and IFN- γ in Asthmatic Patients. *Journal of Korean Medicine*, 23(2), 258-265.
 32. Jung, H. J., Ju, C. Y., Lee, J. S., Lee, K. K., Rhee, H. K., Jung S. K., et al. (2002). A Study on Changes in Blood Eosinophil, Serum IgE

- and T Lymphocyte Subpopulation after Sochongryongtang to Asthmatic Patients. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine, 23(1), 83-89.
33. Oh, S. H., Lee, M. S., Jeong, W. N., No, J. W., An, Y. M., An, S. Y., et al. (2022). A Retrospective Study of the Effectiveness and Safety of Banhasasim-tang, Gumiganghwal-tang, or Pyeongwee-san in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine, 43(3), 363-374. <https://doi.org/10.22246/jikm.2022.43.3.363>
34. Oh, R. Y., Seol, I. C., & Son, C G. (2010). Randomized Clinical Controlled Trials of a Herb Remedies in Korea - Systematic Review. Journal of Korean Medicine, 31(4), 1-8.
35. Park, D. M., Kim, S. H., Park, Y. C., Kang, W. C., Lee, S. R., & Jung, I. C. (2014). The comparative clinical study of efficacy of Gamisoyo-San (Jiaweixiaoyaosan) on generalized anxiety disorder according to differently manufactured preparations: Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. Journal of Ethnopharmacology, 158, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.10.024>
36. Lee, D. H., Han, H. J., Kim, L. H., Kang, S. Y., & Jang I. S. (2011). Effect of Saengmaeg-san Extract on Xerostomia in Stroke Patients: A Double-Blind Randomized Controlled Study. The Journal of Internal Korean Medicine, 32(4), 542-549.
37. Park, Y. C. (2005). Effect of Socheongryong-tang on Punghan and Pungyeol Type Common Cold: A Double Blind, Placebo Controlled Study. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine, 19(2), 524-529.
38. Bae, H. H., Kang, W. C., & Park, Y. C. (2008). Effectiveness of a Yeonkyopaedok-san Extract in the Treatment of The Common Cold: Results of a Community-based, Double Blind, Randomized Placebo Controlled Trial. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine, 22(1), 234-245.
39. Byun, J. S., Yang, S. Y., Jeong, I. C., Hong, K. E., Kang, W., Yeo, Y., et al. (2011). Effects of So-cheong-ryong-tang and Yeon-gyopae-dok-san on the common cold: randomized, double blind, placebo controlled trial. Journal of Ethnopharmacology, 133, 642-646. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.056>
40. Choi, Y. J., & Cho, S. H. (2018). Role of the Baseline Heart Rate Variability to the Effect of the Huanglian-Jie-Du Granule in Hwa-Byung Patients - Supplementary Analysis from the Randomized Trial Comparing Huanglian-Jie-Du Granule and Placebo for Hwa-Byung. The Korean journal of stress research, 26(4), 305-311. <https://doi.org/10.17547/kjsr.2018.26.4.305>

ORCID

김철 <https://orcid.org/0000-0003-4360-6101>

신현규 <https://orcid.org/0000-0003-2319-6678>