

불면장애에 대한 천왕보심단의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구

사공종원, 김동희, 하지원*, 조윤송*, 김보경[†]

동의대학교 부속한방병원 한방신경정신과, 동의대학교 한의과대학원 한방신경정신과교실*, 동의대학교 한의과대학 한방신경정신과교실[†]

Herbal Medicine (Cheonwangbosim-Dan, Tianwangbuxin-Pellet) for Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Jong-Won Sakong, Dong-Hee Kim, Ji-Won Ha*, Yun-Song Cho*, Bo-Kyung Kim[†]

Department of Oriental Neuropsychiatry, Dong-Eui University Korean Medical Hospital, *Department of Oriental Neuropsychiatry, Graduate School of Korean Medicine, Dong-Eui University, [†]Department of Oriental Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Dong-Eui University

Received: November 30, 2018

Revised: December 12, 2018

Accepted: December 12, 2018

Correspondence to

Bo-Kyung Kim
Department of Oriental
Neuropsychiatry, School of Korean
Medicine, Dong-Eui University, 62
Yangeong-ro, Busanjin-gu, Busan,
Korea.

Tel: +82-51-860-8809

Fax: +82-51-850-8744

E-mail: npjolie@deu.ac.kr

Acknowledgement

This study was supported by the
Traditional Korean Medicine R&D pro-
gram funded by the Ministry of Health
& Welfare through the Korea Health
Industry Development Institute
(KHIDI) (HB16C0074).

Objectives: The objective of this study was to provide clinical evidence to support the use of a herbal medicine (Cheonwangbosim-Dan/Tianwangbuxin-Pellet (TWBXP)) for insomnia.

Methods: Randomized controlled trials that verified effects of Herbal Medicine (Cheonwangbosim-Dan, Tianwangbuxin-Pellet) treating primary insomnia were carried out. A literature search of English, Chinese, Korean databases was also performed. The selected literature were assessed by Risk of Bias (RoB).

Results: The total number of selected trials was 13 RCTs. Among the 13 RCTs, 10 were meta-analyzed. The Chinese Classification of Mental Disorders-3 (CCMD-3) was frequently used as the diagnostic criteria for interventions during the analysis of the use of herbal medicine (Cheonwangbosim-Dan/Tianwangbuxin-Pellet) for management of primary insomnia. As for outcome measurement, the effective rate was used. From the Meta-analysis of the studies, it was established that the insomnia cure effective rate in the TWBXP group was higher than that in the Western Medicine (WM) group (RR: 1.15, 95% CI: 1.07 to 1.24, $p < 0.0001$, $I^2 = 33%$). Also, the effective rate in the TWBXP+ACU group was significantly different compared to the WM group (RR: 1.32, 95% CI: 1.13 to 1.54, $p = 0.0004$, $I^2 = 0%$). The quality of the selected RCTs was low.

Conclusions: Herbal medicine (Cheonwangbosim-Dan/Tianwangbuxin-Pellet) is effective for treating primary insomnia. It is worth noting that this studies were of relatively poor quality. The sample sizes were also small. Therefore, further investigations into the diagnosis and treatment of insomnia are warranted.

Key Words: Primary insomnia, Herbal Medicine (Cheonwangbosim-Dan, Tianwangbuxin-Pellet), Randomized controlled trial, Meta-analysis, Systematic review.

I. 서론

불면증은 잠이 들기 어렵거나, 자주 깨거나 깬 뒤에 다시 잠들기 힘들거나, 이른 아침에 각성하여 다시 잠들지 못하여 수면의 양적, 질적 장애가 초래된 것으로 2013년 개정된 정신장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition)의 진단 기준에 의하면 위와 같은 수면 문제가 일주일에 적어도 3일 이상 발생하고 3개월 이상 지속되어야 불면장애를 진단 내릴 수 있다¹⁾.

불면증은 국내 성인 인구의 약 1/5 가량이 겪고 있는 흔한 질병이며 여성에게서 유의하게 높고 연령이 증가함에 따라 증가하는 유병율을 보인다²⁾. 건강보험심사평가원의 질병 통계 자료에 따르면 불면증으로 진료를 받은 환자 수는 2013년 425,077명에서 2017년 560,855명으로 해마다 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있다³⁾.

한의학에서는 황제내경(黃帝內經)에서부터 불면의 병인 병기와 치료법에 대해 언급되기 시작하였고^{4,5)} 이후 역대 많은 의기들에 의해 불면의 병기와 증후에 대한 다양한 분류가 시도되었으며 불면에 대하여 실면(失眠), 무면(無眠), 불매(不寐), 소매(少寐), 불수(不睡), 소수(少睡), 부득와(不得臥), 부득면(不得眠) 등의 다양한 표현으로 기록이 되어 있다⁶⁾.

불면은 심(心), 비(脾), 간(肝), 담(膽), 신(腎)과 관계가 있고, 잠을 잘 못 자는 것이 주 증상이지만, 이 외에도 두통, 두중, 식욕부진, 소화 장애, 피로감, 안정피로, 정충, 경계, 주의집중력감퇴, 설건(舌乾), 변비, 빈뇨 등의 동반 증상을 가지는 경우가 많다. 이런 증상의 조합에 따라 불면증은 대략 여섯 가지의 유형, 즉 사결불수(思結不睡), 영혈부족(營血不足), 음허내열(陰虛內熱), 심담허겁(心膽虛怯), 담연울결(痰涎鬱結), 위중불화(胃中不和)로 나눌 수 있다⁷⁾.

천왕보심단(天王補心丹)은 음허내열에 쓰이며 중국 원대(元代) 위역림(危亦林)이 저술한 세의득효방(世醫得效方)⁸⁾에 처음 기재되었다. 명대(明代) 공정현(龔廷賢)이 저술한 만병회춘(萬病回春)⁹⁾에서 약재를 가감하였으며 동의보감(東醫寶鑑)⁶⁾에서 신(神)과 관련된 질병에 두루 활용할 수 있음을 설명하였다.

불면에 대한 중국 내 연구의 경우 중국학술정보원 CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database)

을 통해 천왕보심단을 중재로 한 다수의 무작위 대조 임상 연구(Randomized Controlled Clinical Trial)를 확인할 수 있으나¹⁰⁻²²⁾, 국내 한의학계의 연구는 동물세포배양실험²³⁾, 치험례²⁴⁾ 등이 보고되어 있고, 임상연구 및 메타분석이나 체계적 고찰 모두 이루어진 적이 없다.

따라서 본 연구에서는 현재까지 이루어진 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 천왕보심단의 무작위대조임상연구에 대하여 체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 본 연구를 시행하여 보고자 하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 논문의 검색

검색원으로는 중국 데이터베이스 검색 사이트인 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 영문 데이터베이스 검색 사이트인 Pubmed, EMBASE, Cochrane Library 그리고 국내 데이터베이스 검색 사이트인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS) 등 총 8개의 데이터베이스에서 2018년 9월 7일에 검색을 진행하였다(Appendix 1).

2. 선정 및 배제 기준

1) 연구대상의 선정기준은 사람을 대상으로 한 무작위배정 임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 포함하였으며 단일군 전후연구는 제외하였다.

2) 천왕보심단을 제형의 구분 없이 중재로 사용하여 불면 환자를 치료한 연구를 포함하였다.

3) 천왕보심단과 양약을 비교한 연구, 천왕보심단과 양약 병용군과 양약을 비교한 연구, 천왕보심단과 침 병용군과 양약을 비교한 연구를 포함하였다.

4) 천왕보심단과 중성약을 비교한 연구, 천왕보심단과 위

장운동촉진제를 비교한 연구, 천왕보심단 고제(膏劑)와 천왕보심단 환제(丸劑)를 비교한 연구, 천왕보심단 탕제(湯劑)와 천왕보심단 환제(丸劑)를 비교한 연구, 천왕보심단과 한약을 비교한 연구, 천왕보심단과 뜸 병용군과 천왕보심단 단독군을 비교한 연구, 천왕보심단과 수면위생지도 병용군과 천왕보심단 단독군을 비교한 연구는 제외하였다.

5) 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였으며 단행본, 종설논문, 임상연구가 아닌 연구, 논평 및 회색문헌(비출판자료, 인터넷자료)은 포함하지 않았다.

3. 논문의 선별

독립된 2명의 연구자(JWH, YSJ)가 진행하였으며 각자 검색된 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없도록 하였다. 의견이 불일치할 경우 2명의 연구자간의 합의 및 제3의 연구자(BKK)의 자문을 구하여 최종 포함여부를 결정하였다. 검색된 문헌을 서지관리 프로그램 Endnote X8을 활용하여 정리 및 관리하였으며 중복제거 기능을 이용하였다.

먼저 제목(title)과 초록(abstract)을 보고 대상, 중재 및 연구구조상 관련 없는 논문을 배제하였다. 검색을 통해

CNKI에서 총 95편의 논문이 검색되었으며 출판되지 않은 연구(n=26), RCT가 아닌 연구(n=8), 불면증이 아닌 연구(n=16), 천왕보심단을 중재로 사용하지 않은 연구(n=20), 대조군이 적합하지 않은 연구(n=12)을 제외하고 13편을 1차 선별하였다.

그 다음 선별된 논문들의 원문을 확보하여 추가적인 정보를 얻어 최종적으로 13편의 논문을 최종 분석에 사용하였다 (Fig. 1).

4. 자료추출 및 내용 분석

독립된 2명의 연구자(JWH, YSJ)가 최종 선정된 연구들의 구조와 크기, 대상자, 평가지표, 주요결과, 안정성 등에 대해 각각 분석하였다. 검토한 내용이 불일치하는 경우 제3의 연구자(BKK)의 자문을 구하여 합의를 거쳐 결정하였다.

5. 문헌의 질 평가

한국보건의료연구원에서는 비뚤림 위험의 특정 영역을 만족하는지 여부에 대하여 개별적으로 평가하는 비뚤림 위험 평가 도구(Cochrane’s Risk of Bias, RoB)와 같은 점검

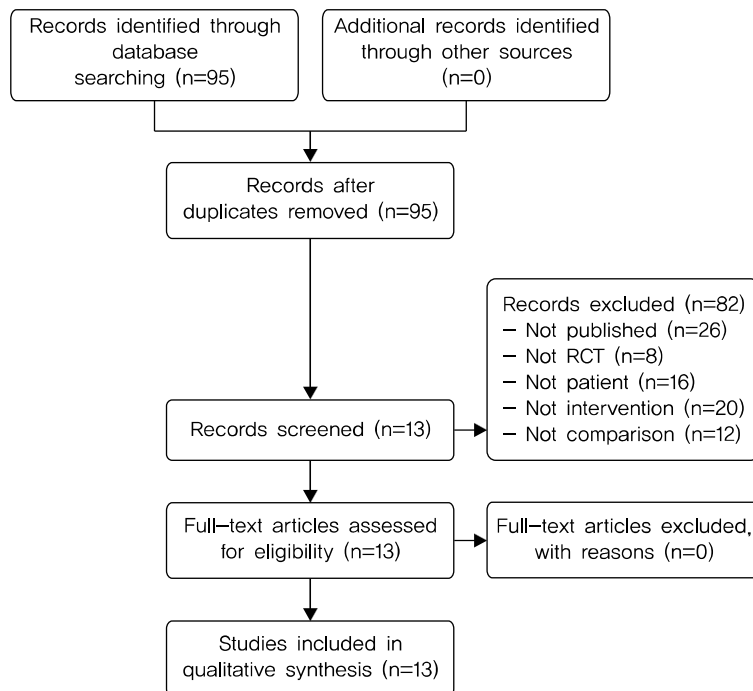


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

목록 도구(Checklist)를 사용할 것을 추천하고 있으며²⁵⁾, 본 연구에서도 RoB 도구를 이용한 비뚤림 위험 측정을 시행하고, 메타분석에 포함하였다. 독립된 2명의 연구자(JWH, YSJ)가 세부 항목을 평가하였으며 의견이 불일치할 경우 2명의 연구자간의 합의 및 제3의 연구자(BKK)의 자문을 구하여 토의를 거쳐 합의하였다.

6. 요약 측정치 및 자료합성, 출판 편향

결과 합성은 Review Manager (RevMan) 5.3을 이용하였다. 고정 효과 모형을 이용하여 메타분석을 수행하였으며, 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 이용하여 표시하였고, 연속형 자료의 경우 평균차(mean difference, MD) 또는 표준화 평균차(standardized mean difference, SMD)를 95% 신뢰구간과 함께 표시하였다. 통계학적 이질성은 Higgin's I² 통계를 이용하여 검정하였다. 이질성이 과도한 경우, 변량 효과 모형(Random effect model)을 활용하였다. 출판 편향(Publication bias)을 평가하기 위해 깔때기 분포(Funnel plot)을 사용하려고 하였으나 메타 분석에 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 편향이 평가되지 못했다.

III. 결과

1. 선정된 문헌의 분석

연구들의 연도별 분포 결과, 연구 설계, 연구 대상, 치료 개입 및 대조군, 결과변수, 안정성, 추적조사 등에 대해 다음과 같이 서술하였다(Table 1).

1) 연도별 분포 결과

연구는 각각 2012년에 1편, 2013년에 3편, 2014년에 1편, 2015년에 3편, 2016년에 3편, 2017년에 1편, 2018년에 1편이 발행되었다.

2) 연구 설계

연구는 모두 중국에서 수행되었다. 3-arm study가 1편¹⁰⁾이었으며 천왕보심단 치료군과 양약 치료군, 무처치대기군의 비교였다.

나머지 12편의 연구는 모두 2-arm study였으며 천왕보심단 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 가장 높은 빈도

를 차지했고(n=7), 다음으로 천왕보심단과 양약 병용 치료군과 양약 치료군의 비교 연구(n=3), 천왕보심단과 침 병용 치료군과 양약 치료군의 비교 연구(=2)순이었다.

연구 대상자는 64명에서 133명으로 다양했으며 평균 91.9명이었다.

3) 연구 대상

(1) 진단 및 변증 도구 : 6편에서 CCMD-3 (The Chinese Classification of Mental Disorders-3, 중국정신질환분류방안여진단표준)를 이용하였고, 3편에서 CCMD-2-R을 이용하였다. 6편에서 중약신약임상연구지도원칙(中藥新藥臨床研究指導原則)을 이용하였으며, 2편에서 중의내과학(中醫內科學), 중국성인실면진단여치료지남(中國成人失眠診斷與治療指南)을 이용하였다. 각각 1편씩 ICD-10 (10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 질병 및 관련 건강 문제의 국제 통계 분류 제 10차 개정판)과 중의내과상견병진료지남(中醫內科常見病診療指南), 중의진단학(中醫診斷學)을 이용하였다.

(2) 선정기준 및 배제기준 : 선정 및 배제 기준에 대한 세부 내용은 논문에 따라 다양하였다.

신체 혹은 정신적 질환과 동반한 불면을 배제하기 위해 심혈관, 폐, 간, 신장 등 조혈계통의 원발성 질환이 있는 경우와 동통, 발열, 해수 등 전신성 질환을 의심할 수 있는 증상이 나타나는 경우, 출혈성 질환이 있는 경우, 알코올 및 약물 의존, 우울장애, 불안장애 등의 정신질환이 있는 경우, 임신부 혹은 수유 여성 등을 기준으로 제시하였다.

Chen¹⁰⁾의 연구에서는 갑상선 기능 항진증과 저하증, 유전성 티록신결합글로불린증다증, 요오드 결핍 갑상선종, 만성 림프세포성 갑상선염 등과 같이 혈청 T3 및 T4 수준에 영향을 미치는 질환과 항갑상선 약물, 당질코르티코이드, 페니토인 등으로 치료한 질환, 약물 중독이나 파킨슨병 환자는 배제하였다.

4) 치료개입 및 대조군

(1) 치료기간 : 치료기간은 15일부터 6주까지 다양하였으나 4주나 30일이 9편으로 가장 많았으며, 평균 30일이었다.

(2) 다른 치료의 병용 : 천왕보심단과 양약의 병용 치료의

Table 1. Analysis of Studies

Author (Year)	Sample size		Criteria	Intervention		Comparison	Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Intervention group	Control group		Taking method	Combined treatment						
Chen ⁽¹⁾ (2012)	60	30	① CCMID-3 ② Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine Health checkup	bid none	(C) Estazolam 1 mg hs (C) Untreated	8w	① Effective rate ② PSQI ③ Thyroid hormone	① (I) 52/60 (C) 18/30 (p<0.05) ② (I) 7.52±1.55 (C) 9.31±2.27 (p<0.05) ③ ③ T3 (I) 1.35±0.18 (C) 1.98±0.63 (C') 1.33±0.15 ③ T4 (I) 11.18±2.19 (C) 14.71±2.63 (C) 10.22±1.32 ③ TRH (I) 78.85±14.8 (C) 91.62±20.1 (C') 67.14±12.2 ③ TSH (I) 3.85±0.81 (C) 4.56±1.23 (C') 2.13±1.04	TESS (I) 1.9±0.8 (C) 3.5±1.7 (p<0.05)		
Han ⁽¹⁾ (2013)	32	32	① ICD-10 ② Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Internal Diseases in Chinese Medicine Symptoms in Chinese Medicine	qid none	Alprazolam 0.4 ~0.8 mg hs	4w	① Effective rate ② PSQI	① (I) 23/27 (C) 26/29 (p>0.05) ② (I) 7.8±2.1 (C) 7.4±2.4 (p>0.05)			
Jiang ⁽²⁾ (2016)	45	45	① Guidelines for the diagnosis and treatment of insomnia in Chinese adults ② Traditional Chinese internal medicine	bid none	Estazolam 1 mg hs	15d	① Effective rate ② SDRS ③ Accompanied symptom	① (I) 34/45 (C) 32/45 (p>0.05) ② (I) 8.5±7.7 (C) 8.7±7.9 ③ ③ Dizziness (I) 21/41 (C) 35/40 (p<0.05) ③ Feverishness in palms and soles (I) 12/37 (C) 29/35 (p<0.05) ③ Palpitation (I) 15/39 (C) 21/31 (p<0.05) ③ Vexation and hypodynamia (I) 9/43 (C) 37/40 (p<0.05)			

Table 1. Continued 1

Author (Year)	Sample size		Criteria	Intervention		Comparison	Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Intervention group	Control group		Taking method	Combined treatment						
Liu ³⁾ (2015)	67	66	CCMD-3	NR	none	Alprazolam 0.4 mg hs	4w	① Effective rate ② PSQI	① (I) 64/67 (C) 55/66 (p<0.05) ② (I) 7.63±2.25 (C) 8.55±2.37 (p<0.05)	(I) Dizziness 1, Nausea 1 (C) Dizziness 4, Hypodynamia 3, Diarrhea 1, Rash 1 (I) 2.99% (C) 13.64% (p<0.05)	
Liu ¹⁴⁾ (2017)	60	60	CCMD-2-R	bid	none	Estazolam 1 mg hs	4w	① Effective rate ② PSQI ③ TCM syndrome score ④ SAS	① (I) 47/60 (C) 44/60 (p>0.05) ② (I) 10.34±6.23 (C) 7.83±3.14 (p>0.05) ③ (I) 7.05±3.53 (C) 1.76±1.03 (p<0.05) ④ (I) 32.91±10.8 (C) 14.04±9.23 (p<0.05)	(I) 0 (C) Daytime hangover effect, Dizziness, Headache, Lethargy 5	
Shi ¹⁵⁾ (2015)	50	50	CCMD-2-R	bid	Estazolam 2.5 mg qd (NR)	Estazolam 2.5 mg hs	4w	① AIS ② Sleep time ③ Effective rate	① (I) 4.25±2.96 (C) 7.41±2.43 (p<0.05) ② (I) 5.71±0.8 (C) 5.01±0.86 (p<0.05) ③ (I) 49/50 (C) 47/50 (p<0.05)	(I) 0 (C) Dry mouth, Dizziness, Anorexia 9, Rash 1	
Xie ¹⁶⁾ (2017)	35	35	① Guidelines for the diagnosis and treatment of adult insomnia in China ② Diagnostics of Chinese Medicine	tid	Eszopiclone 2 mg hs	Eszopiclone 2 mg hs	4w	① Effective rate ② Sleep indicators ③ PSQI	① (I) 32/35 (C) 27/35 (p<0.05) ② ③ Sleep latency (I) 0.88±0.12 (C) 1.1±0.25 b Sleep duration (I) 4.45±0.92 (C) 4.02±0.65 c Nighttime awakening (I) 1.78±0.12 (C) 2.1±0.32 d Many dreams (I) 3.88±0.92 (C) 4.05±0.95 e Early morning awakening (I) 4.95±0.79 (C) 5.05±0.88 ③ (I) 3.05±0.65 (C) 4.24±0.78 (p>0.05)		

Table 1. Continued 2

Author (Year)	Sample size		Criteria	Intervention			Comparison	Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Intervention group	Control group		Taking method	Combined treatment							
Xie ⁽⁷⁾ (2016)	38	38	① CCMD-3 ② Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine	bid	none	Estazolam 1 mg hs	4w	Effective rate	(I) 35/38 (C) 30/38 (p<0.05)	(I) 0 (C) Hypodynamia 4, Dizziness 2, Dry mouth 1 (I) 0 (C) 21.05%		
Zhang ⁽⁸⁾ (2014)	46	40	① CCMD-3 ② Guidelines for clinical research of new Chinese medicine for insomnia	bid	- 0.35 mm×50 mm acupuncture needle - GV14, BL62 reinforcement and reduction by turning needle 30 min - CV4, K16 reinforcement and reduction by turning needle 60 min - BL18, BL15, BL20, BL13, BL23 carry out specific remediation methods according to the situation of the five internal organs - qd 20 ~30 min retaining needle	Estazolam 1 mg hs	30d	Effective rate	(I) 42/46 (C) 29/40 (p<0.05)	(I) Diarrhea 2, Dizziness 1 (C) Dizziness 3, Lethargy 3, Dry mouth 2 (I) 6.52% (C) 20% (p<0.05)		
Zhang ⁽⁹⁾ (2015)	40	40	CCMD-3	tid	Diazepam 5 ~10 mg hs	Diazepam 5 ~10 mg hs	4w	① Effective rate ② TCM syndrome score	① (I) 37/40 (C) 27/40 (p<0.05) ② (I) 3.1±2.1 (C) 7.2±2.9 (p<0.05)			
Zheng ⁽²⁰⁾ (2018)	50	50	Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine	hs	none	Estazolam 2 mg hs Glucoside 20 mg tid	6w	Effective rate	(I) 45/50 (C) 42/50 (p<0.05)			

Table 1. Continued 3

Author (Year)	Sample size		Intervention		Comparison	Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Intervention group	Control group	Taking method	Combined treatment						
Zhu ²¹⁾ (2013)	50	50	bid	none	Estazolam 1 mg hs Glucoside 20 mg tid	30d	Effective rate	(I) 44/50 (C) 31/50 (p<0.05)		
Zuo ²²⁾ (2016)	43	43	bid	PC6, GB20, KI3 getting the Qi of acupuncture DZ-114 Computer acupuncture instrument dilatational wave 25 min qd(NR) 18 d	Estazolam 1~2 mg hs	21d	① Effective rate ② PSQI	① (I) 40/43 (C) 29/43 (p<0.05) ② (I) 4.97±4.34 (C) 13.7±5.35 (p<0.05)	2 w (I) 13/43, 23% (C) 36/43, 37.2% (p<0.05)	

CCMD-3: Chinese Classification and diagnostic criteria for Mental Disorders 3rd edition, bid: twice a day, (C): Control group, hs: bedtime, w: week, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, T3: Tri-iodothyronine, T4: Thyroxine, TRH: Thyrotrophic Releasing Hormone, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, ICD-10: 10th revision of the International statistical Classification of Diseases and related health problems, qid: four times a day, (I): Intervention group, p: probability value, TESS: Treatment Emergent Symptom Scale, d: day, SDRS: Sleep Dysfunction Rating Scale, NR: Not Reported, CCMD-2-R: Chinese Classification and diagnostic criteria for Mental Disorders 2nd edition-Revision, TCM: Traditional Chinese Medicine, SAS: Self-Rating Anxiety Scale, AIS: Athens Insomnia Scale, tid: three times a day, qd: once daily

경우 diazepam (n=1)과 estazolam (n=1), eszopiclone (n=1)을 사용하였다.

천왕보심단과 침 병용 치료의 경우 대추(大椎, GV14), 신맥(申脈, BL62), 관원(關元, CV4), 조해(照海, KI6), 간수(肝俞, BL18), 심수(心俞, BL15), 비수(脾俞, BL20), 폐수(肺俞, BL13), 신수(腎俞, BL23)를 자침(刺針)하거나 내관(內關, PC6), 풍지(風池, GB20), 태계(太谿, KI3)를 자침하였다.

(3) 대조군 : 대조군은 무처치대기군 1편을 제외하고 모두 양약 치료군이었으며(n=13), 그 중 estazolam이 가장 흔하게 사용되었고(n=9), 다음으로 alprazolam (n=2), diazepam (n=1), eszopiclone (n=1)순으로 사용되었다.

5) 결과변수

중국에서 수행된 연구 모두 측정 결과변수가 유효율 (Effective rate)이었으며, 그 중 3편을 제외한 10편에서 치료군이 대조군에 비하여 유효율이 유의하게 더 높다는 결과를 나타냈다.

이외에 사용된 결과변수 지표로는 PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, 피츠버그 수면의 질 지수)가 6편이었으며, 중의변증평분(中醫辨證評分)이 2편이었다. SDRS (Sleep Dysfunction Rating Scale, 수면장애등급척도), 전후동반증상비교(前後症狀本症改善情況比較), SAS (Self-Rating Anxiety Scale), AIS (Athens Insomnia Scale, 아테네불면증비율), 수면시간, 수면상관지표(睡眠相關指標), 갑상선호르몬 수치(Thyroid hormone levels)가 각각 1편씩 사용되었다(병용한 경우가 있어 n수의 합이 13보다 큼).

6) 안전성-이상반응 보고

분석의 대상으로 한 13편의 연구 중 이상반응에 대한 언급한 연구는 총 7편이었으며, 각각 천왕보심단 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 5편, 천왕보심단과 양약 병용 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 1편, 천왕보심단과 침 병용 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 1편이었다.

1편의 연구¹¹⁾에서 TESS (Treatment Emergent Symptom Scale, 치료 발현 증상 척도)를 사용하여 평가하였는데, 천왕보심단 치료군과 양약 치료군에서 통계적으로 현저한 차이의 이상 반응이 나타남을 보고하였다(p<0.01).

나머지 6편의 연구 중 5편에서 양약 치료군의 이상반응이 중재군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였으며, 그 중

3편에서는 중재군의 경우에 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다.

1편의 연구에서는 천왕보심단 치료군과 양약 치료군 각각 1건씩 이상반응이 나타남을 보고하였다.

양약 치료군에서는 ALT 상승, 현훈(眩暈), 피력(乏力), 설사, 피진(皮疹), 구갈구고(口渴), 식욕부진, 기면(嗜眠) 등을 포함하여 35건의 이상 반응이 발생한 반면 중재군에서는 ALT 상승, 현훈, 두통, 오심(惡心), 설사 등의 이상반응이 10건 발생했다(Table 2).

7) 추적조사

추적조사를 시행한 연구는 1편이었는데²²⁾, 치료 종료 2주 후 재발 환자의 수(number of recurrent patients)를 조사하여 불만을 평가하였고 천왕보심단과 침 병용 치료군이 양약 치료군보다 통계적으로 유의하게 더 낮은 결과가 나타남을 보고하였다(p<0.05).

3. 개별 연구의 비뚤림 위험

1) 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 이용한 평가

본 연구에서 선정된 13편의 모든 연구에 대하여 RoB를 수행하였다(Fig. 2, 3).

(1) 선택 비뚤림 : 9편의 연구에서 무작위 배정에 대한 언급은 있으나 무작위 배정방법과 배정순서 은폐에 대한 설명이 없어 모두 '불확실'한 것으로 평가하였다.

3편의 연구^{11,20,22)}에서 무작위 배정 방법으로 '난수표법

Table 2. Adverse Events

Adverse events	Number of patients	
	TWBXP	WM
ALT elevation	1	1
Daytime hangover effect, Dizziness, Headache, Lethargy	0	5
Diarrhea	0	1
Dizziness	1	6
Dry mouth	0	1
Hypodynamia	0	7
Nausea	1	1
Rash	0	1

Adverse events	Number of patients	
	TWBXP+WM	WM
Anorexia, Dizziness, Dry mouth	0	9
Rash	0	1

Adverse events	Number of patients	
	TWBXP+ACU	WM
Diarrhea	2	0
Dizziness	1	3
Dry mouth	0	2
Lethargy	0	3
Total adverse events	6	41
Total patients	306	299

TWBXP: Tianwangbuxinon-Pellet, WM: Western medicine, ACU: Acupuncture.

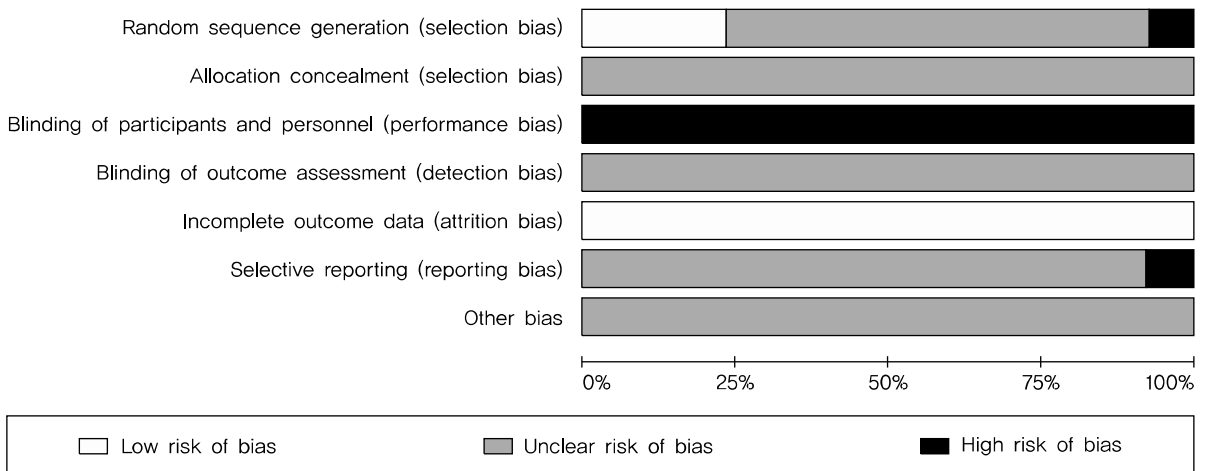


Fig. 2. Risk of Bias graph.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (selection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2012	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Han 2013	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Jiang 2016	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Liu 2015	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Liu 2017	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Shi 2015	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Xie 2017	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Xie 2016	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zhang 2014	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zhang 2015	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zhang 2018	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕
Zhu 2013	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zuo 2016	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕

Fig. 3. Risk of Bias summary.

(数字表法)을 언급하여 비뚤림 위험이 ‘낮다’고 판단하였다.

1편의 연구¹⁹⁾에서 무작위 배정 방법으로 ‘입원순서(入院順序)’를 언급하여 비뚤림 위험이 ‘높다’고 판정하였다.

(2) 실행 비뚤림 : 연구의 참여자와 연구자의 눈가림에 대해서는 각 연구에서 사용된 한약과 양약, 침치료 시술이 확연히 구별되는 중재의 특성상 비뚤림 위험이 ‘높다’고 평가하였다.

(3) 결과 확인 비뚤림 : 평가자의 눈가림과 관련하여 모든 연구에서 언급한 부분은 없어 ‘불확실’한 것으로 판정하였다.

(4) 탈락 비뚤림 : 12편의 연구에서 제시한 결과값에서 결측치는 없는 것으로 보고되어 불완전한 결과 자료에 대한 비뚤림은 ‘낮다’로 판정하였다.

1편의 연구¹¹⁾에서 천왕보심단 치료군에서 5건, 양약 치료군에서 3건의 결측치가 발생한 것을 보고하였으나 결측치가 두 군 간에 유사하게 발생하였고 발생한 원인도 명확히

보고하여 비뚤림은 ‘낮다’고 평가하였다.

(5) 보고 비뚤림 : 대부분의 연구에서 선택적 결과보고에 대한 비뚤림과 관련하여 대체적으로 프로토콜을 따라 연구를 진행한 계획 및 기록이 제시되어 있지 않기 때문에 ‘불확실’한 것으로 판정하였다.

1편의 연구²⁰⁾에서 유효율을 결과변수로 제시하였으나 무효(無效)를 제외한 치유(治癒), 현효(顯效), 유효(有效)의 합이 아닌 치유와 현효의 합만을 보고하였다. 연구에서 양약 치료군은 대부분 유효에 해당(32/50)하며 이를 제외하여 산출할 경우 천왕보심단 치료군의 유의확률(p-value)이 현저하게 높아지므로 비뚤림이 ‘높다’로 판정하였다.

(6) 그 외 비뚤림 : 기준선의 불균형, 데이터의 이질성 및 오염 여부, 이해의 상충 등을 고려하였으며 모든 연구에서 추가 비뚤림의 가능성에 대한 여지가 있으나 평가할 만한 충분한 정보가 없는 경우가 많아 ‘불확실’로 평가하였다.

4. 유효성

중재 방법과 평가 지표가 동일한 무작위대조임상연구들을 양적 합성하여 유효성을 비교하였다. 천왕보심단 치료군과 양약 치료군 중에서 유효율을 비교한 연구 8편과 천왕보심단과 침 병용 치료군과 양약 치료군 중에서 유효율을 비교한 연구 2편의 결과를 합성하였다.

1) 천왕보심단 치료군과 양약 치료군

(1) 유효율 : 8편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 치료군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 (RR: 1.15, 95% CI: 1.07 to 1.24, p<0.0001, I²=33) (Fig. 4).

2) 천왕보심단과 침의 병용 치료군과 양약 치료군

(1) 유효율 : 2편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 단독 치료군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(RR: 1.32, 95% CI: 1.13 to 1.54, p=0.0004, I²=0%) (Fig. 5).

IV. 고찰

본 연구에서는 현재까지 이루어진 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 천왕보심단의 무작위대조임상연구에 대하여

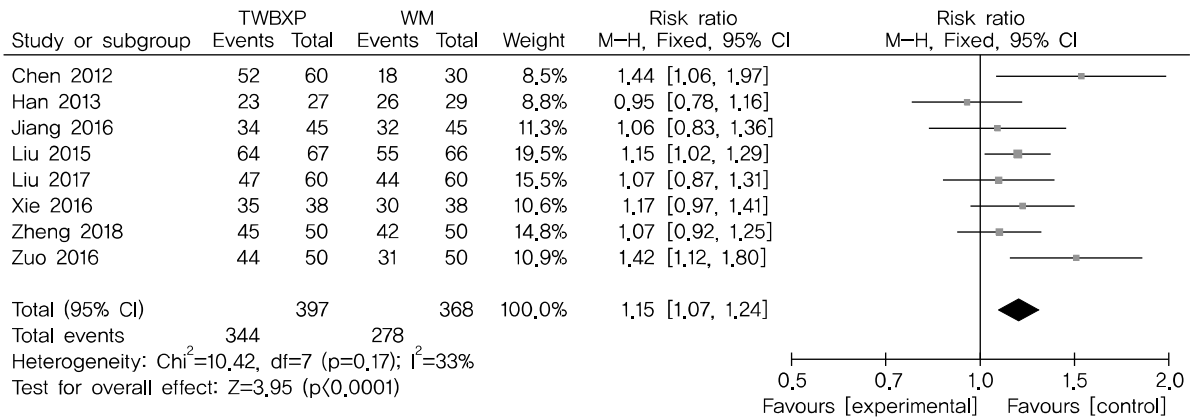


Fig. 4. Forest plot comparison: Tianwangbuxin-Pellet (TWBXP) vs Western Medicine (WM), outcome: effective rate.

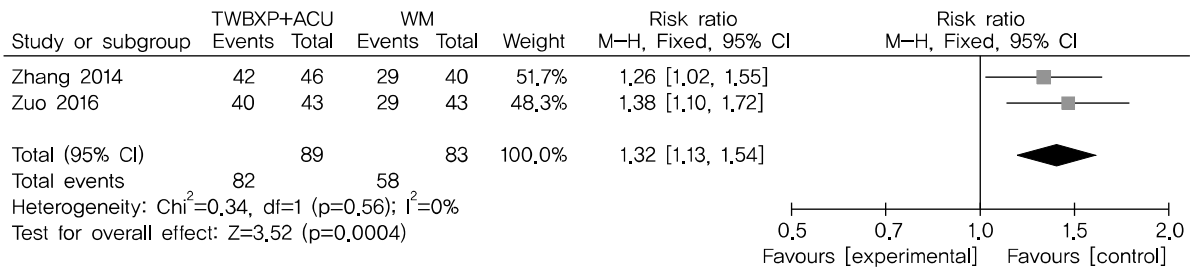


Fig. 5. Forest plot comparison: Tianwangbuxin-Pellet (TWBXP)+Acupuncture (ACU) vs Western Medicine (WM), outcome: effective rate.

체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 하였다.

선정한 연구는 총 13편이었고 그 중 6편에서 CCMD-3가 불면증의 진단 기준으로 사용되었고 3편에서 CCMD-2-R이, 1편에서 ICD-10이 사용되었다. 현재 중국의 정신과 전문의들이 정신질환의 진단에 CCMD-3를 가장 높은 비율(63.8%)로 사용하며 ICD-10 (28.5%), DSM-IV (7.7%) 순으로 사용한다고 보고된다²⁶⁾.

본 연구의 치료 방법은 천왕보심단 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 7편, 천왕보심단과 양약의 병용 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 3편, 천왕보심단과 침 병용 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구가 2편, 천왕보심단 치료군과 양약 치료군, 무처치대기군을 비교한 연구가 1편이었다.

천왕보심단과 양약을 병용 치료한 경우는 diazepam (n=1)과 estazolam (n=1), eszopiclone (n=1)이 사용되었다.

천왕보심단과 침을 병용 치료한 경우 대추, 신맥, 관원, 조해를 30분/1회 또는 간수, 심수, 비수, 폐수, 신수를 60분/1회 매일 자침하거나 내관, 풍지, 태계를 득기(得氣) 후 25분/1회 매일 전침을 시술하였다는 기술은 시술자의 숙련도 및 교육 정도에 대해서는 언급이 없었다.

모든 연구에서 대조군은 양약을 투여하였으며 9편에서 estazolam을, 2편에서 alprazolam을, 1편에서 각각 diazepam과 eszopiclone이 사용되었다. 이 약물들은 모두 dia제핀 계열의 항불안제로 중국에서 불면증 치료를 목적으로 자주 사용됨을 알 수 있었다.

중재 결과를 평가하기 위한 도구들을 살펴보면 13편에서 유효율을 평가도구로 사용하였으며 PSQI를 사용한 것이 6편, 중의변증평분이 2편 그리고 SDRS, 전후동반증상비교, SAS, AIS, 수면시간, 수면상관지표, 갑상선호르몬 수치가 각각 1편씩 사용되었다.

안전성의 평가와 관련하여 13편의 연구 중 7편의 연구에서 이상반응에 대한 언급이 있었다. 6편에서 양약 치료군의

이상 반응이 중재군의 이상 반응보다 더 많이 발생하였음을 보고하였고, 1편은 천왕보심단 치료군과 양약 치료군 모두 각각 1건씩 이상 반응이 나타남을 보고하였다. 1편의 연구에서는 추적조사를 시행하여 재발 환자의 수를 조사하였는데, 양약 치료군의 재발 환자의 수가 천왕보심단과 침 병용 치료군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였다. 따라서 이상 반응과 추적조사의 연구 결과를 종합해볼 때 대체적으로 천왕보심단 치료가 양약에 비해서 안전하고 부작용이 적다고 할 수 있다.

비뚤림 위험에 대한 평가에서 배정방법과 배정순서 은폐, 평가자의 눈가림, 선택적 결과보고에서 비뚤림을 최소화하기 위한 방법이 논문에 기술되어 있지 않아 비뚤림을 판단하기에 어려웠다. 향후 연구에서는 비뚤림을 줄이기 위한 노력에 대해 구체적이고 투명한 서술이 필요하다고 사료된다. 또한 실행 비뚤림의 경우 독특한 맛과 향을 내는 한약의 특성상 양약, 침치료 시술과 확연히 구별되는 중재 어려움이 있어서 연구 참여자의 눈가림을 시행하기 어려운 측면이 있다. 또한 본 연구에 포함된 13편의 모든 연구가 중국어를 이용하여 중국에서 출판된 문헌으로 언어 편향이 존재하는 점에서 한계점을 갖는다.

본 연구에 포함된 연구 중에서 중재 방법과 평가 지표가 동일한 무작위대조임상연구들을 메타 분석하였다. 천왕보심단 치료군과 양약 치료군 중에서 유효율을 비교한 연구 8편의 측정치를 합성한 결과 양약 치료군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 또한 천왕보심단과 침 병용 치료군과 양약 치료군 중에서 유효율을 비교한 2편에서도 측정치를 합성한 결과 양약 치료군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 따라서 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 천왕보심단의 효과는 양약보다 증상 개선에 대해서 우수한 효과를 나타내고 있다고 볼 수 있다.

다만 분석의 대상이 된 논문들의 수가 매우 적었고, 각 연구들의 설계를 비교하였을 때 처방 및 복용량, 치료기간, 환자들의 병정기간이 상이한 점과 논문들의 질이 전반적으로 낮아 메타분석의 비교 결과 신뢰도는 불명확하였다.

V. 결론

본 연구에서는 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 천왕보심단의 효과에 대하여 파악하기 위해 2018년 9월 7일까지

발표된 연구 논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 13편의 무작위대조임상연구가 선정되었다.
2. 진단 기준으로 CCMD-3가 가장 많이 사용되었으며, 중재 효과에 대한 평가 도구로는 유효율이 가장 많이 보고되었다.
3. 모든 논문에서 양약 투여를 중재 방법으로 사용하였으며 사용된 양약은 estazolam, alprazolam, diazepam, es-zopiclone순이었으며 모두 디아제핀 계열의 항불안제이다.
4. 메타 분석한 결과 천왕보심단의 치료는 양약 치료보다 통계적으로 유의미하게 높은 유효율을 보였다.
5. 분석한 논문들의 연구 질이 비교적 낮았으며, 평가 항목에 대한 비뚤림의 위험이 대부분 불확실하다고 판단되었다.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Seoul:Hakjisa. 2013:392-3.
2. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Christopher J. Earley. Epidemiology of Insomnia in Korean Adults:Prevalence and Associated Factors. J of Clinical Neurology. 2009;5(1):20-3.
3. Health Insurance Review & Assessment Service. Healthcare Bigdata Hub. National Interest Disease Statistics. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrslnsInfo.do>
4. Yang YG. Hwangjenekyung somun yeokhae. Seoul: Iljungs. 1991:251-2,266,271-2,346-8,410-1,450-1.
5. Yang YG. Hwangjenekyung youngchu yeokhae. Seoul: Iljungs. 1991:607-8.
6. Heo J. Dong-eui Bogam. 1st edition. Seoul:Bubinbooks. 2007:328-33.
7. The Text Compilation Committee of National Oriental Medicine University of Oriental Neuropsychology. Oriental Neuropsychology. Jipmoondang. 2005:243.
8. Wui YL. Se-euideukhyobang. 3rd edition. Shanghai in China:Shanghai Scientific & Technical Publishers. 1997:307.
9. Jin JP. Manbyeonghoechun. 1st edition. Seoul: Bubnbooks. 2007:518-9.
10. Chen WM, Qian YM, Song XP, Wang XR. Effects of Tian Wang Buxin Dan on Hypothalamus-hypophysis-Thyroid Hormones of Insomnia Patients of Fire Hyperactivity Caused by YIN Deficiency. Hebei Traditional Chinese Medicine. 2012;34(10):1454-6.

11. Han YC, Li YX, Chen HJ, Zhang YZ, Ren CY, Cao MY, Zhao MK, Li L, Wan AH. Treating 27 cases of insomnia caused by Heart and Liver Yin-deficiency Type with Tian Wang Buxin Dan reusing suan zao ren. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2013;6(8):620-2.
12. Jiang YB. Clinical observation on treatment of Insomnia caused by Yin-Blood Deficiency Syndrome with Tian Wang Buxin Dan. *JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE MEDICINE*. 2016;32(12):1154-5.
13. Liu ZZ. Treating 67 cases of insomnia caused by Cardionephric Disharmony Type with Tian Wang Buxin Dan. *CHINA'S NATUROPATHY*. 2015;23(4):32-3.
14. Liu SJ, Zhang MB, Wen C, Gu Y, Sun KM. Clinical Observation of Treating Insomnia of Yin-deficiency and Fire-hyperactivity Syndrome by Tianwang Buxin Tablets. *Journal of Liaoning University of TCM*. 2017;19(9):21-4.
15. Shi CM. Clinical observation on treating 50 cases of insomnia with the Tianwang Buxin Dan plus Estazolam. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2015;7(14):92-3.
16. Xie GJ, Xu B, Wang C, Huang PP. Clinical Research of Blood-Nourishing, Yin-enriching and Mind-Calming Therapy in Treating Senile Insomnia of Yin Deficiency and Blood Deficiency. *World Journal of Sleep Medicine*. 2017;4(2):80-3.
17. Xie WP, Li YF. 38 Cases of Insomnia Treatment by Nourishing Yin and Subsiding Yang. *Modern Traditional Chinese Medicine*. 2016;36(4):12-4.
18. Zhang YM. Clinical efficacy observation of acupuncture combined with Tian Wang Buxin Dan in the treatment of senile insomnia. *Mod Diagn Treat*. 2014;25(22):5097-8.
19. Zhang FG, Zhang K, Wang CL, Zhao XB, Dou YQ. Treating 40 cases of Obstinate Insomnia with Diazepam Combined with Tian Wang Buxin Dan. *Shiyong Zhongxiyi Jiehe Linchuang*. 2015;15(6):62-3.
20. Zheng SF. Treating 50 cases of insomnia caused by Heart and Yin-Deficiency Type with Tian Wang Buxin Dan. *CHINA'S NATUROPATHY*. 2018;26(1):23.
21. Zhu ZH. Treating 50 cases of insomnia with Tian Wang Buxin Dan. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013;34(2):174-5.
22. Zuo GC, Wang HY, He X, Li ST. Analysis of clinical efficacy of senile insomnia with Tian Wang Buxin Dan combined with electroacupuncture. *JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE MEDICINE*. 2016;32(6):532-3.
23. Cho YS, Kim BK. Effects of Tianwangbuxin-dan, Wendan-tang, Guipi-tang on the expression of MT1 and MT2 melatonin receptors in C6 glial cells. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2010;21(2):103-23.
24. Lee JE, Cho SH. A Study on Applying a Korean Medical Integrative Program for Sleep Disorder. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2013;24(1):103-8.
25. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang HB, Son HJ, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. *National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency*. 2011:64.
26. Zou YZ, Cui JF, Han B, Ma AL, Li MY, Fan HZ. Chinese psychiatrists views on global features of CCMD-3, ICD-10 and DSM-IV. *Asian Journal of Psychiatry*. 2008;1(2):56-9.

Appendix 1. Search strategy

1. CNKI(CJFD, CDMD)

((SU=不得眠+不寐+睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+失眠+卧不安+insomnia+"sleep disorder") OR (TI=不得眠+不寐+睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+失眠+卧不安+insomnia+"sleep disorder") OR (AB=不得眠+不寐+睡眠觉醒+睡眠紊乱+睡眠剥夺+睡眠障碍+睡眠质量+失眠+卧不安+insomnia+"sleep disorder")) AND ((SU=tianwangbuxin+天王补心) OR (TI=tianwangbuxin+天王补心) OR (AB=tianwangbuxin+天王补心)) AND ((SU=对照+随机+randomised+randomized) OR (TI=对照+随机+randomised+randomized) OR (AB=对照+随机+randomised+randomized))

2. Pubmed

- #1 "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[mh] OR "Sleep Deprivation" OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR "Sleep Stages" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Wakefulness" OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*
- #2 cheonwangbosim* OR chenwangbosm* OR tianwangbuxin*
- #3 #1 AND #2

3. EMBASE

- #1 'insomnia'/exp OR 'insomnia' OR 'sleep'/exp OR 'sleep' OR 'sleep deprivation'/exp OR 'sleep deprivation' OR 'sleep initiation and maintenance disorders'/exp OR 'sleep initiation and maintenance disorders' OR 'sleep stages'/exp OR 'sleep stages' OR 'sleep wake disorders'/exp OR 'sleep wake disorders' OR 'wakefulness'/exp OR 'wakefulness' OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*
- #2 cheonwangbosim* OR chenwangbosm* OR tianwangbuxin*
- #3 #1 AND #2

4. Cochrane Library

- #1 "Sleep" OR "Sleep Deprivation" OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR "Sleep Stages" OR "Sleep Wake Disorders" OR "Wakefulness" OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*
- #2 cheonwangbosim* OR chenwangbosm* OR tianwangbuxin*
- #3 #1 AND #2

5. NDSL, RISS

(불면|수면|insomnia|sleep|不眠|천왕보심|天王補心)