

산조인탕치료가 여성갱년기 수면장애에 미치는 효과 : 체계적 문헌고찰 및 메타분석

전지희¹⁾ · 최태영²⁾ · 이명수³⁾ · 송은혜⁴⁾ · Lin Ang⁵⁾ · 박선주⁶⁾*

¹⁾ 대전대학교 한의과대학 예방의학교실 대학원생, 한국한의학연구원 임상의학부

²⁾ 한국한의학연구원 임상의학부 기술연구원

³⁾ 한국한의학연구원 임상의학부 책임연구원

⁴⁾ 대전대학교 한의과대학 예방의학교실 대학원생, 한국한의학연구원 글로벌연구협력팀

⁵⁾ 과학기술연합대학원대학교 한의융합의학과 대학원생, 한국한의학연구원 임상의학부

⁶⁾ 대전대학교 한의과대학 예방의학교실 부교수

Sanjoin-tang (Suanzaoren decoction) for Insomnia in Menopausal Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis

Ji Hee Jun¹⁾, Tae-Young Choi²⁾, Myeong Soo Lee³⁾, Eunhye Song⁴⁾, Lin Ang⁵⁾, Sunju Park⁶⁾*

¹⁾ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, Graduate student /
Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²⁾ Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Researcher

³⁾ Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Principal researcher

⁴⁾ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, Graduate student /
Global Strategy Division, Korea Institute of Oriental Medicine

⁵⁾ Korea University of Science and Technology, Korean Convergence Medicine, Graduate student /
Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine

⁶⁾ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, Associate professor

Abstract

Objectives : The purpose of this systematic review was to investigate the efficacy and safety of Sanjoin-tang (Suanzaoren decoction, SZRD) for insomnia in menopausal syndromes.

Method : We searched the following databases: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technique Journals Database (VIP), Wanfang, Research Information Service System (RISS), OASIS, Korean studies Information Service System (KISS), and National Digital Science Library (NDSL) databases. Randomized controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs that used SZRD for women in menopause were included. The methodological quality of each RCT was assessed using the risk of bias tool.

Results : In total, nine RCTs were finally included. The included RCTs had a high risk of bias across their domains. Three RCTs examined the effects of SZRD compared with western medicine (WM) in insomnia. Three

• 접수 : 2020년 3월 4일 • 수정접수 : 2020년 3월 19일 • 채택 : 2020년 3월 20일

*교신저자 : 박선주, 대전광역시 동구 대학로 62, 대전대학교 예방의학교실
전화 : 042-280-2618, 팩스 : 042-274-2600, 전자우편 : sjpark@dju.kr

RCTs showed favorable effects of SZRD with insomnia. Infrastructure also showed that SZRD resulted in better clinical WM (RR 1.19, 95% CI 1.07 to 1.32, P=0.001, I²=0%). Four RCTs showed favorable effects of Modified SZRD with insomnia. Infrastructure also showed that Modified SZRD resulted in better clinical WM (RR 1.13, 95% CI 1.04 to 1.23, P=0.004, I²=0%). Among the 4 RCTs, three RCTs showed an equivalent effect on the total Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). The meta-analysis also showed that Modified SZRD had a superior effect on the total of PSQI (total of PSQI : MD -2.55, 95% CI -3.72 to -1.37, P<0.0001, I²=85%). Only 2 trials reported adverse events and none reported severe adverse events.

Conclusion : SZRD appears to be safe, but there is insufficient evidence to make a definitive conclusion because only a few studies reported adverse events. Due to the poor methodological quality of the included studies and the small number of trials included, the evidence cannot be reproduced and assessed. Well-designed RCTs with a larger sample size are needed in the future.

Key words : Sanjoin-tang, Suanzaoren decoction, systematic review, menopausal syndromes

I. 연구배경

여성 갱년기는 폐경기에 해당하는 40-60세 여성의 난소에서 분비되는 호르몬 변화로 혈관성변화, 신경계 변화, 근골격계 변화가 나타나며¹⁾, 이로 인해 안면홍조, 불안감, 관상동맥 질환, 골다공증, 수면장애, 피로와 같은 갱년기 증상이 나타난다. 이러한 증상은 갱년기 여성의 삶의 질을 저하시키는 원인이 된다.²⁾

특히, 갱년기 여성은 호르몬 변화와 여러 다양한 원인으로 인하여 수면장애를 호소한다. 국내 여성 갱년기 불면증 유병률은 14.3%로 관찰되었다.³⁾ 수면장애는 심혈관 질환, 뇌졸중, 당뇨병, 우울증, 대사성 증후군 등 발병률을 높이고, 사망률까지도 영향을 끼친다. 치료는 대부분 호르몬 치료, 수면유도제, 안정제 혹은 대체의료요법을 가장 많이 사용하고 있으나, 호르몬치료 및 수면유도제 사용으로 인하여 유방암, 자궁 출혈, 구토 및 심혈관 질환 발병 위험 증가 등의 부작용이 발생하고 있다.^{4,5)} 이를 대체할 수 있는 치료법으로 한의약치료를 많이 선호하고 있다.⁶⁻⁸⁾

산조인탕(Sanjoin-tang, Suanzaoren decoction, 酸枣仁汤)은 금궤요략(*Jingui Yaolue, Synopsis of Prescriptions of the Golden Chamber*; 金匱要略)에서 최초로 나온 처방으로 임상에서 불면증 치료에 자주 사용되는 처방이다. 산조인(*Zizyphi Spinosae Semen*), 지모(*Anemarrhenae Rhizoma*), 복령(*Atractylodis Rhizoma*), 감초(*Glycyrrhizae Radix*), 천궁(*Cnidii Rhizoma*) 총 5가지 약재로 구성되어 있다. 관찰 연구

결과에 따르면, 수면장애를 가지고 있는 갱년기 여성 69명에게 4주동안 매일 산조인탕을 복용하게 한 후 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)를 측정된 결과, 치료 전 13.0±2.9에서 치료 후 9.0±3.2로 감소하고, 증상을 완화시켜 갱년기 수면장애 환자에게 비교적 안전하고 효과적인 치료법이라 할 수 있다.⁹⁾ 산조인의 주요 활성물질인 사이노신(Spinosin)과 주주보사이드(jujubosides)는 수면 진정효과를 가지고 있어 불면을 개선하는데 효과적이다.^{9,10)}

수면장애 치료에 산조인탕을 이용한 한약 치료에 대한 체계적 문헌고찰이 Zhou(2018), Xie(2013), Nie(2015) 있으나, Zhou(2018)과 Xie(2013)의 체계적 문헌고찰에서는 모든 수면장애환자를 대상으로 문헌을 검색하여 추출하였지만, 갱년기 수면장애 환자대상에 대한 연구는 포함 되지 않았다.^{11,12)} Nie(2015) 연구에서는 오직 중국 데이터베이스만을 이용하여 갱년기 수면장애에 대한 문헌만 추출하여 포함시켰다.¹³⁾

따라서 이번 연구에서는 현재까지 이루어진 여성 갱년기 대상으로 수면장애에 대한 산조인탕의 무작위 대조군 임상연구의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 프로토콜 등록

프로토콜을 Research Registry(<https://www.researchregistry.com/>)에 등록하였다. 등록번호는

reviewregistry815이다.

2. 정보원 및 검색전략

검색원으로는 국외 데이터베이스인 PubMed, Cochrane library, EMBASE, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technique Journals Database (VIP), Wanfang을 사용하였고, 국내 데이터베이스는 Research Information Service System (RISS), OASIS, Korean studies Information Service System (KISS), National Digital Science Library (NDSL)를 통하여 2020년 1월까지 검색을 하였다. 검색식은 “갱년기” AND “수면장애” AND “산조인탕”으로 검색하였다.

3. 문헌 선정기준 / 제외기준

1) 연구대상

폐경 전후의 40-60세 여성이며, 폐경 후 여성은 자연폐경 된 여성을 대상으로 수면장애 증상을 가지고 있는 환자를 대상으로 하였다.

2) 연구디자인

무작위 대조군 연구(Randomized controlled trials, RCTs) 또는 반 무작위 대조군 연구(Quasi randomized controlled trials, quasi-RCTs)를 포함하였다. 언어는 일본어를 제외한 영어, 한국어, 중국을 사용하였으며, 출판연도의 제한을 두지 않았다.

3) 중재군

산조인탕을 중재로 사용하여 갱년기 수면장애 환자를 치료한 연구는 모두 포함시켰다 산조인, 지모, 복령, 천궁, 감초 5가지 약재로 구성된 산조인탕에 가감된 처방전까지 포함하였다. 제형에 상관없이 모두 포함하였다. 중재군에 한약 이외의 치료법 예를 들면 침, 뜸, 부항이 들어간 복합치료법은 제외하였다.

4) 대조군

대조군은 양약(western medicine, WM), 플라시보(placebo), 무처치군만을 포함하였으며, 비타민 등의 보완대체의학 치료가 들어간 연구는 제외하였다.

5) 연구결과

연구결과는 유효성(임상적 치료효과, 피츠버그 수면의 질 지수(PSQI)의 총점, 수면의 질)과 안전성(이상반응)에 대해 분석하였다.

임상적 치료효과는 질병의 회복 정도를 평가한 것으로 완전 호전됨(cured), 호전됨(markedly improved), 효과있음(improved), 효과가 없음(non-responder) 4 단계로 구분하여 증상 치료효과를 구분하고 있다.

4. 문헌선택

두 명의 연구자가 1차로 제목과 초록을 보고, 중재 및 연구 대상 질환과 관련 없는 논문을 배제하고, 선정된 논문에 대해 원문을 다운로드 하여 재검토하여 포함기준에 맞지 않는 논문은 제외하였다. 서로의 의견이 불일치할 경우 두명의 연구 간의 합의 혹은 제 3의 연구자의 연구 자문을 통해 최종 포함 논문을 결정하였다.

5. 자료 수집 과정 및 추출 항목

두 명 이상의 연구자가 독립적으로 문헌을 평가하고 자료를 추출한 후 필요한 자료의 범위를 확정하였다. 저자, 연구출판연도, 연구수행국가, 연구대상자수, 치료군과 대조군의 정보, 연구결과, 부작용에 대한 정보를 추출하였다. 또한 한약처방의 제형 및 구성약물에 대한 정보도 추출하였다.

6. 개별 연구의 질 평가

개별 연구의 비뚤림 평가는 Cochrane's Risk of Bias(ROB)¹⁴⁾를 통하여 평가를 실시하였다. 비뚤림 평가의 항목은 1)무작위 배정순서 생성; 2)배정순서 은폐; 3)참여자, 연구자 눈가림; 4)결과평가자 눈가림; 5)불완전한 결과자료; 6)선택적 결과보고; 7)그 외 비뚤림이 있다. 비뚤림 위험이 “높음(H)”, “낮음(L)” 그리고 “알수없음(U)”으로 판정하였다.

7. 요약 측정치 및 자료 합성

결과 자료 합성은 Review Manager (RevMan) 5.3¹⁴⁾을 이용하였다. 통계학적 이질성은 Higgins의 I² 통계를 이용하여 동질성 검정을 하였고, 연구의 대상자와

중재법이 동일하지 않다고 판단이 되어 인구집단에서
를 일반화를 시키기 위해 본 연구에서는 변량효과 모형
(Random-effect model)을 이용하여 메타분석을 수
행하였다. 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk Ratio,
RR)와 양측 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)를
이용하여 표시하였고, 연속형 자료의 경우 평균차(mean
difference, MD) 또는 표준화 평균차(standardized
mean difference, SMD)를 95% 신뢰구간과 함께 표
시하였다. 이분형 변수로는 임상적 치료효과, 연속형
변수로는 PSQI 총점과 수면의 질을 분석하였다. 부작용
에 대한 자료는 통계처리 없이 발생수만 나타내었다.

III. 연구결과

1. 문헌 선정 결과

최종적으로 2019년 1월까지 검색한 결과 총 292편
의 논문이 검색되었으며, 논문중 중복 논문을 제외한
160편을 1차 선별하였다. 160편의 논문을 자료선정 및
제외기준에 따라 검토한 결과, 최종적으로 9편¹⁵⁻²³⁾을
선정하였다(Figure 1). 메타분석은 연구디자인별, 대조

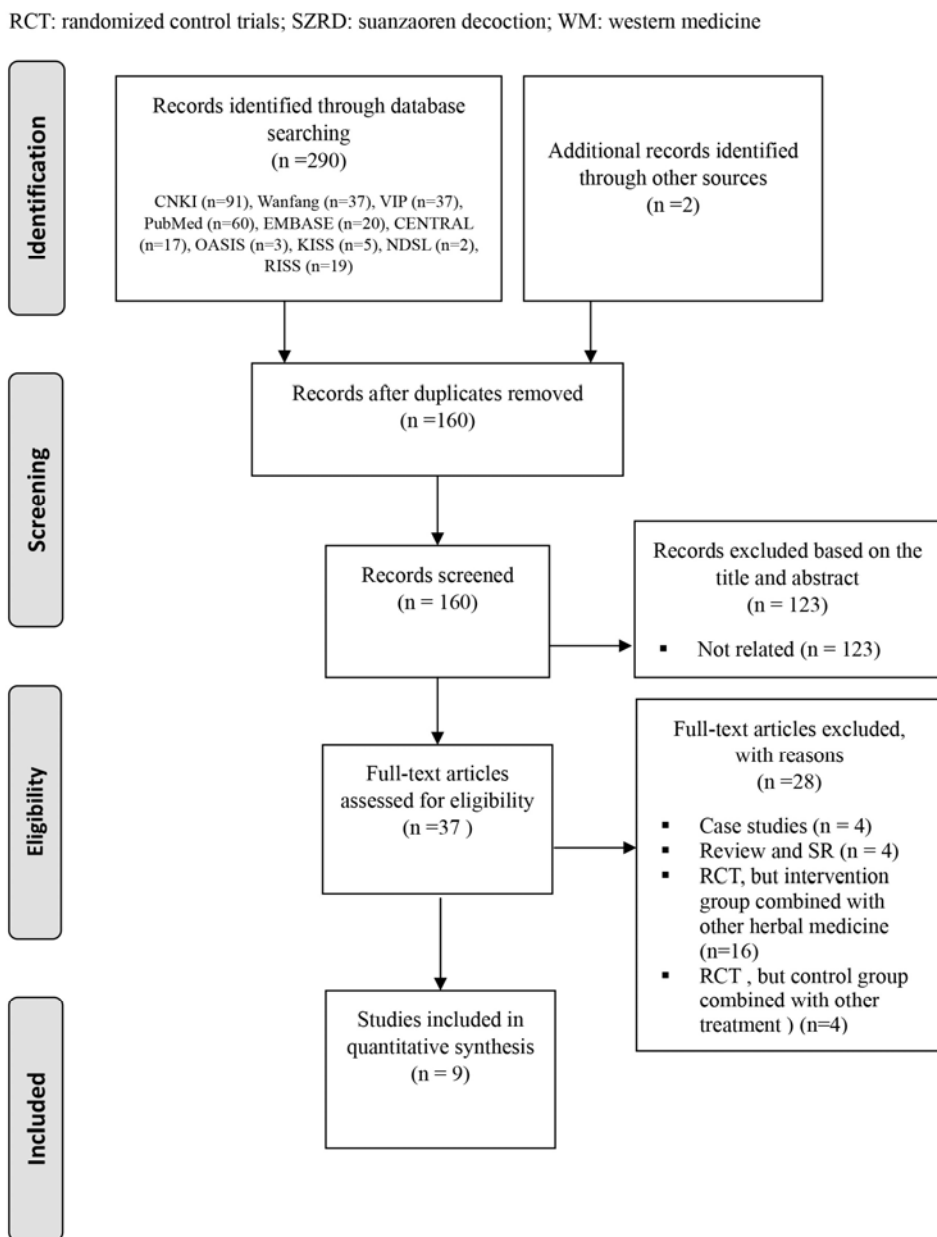


Figure 1. Flow diagram of study searches and selection

군의 종류에 따라 분류하여 시행하였다.

2. 선정문헌의 일반적 특성

선정된 9편¹⁵⁻²³ 논문 모두 중국에서 연구를 수행하였다. 저자, 연구출판연도, 연구수행국가, 연구대상자 수, 치료군과 대조군의 정보, 연구결과, 부작용에 대한 정보에 대해 Table 1에 기술하였다.

산조인탕 치료군과 양약 대조군을 비교한 연구가 3편¹⁵⁻¹⁷, 산조인탕 + 양약 치료군과 양약 대조군을 비교한 연구가 1편¹⁸, 가감산조인탕 치료군과 양약 대조군을 비교한 연구가 4편¹⁹⁻²², 가감산조인탕 + 양약 치료군과 양약 대조군을 비교한 연구가 1편²³이었다.

대조군은 모두 양약치료로 Estazolam^{15-18, 22, 23}, Alprazolam¹⁹⁻²¹ 벤조디아제핀계제의 항불안제를 사용하였다. 연구대상이 최소 40명에서 최대 62명까지 이루어졌으며, 치료기간은 최소 2주, 최대 6주 동안 치료를 하였다. 총 9편¹⁵⁻²³ 연구에 사용된 산조인탕의 구성약재를 Table 2에 정리하였다. 4편의 RCTs^{15, 17-19} 연구에서는 산조인, 감초, 지모, 복령, 천궁 5가지로 구성된 기본처방으로 치료를 하였고, 나머지 5편의 RCTs^{16, 20-23} 연구에서는 연구대상자의 증상에 따라 산조인탕 기본 처방에 다른 약재를 추가하여 치료하였다(Table 2).

3. 효과크기 추정

1) 산조인탕 vs. 양약

(1) 치료효과

3편¹⁵⁻¹⁷의 연구가 포함되었다. 여성 갱년기 수면장애 환자를 대상으로 산조인탕을 복용하도록 결과, 산조인탕 치료군과 항불안제 양약치료를 비교한 연구로 메타분석 결과 산조인탕군이 항불안제 양약치료군보다 수면장애 개선에 도움이 된다고 나타났다(n=271, RR 1.19, 95% CI 1.07 to 1.32, P=0.001, I²=0%, Figure 2).

2) 산조인탕 + 양약 vs. 양약

(1) 치료효과

1편¹⁸의 연구가 포함되었다. 산조인탕 + estazolam 치료군과 estazolam 대조군을 비교했을 때, 산조인탕

+ estazolam 치료군이 단독 약물 치료군보다 갱년기 여성의 수면증상을 개선시키는데 효과가 있다고 나타났다(n=83, RR 1.27, 95% CI 1.05 to 1.54, P=0.01).

(2) PSQI (수면의 질)

1편¹⁸의 연구가 포함되며, 산조인탕과 estazolam을 병행한 군과 estazolam 군을 비교한 결과 병행치료군이 약물치료보다 수면의 질을 향상시키는데 도움이 된다고 나타났다(n=83, MD -0.39, 95% CI -0.55 to -0.23, P<0.00001).

3) 가감산조인탕 vs. 양약

(1) 치료효과

4편¹⁹⁻²²의 연구가 포함되며, 3편¹⁹⁻²¹의 연구에서는 alprazolam 항불안제를, 1편²²의 연구에서는 estazolam 항불안제를 대조군으로 사용하였다. 가감산조인탕 치료군과 양약 대조군을 비교한 결과 가감산조인탕이 갱년기 수면장애 증상 개선에 효과가 있다고 나타났다(n=382, RR 1.13, 95% CI 1.04 to 1.23, P=0.004, I²=0%, Figure 3 (A)).

(2) PSQI 총점

3편¹⁹⁻²¹의 연구가 포함되었으며, 모두 alprazolam을 대조군으로 사용하였다. 가감산조인탕 치료군과 alprazolam 대조군의 PSQI를 분석한 결과 가감산조인탕군이 수면장애 증상을 개선하는데 효과가 있다고 나타났다(n=270, MD -2.55, 95% CI -3.72 to -1.37, P<0.0001, I²=85%, Figure 3 (B)).

(3) PSQI 수면의 질

2편^{21, 22}의 연구가 포함되었다. 가감산조인탕군과 양약 대조군의 PSQI 수면의 질을 비교분석 한 결과 가감산조인탕군이 대조군에 비해 수면의 질을 향상 시키는데 도움이 된다고 나타났다(n=232, MD -0.46, 95% CI -0.92 to 0.00, P=0.05, I²=94%, Figure 3 (C)).

4) 가감산조인탕 + 양약 vs. 양약

(1) 치료 효과

1편²³의 연구가 포함되며, 가감산조인탕과 estazolam을 병행한 군과 estazolam 대조군의 치료효과를 분석

Table 1. Characteristics of the included studies

Authors (year) ref	Country	Intervention group	Control group	Outcome	Results	Adverse event
SZRD vs. WM						
Yang (2015) ¹⁵⁾	China	(A) SZRD (twice daily for 4 weeks), n=34	(B) Estazoam (1mg, once daily for 4 weeks), n=34	Clinical effect	RR 1.14 [0.96, 1.36], NS	n.r.
Li (2016) ¹⁶⁾	China	(A) SZRD (twice daily for 4 weeks), n=56	(B) Estazolam (1-2mg, once daily for 4 weeks), n=55	Clinical effect	RR 1.25 [1.00, 1.58], P=0.05	n.r.
Zhang (2018) ¹⁷⁾	China	(A) SZRD (twice daily for 2 weeks), n=46	(B) Estazolam (1-2mg, once daily for 2 weeks), n=46	Clinical effect	RR 1.19 [1.02, 1.39], P<0.03	n.r.
SZRD + WM vs. WM						
Hou (2018) ¹⁸⁾	China	(A) SZRD (twice daily for 2 weeks) + (B), n=43	(B) Estazolam (2mg, once daily for 2 weeks), n=40	1) Clinical effect 2) PSQI	1) RR 1.27 [1.05, 1.54], P<0.01 2) quality of sleep: MD -0.39 [-0.55, -0.23], P<0.00001	n.r.
Modified SZRD vs. WM						
Li (2013) ¹⁹⁾	China	(A) Modified SZRD (twice daily for 6 weeks), n=43	(B) Alprazolam (0.4-0.8mg, once daily for 6 weeks), n=43	1) Clinical effect 2) PSQI	1) RR 1.11 [0.94, 1.32], NS 2) total: MD -1.75 [-2.42, -1.08], P<0.00001	n.r.
Yao (2015) ²⁰⁾	China	(A) Modified SZRD (twice daily for 3 weeks), n=32	(B) Alprazolam (0.8mg, once daily for 3 weeks), n=54	1) Clinical effect 2) PSQI	1) RR 1.15 [0.96, 1.39], NS 2) total: MD -3.53 [-4.23, -2.83], P<0.00001	n.r.
Zhao (2017) ²¹⁾	China	(A) Modified SZRD (twice daily for 2 weeks), n=62	(B) Alprazolam (0.4-0.8mg, once daily for 2 weeks), n=58	1) Clinical effect 2) PSQI	1) RR 1.09 [0.95, 1.24], NS 2) total: MD -2.34 [-3.41, -1.27], P<0.0001; quality of sleep: MD -0.23 [-0.36, -0.10], P<0.0004	Dizziness (B:12); heart palpitations (B:5), hypersomnolence (A:3, B:14); mouth dryness (A:1, B:15); skin rash (B:11)
Zhou (2013) ²²⁾	China	(A) Modified SZRD (twice daily for 4 weeks), n=58	(B) Estazolam (1-2mg, once daily for 4 weeks), n=54	1) Clinical effect 2) PSQI	1) RR 1.23 [1.00, 1.50], P=0.05 2) quality of sleep: MD -0.70 [-0.89, -0.51], P<0.00001	Dizziness (B:2); hypersomnolence (B:1); tiredness (A:2, B:3)
Modified SZRD + WM vs. WM						
Zheng (2017) ²³⁾	China	(A) Modified SZRD (twice daily for 6 weeks) + (B), n=60	(B) Estazolam (2mg, once daily for 6 weeks), n=60	1) Clinical effect 2) PSQI	1) RR 1.12 [0.97, 1.29], NS 2) total: MD -3.08 [-3.60, -2.56], P<0.00001	n.r.

PSQI: pittsburgh sleep quality index; SZRD: suanzaoren decoction; WM: western medicine

Table 2. Ingredients of Suanzaoren decoction

Authors (year) ref	Prescription	Main composition of formula	Matching composition of formula
Yang (2015) ¹⁵⁾	SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma	None
Li (2016) ¹⁶⁾	SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma	None
Zhang (2018) ¹⁷⁾	SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma	None
Hou (2018) ¹⁸⁾	SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma	None
Li (2013) ¹⁹⁾	Modified SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma, Prunellae Spica	<ul style="list-style-type: none"> • liver qi ascending counterflow: Moutan Cortex, Gardeniae Fructus, Viticis Fructus • internal heat due to phlegm heat: Coptidis Rhizoma, Gardeniae Fructus, Trichosanthis Fructus • yin deficiency with effulgent fire: Rehmanniae Radix, Lili Bulbus or Ligustri lucidi Fructus, Ecliptae Herba • dual deficiency of the heart-spleen: Codonopsis pilosulae Radix, Atractylodis macrocephalae Rhizoma, Angelicae gigantis Radix • heart deficiency with timidity: Fossilia ossis Mastodi, Ostreae Concha
Yao (2015) ²⁰⁾	Modified SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma, Rehmanniae Radix, Albiziae Cortex, Polygoni multiflori Ramulus	<ul style="list-style-type: none"> • dual deficiency of the heart-spleen: Codonopsis pilosulae Radix, Atractylodis macrocephalae Rhizoma • liver qi ascending counterflow: Prunellae Spica, Gardeniae Fructus • internal heat due to phlegm heat: Pinelliae Rhizoma, Citri Pericarpium • palpitations: Polygalae Radix, Schizandrae Fructus • night sweating: Fossilia ossis Mastodi, Ostreae Concha
Zhao (2017) ²¹⁾	Modified SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma	<ul style="list-style-type: none"> • inability to sleep: Polygoni multiflori Ramulus, Albiziae Cortex, Polygalae Radix • vexation, tidal fever, dry mouth: Coptidis Rhizoma, Asini Gelatinum • palpitations, inability to sleep, forgetful: Rehmanniae Radix Preparat, Angelicae gigantis Radix

			<ul style="list-style-type: none"> • chest tightness, bitter taste in the mouth: Pinelliae Rhizoma, Bambusae caulis in Taeniam • mental instability: Bupleuri Radix, Atractylodis macrocephalae Rhizoma, Curcumae Radix • fear of cold, white tongue coating: Morindae officinalis Radix, Psoraleae Fructus, Epimedii Herba
Zhou (2013) ²²⁾	Modified SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma, Rehmanniae Radix Preparat, Albiziae Cortex, Polygoni multiflori Ramulus	<ul style="list-style-type: none"> • liver qi ascending counterflow: Moutan Cortex, Prunellae Spica, Gardeniae Fructus • dual deficiency of the heart-spleen: Codonopsis pilosulae Radix, Atractylodis macrocephalae Rhizoma • blurred vision, tinnitus: Magnetitum, Uncariae ramulus et Uncus • internal heat due to phlegm heat: Pinelliae Rhizoma, Bambusae caulis in Taeniam, Citri Pericarpium • palpitations: Polygalae Radix, Schizandrae Fructus • heat vexation, night sweating: Fossilia ossis Mastodi, Ostreae Concha, Tritici immatri Semen
Zheng (2017) ²³⁾	Modified SZRD	Zizyphi Spinosae Semen, Anemarrhenae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Cnidii Rhizoma	<ul style="list-style-type: none"> • internal heat due to phlegm heat: Trichosanthis Fructus, Gardeniae Fructus, Coptidis Rhizoma • liver qi ascending counterflow: Moutan Cortex, Gardeniae Fructus, Viticis Fructus • syndrome of yin deficiency with effulgent fire: Ligustri lucidi Fructus, Rehmanniae Radix • heart deficiency with timidity: Fossilia ossis Mastod, Ostreae Concha • dual deficiency of the heart-spleen: Angelicae gigantis Radix, Atractylodis macrocephalae Rhizoma, Codonopsis pilosulae Radix

SZRD: suanzaoren decoction

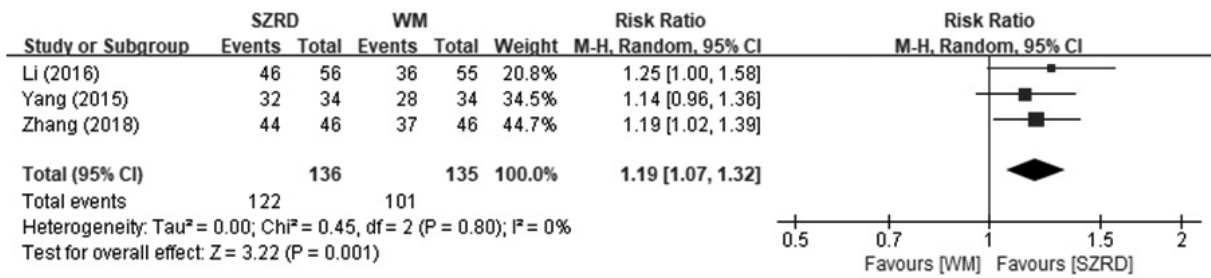


Figure 2. Subgroup analysis: according to the type of study design. Analyzed clinical effect by SZRD vs. WM.

한 결과 병행치료군이 갱년기 수면장애 증상을 완화시키는데 효과가 있다고 나타났다(n=120, RR 1.12, 95% CI 0.97 to 1.29, P=0.11).

시켜 수면장애 증상을 개선하는데 효과가 있다고 나타났다(n=120, MD -3.08, 95% CI -3.60 to -2.56, P<0.00001).

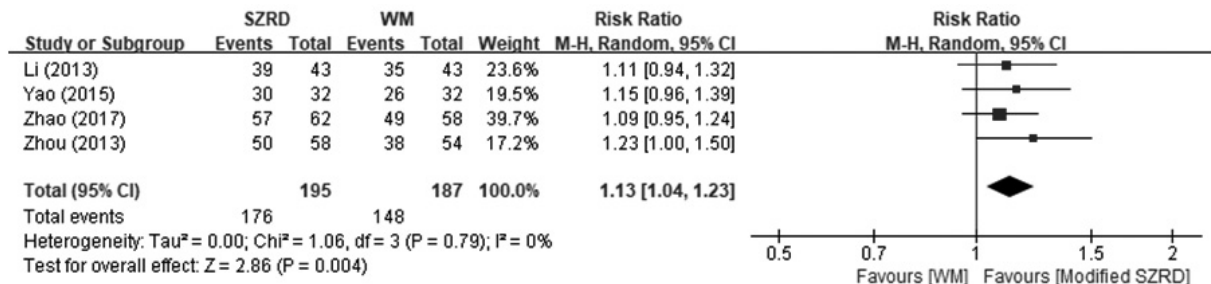
(2) PSQI 총점

1편²³⁾의 연구가 포함되며, 가감산조인탕과 estazolam을 병행한 군과 estazolam 대조군을 PSQI를 이용하여 평가한 결과, 병행치료군이 PSQI 점수를 개선

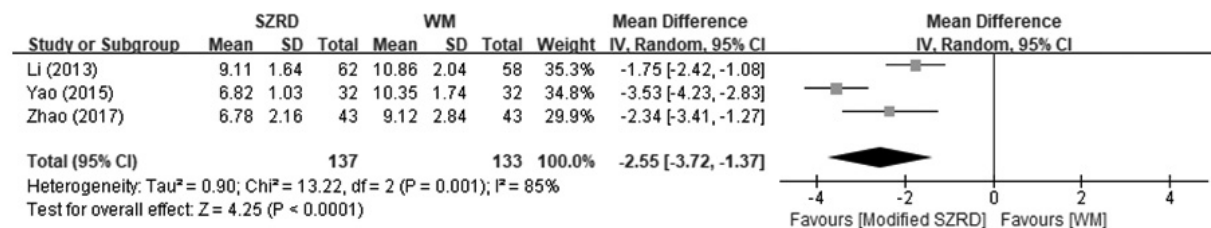
5) 이상반응

본 연구에서 분석의 대상으로 한 9편¹⁵⁻²³⁾ 연구 중 오직 2편^{21,22)}의 연구에서만 부작용에 대해 언급하였고,

(A) Clinical effect



(B) PSQI (total)



(C) PSQI (quality of sleep)

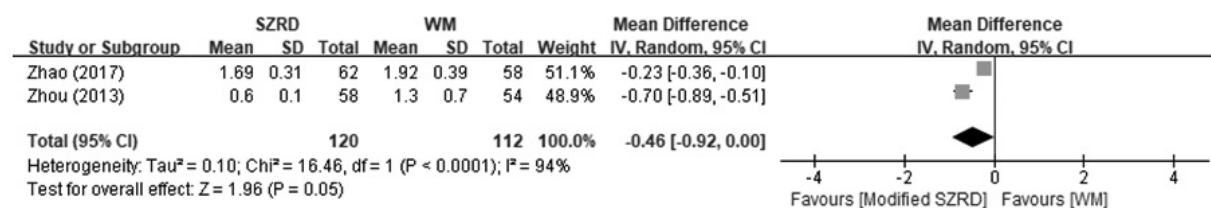


Figure 3. Subgroup analysis: according to the type of study design. Analyzed clinical effect and PSQI(total, quality of sleep) by Modified SZRD + vs. WM.

나머지 7편^{15-20, 23)} 연구는 부작용 여부에 대한 언급이 없었다. 대부분 연구에서 심각한 부작용은 나타나지 않았다(Table 1). 산조인탕군에서는 과잉수면 3건, 입마름증 1건, 피로 2건 등의 증상이 있었으며, 양약군에서는 과잉수면 15건, 현훈 14건, 피부발진 11건, 심계항진 5건, 입마름증 15건, 피로 3건이 발생하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

선정된 9편¹⁵⁻²³⁾의 연구에 대해 ROB 평가를 시행하였다(Figure 4). 무작위배정순서 항목에서 2편^{16,21)}의 RCTs에서는 난수표를 적용하여 무작위 배정순서를 생성하여 “비뚤림이 낮음”으로 평가 되었으며, 1편¹⁹⁾의 RCT에서는 진료순서로 배정순서를 배정하였기에 “비뚤림이 높음”로 평가 되었다. 나머지 6편^{15,17,18,20,22,23)}의 RCTs에서는 무작위로 배정했다고 기술은 하였으나 어떠한 방법으로 수행했는지에 대해 기술되어 있지 않아 “불확실”로 평가하였다. 배정순서 은폐항목에서 모든 RCTs의 연구에서 언급이 되어 있지 않아 “불확실”로 평가 되었다. 연구참여자, 연구자 눈가림에 대해서는 눈가림을 시행했더라도 비교군이 플라시보가 아닌 이상 눈가림이 시행되지 않았을 거라 판단되어 “비뚤림이 높음”으로 평가되었다. 결과평가자에 대한 눈가림은 알 수 없기에 “불확실”로 평가하였다. 불충분한 결과자료 항목에서는 7편^{15, 17-19, 21-23)} 연구 모두 ITT (Intention-to-treat) 분석을 시행하였다고 판단하여 “비뚤림이 낮음”으로 평가하였다. 나머지 2편^{16,20)}의 연구는 치료전후의 참여자의 수를 언급하지 않아 연구 중 탈락되었거나, 분석 중 배제될 가능성이 있다고 판단하여 “비뚤림이 높음”으로 평가하였다. 선택적 보고 항목에서는 포함된 RCTs의 연구 모두 프로토콜에 대한 언급이 없고, 일부 결과를 선택적으로 누락 혹은 선택했음을 알 수가 없으므로 “불확실”이라고 판단하였다. 그 외 비뚤림 항목에서 선정된 논문에서의 추가 비뚤림의 가능성의 여지를 배제할 수 없기 때문에 “불확실”로 평가하였다.

IV. 고 찰

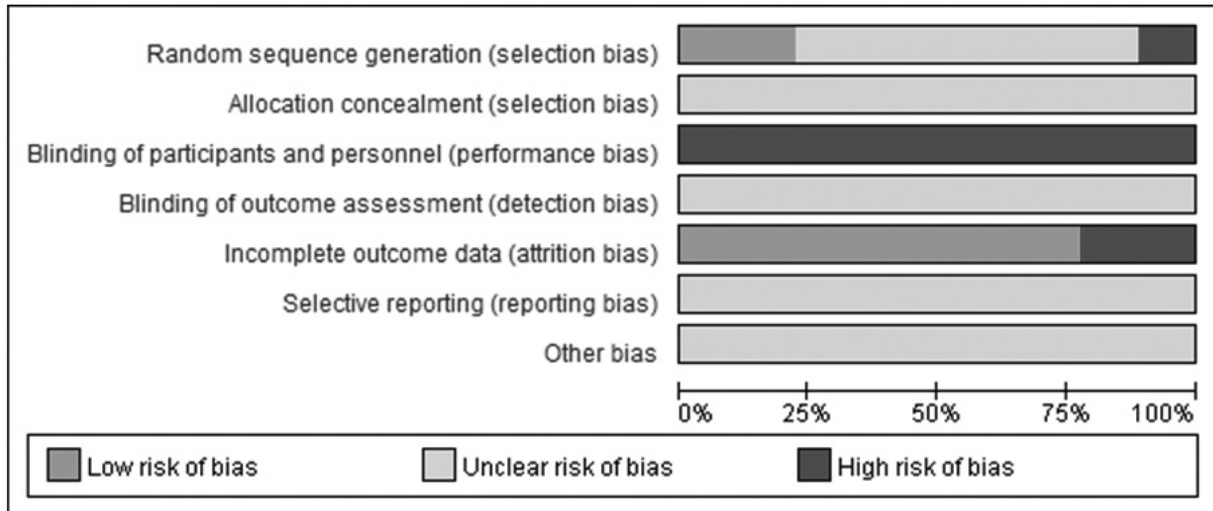
본 연구는 갱년기 여성의 수면장애에 대해 산조인탕의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 무작위배정 임상 연구들을 대상으로 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 9

편¹⁵⁻²³⁾의 연구가 선정되었고, 연구디자인별 산조인탕 vs. 약물치료를 비교한 연구가 3편, 산조인탕 + 약물치료 vs. 약물치료 연구가 1, 가감산조인탕 vs. 양물치료를 비교한 연구가 4편, 가감산조인탕 + 약물치료 vs. 약물치료를 비교한 연구가 1편으로 나타났다. 산조인탕 단독치료군에 사용된 대조군 약물은 alpozolam과 estazolam이 사용되었으며, 병행치료군에 사용된 약물치료는 오직 estazolam 약물만을 사용되었다. 산조인탕 또는 가감산조인탕과 항불안제 대조군을 비교한 결과 치료효과, PSQI 총점, PSQI 수면의 질에서 산조인탕이 수면장애 증상을 개선시키는데 효과가 있다고 나타났으며, 산조인탕 또는 가감산조인탕과 항불안제 병행치료군에서도 병행치료군이 수면장애 증상 개선에 효과가 있다고 나타났다.

이미 이전에 수행한 체계적 문헌고찰 3편연구¹¹⁻¹³⁾ 결과에서도 본 연구 체계적 문헌고찰 결과와 유사하게 나타났다. Nie(2015)¹³⁾ 연구는 갱년기 수면장애환자를 대상으로 가미산조인탕 단독치료와 수면제를 비교한 것으로, 최종 6편의 논문이 선정되었으며, 대조군에 양약+비타민 혹은 영양제를 사용한 연구도 포함시켜 분석하였다. 연구 결과 치료효과(RR 2.81, 95% CI 1.59 to 4.98), PSQI 수면의 질(MD -3.57, 95% CI -3.57 to -2.53)으로 산조인탕이 갱년기 수면장애 증상 개선에 도움이 된다고 결론이 도출되었다. Zhou (2018)¹¹⁾, Xie (2015)¹²⁾ 연구는 수면장애 환자를 대상으로 산조인탕과 위약 혹은 수면제를 비교한 연구로 산조인탕이 수면장애 증상 개선에 효과를 가지고 있다고 나타났다.

이러한 긍정적인 결과를 가지고 있음에도 불구하고, 갱년기 여성 수면장애에 대한 산조인탕 관련 근거의 질이 낮고, 샘플 크기가 작기 때문에 산조인탕치료가 갱년기 수면장애 개선에 효과적이다 라고 단정하기는 어렵다. 그리고 유효성에 대한 평가가 주관적 평가 지표로 되어있어 평가자의 주관적인 평가가 배제될 수 없다고 판단되어 신뢰성이 떨어질 수 밖에 없는 한계점을 가지고 있다. 또한 안전성면에서 산조인탕 치료가 약물치료에 비해 더 안전하고, 심각한 부작용이 나타나지는 않았지만, 안전성에 대해 언급이 된 연구가 최종 선정된 9편 중 오직 2편밖에 없기에 안전성에 대한 근거가 불충분하다. 한약은 비교적 안전하다고 알려져 있으나, 사용방법, 용량에 따라 부작용이 나타난다.²⁴⁾ 한약에 대한 안전성 연구는 진행되고 있지만, 이를 뒷받침할 근거로는 부족한 실정이다. 향후 한약의 안전성에 대한

(A) Risk of bias graph



(B) Risk of bias summary

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hou (2018)	?	?	-	?	+	?	?
Li (2013)	-	?	-	?	+	?	?
Li (2016)	+	?	-	?	-	?	?
Yang (2015)	?	?	-	?	+	?	?
Yao (2015)	?	?	-	?	-	?	?
Zhang (2018)	?	?	-	?	+	?	?
Zhao (2017)	+	?	-	?	+	?	?
Zheng (2017)	?	?	-	?	+	?	?
Zhou (2013)	?	?	-	?	+	?	?

“-”: high risk of bias, “+”: row risk of bias, “?”: unclear risk of bias

Figure 4. Risk of bias

체계적인 임상연구가 진행되어 안전성에 대한 근거 확보가 필요하다.

선정된 9편의 문헌에 대해 비풀림 위험 평가를 시행한 결과, 거의 모든 항목이 “높음” 혹은 “불확실”로 평가되었다. 무작위 항목에서 오직 2편의 논문만이 무작위 배정 항목을 만족시켰으며, 나머지는 무작위를 하였으나 진료순서에 따라 배정하는 준무작위 배정을 실시하였거나 아예 어떠한 무작위 방법을 사용하지 않았기에 대해 기술되지 않았다. 문헌의 질적 수준을 향상시키기 위해서는 연구에 적합한 무작위 할당 방법과 이중맹검을 사용하는 노력이 필요하다.

본 체계적 문헌고찰의 한계점은 다음과 같다.

첫째, 전반적인 문헌의 질 평가가 낮다. 본 연구에 포함된 논문 모두 중국에서 수행된 연구이다. 중국논문의 특성상 무작위 배정, 은폐에 관한 자세한 언급이 없고, 연구방법에 대한 설명이 부족하여 연구에 대한 신뢰성이 많이 떨어진다. 현실적으로 한약의 특성상 대상자의 눈가림을 시행하기에 매우 어려울 뿐만 아니라 한약 플라시보를 이용한 연구가 매우 어려운 실정이다. 향후 연구의 질을 높이기 위해서 무작위 대조군 임상연구를 수행 시에 2010 CONSORT 보고가이드²⁵⁾ 한약 관련 무작위 대조군 임상연구를 수행 시에는 2017 CONSORT Extension 보고가이드²⁶⁾ 양식에 맞춰 논문을 작성하도록 권장해야 한다. 또한 이중 눈가림, 위약 대조군 연구 설계를 시행하여 보고하는 과정에서 비풀림을 최소화 하여 방법론적으로 문제를 보완하여 산조인탕의 치료효과를 입증해야 할 것이다.

둘째, 갱년기 수면장애에 대한 객관적 진단지표 및 도구가 없기 때문에 평가자의 주관적 개입이 많이 들어가서 연구의 비풀림이 존재하고, 연구결과에 대한 신뢰성이 떨어진다. 그러므로 본 연구를 통해 갱년기 수면장애에 대한 객관적 진단지표 및 도구 개발이 필요하다.

셋째, 산조인탕의 효능을 보장하기 위해서 처방에 사용된 약제의 통일성이 있어야 한다. 임상연구에서 산조인탕의 치료효과를 평가를 하기 위해선 모든 대상자에게 동일한 처방, 복용량 등이 동일 되어야 효능을 입증할 수 있는데, 본 리뷰에서의 9편 연구 모두 동일한 처방전을 사용하고 있지만, 구성약재의 용량, 가감이 재각기 다르기 때문이다. 또한 대조군으로 이용한 수면제의 종류, 용량 등 또한 다르기 때문에 산조인탕이 양약 치료보다 여성갱년기 수면장애 치료에 효과적이라고 결론 짓기 어렵다.

이번 연구를 통해 산조인탕치료가 양약치료에 비해서 수면 관련 지표에 개선효과가 있다는 유효한 효과가 있다는 것을 확인하였다. 또한, 산조인탕에 대해 심각한 이상반응에 대해 보고되지 않았다. 현재까지 여성갱년기 수면장애 치료에 대한 산조인탕의 임상연구가 부족한 실정이므로, 향후 이와 관련된 임상연구가 꾸준히 수행되어 신뢰성이 높은 유효성과 안전성의 근거를 확보해야 할 것이다.

V. 결론

1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 9편의 RCT를 분석한 결과 산조인탕치료는 갱년기 수면장애 환자의 수면증상을 개선시키는 효과를 가지고 있다.
2. 3편의 연구에서 산조인탕 치료군과 양약 대조군을 치료효과 분석 한 결과 산조인탕 치료군이 여성 갱년기 수면증상 개선에 효과가 있다고 나타났다.
3. 4편의 연구에서 가감산조인탕 치료군과 양약 대조군을 치료효과, PSQI(총점, 수면의 질)을 비교한 결과 Modified 산조인탕 치료군이 여성 갱년기 수면증상 개선에 효과가 있을 뿐 아니라 수면의 질을 향상시키는데 도움이 된다고 나타났다.
4. 산조인탕은 양약치료에 비해 안전하며 심각한 부작용이 없었다.
5. 관련 연구의 양이 적고, 근거 질 평가 결과 연구의 질이 낮아 추후 체계적 연구 방법론적으로 개선된 연구가 수행될 필요가 있다.

이해관계 충돌

이 논문은 이해관계 충돌의 여지가 없음

감사의 글

이 논문은 2019년도 대전대학교 교내학술연구비 지원에 의해 연구되었음

참고문헌

1. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med

- Clin North Am. 2015;99(3):521-34.
2. Kim YH, Ha EH, Shin SJ. A study on the menopausal symptoms and quality of life in middle aged women. *J Korean Acad Nurs*. 2003;33(5):601-8.
 3. Shin C, Lee S, Lee T, Shin K, Yi H, Kim K, et al. Prevalence of insomnia and its relationship to menopausal status in middle-aged Korean women. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(4):395-402.
 4. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Canc Inst*. 2008;100(7):475-82.
 5. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes scientific review. *JAMA*. 2004;291(13):1610-20.
 6. Cheng B, Liu Y, Tian J, Gao R, Liu Y. Complementary and alternative medicine for the treatment of insomnia: an overview of scientific evidence from 2008 to 2018. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019.
 7. Singh A, Zhao K. Treatment of insomnia with traditional chinese herbal medicine. *Int Rev Neurobiol* 2017;135:97-115.
 8. Zhu XS, Liew YL, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD009023.
 9. Yeh CH, Arnold CK, Chen YH, Lai JN. Suan zao ren tang as an original treatment for sleep difficulty in climacteric women: a prospective clinical observation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:673813.
 10. Jiang JG, Huang XJ, Chen J. Separation and purification of saponins from semen ziziphus jujuba and their sedative and hypnotic effects. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(8):1175-80.
 11. Zhou QH, Zhou XL, Xu MB, Jin TY, Rong PQ, Zheng GQ, et al. Suanzaoren formulae for insomnia: updated clinical evidence and possible mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018; 9:76.
 12. Xie CL, Gu Y, Wang WW, Lu L, Fu DL, Liu AJ, et al. Efficacy and safety of Suanzaoren decoction for primary insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:18.
 13. Nie HY, Huang XT, Chen XF, Hu JJ. Systematic evaluation of the therapeutic effect of modified suanzaoren decoction and western medicine on menopausal insomnia. *Pract Clin J Integr Tradit Chin Western Med*. 2015;15 (12):22-4, 34.
 14. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration. 2011.
 15. Yang GH. Observation on the therapeutic effect of suanzaoren decoction on insomnia of female menopause *Yixue Meixue Meirong*. 2015;24(4):313-4.
 16. Li K. Modified suanzaorentang 56 cases improve the quality of sleep in patients with insomnia menopause effectiveness analysis. *Systems Med*. 2016;1(2):31-3.
 17. Zhang Y. Analysis of the effect of suanzaoren decoction on insomnia of female menopause *Med Diet Health*. 2018(6):148, 51.
 18. Hou JX. Study on the clinical experience of the treatment of internal emergency with the combination of chinese and western medicine *Special Health*. 2018(19):252-3.
 19. Li QA, Dai DC, Qiao Y. Observation on the therapeutic effect of suanzaoren decoction on insomnia in menopause *China Prac Med*. 2013;8(7):154-5.
 20. Yao LN, Tang W. Clinical effect of suanzaoren decoction on insomnia in menopause *Family Therapist* 2015;12(1):344-5.
 21. Zhao GP, Zhang HL, Xue C, Feng WJ. Efficacy observation of semen ziziphi spinosae decoction on climacteric insomnia. *Shanxi TCM*.

- 2017;33(2):20-2.
22. Zhou Q, Huang XC. Curative Effect Observation of Modified Suanzaoren Decoction on Menopausal Insomnia. Liaoning TCM, 2013; 40(6):1165-6.
23. Zheng J. Clinical efficacy of suanzaorentang (a traditional chinese medicine patent prescription) in treatment of 60 patients with menopause insomnia. Chin J School Doctor 2017;31(7):522-3.
24. Jang IS, Yang CS, Lee SD, Han CH. A review on herbal medical products associated with toxic events in Korea : mistake and true. J Korean Med. 2007;28(1):1-10.
25. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Consort Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332.
26. Cheng CW, Wu TX, Shang HC, Li YP, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT extension for chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration. Ann Intern Med. 2017;167(2):112-21.