

만성피로증후군에 대한 소요산(逍遙散)과 그 변방(變方)의 효과 : 메타분석을 통한 체계적인 문헌고찰

김준열 · 송정윤 · 남동현*

상지대학교 한의과대학 진단·생기능의학교실

Effectiveness of Soyo-san (Xiaoyao-san) and its Modifications on Chronic Fatigue Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis

Junyeol Kim, Jeongyun Song, Donghyun Nam*

Department of Biofunctional Medicine and Diagnosis, College of Korean Medicine, Sangji University

The purpose of this review is to confirm whether Soyo-san (Xiaoyao-san) and its modifications is effective on alleviating clinical symptoms in chronic fatigue syndrome (CFS) patients. We collected clinical trials (randomized controlled trial, quasi-randomized controlled trial, controlled clinical trial) to investigate the effects of Soyo-san and its modifications on general symptoms, fatigue, depression and anxiety in CFS patients. The databases used for data retrieval were Pubmed, Central Cochrane, Embase, CNKI, CQVIP, Wanfang, CiNii, OASIS, RISS, and Koreamed. We performed selection/exclusion process from the found studies to conform with prespecified criteria, and assessed the final included trials according to the Cochrane risk of bias tool. The included studies were classified based on the interventions in experimental and control group. Eight randomized controlled trials and one controlled clinical trial (total 921 participants) were eligible and their results were synthesized in the meta analysis. The synthesis showed a considerable effect of Soyo-san and its modifications on improvement of general symptoms (relative risk 0.27 [95% CI 0.19 to 0.39], $Z=7.03$, $P<0.00001$; $I^2=0\%$) and fatigue severity (SMD -1.20 [95% CI -1.46 to -0.93], $Z=8.78$, $P<0.00001$; $I^2=52\%$) in CFS patients, while Effect on depression and anxiety were inconclusive. We found that Soyo-san and its modifications were effective for improvement of general symptoms and fatigue severity in CFS post-treatment.

keywords : Soyo-san (Xiaoyao-san), Chronic fatigue syndrome, Meta-analysis, Systematic review

서론

의학적으로 설명되지 않는 심한 피로가 6개월 이상 지속될 경우 만성피로증후군 또는 특발성 만성 피로로 진단될 수 있는데¹⁾, 1994년 미국 질병통제 및 예방센터(Center for Disease Control and Prevention: CDC)의 진단기준에 따르면 기억력 또는 집중력 저하, 인후염, 근육통 등을 포함하는 8개의 주요 증상 중 4개 이상을 만족할 경우 만성피로증후군으로, 3개 이하를 만족할 경우 특발성 만성 피로로 진단할 수 있다²⁾.

만성 피로의 유병률은 전 세계적으로 약 11%에 달하고, 만성 피로증후군 진단기준에 해당되는 인구는 전체 인구의 약 1%로 알려져 있다³⁾. 우리나라의 경우 전체 인구를 대상으로 만성 피로에 대해 조사한 연구는 없으나, 의료기관에 방문한 환자 중 평균적으로

로 17.7%와 1.4%가 각각 만성 피로와 만성피로증후군에 해당되는 것으로 조사되었다³⁾. 그러나 이렇듯 높은 유병률에도 불구하고 현재로서는 만성 피로와 만성피로증후군에 대한 정확한 병리기전이 규명되어 있지 않기 때문에⁴⁾, 효과적인 서양의학적 치료가 제시되지 못하고 있으며 CDC에서도 만성피로증후군에 대한 검증된 치료법은 없다고 밝히는 실정이다⁵⁾. 이에 따라 최근에는 한방치료를 포함한 보완대체의학적 접근이 만성피로환자들의 삶의 질을 개선시킬 수 있는 방법으로 조명받고 있다⁶⁾.

현재 우리나라의 한의 진료 현장에서도 만성 피로 환자에게 대한 치료가 적극적으로 이루어지고 있는데, 만성 피로의 한의임상진료현황에 대한 조사에 따르면⁷⁾, 만성 피로에 한약을 주로 사용한다고 답한 응답자가 41.1%로 가장 많았고, 만성 피로에 가장 효과적인 치료수단을 묻는 질문에서도 한약이라 답한 응답자가 45.4%로

* Corresponding author

Donghyun Nam, Department of Biofunctional Medicine & Diagnostics, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil Wonju-si Gangwon-do, Republic of Korean

E-mail : omdnam@sangji.ac.kr Tel : +82-33-738-7504

Received : 2020/03/30 Revised : 2020/04/22 Accepted : 2020/05/18

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2020.06.34.3.117>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

가장 많았다. 또한 만성 피로 환자 치료 시 응답자들의 대부분이 변증을 활용하였는데, 사용하는 변증 중 장부변증이 38.5%로 가장 많았으며 특히 장부변증 중에서도 간병증이 47.5%, 비병증이 29.2%로 각각 1,2위를 차지하였다⁷⁾.

또한 동일 연구에 따르면 국내 한의사들이 만성피로에 자주 활용하는 한약에는 보중익기탕, 쌍화탕, 귀비탕, 소요산 등이 있었는데⁷⁾, 본 연구에서는 그 중 간병증과 비병증 치료에 모두 유효할 것으로 판단되는 한약을 선택하여 그것이 만성피로증후군 치료에 어느 정도의 유효성을 가지는지 알아보고자 하였다. 장부겸증 중 간과 비의 대표적인 겸증은 肝脾不和證 혹은 肝郁脾虛證이 있는데, 한의학연구원에서 발간한 한의진단명과 진단요건의 표준화연구(Ⅱ)⁸⁾에서는 肝脾不和證의 치법으로 소요산을 제시하고 있다. 또한 만성피로증후군과 함께 대표적인 MUS(medically unexplained symptoms)로 언급되는 기능성 소화불량의 경우, 2017년 대한한방내과학회에서 발간한 한의표준 임상진료지침의 주요 권고안에 “소요산은 肝郁脾虛形과 관련된 증상에 활용할 수 있다”고 명시하고 있다⁹⁾.

그러나 현재로서는 만성피로증후군 혹은 만성피로 환자에 대한 소요산의 유효성 여부를 검증하는 체계적인 문헌고찰은 수행된 바 없다. 이에 본 연구에서는 만성피로증후군 환자의 전반적인 증상 및 피로도 등의 개선에 대한 소요산과 그 변방의 유효성 여부 및 그 정도를 체계적인 문헌고찰을 통해 검증하고자 하였다.

연구방법

1. 선택 및 배제 기준

1) 연구설계

무작위대조시험(randomized controlled trial: RCT), 유사 무작위대조시험(quasi-randomized controlled trial: Quasi-RCT) 또는 대조군 임상시험(controlled clinical trial: CCT)의 형태로 설계된 연구로 한정하여 선택하였다.

2) 연구 대상자

만성피로증후군 진단기준을 만족하며, 18세 이상인 성인 남녀를 대상으로 수행된 연구를 선택하였다.

3) 실험군 중재

실험군 중재에는 원칙적으로 소요산이 사용된 경우로 한정하였으나, 소요산을 기본방으로 하여 수증가감한 경우, 중성약을 포함한 제제약의 형태로 사용한 경우, 소요산에 다른 한약을 합방하여 사용한 경우까지 포함하여 선택하였다. 소요산과 함께 기타 한방치료, 전문의약품을 이용한 양방치료가 병행된 연구는 원칙적으로 선택에서 배제되었으나, 병행된 중재가 대조군에도 동일하게 적용되었을 경우는 선택되었다.

4) 대조군 중재

대조군 중재에는 기본적으로 위약, 무처치, 비타민 등 건강기능식품, 교육상담 등이 이루어진 경우를 대상으로 선택하였으며, 한의학적 치료나 전문의약품이 사용된 양약치료가 중재에 포함되었을 경우 원칙적으로 배제하였다. 다만, 실험군에 동일한 중재가 적용된 경우에는 연구에 포함하였다.

5) 평가지표

(1) 유효성

중국에서 수행된 만성피로증후군에 대한 임상연구 중 대부분은, 평가지표로 유효성(effectiveness)을 사용하고 있다. 이는 대상자의 전반적인 임상증상 상태를 3~4 단계(치료, 현저한 개선, 개선, 효과 없음 등)로 범주화하여, 중재의 효과를 추정하는 방법이다. 각 단계의 구체적인 기준을 설정하는 방법은 연구마다 상이하나, 효과 없음에 대한 기준은 본질적으로 동일하였다. 따라서 본 연구에서는 보고된 자료 중 효과 없음이거나 악화된 경우를 무효로, 증상이 개선되었다면 그 개선 정도에 관계없이 유효로 판단하여, 전반적인 임상증상 개선 여부를 나타내는 지표로 이분화하여 메타분석을 수행하였다. 이분형으로 범주화하는 구체적인 방법은 우리의 선행연구¹⁰⁾에 자세하게 기술되어 있다.

(2) 피로증증도

피로증증도에 대한 평가지표로 numeral rating scale (NRS), fatigue scale-14 (FS-14), Chalder fatigue scale (ChFS), multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20), fatigue severity scale (FSS), visual analogue scale (VAS) 등 육체적, 정신적, 사회적 피로도를 모두 포괄하는 지표를 포함하였다.

(3) 우울

우울에 대한 평가지표로 자기평가 우울지수(Self-rating depression scale, SDS), 정신진단검사(SCL-90)의 우울 항목, 해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton depression rating scale, HAM-D), Beck depression inventory (BDI), Depression Screening Instrument (DSI) 등 우울 척도를 나타낼 수 있는 정신상태 평가지표를 모두 포함하였다.

(4) 불안

불안에 대한 평가지표로 자기평가 불안지수(Self-rating anxiety scale, SAS), 정신진단검사(SCL-90)의 불안 항목, 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton anxiety rating scale, HAM-A) 등 불안 척도를 나타낼 수 있는 정신상태 평가지표를 모두 포함하였다.

2. 검색 전략

검색원으로 영문 데이터베이스 검색 사이트인 Pubmed, Central Cochrane, Embase, 중국 내 데이터베이스 검색 사이트인 CNKI, CQVIP, Wanfang, 일본 내 데이터베이스 검색사이트인 CiNii, 국내 데이터베이스 검색사이트인 OASIS, RISS, Koreamed가 선택되었다. 출판 언어에는 제한을 설정하지 않았으며, 만성피로증후군에 대한 진단기준이 처음 제시된 1988년부터 2019년 12월 31일까지 출판된 문헌에 한정하여 검색하였다. 일본과 한국의 데이터베이스의 경우, 탑재된 문헌의 수가 적다는 점을 고려하여, 중재에 대한 별도의 조건없이 질환명만으로 검색하여 스크리닝하였다. Pubmed와 CNKI에 대한 검색전략은 다음과 같았다.

Pubmed: (chronic fatigue syndrome[MeSH] OR myalgic encephalomyelitis OR postviral fatigue syndrome) AND (*soyo* OR *xiaoyao* OR 'xiao yao' OR *shoyo* OR *syoyo* OR herb*) limited from 1988/01/01 to 2019/12/31.

CNKI: AB=慢性疲劳综合征 AND AB=逍遙

3. 문헌선택

검색된 문헌에 대한 선택/배제는 2명의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었다. 선택/배제의 과정에서 연구자들의 의견이 일치하지 않는 경우, 연구자는 서로 자신의 판단근거를 제시하며 상호 검토하였고, 합의를 통해 사전에 정의된 기준에 따라 선택/배제가 이루어지도록 하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌에 대한 비뚤림 위험 평가는 Cochrane ROB 평가 도구에 따라 수행되었으며^{11,12)}, Cochrane ROB 평가도구는 다음과 같이 총 7개 항목으로 구성되어 있다: 무작위 배정순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림. 비뚤림 위험 평가는 선택/배제를 수행한 2명의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었으며, 의견이 일치하지 않는 경우에는 상호 제시된 판단근거에 따라 결론을 도출하였다.

5. 이상반응

만성피로증후군에 대한 소요산의 잠재적인 위험성을 조사하기 위해, 선택된 문헌에 보고된 이상반응을 요약하였다.

6. 자료분석과 합성

자료의 양적 합성은 RevMan 5.3 소프트웨어(Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)를 통해 수행되었다. 평가지표가 이분형 자료인 유효율의 경우, 실험군과 대조군 각각에 대해 주요 증상중증도가 개선된 환자 수와 개선되지 않았거나 악화된 환자 수를 추출하여 상대위험도(relative risk: RR)와 95% 신뢰구간을 구하였다. 평가지표가 연속형 자료인 경우, 변량효과 모형(random-effects model)을 적용하였으며 평가도구가 동일하지 않아 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 통해 메타분석을 수행하였으며 95% 신뢰구간을 구하였다. NECA 체계적문헌고찰의 기준에 따라, 이질성 평가는 Higgin's I2를 구하여, I2가 40% 이하인 경우는 이질성이 중요하지 않다고 평가하였으며, 75% 이상인 경우에는 상당한 이질성이 있다고 평가하였다¹¹⁾.

7. 근거수준 평가

근거수준 평가는 GRADE 가이드라인 개발도구에 따라 이루어졌다. GRADE 평가의 주요 내용은 결과의 중요도, 연구설계, 비뚤림 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성, 출판 비뚤림, 효과의 크기, 교란변수의 효과, 양-반응관계, 근거수준의 등급 항목으로 구성된다. GRADE 평가 시 적용되는 구체적인 평가기준은 연구 주제와 특성에 따라 차이가 있으므로, 한국보건의료연구원에서 제공하는 체계적인 문헌고찰 매뉴얼에 따라 평가가 수행되었다¹¹⁾.

결 과

1. 선택된 문헌

각각의 데이터를 통해 검색된 문헌의 총 수는 703 편이었으며, 그 중 54편의 저자, 제목, 학술지, 출판년도가 동일한 중복검색 문헌들은 우선 배제되었다. 나머지 649개의 문헌을 대상으로 제목과 초록을 통해 선택 기준에 부합되는지 여부를 스크리닝하였고, 총 23 편의 문헌에 대해 전문을 읽고 적격성 여부를 판단하여, 최종적으로 9편¹³⁻²¹⁾의 논문이 선택되었다. 문헌의 검색과 선택/배제 결과는 Fig. 1에 도시하였다.

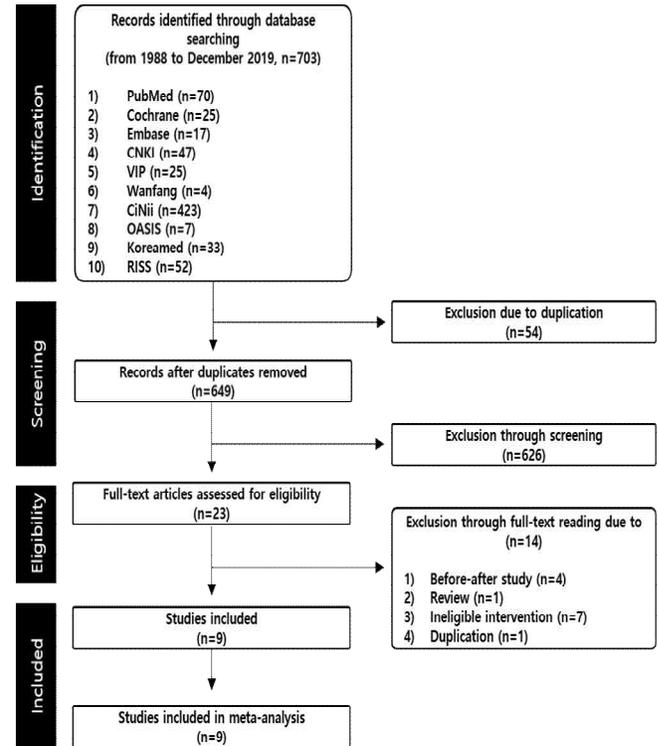


Fig. 1. PRISMA chart. It presents the process for study selection.

최종선택된 임상연구는 8편^{13-19,21)}이 RCT, 1편²⁰⁾이 CCT였으며, 9편 모두 중국에서 수행된 연구였다. 총 921명의 연구 대상자 중에서 성별에 대한 보고가 누락된 1편¹³⁾을 제외하였을 때 남성은 384명, 여성은 413명이었다. 9편의 문헌 중 2편^{19,21)}은 CDC 1988 진단기준이 적용되었고, 6편^{13,15-18,20)}은 CDC 1994 진단기준이 적용되었다. 그러나 나머지 1편¹⁴⁾에서는 CDC 1988과 CDC 1994 중 어떤 진단기준이 적용되었는지 보고하지 않았다. 또한 9편 중 3편^{13,15,18)}은 肝鬱脾虛, 1편²¹⁾은 腎陰虧虛 肝氣鬱結 기준을 충족시키는 만성피로증후군 환자를 대상으로 수행되었다.

선택된 문헌들은 소요산과 건강기능식품의 효과를 비교한 연구, 항우울제를 투약 받는 환자에서 소요산을 병용한 경우와 병용하지 않은 경우에 대해 비교한 연구, 그리고 침, 뜸, 부항, 추나 등의 한의학적 치료에 소요산을 추가한 경우와 추가하지 않은 경우를 비교한 연구로 분류할 수 있었다. 각각의 연구에 대한 설명은 Table 1에 요약하였다.

4편^{13,16,18,19)}의 문헌에서는 소요산이 전탕액으로 투약되었고, 5편^{14,15,17,20,21)}의 문헌에서는 제제약의 형태로 투약되었다. 전탕액으로 투여된 4편 중 3편^{16,18,19)}에서는 환자의 상태에 따라 수증가감이

이루어졌으며, 나머지 1편¹³⁾에서는 가감이 이루어졌는지 여부에 대해 명확히 보고되지 않았다. 1편의 RCT¹⁶⁾에서는 소요산을 기본방으로 하여 肝腎兩虛일 경우 황백과 지모를 추가하였으며; 心脾兩虛일 경우 산조인, 인삼, 황기를 추가하였고; 頭暈明顯일 경우 조구등, 천마를 추가하였으며; 記憶力減退일 경우 핵도인, 천마, 조구등을 추가하였고; 神疲乏力의 경우 황기, 당삼을 추가하였고; 失眠의 경우 용골, 주사를 추가하였다. 다른 1편¹⁸⁾에서는 소요산을 기본방으로 하여 肝郁化火일 경우 단피, 치자 각 10g; 濕熱의 경우 포공영 30g, 인진초 15g; 瘀血일 경우 단삼 10g; 腎陰虛일 경우 숙지황 20g, 陽虛일 경우 토사자 10g을 추가하였다. 나머지 1편¹⁹⁾에서는 心悸失眠의 경우 산조인을 15g 추가하며; 腰膝酸痛 및 耳鳴의 경우에는 상삼자 15g, 속단 12g을 추가하며; 低熱不退의 경우 지골피를 10g 추가하며; 肌肉關節疼痛의 경우 신근초 15g, 계혈등 20g을 추가하였다.

중재기간은 3주 혹은 4주 였으며, 선택된 9 편의 문헌 중 3편^{14,17,20)}의 문헌에서는 중재기간을 명확하게 보고하지 않았다. 유효율은 9편의 문헌 모두에서 평가지표로 사용되었으며, 유효율 이외에도 피로중증도, 우울, 불안 등이 평가지표로 사용되었다.

2. 선택된 문헌의 비뚤림 위험

선택된 문헌의 비뚤림 위험 평가결과는 Fig. 2에 요약하였다.

1) 선택 비뚤림(selection bias)

선택된 9편의 문헌 중 5편^{14-17,21)}의 RCT에서는 무작위 배정 방법에 대해 구체적인 내용에 대한 보고가 없어 '불명확(unclear)'으로 평가되었으며, CCT 1편²⁰⁾은 '높음(high risk)'으로 평가되었다. 배정 은폐에 대해서는 8편^{13-19,21)}의 RCT에서 은폐조치 수행 여부에 대한 내용도 기술되지 않아 모두 '불명확'으로 평가되었으며, CCT 1편²⁰⁾은 '높음'으로 평가되었다.

2) 실행 비뚤림(performance bias)

연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림의 경우, 실험군과 대조

군의 중재를 연구참여자가 명확하게 구분할 수 있는 7편¹³⁻¹⁹⁾의 문헌은 '고위험(high risk)'으로 평가되었으며, 나머지 2편^{20,21)}의 문헌은 실험군과 대조군의 제형 차이가 명확하지 않아 '불명확'으로 평가되었다.

3) 결과 확인 비뚤림(detection bias)

결과 평가에 대한 눈가림의 경우, 자가 보고형 평가도구나 계측형 평가도구가 아닌, 결과 평가에 연구자의 주관이 개입할 가능성이 있는 3편^{14,17,21)}의 문헌은 '불명확'으로 평가되었다.

4) 탈락 비뚤림(attrition bias)

선택된 9편의 문헌 모두 결측치가 없어 '저위험(low risk)'으로 평가되었다.

5) 보고 비뚤림(reporting bias)

선택적 보고 항목에서 9편의 문헌 모두 프로토콜 부재로 인하여 '불명확'으로 평가되었다.

6) 그 외 비뚤림(other bias)

그 외 비뚤림 항목의 경우, 2편^{17,20)}의 문헌이 중재기간에 대한 기술이 누락되어 '고위험'으로 평가되었고, 1편¹⁴⁾의 문헌이 구체적인 진단기준과 중재기간에 대한 기술이 누락되어 '고위험'으로 평가되었다.

3. 유효율

피로를 비롯한 전반적인 증상중증도에 대한 개선효과, 즉 유효율에 대한 forest plot은 Fig. 3에 도시하였다. 9편¹³⁻²¹⁾의 문헌에 대한 합성을 통해, 소요산을 기본방으로 한 중재가 만성피로중후군의 전반적인 증상에 대해 유의한 개선 효과가 있음이 확인되었으며 (RR 0.27 [95% CI 0.19 to 0.39], Z=7.03, P<0.00001), 그 이질성은 중요하지 않다고 평가되었다(I²=0%). 또한 만성피로중후군의 전반적인 증상 개선 효과는 소요산을 기본방으로 한 중재가 건강기능식품에 비해 유의하게 큰 것으로 확인되었으며(RR 0.29 [95% CI 0.16 to 0.52], Z=4.17, P<0.0001), 그 이질성 역시 중요하지 않다

Table 1. Summary Table of the Included Studies

Author	Year	Study design	Diagnostic criteria	Pattern	No. of case (male : female) [experimental : control]	Intervention			Outcomes
						Experimental	control	Duration	
Mei CM ¹³⁾	2007	RCT	CDC 1994	Liver depression and spleen deficiency	44 (N.R.) [24:20]	SYS ^a +Tuina	Tuina	4 weeks	Effectiveness, FSS, SF-36
Li H ²¹⁾	2009	RCT	CDC 1988	Deficiency of kidney yin and liver qi depression	126 (79:47) [63:63]	SYS+YJH ^c	YJH ^c	4 weeks	Effectiveness
Pang YH ¹⁹⁾	2013	RCT	CDC 1988	-	60 (20:40) [32:28]	SYS+SMS ^{ab}	Supplements ⁺	4 weeks	Effectiveness, FAI
Xu LM ¹⁴⁾	2014	RCT	N.R.	-	86 (45:41) [42:42]	KSS ^c +AT	AT	N.R.	Effectiveness
Xu WX ²⁰⁾	2015	CCT	CDC 1994	-	180 (78:102) [90:90]	DCS ^c +Paroxetine	Paroxetine	N.R.	Effectiveness, FS-14, SDS, SAS
Chen FC ¹⁵⁾	2016	RCT	CDC 1994	Liver depression and spleen deficiency	92 (55:37) [47:45]	SYS ^c +Tuina+AT+Moxibustion+Cupping	Tuina+AT+Moxibustion+Cupping	4 weeks	Effectiveness, FS-14
Li R ¹⁶⁾	2017	RCT	CDC 1994	-	60 (21:39) [30:30]	SYS ^{ab} +Tuina	Tuina	4 weeks	Effectiveness, FAI
Wei G ¹⁷⁾	2018	RCT	CDC 1994	-	75 (41:34) [38:37]	SYS ^c +Tunia+AT	Tunia+AT	N.R.	Effectiveness, Symptom severity
Shi J ¹⁸⁾	2019	RCT	CDC 1994	Liver depression and spleen deficiency	160 (67:93) [78:82]	SYS ^{ab}	Supplements ⁺⁺	3 weeks	Effectiveness, FS-14, Symptom severity

SYS means Soyosan (逍遙散); YJH, Yugimijhwang-tang (六味地黃湯); SMS, Saengmaeg-san (生脈散); KSS, Kami-shoyo-san (加味逍遙散); DCS, Danchi-soyosan (丹梔逍遙散); AT, Acupuncture; N.A.E., no adverse event; N.R., not reported. a: liquid extracted by boiling the raw material; b: modification according to symptoms; c: extract granules. +: Oryzanol, vitamin B complex, vitamin C and adenosine triphosphate were provided as supplements; ++: oryzanol and vitamin B complex were done.

고 평가되었다(I²=0%). 또한 항우울제(paroxetine)에 소요산을 추가한 것이 항우울제(paroxetine)만 복용한 것에 비해서 전반적인 증상 개선에 효과적이었다(RR 0.27 [95% CI 0.12 to 0.64], Z=2.98, P=0.003). 한의학적 치료에 소요산을 추가한 경우에도 추가하지 않은 경우에 비해 전반적인 증상 개선 효과가 있는 것으로 확인되었으며(RR 0.25 [95% CI 0.14 to 0.44], Z=4.83, P<0.00001), 그 이질성은 중요하지 않다고 평가되었다(I²=0%). 세 하위 그룹 간의 이질성 역시 중요하지 않았다(I²=0%).

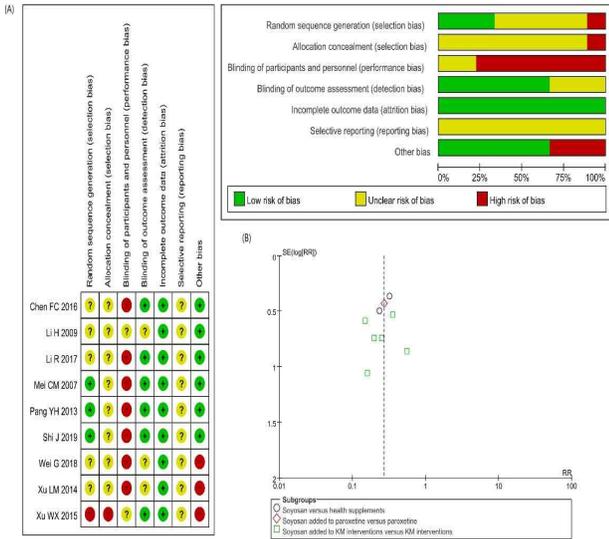


Fig. 2. (A) Risk of bias and (B) funnel plot of effectiveness.

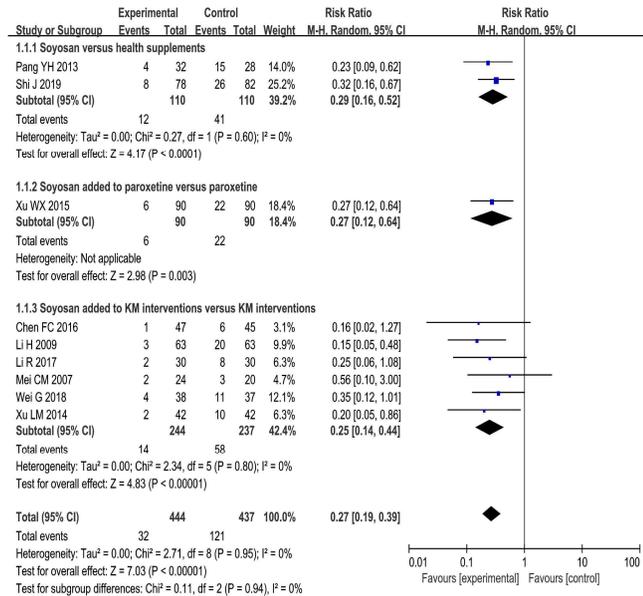


Fig. 3. Forest plot for effectiveness.

4. 피로 중증도

피로 중증도의 개선 정도를 나타내는 forest plot은 Fig. 4와 같다. 6편^{13-16, 18, 19}의 문헌에 대한 합성을 통해, 소요산을 기본방으로 한 중재가 만성피로증후군 환자의 피로 개선 효과가 있음이 확

인되었으나(SMD -1.20 [95% CI -1.46 to -0.93], Z=8.78, P<0.00001), 이질성은 있을 수 있다고 평가되었다(I²=52%). 반면에 소요산을 기본방으로 한 중재는 건강기능식품 대비 유의한 피로 개선 효과가 확인되었으며 (SMD -1.36 [95% CI -1.65 to -1.06, Z=9.03, P<0.00001), 그 이질성도 중요하지 않았다(I²=0%). 한편 항우울제(paroxetine)에 소요산을 추가한 중재가 항우울제(paroxetine)만 복용한 것에 비해 피로 개선에 효과적인 것으로 확인되었다(SMD -1.22 [95% CI -1.54 to -0.91, Z=7.53, P<0.00001). 한의학적 치료에 소요산을 추가한 것은 한의학적 치료만을 수행한 것에 비해 피로 개선 효과가 있는 것으로 확인되었으나(SMD -1.03 [95% CI -1.68 to -0.38, Z=3.11, P=0.002), 그 이질성은 상당한 것으로 평가되었다(I²=77%). 그러나 세 하위 그룹 간의 이질성은 중요하지 않았다(I²=0%).

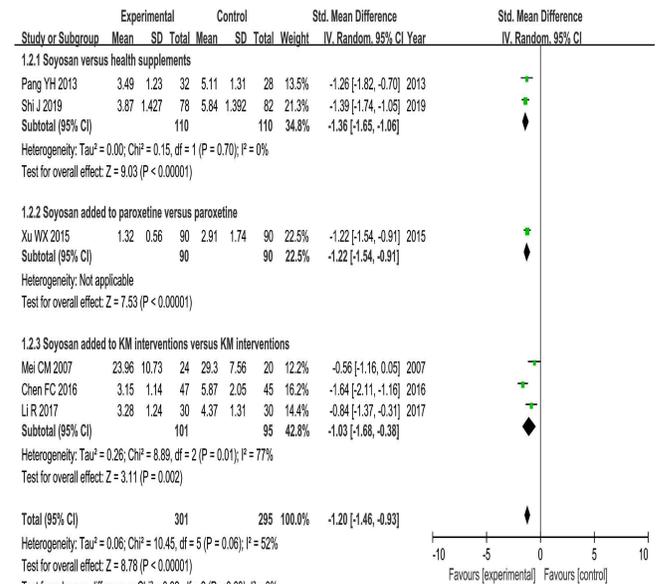


Fig. 4. Forest plot for fatigue severity.

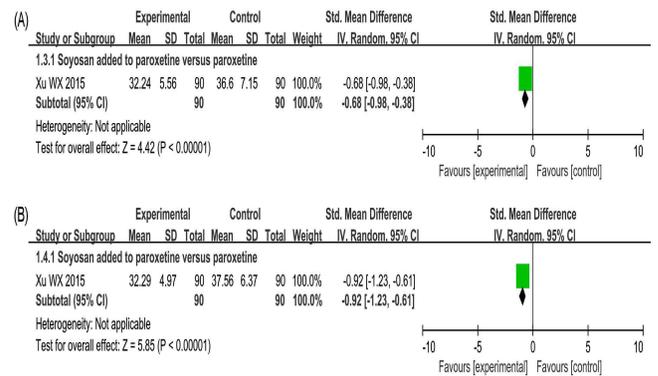


Fig. 5. Forest plot for (A) depression and (B) anxiety

5. 우울 및 불안

우울감 및 불안감의 개선 정도를 나타내는 forest plot은 Fig. 5에 제시하였다. 1편²⁰의 문헌에서 우울감과 불안감에 대한 결과를 보고하였는데, 항우울제(paroxetine)에 소요산을 추가한 중재가 항

우울제(paroxetine)만을 복용한 것에 비해 우울감(SMD -0.68 [95% CI -0.98 to -0.38], Z=4.42, P<0.00001)과 불안감(SMD -0.92 [95% CI -1.23 to -0.61], Z=5.85, P<0.00001)에 대하여 각각 개선효과가 있는 것으로 확인되었다.

6. 근거수준

GRADE 평가결과는 Table 2에 제시되어 있으며, 평가는 한국 보건 의료 연구원에서 발간한 체계적 문헌고찰 매뉴얼¹¹⁾에 따라 수행되었다. 전반적인 증상 개선에 있어, 소요산이 건강기능식품과 비교하였을 때 더 효과적이라는 분석 결과는 근거수준 ‘높음(high)’으로 평가되었으며, 기타 한의학적 중재에 소요산이 추가된 경우가 기타 한의학적 중재만을 수행한 것에 비해 더 효과적이라는 분석 결과 또한 근거수준 ‘높음’으로 평가되었다. 피로 개선에 있어, 소요산이 건강기능식품과 비교하였을 때 더 효과적이라는 분석 결과 또한 근거수준 ‘높음’으로 평가되었다. 이는 추후 연구로 효과의 추정치에 대한 확신 정도가 바뀔 가능성이 낮다는 것을 의미한다. 전반적인 증상 개선에 있어, 항우울제(paroxetine)에 소요산을 추가한 중재가 항우울제(paroxetine)만을 복용하였을 때보다 효과적이라는 분석 결과는 근거수준 ‘낮음(low)’으로 평가되었으며, 이는 추후 연구가 효과 추정치의 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 것이며 추정치가 바뀔 가능성이 높다는 것을 의미한다. 피로 개선, 우울 및 불안 개선에 있어, 항우울제(paroxetine)에 소요산을 추가한 중재가 항우울제(paroxetine)만을 복용하였을 때보다 효과적이라는 분석 결과는 근거수준이 ‘매우 낮음(very low)’으로 평가되었으며, 피로 개선에 있어, 한의학적 치료에 소요산이 추가된 것이 한의학적 치료만을 수행한 것에 비해 효과적이라는 결론 또한 근거수준이 ‘매우 낮음(very low)’으로 평가되었다. 이는 효과에 대한 어떤 추정도 매우 불확실하다는 점을 의미한다.

7. 이상반응

선택된 9편의 문헌 중 1편²⁰⁾에서 이상반응 발생 여부에 대해 보고되었고, 나머지 문헌에서는 이상반응 발생 여부에 대해 보고된 바 없었다. 이상반응이 발생된 연구²⁰⁾에서, 항우울제만을 복용한 대조군 중 30명이 기면, 어지러움, 입마름, 오심 등을 호소하였다. 그에 비해, 항우울제에 단치소요산을 추가한 실험군에서는 14명만이 두통, 오심, 입마름, 어지러움을 호소하였다.

고 찰

만성피로증후군은 의학적으로 설명되지 않는 피로가 6개월 이상 지속되는 상황에서, ① 단기 기억이나 집중력 장애, ② 인후통, ③ 경부 또는 겨드랑이 림프절의 압통, ④ 근육통, ⑤ 부종이나 발적이 없는 다발성 관절통; ⑥ 새로운 유형, 패턴의 심한 두통, ⑦ 상쾌하지 않은 수면, ⑧ 24시간 이상 지속되는 과로 후 권태감 중 4개 이상의 증상을 호소할 경우 진단된다. 만성피로증후군의 원인으로 감정장애, Epstein-Barr virus나 human herpes virus의 감염, 면역기능 이상, 중추신경계 이상 등이 제시되었으나 그 원인 및 병태생리가 명확히 밝혀지지 않고 있을 뿐만 아니라²²⁾, 객관화된 진단검사법도 부재하다. 객관화된 검사법들은 증상성 피로에 대한 감별진단을 위해서 실시될 뿐이며, 진단은 상기한 바와 같이 환자의 증상에 의존하여 이루어지고 있다.

따라서 증을 바탕으로 치료를 시행하는 한의학의 변증시치가 이러한 만성피로증후군 환자의 증상 개선에 활용될 수 있을 것이다. 실제로 현재 만성피로를 치료하는 우리나라 한의사들의 94.5%가 치료 시 변증을 사용한다고 답한 바 있다⁷⁾. 소요산은 肝鬱血虛로 脾失健運하여 발생한 兩脇作痛, 神疲食少, 舌質淡紅, 舌苔薄白, 脈弦而虛 등의 증상에 응용하는 처방으로²³⁾, 특히 2013년 건강보

Table 2. The Quality of Evidence

Outcome	Certainty assessment						Summary of findings	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect (95% CI)	Certainty
General status	Soyosan (逍遙散) versus control: 9 studies						RR 0.27 (0.19 ~ 0.39)	○○○○ HIGH
	RCT+CCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	Strong association ^e		
	Soyosan (逍遙散) versus health supplements: 2 studies						RR 0.29 (0.16 ~ 0.52)	○○○○ HIGH
RCT	Not serious ^f	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	Strong association ^e			
Fatigue	Soyosan (逍遙散) added to KM interventions versus KM interventions: 6 studies						RR 0.25 (0.14 ~ 0.44)	○○○○ HIGH
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	Strong association ^e		
	Soyosan (逍遙散) versus control: 6 studies						SMD -1.20 (-1.46 ~ -0.93)	○○○○ LOW
RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	None ^g			
Depression	Soyosan (逍遙散) versus health supplements: 2 studies						SMD -1.36 (-1.65 ~ -1.06)	○○○○ HIGH
	RCT	Not serious ^f	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	None ^g		
Anxiety	Soyosan (逍遙散) versus paroxetine: 1 study						SMD -0.68 (-0.98 ~ -0.38)	○○○○ VERY LOW
	CCT	Very serious ^h	Not serious ^b	Not serious ^c	Serious ⁱ	None ^g		
Anxiety	Soyosan (逍遙散) versus paroxetine: 1 study						SMD -0.92 (-1.23 ~ -0.61)	○○○○ VERY LOW
	CCT	Very serious ^h	Not serious ^b	Not serious ^c	Serious ⁱ	None ^g		

RCT means randomized controlled trial; CCT, controlled clinical trial; KM, Korean medicine; CI, confidence interval; RR, relative risk; SMD, standardized mean difference. a: the proportion of studies assessed as low risk of bias was less than 50%; b: I2 was less than 50%; c: directness was undoubted; d: total sample size was more than 200, and 95% CI of RR did not cross 1; e: publication bias was not assessed, and RR was less than 0.5; f: the proportion of studies assessed as low risk of bias was more than 50%; g: publication bias was not assessed; h: the proportion of studies assessed as low risk of bias was less than 30%; i: total sample size was less than 200, and 95% CI of RR did not cross 1.

험 통계연보에 따르면, 본방에 牧丹皮와 梔子를 가미한 단치소요산은 엑스제, 연조엑스제 및 탕제, 산제 등 다양한 제형으로 응용되어 널리 사용되고 있다²⁴⁾. 또한 1990년대 이루어진 표준한의변증에 따르면, 소요산은 간비불화증에 사용되는 대표적인 처방으로서 제시되어 있다⁸⁾.

치료중재에 대한 체계적인 문헌고찰은 특정한 임상질문에 대한 연구시점에서 근거중심의 합리적인 결론을 얻기 위해 자료들을 검색하고 정해진 기준에 따라 선택과 배제를 거쳐 선택된 문헌들의 연구결과를 분석하는 연구방법이다. 연구결과들에 대한 양적 합성에는 일반적으로 메타분석법이 사용되며, 합성된 결과에 대한 근거수준에 대한 평가를 통해 분석된 결과에 대한 확실성 정도도 평가된다. 지속적으로 연구결과들이 발표되므로 연구결과는 바뀔 수 있으나, 확실성이 높을수록 향후 연구결과가 바뀔 가능성은 낮다고 판단한다. 기존의 소요산 관련 체계적인 문헌고찰은 소요산의 항우울 혹은 소화불량 개선 효과에 관한 것이 주를 이뤘다. Zhang 등²⁵⁾은 우울증에 소요산을 사용한 무작위대조군연구(RCT) 26편에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였는데, 소요산을 항우울제와 병용시 HAMD, SDS score에서 항우울제 단용시보다 좋은 결과를 얻었으나, 소요산을 단용으로 사용시 항우울제와 비교하여 HAMD score는 더 높았으나, SDS score는 placebo 와 유의한 차이를 보이지 못했다고 보고하였다. 또한 Feng 등²⁶⁾은 기능성 소화불량에 소요산을 사용한 14개의 RCT에 대한 체계적인 문헌고찰을 통해, 소요산 가감방이 위장 운동촉진제에 비해 기능성 소화불량의 증상 개선에 더 효과적이며, 소요산과 위장 운동 촉진제의 병용이 위장 운동 촉진제 단용에 비해 효과적인 것으로 보고하였다. 그러나 만성피로 혹은 만성피로증후군 환자에 대한 소요산의 효과를 검증하는 체계적인 문헌고찰은 수행된 바 없었다.

본 연구에서는 만성피로증후군의 증상 개선에 대한 소요산의 유효성 여부를 검증하고자 하였고, 문헌검색과 선택/배제 과정을 통해 최종적으로 8편^{13-19,21)}의 RCT와 1편²⁰⁾의 CCT가 선택되었다. 실험군과 대조군에 공통으로 중재가 적용된 경우를 제외하면, 나머지 선택된 문헌들은 2편^{18,19)}으로서 모두 소요산과 oryzanol, 비타민 B군 복합제제, 비타민 C, adenosine triphosphate 같은 영양보충제의 효과를 비교한 것들이었다. 또한 9편의 문헌 중 4편^{13,15,18,21)}에서는 변증명이 진단기준에 포함되었는데, 3편^{13,15,18)}에서 肝郁脾虛證, 1편²¹⁾에서 腎陰虧虛證 肝氣鬱結證이 적용되었다. 최종 선택된 문헌들에서 보고된 결과지표로는 유효율, 피로중증도, 불안, 우울 등이 있었다.

본 연구를 통해 도출한 결론에 대한 근거수준은 GradePro를 통해 평가되었다. 만성피로증후군 환자의 전반적인 증상 개선에 관하여, 소요산이 oryzanol, 비타민 B군 복합제제와 같은 영양보충제보다 효과적이라는 결과가 근거수준 '높음'으로 평가되었으며, 한의학적 치료에 소요산을 추가한 것이 기타 한의학적 치료만을 수행한 것에 비해 효과적이라는 결과 또한 근거수준 '높음'으로 평가되었다. 이는 비교적 높은 비돌림 위험도에도 불구하고 충분한 연구대상자와 낮은 상대적 위험도에 의해 비돌림 위험도가 상쇄된 결과로 파악된다. 따라서 만성피로증후군 환자의 전반적인 증상 개선을 위해 소요산을 투약하거나 기존 한의학적 치료에 추가되는 것이 권고

될 수 있다. 또한 피로개선과 관하여, 소요산이 영양보충제에 비해 효과적이라는 결과가 근거수준 '높음'으로 평가되었다. 따라서 만성피로증후군 환자에게서 영양결핍이 명확하게 관찰되지 않는 경우 비타민과 같은 영양보충제의 사용을 신중하게 결정할 것을 권고하고 있다는 점까지 고려했을 때⁵⁾, 만성피로증후군 환자의 피로 개선을 위해 肝鬱脾虛證으로 진단된 만성피로증후군 환자에게 소요산의 투약은 권고될 수 있을 것이다.

근거수준이 '낮음' 혹은 '매우 낮음'으로 평가된 연구 결론들은 비돌림 위험도가 '심각함' 혹은 '매우 심각함'으로 평가되었거나, 대상자 수 부족으로 인해 비정밀성이 높게 평가된 것들이 대부분이었다. 비돌림 위험도가 높게 평가된 이유는 다음과 같았다; ① 무작위 배정 방법 미보고, ② 배정 은폐 방법 미보고, ③ 연구자 및 연구참여자 눈가림 실패, ④ 연구 프로토콜의 부재, ⑤ 중재 기간 기술 누락. 따라서 위와 같은 사항들을 보완한 연구들이 추후에 수행될 필요가 있으며, 한의학적 중재의 특성상 연구자 및 연구참여자 눈가림 항목은 개선하기 어려울 수 있으나 그 외 항목들은 보완하여 연구를 진행할 수 있을 것이라 판단된다. 아울러 추후 연구를 통해 충분한 연구대상자 수가 확보된다면 연구 결론의 근거수준이 향상될 수 있을 것이다.

이상반응은 9편의 문헌 중 1편²⁰⁾의 연구에서만 보고되었다. 실험군에 단치소요산과 항우울제를 병용하였고, 대조군에는 항우울제만을 투여한 문헌이었는데, 총 실험군 21명, 대조군 45명에서 두통, 오심, 어지러움 등의 이상반응이 보고되었다. 실험군과 대조군에서 모두 관찰되었다는 점과 소요산을 병용한 실험군에서 발생 빈도가 적었다는 점을 고려했을 때, 이러한 이상반응이 소요산 복용으로 인해 직접적으로 발생한 것으로 보기 어렵다고 판단되며, 오히려 소요산이 항우울제의 부작용을 어느 정도 완화시켰을 가능성이 있다고 추정할 수 있겠다.

본 연구의 한계점은 크게 세가지가 있는데, 먼저 선택된 9편의 문헌들이 모두 중국에서 수행된 연구라는 점이다. 9편의 문헌 중 5편^{14,15,19-21)}이 3페이지 이내의 짧은 문헌이었으며, 그로 인해 일부 연구 내용들이 누락되어 보고되었을 가능성이 있다. 실제로 만성피로증후군에 대한 다양한 진단기준들이 존재하지만, 선택된 문헌에서 만성피로증후군 진단기준에 대한 구체적인 언급이 누락되어 있거나, 중재기간에 대한 보고가 누락되어 있는 경우가 있었다. 이러한 제한점들을 반영하여 비돌림 위험 평가를 실시하였기 때문에 피로, 우울, 불안에 대한 효과의 근거수준이 낮게 평가되었다.

또한 본 연구에서는 선택된 문헌 수의 부족으로 인해 침, 추나, 뜸 등의 한의학적 치료가 사용된 중재를 포괄적으로 한의학적 치료라고 일반화하여 메타분석을 수행하였다. 따라서 소요산과 한의학적 치료의 병용이 한의학적 치료만을 수행한 것에 비해 효과적이라는 결론이 도출되었더라도, 병용된 한의학적 치료가 연구마다 달라서 병용치료의 범위를 구체적으로 범주화하기 어려웠다. 따라서 향후 추가적인 연구가 이루어진다면, 구체적인 병용된 한의학적 중재의 범위와 방법에 따라 소요산의 효과 크기는 수정될 가능성이 있다. 그러나 확실성 수준이 높음으로 평가되었다는 점에서 소요산이 유용하다는 결론의 방향성은 유지될 것으로 판단된다.

선택된 문헌들은 진단기준에 증의변증이 포함되었는데, 9편 중

3편^{13,15,18)}에서 肝郁脾虛 변증이 포함되었고, 1편²¹⁾에서 腎陰虧虛 肝氣鬱結 변증이 포함되었으며 이로 인해 소요산의 효과가 과장되었을 가능성이 있다. 소요산은 肝郁脾虛 혹은 肝氣鬱結의 기본방이기 때문에 본 변증이 진단기준에 포함되어 있지 않았거나, 다른 변증이 진단기준에 포함되었다면 만성피로증후군에 대한 소요산의 효과가 더 낮게 추정될 가능성도 있다. 실제로 Chen 등²⁷⁾은 만성피로증후군에 대한 문헌 연구를 통해 脾氣虛가 가장 주된 변증분형이라고 밝힌 바 있다. 따라서 만성피로증후군에서 소요산을 사용하기 위해서는 변증진단을 통해 만성피로증후군 환자가 肝鬱脾虛證에 해당하는지 여부를 먼저 확인해야 할 것으로 보인다.

결 론

본 연구를 통해 소요산 혹은 소요산을 기본방으로 하는 변방을 3주에서 4주동안 투약하는 것이 만성피로증후군 환자의 전반적인 임상증상 및 피로 개선에 유의한 효과가 있다는 근거를 확인하였다. 또한 만성피로증후군 환자의 관리를 위한 기존의 침 치료 등 기타 한의학적 치료에 소요산을 추가하여 투약하는 것이 전반적인 임상 증상 완화에 더 효과적이라는 점도 본 연구를 통해 확인할 수 있었다.

감사의 글

이 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업 한의표준임상진료지침개발사업(HB16C0055)의 지원에 의하여 이루어졌습니다.

References

- Jorgensen R. Chronic fatigue: An evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008;63(2):199-207.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-9.
- Son C. Review of the Prevalence of Chronic Fatigue Worldwide. *J Korean Orient Med*. 2012;33(2):25-33.
- Martin A, Chalder T, Rief W, Braehler E. The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: A general population survey. *J Psychosom Res*. 2007;63(2):147-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). 2019 November 19, 2019; Available from <http://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html/>.
- Jones JF, Maloney EM, Boneva RS, Jones AB, Reeves WC. Complementary and alternative medical therapy utilization by people with chronic fatiguing illnesses in the United States. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:12.
- Kim J, Kim H, Jang E, Jung H, Hwang M, Nam D. Survey on pattern identification and treatment of chronic fatigue in Korea medicine. *J Physiol Pathol Korean Med*. 2018;32(2):126-33.
- Yang G, Choi S, Sin S, Choi H, Cho D, Park G at al. Standardization and unification of the terms and conditions used for diagnosis in oriental medicine(II). Seoul: Korea Inst Orient Med; 1996. 155-7.
- Kim J. Korean medicine clinical practice guideline for functional dyspepsia. In: the society of internal Korean medicine; 2017. 25-6.
- Nam D. The effectiveness of Bojungkigi-tang and its modification on chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med*. 2020;41(1):91-106.
- Kim S, Park J, Seo H, Jang B, Son H, Suh H, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011. 79-91.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- Mei C. The Clinical Study of Combined Therapy of Xiao Yao San Jia Wei and Massage in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome Caused by Liver-depression and Spleen-deficiency. [Nanjing]: Naniing Univ Chinese Med. Master thesis. 2007. Chinese.
- Xu L, Wang X. Clinical analysis of Jiawei Xiaoyao Pills in treating chronic fatigue syndrome. *Nei Mong J Tradit Chinese Med*. 2014;2014(6):12-3.
- Chen F. Clinical Observation on Xiaoyao Pill Combined with Acupuncture and Massage for Chronic Fatigue Syndrome. *Chinese J Ethnomedicine Ethnopharmacy*. 2016;25(15):118-9.
- Li R. Observation on the effect of massage combined with traditional Chinese medicine on chronic fatigue syndrome. *J Pract Tradit chinese Med*. 2017;33(11):1238-9.
- Wei G. Clinical Effect of Xiaoyao Pill Combined With Acupuncture and Massage in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. *China Contin Med Educ*. 2018;10(4):136-8.
- Shi J. Analysis of Clinical Curative Effect of Modified Xiaoyao San in Treatment of Chronic Fatigue Syndrome

- of Liver Depression and Spleen Deficiency. *Syst Med.* 2019;4(1):135-7.
19. Pang Y, Liu J. Therapeutic Effect of Shengmai Powder Plus Modified Xiaoyao Powder for Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. *J Guangzhou Univ Tradit Chinese Med.* 2013;30(3):316-9.
20. Xu W. Clinical Observation on Treatment of Chronic Fatigue Syndrome with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. *Orient Diet-Therapy Heal Care.* 2015;(8):81.
21. Li H, Zhen X, Bao S. Clinical study of Liuwei Dihuang pill combined with Xiaoyao pill for chronic fatigue syndrome. *J Hunan Univ Chinese Med.* 2009;29(6):51-3.
22. Yu B, Park J, Yu K, Park D, Yoon S, Kim J, et al. *Gastroenterology.* 10th ed. Seoul: Koonja; 2020. 305.
23. Kook YB, Kim SC, Park SD, Park SK, Seo BI SY et al. *Bangjaehak.* 1st ed. Seoul: Yeongrimsa; 1999. 144-6.
24. Yearbook NHIS. Health Insurance Review & Assessment Service. National Health Insurance Service. 2013. Available from <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020045020000>
25. Liu J, Zhang Y, Han M, Liu Z, Wang J, He Q. Chinese herbal formula Xiao Yao San for treatment of depression: A systematic review of randomized controlled trials. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2012;2012:931636
26. Qin F, Huang X, Ren P. Chinese herbal medicine modified xiaoyao san for functional dyspepsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(8):1320-5.
27. Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Kanda T. Traditional chinese medicine for chronic fatigue syndrome. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2010;7(1):3-10.