

크론병의 한약 치료에 대한 최근 국내외 임상연구 동향

이신희 · 허유진 · 조연수*

대구한의대학교 부속 대구한방병원 한방소아과

Abstract

Recent Domestic and International Trends in Clinical Research of Herbal Medicine Treatment for Crohn's disease

Lee Shin Hee, Heo Yu Jin, Cho Yun Soo*

Department of Korean Pediatrics, Daegu Korean Medicine Hospital of Daegu Haany University

Objectives

The purpose of this study is to analyze the trend of herbal medicine treatment, treatment's effect and stability for Crohn's disease by reviewing clinical studies published over the past 5 years.

Methods

22 articles which were published from 2017 to August, 2021 were obtained from the ScienceON, Research information sharing service (RISS), Koreanstudies Information Service System (KISS), Oriental medicine advanced searching integrated system (OASIS), China national knowledge infrastructure (CNKI), Pubmed. We analyzed the literature in regards to the treatment methods and results.

Results

There were 6 case reports, 1 controlled clinical trial, and 15 randomized controlled trial and in most cases, herbal medicines and Western medicines were administered in combination. The pathology of damp-heat due to spleen deficiency was the most common, and Sijunzi-tang and Shenling Baishu san were the most commonly used. As a result of the treatment, it was found that the combined administration of the herbal medicine and the Western medicine was more effective than the administration of the Western medicine alone.

Conclusions

Herbal treatment of Crohn's disease induced high cure rate safely than when only western treatment was applied. Future studies on safety and studies that can suggest specific guidelines for the combined administration of western and herbal medicines are needed.

Key words: Crohn's disease, Herbal medicine, Literature review

I. Introduction

크론병은 10-20대의 젊은 연령층에서 섬유화나 궤양을 동반하는 육아종성 염증성 병변이 소화관의 다양한 부위에서 발생하는 원인 불명의 질환으로, 궤양성 대장염과 함께 염증성 장 질환에 속한다^{1,2)}. 우리나라를 포함하여 아시아 지역에서는 드문 질환이었으나, 서구화된 식생활, 항생제의 남용 등으로 인해 80년대에 10만명 당 0.05건 발생률은 2005년 12월 시행한 연구에서 11.24명으로 보고되어, 최근 발생률이 급격히 증가하고 있는 질환이다^{2,3)}.

크론병 환자의 25%는 20세 이전에 진단을 받게 되며, 성인 환자가 많은 궤양성 대장염과는 달리 소아에서는 크론병 환자의 유병률이 더 높게 보고되고 있다. 또한, 소아 연령의 크론병 환자들은 성인에 비해 중증인 경우가 많고 성장 장애를 유발하기 때문에 소아 청소년기 환자군에서 중요하게 고려해야 할 질환이다³⁾.

크론병의 일반적인 증상으로는 복통, 발열, 설사, 체중감소 등이 있으며, 창자의 협착이나 폐쇄, 누공, 치루 등이 크론병 특유의 증상이다¹⁾. 청소년에서도 마찬가지로 복통, 설사, 체중감소를 호소하는 경우 항상 크론병을 염두에 두어야 한다³⁾. 또한 크론병은 지속적으로 발생하는 증상으로 인해 학업 및 직업 복귀의 어려움, 가스 조절의 어려움 등이 동반되어, 그로 인한 우울과 스트레스로 삶의 질이 저하되는 결과를 야기한다⁴⁾.

따라서 크론병 치료의 목표는 질환의 관해를 유도하고 유지함으로써 환자의 삶의 질을 향상시키며, 합병증을 예방하는 것에 있다. 서양의학에서 시도하고 있는 크론병 치료는 약물 치료와 수술이며, 약물 치료로는 5-아미노살리실산 (5-aminosalicylic acid) 제제, 항생제, 스테로이드, 면역조절제 등이 사용되고 있으나, 합병증을 예방하기에는 부족하고, 약물로 인한 부작용으로 인해 치료에 한계가 있다³⁾. 최근 임상 증상의 완화와 점막 치유를 목적으로 인플리시맵, 아달리무맵과 같은 생물학제제들이 사용되고 있으나, 전반적인 면역억제 효과로 인해 결핵, 간염, 종양 등을 초래할 위험성이 있다³⁾.

지금까지 크론병에 관한 국내 한의학 임상 연구들은 대부분 증례보고로¹¹⁾, 이는 한방 치료에 대한 객관적인 효과를 판단하기에 어려움이 있으며, 임상에서 적용할 수 있는 근거 있는 자료로 사용되기에는 그 수가 매우 부족하다. 또한, 2016년 발표된 염증성 장 질환에 대한 고찰 연구⁵⁾가 있었으나, 포함된 크론병 연구

의 수가 적고 국내 연구는 포함되지 않아 크론병에 대한 추가적인 연구가 필요한 실정이다. 이에 저자는 최근 5년간 국내외에서 발표된 크론병의 한약 치료 관련 임상 연구들을 분석하여 향후 크론병의 연구와 임상 참고 자료로 활용하고자 한다.

II. Materials and methods

1. 검색 데이터베이스 및 검색

국내 검색원으로는 ScienceON, Research Information Service System (RISS), Oriental Medicine Advanced Searching System (OASIS), Korean Studies Information Service System (KISS)를 사용하였으며, 국외 검색원으로는 Pubmed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI)를 사용하였다. 검색 범위는 2017년 이후에 출판된 연구들을 대상으로 하였으며, 검색의 민감도를 높이기 위하여 다른 범위는 제한하지 않았다. 검색일은 2021년 8월 20일이었으며, 검색 키워드는 국내 검색원에서 (크론병) AND (한약 OR 한방 OR 한의학)으로, Pubmed에서 (“Crohn disease”) AND (“herb medicine”) OR (“chinese medicine”) OR (“traditional chinese medicine”)으로, CNKI에서 (SU = ‘Crohn disease’ + ‘Crohn病’ + ‘克罗恩病’) and (SU = ‘中药’ + ‘中西’ + ‘中医’ + ‘汤’ + ‘丸’ + ‘散’ + ‘方’ + ‘颗粒’ + ‘胶囊’ + ‘自拟’)으로 설정하였다.

2. 논문 선정 및 제외 기준

선정 기준은 크론병 대상 임상 연구 중 경구 복용 복합 한약 치료를 시행한 연구를 대상으로 하였으며, Case report (CAR), Controlled clinical trial (CCT), Randomized controlled trial (RCT)를 모두 포함하였다. 관련 연구 중 크론병만을 대상으로 하지 않았거나, 경구 복용 한약을 중재 도구로 사용하지 않은 경우 연구에서 제외하였으며, 경구 복용 한약을 사용하였더라도 한약의 구성이나 용량을 알 수 없는 연구, 단일 약제를 사용한 경우, 대조군과 비교하여 한약 이외에 추가적인 중재가 들어간 경우 (CCT, RCT에 해당)도 제외하였다. 그 외에 연구의 결과를 객관적으로 평가할 수 있는 지표가 부족하거나, 리뷰 및 문헌고찰의 경우도 제외하였다.

3. 자료 분석

각 논문 별로 필요한 항목을 추출하여, 일반 정보 (1저자명, 연구의 종류, 출판년도), 연구대상 정보 (대상자 수, 나이, 병정), 치료 정보 (치료 방법, 치료 기간), 평가 정보 (평가 방법, 평가 결과, 안정성)를 분석하였다. 치료 방법 중 한약 치료에 대하여 처방명, 처방 구성 약재, 용량을 표로 정리한 후, 한약재 사용 빈도를 분석하였다. 단, 가감에 사용된 약물은 분석에서 제외하였다.

III. Results

1. 검색 결과

데이터베이스를 통해 검색된 문헌은 총 569개로, 2명의 연구자가 논문 선정 기준에 따라 제목과 초록을 검토하여 1차적으로 515개의 문헌을 제외하였으며, 이후 54개의 문헌에 대하여 연구자들이 문헌 전체를 검토하여 최종적으로 22개의 문헌을 선정하였다 (Fig. 1).

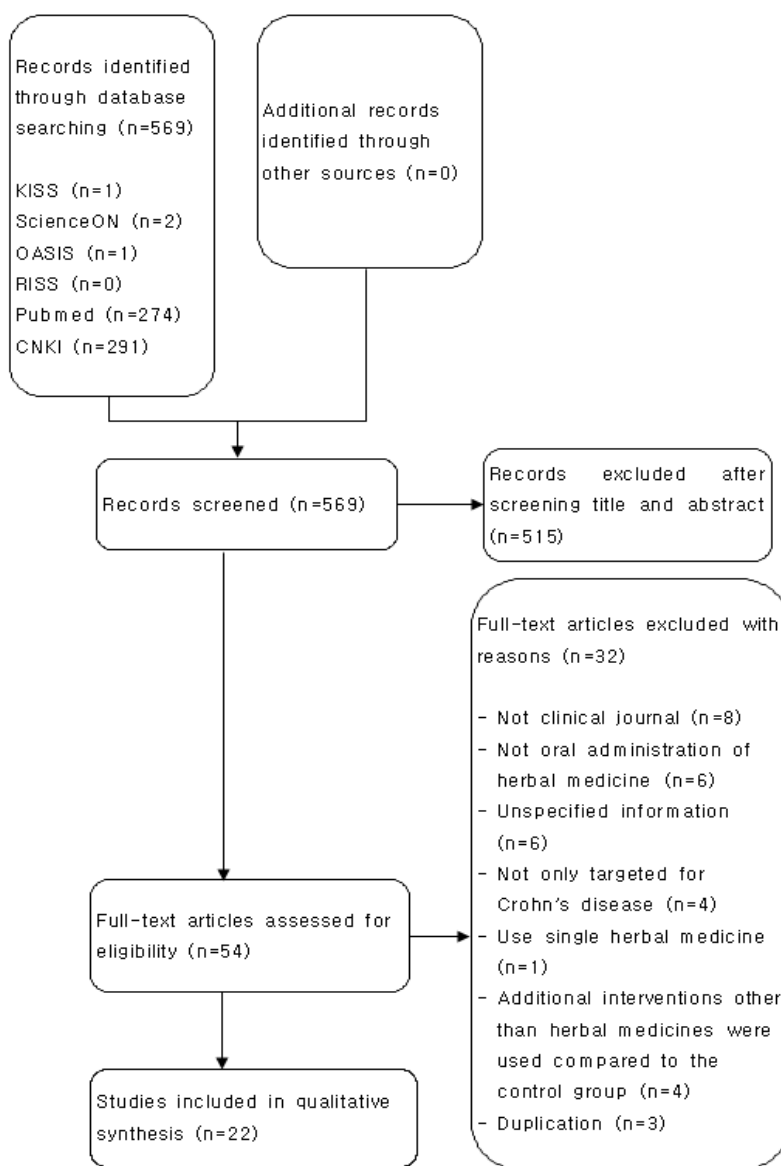


Figure 1. Flow diagram of literature search

KISS: Korean Studies Information Service System; OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching System; RISS: Research Information Service System; CNKI: China National Knowledge Infrastructure

2. 문헌 분석

1) 연구 유형 및 연도별 분포

최종 선정된 22개의 논문을 연구 유형별로 분석한 결과, CAR이 6편 (27%)⁽⁶⁻¹¹⁾, CCT가 1편 (5%)⁽¹²⁾, RCT가 15편 (68%)⁽¹³⁻²⁷⁾이었다 (Fig. 2).

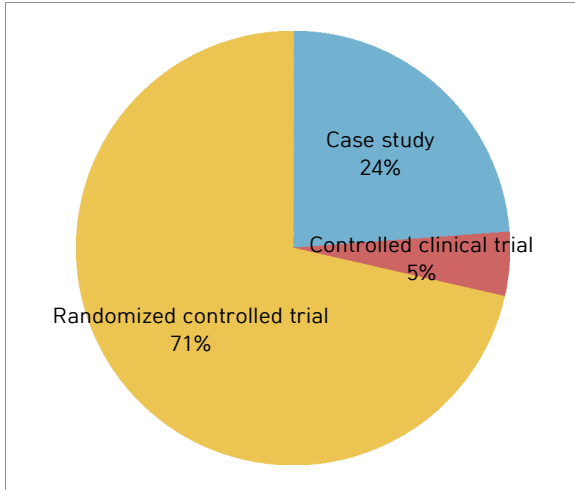


Figure 2. Distribution of selected studies by study type

CCT와 RCT 연구 설계는 16편 모두 치료군과 대조군 양군으로 이루어진 연구였으며, 15편^(12-25,27)에서 한약 치료 및 양약 치료 병용군과 양약 치료군을 비교하였고, 1편⁽²⁶⁾만이 한약 치료군과 양약 치료군을 비교하였다.

출판 연도별로 분석한 결과, 2019년이 7편^(10,13-15,17,21,24)으로 가장 많았으며, 2017년이 6편^(6,8,16,19,23,26), 2018년이 4편^(9,20,22,25), 2021년이 3편^(7,12,18), 2020년이 2편^(11,27)이었다 (Fig. 3).

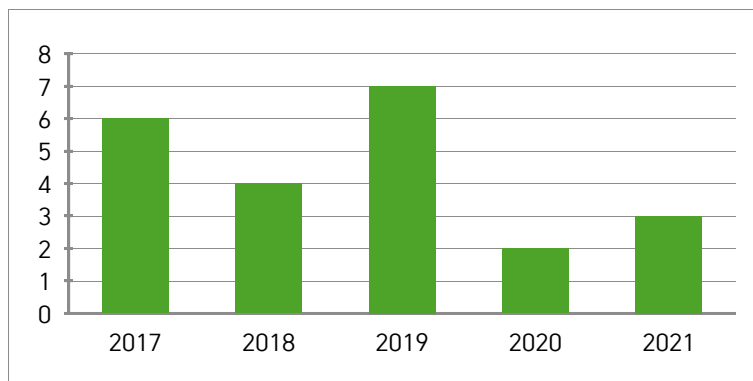


Figure 3. Distribution of selected studies by year

2) 대상자

연구 대상자 수는 CAR에서는 최소 1명^(7,8,11)에서 최대 23명⁽⁹⁾까지 분포하였으며, CCT와 RCT에서는 최소 30명^(16,18)에서 최대 124명⁽²²⁾까지 분포하였다. 대상자의 나이는 최솟값과 최댓값을 표기하지 않은 연구^(12,15,23,26,27)들을 제외하고 최소 15세^(6,9)에서 최대 70세⁽¹⁸⁾까지였다. 이환기간은 최솟값과 최댓값을 표기하지 않은 연구^(10,12,15,19,21,23,27)들을 제외하고 최소 5일⁽²⁶⁾에서 최대 15년^(14,22)이었다.

3) 변증과 치료

(1) 변증 분석

22개의 연구 중에서 변증에 대해서 언급한 연구는 14개^(7-10,13-15,18,19,21-25)로, 변증을 한 가지로 정의한 연구가 12편^(7,8,13-15,18,19,21-25), 2가지로 정의한 연구가 2편^(9,10)이었다.

크론병의 변증으로 가장 많이 언급된 것은 脾虛濕熱 (비허습열)로 4편^(7-9,25)에서 기술하였으며, 그 다음으로 肝鬱脾虛 (간울비허)가 3회^(14,15,21)로 많이 언급되었고, 脾胃虛寒 (비위허한)^(13,24)과 脾腎陽虛 (비신양허)^(22,23)가 각각 2회로 기술되었다. 그 외 氣滯血瘀 (기체혈어)⁽⁹⁾, 大腸濕熱 (대장습열)⁽¹⁸⁾, 脾胃虛弱 (비위허약)⁽¹⁰⁾, 陽氣下陷 (양기하함)⁽¹⁰⁾, 氣血虧虛 (기혈휴허)⁽⁹⁾의 변증이 1회씩 기술되었다.

각각의 장부별로 분석하였을 때, 脾와 관련된 변증이 12회로 가장 많았고, 그 다음으로 肝과 胃가 각각 3회씩이었으며, 腎이 2회, 大腸이 1회였다.

(2) 치료 분석

21개의 연구^(6-13,15-27)에서 탕약치료를 시행하였으며, 1개의 연구⁽¹⁴⁾에서 환제를 사용하였다. 총 19개의 처방

이 사용되었고, 가장 많이 처방된 한약은 四君子湯 (사군자탕)으로 총 3회^{10,20,25} 사용되었다. 그 외 柴胡疏肝散 合 參苓白朮散 (시호소간산 합 삼령백출산)^{15,21}, 柴胡桂枝湯 (시호계지탕)^{16,17}, 陽和湯 (양화탕)^{23,27}이 각각 2회씩 사용되었다. 합방된 처방을 분석해보면, 參苓白朮散 (삼령백출산)이 5회^{7,9,15,21,24}로 가장 많았고, 四君子湯 (사군자탕) 4회^{6,10,20,25}, 烏梅丸 (오매환)^{6,26}, 白頭翁湯 (백두옹탕)^{7,11}, 柴胡疏肝散 (시호소간산)^{15,21}, 柴胡桂枝湯 (시호계지탕)^{16,17}, 陽和湯 (양화탕)^{23,27}이 각각 2회 사용되었다 (Table 2).

구성 약물들을 빈도별로 분석한 결과, 감초가 18회로 가장 많이 사용되었으며, 백출 14회, 당삼, 건강 11회, 복령 10회, 의이인, 황련 7회, 산약, 시호 6회, 현호색, 연자육, 황기 5회 순으로 많이 사용되었다 (Table 3).

연구에 사용된 양방치료들을 살펴보면, CAR에서는 6개의 연구 모두에서 양약 치료를 병행하였는데, 메살라진 4회로 가장 많이 사용되었고, 아자티오프린이 3회로 그 다음으로 다용되었으며, 그 외 6가지의 약물이 사용되었다. 또한, 2개의 연구^{6,9}에서 크론병에 병발한 치루를 치료하기 위해 수술적 처치를 사용하였다. CCT와 RCT에서는 1개의 연구²⁶를 제외한 15개의 연구에서 대조군과 동일한 양약을 병행하여 사용하였으며, 양약을 사용한 연구 중 1편¹²은 치루 치료를 목적으로 대조군과 동일한 수술적 처치를 사용하였다 (Table 1).

18개의 연구^{8,11-27}에서 치료 기간을 명시하였으며, 최소 2주²⁰에서 최대 16개월(11)까지 분포하였다. 그 중 12주가 5회^{12,13,22,24,27}로 가장 많았으며, 8주가 4회^{15,21,25,26}, 4주가 3회¹⁶⁻¹⁸ 순이었다 (Table 1).

4) 평가지표

가장 많이 사용된 평가지표는 Crohn's disease activity index (CDAI)로, 총 15편의 연구^{6,8,11-14,18-20,22-27}에서 사용하였다. 다음으로 다용된 지표는 Total effective rate (TER)로 14편의 연구^{9,12-18,20-22,24-26}에서 사용하였으며, (총례 - 무효례)/총례 × 100(%)로 계산하였다. 그 중 환자의 증상, 시진, 내시경 검사, Abdominal X-ray, CADI 점수를 토대로 임상 효과를 TER로 측정한 연구가 12편^{9,13-18,20-22,24-26}, <中藥新藥臨床研究指導原則 (중약신약임상연구지도원칙)>을 토대로 중의 증후 호전도를 TER로 측정한 연구가 5편^{12-14,18,25} 이었다 (중복집계).

삶의 질 평가지표로 Inflammatory bowel disease ques-

tionnaire (IBDQ), 36-item short form survey (SF-36)가 활용되었으며, 내시경을 이용한 지표로는 내시경 상완치율, 경화 호전도, 점막 유합 정도, Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease (SES-CD)가 활용되었고, 병발한 치루의 호전을 평가하기 위해 Perianal disease activity index (PDAI)가 지표로 활용되었다.

그 외 재발률, 임상적 완치율, 대변의 횡수와 양상, 복통의 횡수와 강도, 치료에 소요된 시간, 脾胃虛寒症 (비위허한증) 지표, 박테리아 검출량, BMI, 체중이 지표로 활용되었다.

정맥혈을 채취하여 혈액검사를 실시한 연구는 18편^{6-8,10,11,13-15,17-25,27}으로 가장 많았으나, 관찰하고자 하는 혈액학적 지표가 연구마다 상이하였다. 18편의 연구를 모두 분석한 결과, 총 29개의 혈액학적 지표가 평가도구로 사용되었다 (Table 1).

5) 평가 결과

(1) Case report

CDAI를 평가지표로 활용한 연구는 3편^{6,8,11}으로, 모두 치료 후 점수가 호전되었으며, 이 중 1편⁶에서 p-value를 제시하였고, 통계학적 유의성이 있었다.

배변 횡수와 대변 양상을 지표로 활용한 연구는 3편^{7,8,11}으로, 모든 연구에서 치료 후 대변의 횡수와 양상이 정상으로 회복되었음을 보고하였다.

재발률을 측정한 연구는 2편^{6,9}으로, 각각 치료 종료 후 30주와 1년 이후 추적 관찰하여 재발률을 보고하였다. 30주를 추적 관찰한 연구⁶에서는 재발률이 25%로, 1년을 추적 관찰한 연구⁹에서는 재발률이 31.25%로 나타났다. 두 연구 모두 통계적 유의성은 제시하지 않았다.

체중을 평가지표로 활용한 연구는 2편^{7,11}으로, 두 연구 모두 통계적 유의성은 제시하지 않았으나, 치료 후에 체중이 증가하였음을 보고하였다.

삶의 질을 평가하기 위해 IBDQ를 활용한 연구가 1편⁸, SF-36을 활용한 연구가 1편⁹이었으며, 두 연구 모두 치료 후에 점수가 증가하여, 삶의 질을 개선시켰음을 보였다. p-value는 SF-36을 측정한 연구⁹에서만 제시하였는데, bodily pain, role-physical, vitality, general health 부분에서 유의성이 있었다.

TER로 임상 효과를 측정한 연구는 1편⁹으로, 총유효율이 91.3%였고, p-value는 제시하지 않았다.

복통의 횡수와 강도를 평가지표로 활용한 연구는 1

편¹¹⁾으로, 치료 후 복통이 소실되었음을 보고하였다.

혈액학적 지표를 평가도구로 활용한 연구는 5편^{6-8,10,11)}으로, 모두 치료 후 수치의 호전을 보였음을 보고하였으나, 통계학적으로 유의미한 결과를 도출한 연구는 2편^{6,10)}이었다 (Table 1).

(2) Controlled clinical trial / Randomized controlled trial

CDAI를 평가지표로 활용한 연구는 총 12편^{12-14,18-20,22-27)}으로, 11개의 연구^{12-14,18,20,22-27)}에서는 점수 자체를 대조군과 비교하였고, 1개의 연구¹⁹⁾에서는 점수변화폭을 대조군과 비교하였다. 점수 변화폭을 비교한 연구는 통계학적 유의성을 제시하지 않았으나, 나머지 11개의 연구에서는 p-value를 제시하였으며, 치료군이 대조군보다 점수가 유의하게 낮았다. 그 중 4개의 연구^{13,20,24,27)}는 p-value가 0.01이하로 높은 유의성을 보였다.

임상 효과를 TER로 평가한 연구는 11편^{13-18,20-22,24-26)}으로, 11개 연구 모두 대조군보다 유효율이 유의미하게 높았으며, 그 중 100%의 유효율을 보인 연구가 2편^{13,14)}, p-value가 0.01이하로 높은 유의성을 보인 연구가 2편^{17,25)}이었다.

중의 증후 호전도를 TER로 평가한 연구는 5편^{12-14,18,25)}으로, 치료군과 대조군 모두 100% 호전률을 보인 연구 1편¹²⁾을 제외하고, 나머지 4개의 연구는 모두 p-value를 제시하였으며, 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높았다.

재발률을 평가지표로 활용한 연구는 4편^{12,16,24,26)}으로, 모든 연구에서 치료군의 재발률이 낮게 측정되었으나, 그 중 3개의 연구^{16,24,26)}만이 통계학적 유의성이 있었으며, 나머지 1개의 연구¹²⁾에서는 p-value를 제시하지 않았다.

임상적 완치율을 지표로 활용한 연구는 4편^{13,23-25)}으로, 모든 연구에서 치료군이 대조군보다 완치율이 높았으나, 3개의 연구^{13,23,24)}만이 통계학적으로 유의미하였다.

IBDQ를 지표로 활용한 연구 2편^{13,24)}은 모두 대조군보다 치료군에서 삶의 질 호전도가 높은 것으로 보고하였고, p-value가 0.01이하로 높은 유의성을 보였다.

내시경 검사로 호전도를 측정한 연구는 총 3편^{13,19,27)}으로, 1편¹³⁾에서는 내시경 상 완치율과 SES-CD 점수를 측정하였는데, 치료군에서 완치율이 100%였고, SES-CD 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다. 다른 1편¹⁹⁾에서는 경화 호전도를 측정하여, 치료군이 호전도가 높았으나, 유의성은 없었고, 또 다른 1편²⁷⁾에서는 점막 유합 정도를 측정하여, 치료군이 대조군보다 유의하게 유합율이 높았음을 보고하였다.

혈액학적 지표를 평가도구로 활용한 연구는 13편^{13-15,17-25,27)}으로, 총 26개의 지표가 연구되었으며, 1편¹⁹⁾에서 연구된 D dimer 지표를 제외하고 모든 연구의 지표가 대조군에 비하여 유의하게 호전되었음을 보고하였다.

그 외 치료에 소요된 시간, PDAI¹²⁾,脾胃虛寒症(비위허한증) 지표¹³⁾, 박테리아 검출량¹⁸⁾, BMI²⁷⁾가 각각 1회씩 지표로 활용되었고, 모두 대조군에 비하여 유의미한 호전을 나타내었다.

6) 안전성

선정된 22개의 연구 중 부작용에 대하여 언급한 연구는 9편^{9,11,12,14,16,20,21,25,26)}이었고, 이 중 부작용이 보고된 연구는 RCT 5편^{16,20,21,25,26)}이었다. 그 중 한약 치료만 적용한 치료군에서 발생한 부작용이 5건²⁶⁾으로 오심, 구토, 식욕부진, 경미한 간 기능 이상이 보고되었고, 한약 치료와 양약 치료를 함께 적용한 치료군에서는 식욕부진 1건¹⁶⁾, 알레르기 발진 1건²¹⁾, 혈소판 감소증 1건²¹⁾, 탈모 1건²⁵⁾, 간 기능 이상 1건²⁵⁾으로 총 5건이 보고되었다.

대조군에서 보고된 부작용은 총 23건으로 발열¹⁶⁾, 식욕부진^{16,26)}, 구토^{16,20,26)}, 탈모²⁰⁾, 간 기능 이상^{20,25,26)}, 알레르기 발진²¹⁾, 혈압 저하²¹⁾, 백혈구 감소²⁵⁾가 보고되었다.

5개의 연구 모두 치료군이 대조군에 비해 부작용 발생률이 낮다고 보고하였지만, 통계적으로 유의미한 연구는 2편^{16,20)}이었다.

Table 1. Characteristics of the Included Studies Showing the Interventions and Main Outcomes

Author (Year)	Sample (man, n)	Age (Mean)	Course of disease (Mean)	Intervention	Tx periods	Evaluation Methods	outcome & P value	Adverse Effect
Case study								
Jia ⁶⁾ (2017)	12 (10)	15 - 49y (24.91)	3m - 72m (33.08m)	(1) HM (2) Operation (For AF) (3) Mesalazine	NR	(1) CDAI (2) Blood test index (3) CPR ② ESR ③ WBC (4) NEU ⑤ ALB (3) RC rate (30w f/u)	(1) B>A* (2) ① B>A* ② B>A* (3) B<A ④ B<A ⑤ B<A (3) 25%	NR
Luo ⁷⁾ (2021)	1 (0)	17y	3y	(1) HM (2) Mesalazine + Prednisolone (3) Retention enema	NR	(1) Hb (2) Number of defecation (3) Form of stool (4) Body weight	(1) B: 59g/L A: 115g/L (2) B: 5-6r/d A: 1-2r/d (3) B: Mucous with pus stool A: Normal form (4) B: 36kg A: 45kg	NR
Shi ⁸⁾ (2017)	1 (1)	26y	10y	(1) HM (2) Methotrexate + Ornidazole	9m	(1) CDAI (2) IBDQ (3) Blood test index (1)WBC ②RBC ③Hb (4)CRP ⑤NEU ⑥ESR (4) Defecation	(1) B>A (2) B<A (3) ① B<A ② B>A ③ B<A (4) B>A ⑤ B>A ⑥ B>A (4) B: 3-4r/d (Mucous stool) A: 1r/d (normal form)	NR
Zhang ⁹⁾ (2018)	23 (18)	15 - 35y (23.43 ± 4.13)	6m - 5y (25.2 ± 3.52m)	(1) HM (2) Azathioprine (3) Operation (For AF)	NR	(1) Clinical efficacy (TER) (2) RC rate (1y f/u) (3) SF-36 ① bodily pain ② physical functioning ③ role-physical ④ vitality ⑤ general health ⑥ social functioning ⑦ role emotion ⑧ mental health	(1) 21/23 (91.3%) (2) 5/16 (31.25%) (3) ①③④⑤: B<A* ②⑥⑦⑧: B<A	0/23
Zhou ¹⁰⁾ (2019)	16 (8)	21 - 60y (39.50 ± 13.49)	NR	(1) HM (HM only: 2) (2) Using different western medicine for each person - azathioprine: 9 - methotrexate: 2 - Thalidomide: 1 - Thalidomide + Methylprednisolone: 1 - Mesalazine: 1	NR	(1) Hb (2) Inflammatory index ① ESR ② CRP (3) Blood test index ① WBC ② NEU ③ LYM ④ HCT ⑤ PLT	(1) B<A6m*, B<A12m*, B<A18m, B<A24m* (2) ① B>A6m*, B>A12m*, B>A18m, B>A24m* ② B>A6m, B>A12m, B>A18m, B>A24m* ③ ① B>A6m, B>A12m, B>A18m, B>A24m* ② B>A6m, B>A12m, B>A18m, B>A24m* ③ B>A6m, B>A12m, B>A18m, B>A24m* ④ B<A6m, B<A12m*, B<A18m, B<A24m* ⑤ B>A6m, B>A12m, B>A18m*, B>A24m*	NR

Author (Year)	Sample (man, n)	Age (Mean)	Course of disease (Mean)	Intervention	Tx periods	Evaluation Methods	outcome & P value	Adverse Effect
Lee ¹⁰⁾ (2020)	1 (1)	33y	6m	(1) HM (2) Prednisolone + azathioprine + ciprofloxacin hydrochloride + mesalazine	16m	(1) Blood test index ① WBC ② RBC ③ Hb ④ HCT ⑤ hs-CRP (2) Number of AP (3) Intensity of AP (VAS) (4) Number of defecation (5) CDAI (6) Body weight	(1) B>A ② B<A ③ B<A ④ B<A ⑤ B>A (2) B: 5/d A: none (3) B: 4 A: 0 (4) B: 3.5/d A: 1/d (5) B>A (6) B<A	0/1
Controlled clinical trial								
Wang ¹²⁾ (2021)	T: 35 (26) C: 31 (23)	NR (32.89 ± 7.88) NR (32.55 ± 8.52)	NR	(1) HM (2) Infliximab Inj. (3) Cur. and suture dragging therapy Same as (2), (3)	12w	(1) RC rate (2) Healing time (3) TCM syndrome efficacy (TER) (4) PDAI (5) CADI	(1) T<C T: 11% C: 26% (2) T<C* (3) T=C=100% (4) T<C* (5) T<C*	T: 0/35 C: 0/31
Randomized controlled trial								
Kong ¹³⁾ (2019)	T: 50 (30) C: 48 (30)	20 - 63y (39.07 ± 14.63) 24 - 65y (40.53 ± 15.27)	1 - 9y (3.36 ± 2.74y) 1 - 8y (3.15 ± 2.49y)	(1) HM (2) [Mild] Sulfasalazine [Moderate] Prednisone acetate Same as (2)	12w	(1) TCM syndrome efficacy (TER) (2) Clinical remission rate (3) Clinical efficacy (TER) (4) Endoscopic remission rate (5) CDAI (6) SES-CD (7) Deficiency syndrome score (8) IBDQ (9) ① CRP ② ESR ③ ALB ④ Hb ⑤ PLT (10) ① INF-γ ② TNF-α ③ IL-2 ④ IL-17	(1) T>C* T: 44/44 (100%) C: 39/42 (92.85%) (2) T>C* T: 41/44 (93.18%) C: 32/42 (76.19%) (3) T>C* T: 44/44 (100%) C: 35/42 (83.33%) (4) T>C* T: 38/44 (86.36%) C: 28/42 (66.67%) (5) T<C* (6) T<C* (7) T<C* (8) T>C* (9) ① T<C* ② T<C* ③ T>C* ④ T>C* ⑤ T<C* (10) ① T<C* ② T<C* ③ T<C* ④ T<C*	NR
Guo ¹⁴⁾ (2019)	T: 40 (23) C: 40 (22)	26 - 55y (38.49 ± 7.46) 23 - 57y (37.54 ± 6.46)	2 - 11y (6.67 ± 2.60y) 3 - 15y (7.52 ± 3.31y)	(1) HM (2) Mesalazine Same as (2)	60d	(1) Clinical efficacy (TER) (2) TCM syndrome efficacy (TER) (3) CDAI (4) ① ESR ② CRP ③ TNF-α	(1) T>C* T: 40/40 (100%) C: 36/40 (90%) (2) T>C* T: 38/40 (95%) C: 33/40 (77.5%) (3) T<C* (4) ① T<C* ② T<C* ③ T<C*	T: 0/40 C: 0/40

Author (Year)	Sample (man, n)	Age (Mean)	Course of disease (Mean)	Intervention	Tx periods	Evaluation Methods	outcome & P value	Adverse Effect
Kuang ¹⁵ (2019)	T: 42 (NR)	NR	NR	(1) HM (2) Methylprednisolone	8w	(1) Serum binding protein level (2) ESR (3) ① IL-17 ② IL-10 ③ IL-6 (4) Clinical efficacy (TER)	(1) T<C ⁺ (2) T<C ⁺ (3) ① T<C ⁺ ② T>C ⁺ ③ T<C ⁺ (4) T>C ⁺ T: 41/42 (97.62%) C: 34/42 (80.95%)	NR
	C: 42 (NR)	(39.25 ± 8.13)	(6.42 ± 3.14y)	Same as (2)				
Li ¹⁶ (2017)	T: 15 (10)	22 - 46y (28.4 ± 3.8)	0.6 - 3.4y (1.52 ± 0.66y)	(1) HM (2) Sulfasalazine	4w	(1) Clinical efficacy (TER) (2) RC rate	(1) T>C ⁺ T: 14/15 (93.3%) C: 11/15 (73.3%) (2) T<C ⁺ T: 1/15 (6.7%) C: 4/15 (26.7)	T<C* T: 1/15 C: 5/15
	C: 15 (9)	20 - 42y (27.8 ± 3.4)	0.8 - 3.2y (1.58 ± 0.54y)	Same as (2)				
Li ¹⁷ (2019)	T: 27 (14)	21 - 45y (33.2 ± 8.3)	0.5 - 5y (2.7 ± 8.3y)	(1) HM (2) Mesalazine	4w	(1) Clinical efficacy (TER) (2) ① CD3 ② CD4 ③ CD8 ④ CD4/CD8	(1) T>C ⁺ T: 25/27 (92.59%) C: 21/27 (77.78%) (2) ① T<C ⁺ ② T<C ⁺ ③ T>C ⁺ ④ T<C ⁺	NR
	C: 27 (15)	20 - 46y (33.0 ± 8.4)	0.6 - 4y (2.3 ± 0.6y)	Same as (2)				
Lin ¹⁸ (2021)	T: 15 (NR)	18 - 70y (4.25 ± 1.28)	0.5 - 10y (4.28 ± 1.31y)	(1) HM (2) Mesalazine	4w	(1) CDAI (2) Clinical efficacy (TER) (3) TCM syndrome efficacy (TER) (4) ① ESR ② CRP (5) Amount of bacteria ① Enterococcus ② Escherichia coli ③ Bifidobacterium	(1) T<C ⁺ (2) T>C ⁺ T: 14/15 (93.33%) C: 12/15 (80%) (3) T>C ⁺ T: 14/15 (93.33%) C: 11/15 (73.33%) (4) ① T<C ⁺ ② T<C ⁺ (5) ① T<C ⁺ ② T<C ⁺ ③ T>C ⁺	NR
	C: 15 (NR)	18 - 70y (4.21 ± 6.11)	0.5 - 10y (4.25 ± 1.28y)	Same as (2)				
Xu ¹⁹ (2017)	T: 18 (NR)	20 - 53y (38.6)	NR	(1) HM (2) Azathioprine	4m	(1) CDAI Cba (2) Platelet activation Cba ① PLT ② D-D ③ MPV (3) Improve rate of endoscopic fibrosis (TER)	(1) T>C (2) ① T>C ⁺ ② T>C ③ T>C ⁺ (3) T>C T: 13/18 (72.2%) C: 10/18 (55.6%)	NR
	C: 18 (NR)			Same as (2)				
Sun ²⁰ (2018)	T: 17 (11)	29 - 57y (43.28 ± 5.73)	1 - 6y (3.48 ± 1.59y)	(1) HM (2) Mesalazine	2w	(1) Clinical efficacy (TER) (2) CDAI (3) ESR (4) CRP (5) IL-6	(1) T>C ⁺ T: 16/17 (94.12%) C: 11/17 (58.81%) (2) T<C ⁺ (3) T<C ⁺ (4) T<C ⁺ (5) T<C ⁺	T<C* T: 0/17 C: 5/17
	C: 17 (10)	28 - 58y (43.52 ± 5.43)	1 - 6y (3.52 ± 1.63y)	Same as (2)				

Author (Year)	Sample (man, n)	Age (Mean)	Course of disease (Mean)	Intervention	Tx periods	Evaluation Methods	outcome & P value	Adverse Effect
Song ²¹⁾ (2019)	T: 40 (24)	18 - 60y (33.81 ± 9.02)	NR	(1) HM (2) Methylprednisolone	8w	(1) Clinical efficacy (IER) (2) Nutritional status ① TP ② PA ③ ALB ④ Hb ⑤ HCT (3) Expression of immune T lymphocyte group ① Th17 ② CD4 CD25 Treg	(1) T>C T: 39/40 (97.50%) C: 32/40 (80.00%) (2) ① T>C ② T>C ③ T>C* ④ T>C ⑤ T>C* (3) ① T>C ② T>C*	T<C T: 2/40 C: 3/40
	C: 40 (22)	18 - 61y (34.29 ± 8.36)	NR	Same as (2)				
Wang ²²⁾ (2018)	T: 62 (36)	21 - 65y (37.10 ± 5.68)	1 - 15y (6.42 ± 1.31y)	(1) HM (2) Thalidomide	12w	(1) Clinical efficacy (IER) (2) CDAI (3) Blood test index ① CRP ② TNF-α ③ ESR ④ PLT ⑤ Hb	(1) T>C T: 55/62 (88.71%) C: 44/62 (70.97%) (2) T<C* (3) ① T<C* ② T<C* ③ T<C* ④ T<C* ⑤ T>C*	NR
	C: 62 (34)	19 - 65y (36.61 ± 5.29)	1 - 13y (6.18 ± 1.42y)	Same as (2)				
Wang ³⁾ (2017)	T: 30 (13)	NR (35.50 ± 15.18)	NR	(1) HM (2) Mesalazine	6m	(1) Serum biochemical indicators ① CRP ② ESR ③ ALB (2) CDAI (3) Clinical remission rate	(1) ① T<C* ② T<C* ③ T>C* (2) T<C* (3) T>C*	NR
	C: 30 (14)	NR (37.00 ± 16.84)	NR	Same as (2)				
Zhang ²⁰⁾ (2019)	T: 40 (27)	25 - 63y (41.05 ± 12.47)	3 - 13y (4.11 ± 3.26y)	(1) HM (2) [Mild] Mesalazine [Moderate] Prednisone	12w	(1) Clinical remission rate (2) Clinical efficacy (IER) (3) CDAI (4) TCM symptoms score (5) IBDQ (6) Levels of ① ESR ② CRR (7) RC rate (3m fu)	(1) T>C* T: 36/40 (90%) C: 28/40 (70%) (2) T>C* T: 39/40 (97.5%) C: 32/40 (80%) (3) T<C* (4) T<C* (5) T>C* (6) ① T<C* ② T<C* (7) T<C* T: 5/40 (12.5%) C: 14/40 (35%)	NR
	C: 40 (25)	21 - 58y (39.74 ± 11.53)	2 - 10y (3.73 ± 3.05y)	Same as (2)				
Zhang ²⁰⁾ (2018)	T: 44 (24)	23 - 58y (38.6 ± 7.2)	3 - 13y (7.15 ± 3.30y)	(1) HM (2) Prednisolone [Poor efficacy of prednisolone] add Azathioprine	8w	(1) Clinical remission rate (2) Clinical efficacy (IER) (3) TCM syndrome efficacy (TER) (4) CADI (5) Inflammation degree index ① CRP ② ESR (6) Inflammatory cytokines ① IL-6 ② TNF-α ③ MCP-1	(1) T>C T: 34/44 (77.3%) C: 20/44 (45.5%) (2) T>C* T: 44/44 (100%) C: 42/44 (95.5%) (3) T>C* T: 42/44 (95.5%) C: 32/44 (72.7%) (4) T<C* (5) ① T<C* ② T<C* (6) ① T<C* ② T<C* ③ T<C*	T<C T: 2/44 C: 3/44
	C: 44 (26)	25 - 54y (36.9 ± 8.3)	2 - 14y (7.02 ± 3.75y)	Same as (2)				

Author (Year)	Sample (man, n)	Age (Mean)	Course of disease (Mean)	Intervention	Tx periods	Evaluation Methods	outcome & P value	Adverse Effect
Shen ²⁶⁾ (2017)	T: 28 (11)	NR (35.19 ± 3.10)	5 - 3689d	HM	8w	(1) CDAI (2) Clinical efficacy (TER) (3) RC rate	(1) T<C* (2) T>C* T: 27/28 (96.43%) C: 26/28 (92.85%) (3) T<C* T: 4/28 (14.3%) C: 9/28 (32.1%)	T<C T: 5/28 C: 7/28
	C: 28 (13)	NR (34.56 ± 2.69)	7 - 3670d	Sulfasalazine		(1) Blood test index ① WBC ② Hb ③ PLT ④ ALB ⑤ CRP (2) CDAI (3) BMI (4) Mucosal recovery rate	(1) ① T<C ⁺ ② T>C [*] ③ T<C [*] ④ T>C ⁺ ⑤ T<C ⁺ (2) T<C ⁺ (3) T>C [*] (4) T>C [*] T: 37/40 (92.50%) C: 30/40 (75%)	NR
Hou ²⁷⁾ (2020)	T: 40 (23)	NR (24.4 ± 3.1)	NR	(1) HM (2) Methotrexate	12w	(1) Blood test index ① WBC ② Hb ③ PLT ④ ALB ⑤ CRP (2) CDAI (3) BMI (4) Mucosal recovery rate	(1) ① T<C ⁺ ② T>C [*] ③ T<C [*] ④ T>C ⁺ ⑤ T<C ⁺ (2) T<C ⁺ (3) T>C [*] (4) T>C [*] T: 37/40 (92.50%) C: 30/40 (75%)	NR
	C: 40 (23)	NR (24.8 ± 3.6)	NR	Same as (2)		(1) Blood test index ① WBC ② Hb ③ PLT ④ ALB ⑤ CRP (2) CDAI (3) BMI (4) Mucosal recovery rate	(1) ① T<C ⁺ ② T>C [*] ③ T<C [*] ④ T>C ⁺ ⑤ T<C ⁺ (2) T<C ⁺ (3) T>C [*] (4) T>C [*] T: 37/40 (92.50%) C: 30/40 (75%)	NR

*: $p < 0.05$; +: $p < 0.01$; Tx: Treatment; T: Treatment group; C: control group; HM: Herbal medicine; t: time; d: day; y: year; m: month; w: week; NR: Not reported; AF: Anal fistula; RC: Recurrence; f/u: follow up; B: Before treatment; A: After treatment; TER: Total effective rate; VAS: Visual analog scale; TCM: Traditional Chinese medicine; Cba: Changes of before and after; AP: Abdominal pain; CDAI: Crohn's disease activity index; IBDQ: Inflammatory bowel disease questionnaire; SF-36: 36-item short form survey; PDAI: Perianal disease activity index; SES-CD: Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; WBC: White blood cell; NEU: Neutrophil; ALB: Albumin; RBC: Red blood cell; Hb: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; LYM: Lymphocyte; PLT: Platelet; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; INF- γ : Interferon gamma; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; IL: Interleukin; Treg: Regulatory T cell; D-D: D dimer; MPV: mean platelet volume; TP: Total protein; PA: Prealbumin; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein 1; BMI: Body mass index

Table 2. Prescription of Herbal in the Treatment Group

First author (year)	Pattern Identification	Herbal Medication (Latin name) (for 1 day)
Jia ⁶⁾ (2017)	NR	<p>Wumei pill plus Sijunzi-tang (烏梅丸合四君子湯) <i>Mume Fructus</i> (烏梅) 10 g, <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參) 10 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 10 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) (炒) 10 g, <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 10 g, <i>Aracae Semen</i> (檳榔) 10 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 3 g, <i>Zanthoxyl Fructus</i> (蜀椒) 3 g, <i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i> (附子) (制) 3 g, etc</p>
Luo ⁷⁾ (2021)	Spleen deficiency and damp-heat	<p>Shenling Baishu san plus Baekduong-tang (參苓白朮散合白頭翁湯) <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 20 g, <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆) (炒) 10 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 15 g, <i>Galli Somachichum Corium</i> (鷄內金) (炒) 10 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 20 g, <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子肉) 10 g, <i>Hoelen</i> (茯苓) 10 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) (土炒) 10 g, <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 10 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 10 g, <i>Blattillae Rhizoma</i> (白朮) 15 g, <i>Sanguisorbae Radix</i> (地榆) (炭) 10 g, <i>Pulsatillae Radix</i> (白頭翁) 15 g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 30 g, <i>Sopbonae Flos</i> (槐花) (炭) 10 g, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 10 g, <i>Corydalis Tuber</i> (延胡索) (醋) 10 g, <i>Agrimoniae Herba</i> (仙鶴草) 15 g</p>
Shu ⁸⁾ (2017)	Spleen deficiency and damp-heat	<p>Modified Geonbhwaseub-tang (健脾化濕湯加減) <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 9 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 9 g, <i>Hoelen</i> (茯苓) 9 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15 g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) (炒) 15 g, <i>Nelumbinis Rhizomatis Nodus</i> (藕節) (炭) 15 g, <i>Sanguisorbae Radix</i> (地榆) (炭) 15 g, <i>Patriniae Radix</i> (敗醬) 9 g, <i>Aracae Pericarpium</i> (大腹皮) 10 g, <i>Granati Pericarpium</i> (石榴皮) 15 g, <i>Attractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 9 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g</p>
Zhang ⁹⁾ (2018)	(1) Spleen deficiency and damp-heat (2) deficiency of blood and qi	<p>Shenling Baishu san (參苓白朮散) <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 10 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15 g, <i>Hoelen</i> (茯苓) 20 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) (炙) 5 g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 15 g, <i>Platyodi Radix</i> (桔梗) 5 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 10 g, <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子肉) 10 g, <i>Anoni Fructus</i> (砂仁) 5 g, <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆) 8 g</p>
Zhou ¹⁰⁾ (2019)	(1) weakness of spleen-stomach (2) Yang qi sinking	<p>Modified Si Junzizang (四君子湯加味) <i>Hoelen</i> (茯苓) 15 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) (炙) 5 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 10 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 15 g</p>
Lee ¹¹⁾ (2020)	NR	<p>Sayook-Tang (四逆湯) <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g, <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑) 8 g, <i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i> (附子) 3 g</p> <p>Banha-Sasim-Tang (半夏瀉心湯) <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 12 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Ginseng Radix</i> (人參) 6 g, <i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 8 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 2 g</p>
Wang ¹²⁾ (2021)	NR	<p>Beokdong-Ga-Gamcho-Agyo-Tang (白頭翁加甘草阿膠湯) <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏), <i>Fraxini Cortex</i> (秦皮) 6 g, <i>Pulsatillae Radix</i> (白頭翁), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 4 g</p>
Kong ¹³⁾ (2019)	Deficiency-cold in spleen-stomach	<p>Hongyu Yin (紅黃飲) <i>Spatholobi Caulis</i> (紅藤) 15 g, <i>Patriniae Radix</i> (敗醬) 30 g, <i>Pulsatillae Radix</i> (白頭翁) 15 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 30 g, <i>Pseudostellariae Radix</i> (當歸) 15 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 12 g</p> <p>Taohua-tang plus Buzhong Yiqi-tang (桃花湯合補中益氣湯) <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 20 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 20 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) (炮炒) 15 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 15 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 15 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 12 g, <i>Halloysitum Rubrum</i> (赤石脂) 20 g, <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g, <i>Smilacis Rhizoma</i> (土茯苓) 20 g, <i>Agrimoniae Herba</i> (仙鶴草) 20 g, <i>Blattillae Rhizoma</i> (白朮) 10 g, <i>Adyranthis Radix</i> (牛膝) 15 g</p>

First author (year)	Pattern Identification	Herbal Medication (Latin name) (for 1 day)
Guo ¹⁴ (2019)	Liver depression and spleen deficiency	[Humidity from heat (濕從熱化)] subtract <i>Astragalus Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), add <i>Sophorae Radix</i> (苦參) 15g, <i>Fraxini Cortex</i> (秦皮) 10 g, <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 15 g; [Spleen and stomach cold (脾胃寒多)] add <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 10 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 10 g; [Diarrhea] add <i>Puerariae Radix</i> (葛根) 10 g, <i>Hoelen</i> (茯苓) 20 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15 g; [Depression (情志不暢)] add <i>Paoniae Radix Alba</i> (白芍藥) 15 g, <i>Aurantii Immaturus Fructus</i> (枳殼) 15 g; [Deficiency of Yang of the spleen and kidneys (脾胃陽虛)] add <i>Myristicis Semen</i> (肉豆蔻) 15 g, <i>Poracae Semen</i> (補骨脂) 15 g
		Guchang Zhixie pill (固腸止瀉丸) <i>Mume Fructus</i> (烏梅), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香), <i>Papaveris Fructus Deceminnatus</i> (罌粟殼), <i>Corydalis Tuber</i> (延胡索), etc
Kuang ¹⁵ (2019)	Liver depression and spleen deficiency	Chaihu Shugan powder plus Shenqi Baizhu powder (柴胡疏肝散合參苓白朮散) <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 12 g, <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆), <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子肉), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Ginseng Radix</i> (人參) 10 g, <i>Paoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Cyperus Rhizoma</i> (香附子), <i>Guidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Aurantii Immaturus Fructus</i> (枳殼), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5 g, <i>Platycode Radix</i> (桔梗), <i>Hoelen</i> (茯苓) 6 g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 8 g
Li ¹⁶ (2017)	NR	Chaihu Guizhi decoction (柴胡桂枝湯) <i>Paoniae Radix Alba</i> (白芍藥) 18 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 15 g, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 12 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 12 g, <i>Santellariae Radix</i> (黃芩) 9 g, <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g, <i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 5 pieces, <i>Zingiberis Rhizoma Crudos</i> (生薑) 3 pieces
Li ¹⁷ (2019)	NR	Chaihu Guizhi decoction (柴胡桂枝湯) <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 9 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 12 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 9 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g, <i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 5 pieces, <i>Zingiberis Rhizoma Crudos</i> (生薑) 3 pieces
Lin ¹⁸ (2021)	Damp-heat of large intestine	Jianpi Guchang Decoction (健脾胃腸湯) <i>Agrimoniae Herba</i> (仙鶴草), <i>Calliarpa Japonica Thunberg</i> (紫珠草), <i>Persicaria Chinensis Nakai</i> (火炭母) 30 g, <i>Corydalis Tuber</i> (延胡索), <i>Bletrillae Rhizoma</i> (白朮), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g, <i>Notoginseng Radix</i> (三七) 3 g
Xu ¹⁹ (2017)	Qi stagnation and blood clots	Sanleng pill (三棱丸) <i>Sparganii Rhizoma</i> (三棱), <i>Zedoariae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) (炒) 10 g, <i>Capidis Rhizoma</i> (黃連) 3 g
Sun ²⁰ (2018)	NR	Si Junzitang (四君子湯) <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Hoelen</i> (茯苓) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5 g
Song ²¹ (2019)	Liver depression and spleen deficiency	Chaihu Shugan San plus Shenling Baizhu San (柴胡疏肝散合參苓白朮散) <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆), <i>Hoelen</i> (茯苓) 15 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 20 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 12 g, <i>Aurantii Immaturus Fructus</i> (枳殼), <i>Platycode Radix</i> (桔梗) 8 g, <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子肉), <i>Paoniae Radix Alba</i> (白芍藥) 10 g, <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5 g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 30 g, <i>Cyperus Rhizoma</i> (香附子), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 6 g [Anorexia] add <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) (炒) 10 g, <i>Hordii Fructus Germinatus</i> (麥芽) 15 g; [Nausea and vomiting] add <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) (煮) 10 g, <i>Inulae Flos</i> (旋覆花) 10 g
Wang ²² (2018)	Yang deficiency of Spleen-kidney	Renshen decoction plus Shenqi pills (人參湯合腎氣丸) <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃), <i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i> (附子), <i>Montan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) 12 g, <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Hoelen</i> (茯苓) 15 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 10 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 20 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 30 g [Anorexia and vomiting] reduce <i>Ginseng Radix</i> (人參) to 6 g, remove <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃), add <i>Massa Medicata Fermentata</i> (神麩) (焦), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) (焦), <i>Galli Stomachicum Corium</i> (鷄內金) (炙), <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) (炙), [Heat Invasion (邪熱內侵)] add <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母), <i>Gypsum</i> (石膏), <i>Isatis Folium</i> (大青葉), [Exogenous wind chill (外感風寒)] add <i>Cyperus Rhizoma</i> (香附子) (制), <i>Perillae Herba</i> (紫蘇葉), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮)

First author (year)	Pattern Identification	Herbal Medication (Latin name) (for 1 day)
Wang ²³⁾ (2017)	Yang deficiency of Spleen-kidney	Yanghe decoction (陽和湯) Rhamninae Radix Preparata (熟地黃) 30 g, Ephedrae Herba (麻黃), Zingiberis Rhizoma (乾薑) (炮炭) 2 g, Cervi Cornus Colla (鹿角膠) 9 g, Sinapis Semen (白芥子) 6 g, Cinnamomi Cortex (肉桂), Glycyrrhizae Radix (甘草) (生) 3 g
Zhang ²⁴⁾ (2019)	Deficiency-cold in spleen-stomach	Shenling Baizhu powder plus Fuzi Lizhong pills 參苓白術散合附子理中丸 Coicis Semen (薏苡仁) (炒) 30 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) (炒), Hoelen (茯苓), Codonopsis Pilosulae Radix (黨參) 20 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥), Dioscoreae Rhizoma (山藥), Nelumbinis Semen (蓮子肉) 15 g, Bupleuri Radix (柴胡), Aconiti Koreani Tuber (先煎), Corydalis Tuber (延胡索), Bletillae Rhizoma (白朮) 10 g, Anomii Fructus (砂仁) (後下), Glycyrrhizae Radix (甘草) (炙) 6 g, Zingiberis Rhizoma (乾薑) 5g, Notoginseng Radix (三七) 2 g [Frequent bowel movement] add Myristicaceae Semen (肉豆蔻) 5 g, Cebululae Fructus (調子) 10 g; [Melena] add Zingiberis Rhizoma (乾薑) (炮炭) 10 g; [Musous stool] add Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 10 g
Zhang ²⁵⁾ (2018)	Spleen deficiency and damp-heat	Modified Si Junzitang (四君子湯加味) Codonopsis Pilosulae Radix (黨參) 18 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) (炒), Hoelen (茯苓), Coicis Semen (薏苡仁) 30 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) (炙), Platycodi Radix (桔梗), Cimicifugae Rhizoma (升麻), Anomii Fructus (砂仁) 9 g
Shen ²⁶⁾ (2017)	NR	Modified Wumei pill (烏梅丸加減) Mame Fructus (烏梅) 30 g, Zingiberis Rhizoma (乾薑) (炮) 8 g, Coptidis Rhizoma (黃連) (炒), Aconiti Lateralis Preparata Radix (附子) (制) 6 g, Codonopsis Pilosulae Radix (黨參) (炒), 15 g, Pheledendri Cortex (黃柏) (炒) 10 g [Damp heat (濕熱)] add Rhei Rhizoma (大黃) (制), Rubiae Radix (茜草根) 10 g, Lithospermi Radix (紫草) 8 g; [Cold and damp (寒濕)] remove Pheledendri Cortex (黃柏), add Aconiti Lateralis Preparata Radix (附子) (制) to 10 g; [Abdominal pain] add Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 20 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g, Sapochnikoviae Radix (防風) 5 g, Aucklandiae Radix (木香), Citri Pericarpium (陳皮) 10 g; [Melena] add Pulsatillae Radix (白頭翁) 30 g, Sanguisorbae Radix (地榆) (炭) 15 g, Fraxini Cortex (秦皮) 10 g; [Abdominal mass (腹中腫塊)] add Sparganii Rhizoma (三稜), Zadaariae Rhizoma (莪朮) 10 g
Hou ²⁷⁾ (2020)	NR	Modified Yanghe decoction (陽和湯加減) Rhamninae Radix Preparata (熟地黃) 30 g, Cervi Cornus Colla (鹿角膠) 9 g, Ephedrae Herba (麻黃), Zingiberis Rhizoma (乾薑) (炮炭) 2 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) (生), Sinapis Semen (白芥子), Codonopsis Pilosulae Radix (黨參), Cinnamomi Ramulus (桂枝) 3 g

Table 3. List of the Most Frequently Used Medical Herbs

Frequency	Name of herbal medicine
18	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
14	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮)
11	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑)
10	<i>Hoelen</i> (茯苓)
7	<i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連)
6	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡)
5	<i>Corydalis Tuber</i> (延胡索), <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子肉), <i>Astragali Radix</i> (黃芪)
4	<i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Platycodi Radix</i> (桔梗), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆), <i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i> (附子), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Anomi Fructus</i> (砂仁), <i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Bletillae Rhizoma</i> (白芨)
3	<i>Aucklandiae Radix</i> (木香), <i>Pulsatillae Radix</i> (白頭翁), <i>Mume Fructus</i> (烏梅), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Agrimoniae Herba</i> (仙鶴草)

IV. Discussion

크론병은 궤양성 대장염과 함께 장에 만성적으로 염증이 생기는 염증성 장질환의 하나로, 궤양성 대장염과는 달리 병변이 비연속적이고, 위장관 어디나 침범이 가능하며, 전층성 염증을 특징으로 한다. 크론병이 가장 호발하는 연령은 10대 중반에서 20대 후반이며, 우리나라 크론병의 유병률은 아직 서양보다 낮으나, 지속적으로 증가하고 있는 추세이다²⁸⁾.

그러나 크론병의 원인과 유발 인자는 아직 정확하게 밝혀지지 않았으며, 병태생리도 분명하게 알려지지 않았다. 따라서 양방의 내과적 치료 역시 근원적 치료가 되지 못하고, 단지 관해를 유도하는 치료와 관해를 유지하는 치료를 시행하고 있다. 현재 내과적 치료로써 염증과 면역 반응을 전반적으로 억제하는 치료법이 사용되고 있으나²⁹⁾, 완전관해에 이르는 비율은 8%에 불과하며, 3년 이상의 장기적인 경과에서도 재발이 반복된다고 보고되었다³⁰⁾. 또한 합병증이 생기거나, 내과적 치료에 실패한 경우, 수술을 시행하게 되는데, 크론병 환자의 약 70-80%는 결국 수술을 경험하게 되며, 수술 후에도 재발로 인해 반복적인 수술을 겪는 경우가 많다고 알려져 있다²⁸⁾. 이처럼 크론병에 대한 양방적 처치만으로는 치료에 한계가 있으며, 약물치료와 수술로 인해 나타나는 부작용 역시 중대한 문제점으로 생각되고 있다.

이러한 이유로 크론병에 대한 한의학적 접근이 많이 이루어지고 있으며, 현재까지 중국에서는 크론병에 대한 한의학적 연구가 다수 이루어져 있고, 국내에서도 증례보고 위주의 임상 연구가 발표되고 있다. 이에

저자는 크론병에 대한 국내외 임상연구 중, 최근 발표된 한약치료 연구에 대하여 동향과 효과 및 안정성에 대해 살펴보고자 한다.

국내외 데이터베이스들을 이용해 2017년부터 2021년 8월까지 발표된 임상연구를 검색하여, 선정 기준에 부합하는 22개의 연구를 선정하였다. 선정된 연구들 중 증례보고 1편¹¹⁾만이 국내 연구였으며, 나머지 21편은 모두 중국에서 시행된 연구로, 크론병에 대한 국내 한방치료 연구가 부족하며, RCT와 같은 신뢰도 높은 연구는 시행되지 않은 것을 알 수 있었다. 이는 병의 위중도가 높아 양방 수요에 비해 한방에 대한 수요가 활발하지 않아, 집단 연구가 이루어지기 어려운 상황 때문이라고 생각된다.

또한, 연구에 포함된 피험자들의 연령이 15세에서 70세까지 분포하여 본 연구에서 청소년부터 성인에 이르는 연령을 포괄하였으나, 소아 대상 연구가 없는 점은 아쉬운 점이다. 소아 연구의 경우 성인에 비해 취약한 대상 집단으로, 특히 중증 질환의 연구에 있어 어려운 점이 많은 것은 사실이다. 그럼에도 크론병이 소아의 삶의 질에 미치는 영향이 크기 때문에, 추후 소아를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한의학적으로 크론병은泄瀉,痢疾,大瘕泄 등에 해당되며, 변증으로는濕熱,肝鬱乘脾,脾虛,腎虛 등이 있고, 변증에 따라 清熱化濕,解鬱補脾,溫中補脾,溫腎固澀 하는 치법을 사용하게 된다³¹⁾. 본 연구에서도脾虛濕熱,肝鬱脾虛,脾胃虛寒,脾腎陽虛의 변증이 가장 많았으며, 그중에서도脾虛濕熱의 변증이 가장 많았다. 또한 변증을 전체적으로 통합하여 분석하였을 때,脾 관련 변증이 12회 (85.7%)로 가장 많았고,脾虛,

脾虛寒을 기본으로 한 濕熱의 병리가 위주였다.

脾의 대표적인 생리기능은 運化로, 이는 음식물을 소화하고 흡수하는 모든 과정을 의미하며, 運化에 문제가 생기면 濕濁이 생기고 이는 병을 만드는 원인이 된다³². 脾病의 대표적인 증상은 泄瀉, 脹, 痞, 腹痛 등이며, 특히 복통을 동반한 오래된 설사는 그 병리 기초가 脾氣虛인 경우가 많아, 補益脾氣하는 치료가 반드시 필요하다³². 또한, 脾는 升降의 주축이 되어 다른 장부와 영향을 쉽게 주고받는데, 특히 脾氣虛로 인한 久泄은 肝, 腎에 많은 영향을 끼친다³². 따라서 크론병은 겉으로 드러나는 염증, 즉 濕熱의 상태와 더불어 기저에 있는 脾氣虛의 병리를 고려하는 것이 중요하며, 추가적으로 肝과 腎 같은 다른 장부의 상태를 살펴 치료 계획을 세우는 것이 필요하다.

脾병의 치료는 <東醫寶鑑>에 “脾苦濕, 是有餘, 宜白朮, 脾欲緩, 是不足, 宜甘草, 以甘補之, 人蔘, 以苦寫之, 黃連”라 하여³³, 증후에 따라 化濕藥, 補脾藥, 清熱藥을 선택하여 사용한다. 본 연구에서도 6회 이상 사용된 약물들 중 補氣藥으로는 감초, 백출, 당삼, 산약, 利水藥으로는 복령, 의이인, 溫裏藥으로는 건강, 清熱藥으로는 황련, 解表藥으로는 시호가 있었다.

補氣藥인 감초, 백출, 당삼, 산약은 모두 甘味를 가지고 있으며, 脾經을 歸經으로 하고, 建脾의 효능이 있다. 그 중 감초는 緩急止痛하여 복통에 사용할 수 있으며, 灸用하면 비위허약을, 生用하면 소화성 궤양을 치료할 수 있다³⁴. 또한, 약리학적으로는 당질 코르티코이드와 유사한 항염증 작용을 가지고 있고, 장관에 진경작용이 있으며, 위점막 손상을 방지한다³⁵. 백출은 脾胃를 보하여, 수습대사를 촉진하며³⁴, 항염증 효과와 위장관 점막 보호효과가 있다고 보고되었고³⁶, 산약과 당삼도 위장관 운동을 촉진시켜 장 기능 정상화에 도움을 줄 수 있다³⁵.

또한 복령과 의이인은 建脾, 利水, 滲濕의 효능이 있어, 위의 補氣藥과 함께 脾氣虛弱으로 인한 濕勝證을 치료할 수 있고, 특히 의이인은 배농의 효능이 있어 장용의 치료에 사용된다고 하였다³⁴. 건강은 脾胃虛寒으로 나타나는 복통에 脾陽을 회복시켜 燥濕하는 효능이 있으며³⁴, 약리학적으로도 각종 염증성 사이토카인을 억제하고, 위점막 유지와 위장관 운동에 도움을 준다고 하였다³⁵. 또한 박³²은 脾濕이 오래되면 化熱하기 쉽기에, 임상에서 소량의 황련을 배오하는 것이 중요하다고 언급하였으며, 시호는 肝氣勝脾의 상황에서 肝氣鬱結을 해결할 수 있다³⁴. 따라서 이러한 약물들은

위장관의 염증을 조절하는 것과 더불어 補脾氣 하는 작용으로 위장관의 정상적인 생리활동의 회복을 유도할 수 있으며, 이는 크론병이 정상적인 면역 조절 기전의 장애로 만성적인 염증이 유발되는 것이 주요 병리임을 고려했을 때, 임상에 사용될 주요 약물로써 충분한 효과를 가지고 있다고 생각한다.

본 연구에서 가장 많이 사용된 처방은 사군자탕과 삼령백출산이며, 삼령백출산은 사군자탕에 健脾止瀉하는 약재를 추가한 처방이므로 같은 맥락에서 이해할 수 있다. 두 처방 모두 脾氣虛로 인한 水濕을 치료하는 대표적인 처방으로, 사군자탕은 염증성 장 질환이 유도된 생쥐에서 대조군에 비해 장 상피세포 재생을 촉진하며, 염증세포의 침착과 부종을 억제하는 것으로 보고되었으며³⁷, 삼령백출산 역시 생쥐에서 장의 자동운동을 억제하며, 항궤양효과, 지사효과, 진통효과 등이 있음이 보고된 바 있다³⁸. 유의할 점은 사군자탕과 삼령백출산을 처방한 연구 9편^{6,7,9,10,15,20,21,24,25} 중 2편^{15,20}을 제외하고는 모두 인삼을 사용하지 않았다는 것인데, 6편^{7,9,10,21,24,25}에서는 당삼을, 1편⁶에서는 태자삼을 대용하였다. 당삼은 不燥不膩하고 그 성질이 緩和하며, 補氣하는 가운데 養血하는 효능이 있어 補益劑 중 인삼이 체질상 맞지 않는 경우에 응용이 가능하다고 하였다³⁴. 실제 이³⁹ 등의 연구에서 사군자탕에 인삼을 당삼으로 대용했을 때, 타겟 단백질, 유전자, 대상 질환이 동일하게 나타남을 실험적으로 증명하였다. 따라서 당삼은 인삼과 동일한 효과를 기대할 수 있으면서 부작용이 적어 많은 연구에서 대용한 것으로 생각된다. 하지만 관련된 임상 연구가 부족하고, 대용에 대한 기준도 명확하지 않아, 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에 포함된 대부분의 연구들은 양약과 한약 치료를 동시에 시행하였는데, 이는 양약치료를 중단했을 때 나타날 수 있는 병증의 악화와 환자가 느끼는 불편감 등이 타 질환에 비하여 심각할 수 있기 때문이라고 생각된다. 따라서 본 연구에서는 한약 치료의 효과를 객관적으로 분석하기 위해 대조군이 없는 CAR과 CCT/RCT를 나누어 평가 결과를 분석하였다.

CAR에서는 평가지표로 사용된 CDAI, 대변의 횡수와 양상, 체중, IBDQ, SF-36, 유효율, 복통의 횡수와 강도 및 혈액학적 지표 모두 치료 후 호전된 것을 확인할 수 있었다. 그러나 p-value를 제시한 지표가 적다는 것과, 모든 연구에서 양약치료 및 수술적 처치가 함께 사용된 점으로 인해 한약의 단독 치료 효과라고 판단

하기에는 어려움이 있었다. 또한 지표로 활용된 재발률이 30주를 추적 관찰한 연구⁶⁾에서 25%, 1년을 추적 관찰한 연구⁹⁾에서 31.25%로 나타났는데, 국내에서 보고된 자료⁴⁰⁾에 양방치치로 관해에 이른 후 1년 재발률이 30.7%라고 보고된 것을 고려했을 때, 유의미한 결과라고 보기는 어려웠다.

CCT/RCT에서도 평가된 모든 지표들에서 대조군보다 높은 호전도를 보고하였다. 또한, 대부분의 지표에서 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 나타나, 양방치료 단독으로 시행되었을 때 보다 한약치료를 병용하였을 때, 더 높은 치료율을 보이는 것으로 확인되었다. 이는 2016년 발표된 염증성 장 질환에 대한 고찰연구⁵⁾와 동일한 결론으로 상기 연구에서는 양약만을 투여했을 때 보다 한약을 병용했을 때 67% 더 임상적 관해를 유도하는 효과가 있다고 밝혔다. 또한 13편의 연구^{13-15,17-25,27)}에서는 내시경 검사와 혈액 검사 같은 객관적인 지표들에서도 유의미한 호전을 이끌어 내어, 더욱 신뢰할 수 있는 결과를 보였다고 생각된다. 다만, 크론병이 만성적인 재발을 반복하는 질환이라는 점을 고려했을 때 재발률에 대한 평가가 의미가 있을 것으로 생각되나, 재발률을 평가한 연구는 4편^{12,16,24,26)}뿐이었다. 관해를 유도하고 유지하는 것까지가 크론병의 치료이므로 한약 투여 이후 재발률이 더욱 활발히 연구되어야 할 부분이라고 생각된다.

안전성에 대해 언급한 연구는 9편^{9,11,12,14,16,20,21,25,26)}으로, 그 중 부작용이 보고된 연구는 5편^{16,20,21,25,26)}이었다. 그 중 오매환 단독 투여군과 설파사라진 투여군을 비교한 연구²⁶⁾에서 부작용으로 오심, 구토, 식욕부진, 경미한 간 기능이상 등이 나타났다고 보고하였으나, 부작용 각각이 어떤 군에서 몇 번 발생했는지에 대한 기술이 없어 정확한 파악이 어려웠다. 그 외 한약과 양약 병용 투여군에서 발생한 부작용으로는, 설파사라진과 시호계지탕 투여군에서 발생한 식욕부진 1례⁶⁾, 메틸프레드니솔론과 시호소간탕 합 삼령백출산 투여군에서 발생한 알레르기발진 1례와 혈소판 감소증 1례²¹⁾, 아자티오프린과 사군자탕가감을 투여한 군에서 발생한 탈모 1례와 간 기능이상 1례²⁵⁾가 있었다. 그러나 식욕부진은 경미한 부작용으로 생각되며, 알레르기 발진은 추가적인 처치 후에, 혈소판 감소증은 약물 중단 후에 정상으로 회복되었다고 보고하였고, 탈모와 간 기능 이상은 아자티오프린과 관련됨이 논문에 언급되어 있었다. 따라서 크론병에 대한 한약의 투여는 중대한 부작용 없이 시행되었음을 알 수 있었다. 그러나 안전

성에 대해 언급한 연구가 9편^{9,11,12,14,16,20,21,25,26)}으로 적고, 양약을 병용하여 한약치료의 전반적인 안전성을 논하기에는 어려움이 많다고 판단된다. 추후 안전성에 관한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 국내외 데이터베이스를 다양하게 이용하였으나, 선정된 연구가 중국 연구에 편중되어 있어 결과를 일반화하기는 어렵다. 또한 본 연구는 체계적 문헌고찰이 아닌, 한약치료의 경향성을 파악하는 연구로, 비뮌팅 평가가 시행되지 않은 것과, 한약치료가 있어 개별적인 가감에 대한 내용이 포함되지 않은 것이 한계라고 할 수 있다. 그러나 본 연구는 최근 5년간 발표된 다양한 유형의 연구들을 모두 분석하여 크론병에 대한 한의학적 접근방법, 한약치료의 경향성과 효과를 확인하였다는 것에 의의가 있으며, 이는 난치성 질환인 크론병에 대해 일차진료 현장에서 참고할 수 있는 자료로 활용될 수 있을 것이다. 크론병 치료가 한약 단독 치료로 시행되기 어려운 만큼 양약과 한약의 병용 투여에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 사료되며, 소아 대상의 크론병 연구도 진행되어야 한다. 추후 본 연구를 바탕으로 국내에서도 크론병의 한방치료에 대한 연구가 활발하게 이루어져 임상에서 활용하는데 필요한 근거가 마련되기를 바란다.

V. Conclusion

본 연구는 ScienceON, RISS, KISS, OASIS, CNKI, Pubmed를 이용하여 검색한 크론병의 한약치료에 대한 최근 5년간의 국내외 연구를 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 선정된 22편의 논문은 증례보고 6편, 비교 대조군 연구 1편, 무작위 대조군 연구 15편이었으며, 연도별로 분류한 결과 2019년이 7편으로 가장 많았다.
2. 가장 많이 사용된 변증은 脾虛濕熱로 총 4편에서 기술되었으며, 脾관련 변증이 12회로 가장 많았고, 그 다음으로 肝, 胃 관련 변증이 많았다.
3. 한약치료는 주로 탕약의 형태로 사용되었으며, 가장 많이 사용된 탕약은 사군자탕과 삼령백출산이었다. 사용된 약제의 빈도는 감초가 18회로

가장 많았으며, 백출이 14회, 당삼과 건강이 11회 복령이 10회였다.

4. 치료기간은 12주가 가장 많았으며, 그 다음으로 8주가 많았다.
5. 치료 결과, 증례보고에서는 모든 지표가 치료 후 호전되었으나 유의성에 대한 언급이 부족했으며, 비교대조군과 무작위대조군 연구에서는 대부분의 지표가 대조군에 비해 유의성 있게 호전되어 한약치료가 효과적인 것으로 나타났다.
6. 안정성에 대해 언급한 연구는 9편으로, 그 중 부작용이 보고된 연구는 5편이었다. 한약만 투여한 연구에서 보고된 부작용으로는 오심, 구토, 식욕부진, 경미한 간 기능저하로 가벼운 수준이었으며, 한약과 양약을 동시 투여한 연구에서 보고된 부작용으로는 식욕부진, 알레르기 발진, 혈소판 감소증, 탈모, 간기능 저하가 있었다.

VI. References

1. Moon YM. SIM Integrative internal medicine 6 Gastroenterology. 4th ed. Seoul: Jeongdam Publisher. 2018:164-8.
2. Kim HS. Diagnosis and treatment of Crohn's disease. J Korean Med Assoc. 2017;60(6):484-90.
3. Ahn HS, Shin HY. Textbook of pediatrics. 11th ed. Seoul: MiraeN Publishing Co. 2016:562.
4. Boye B, Lundin KE, Leganger S, Mogleby K, Jantschek G, Jantschek I, Kunzendorf S, Benninghoven D, Sharpe M, Wilhelmsen I, Svsin B, Malt UF, Jahnsen J. The INSPIRE study: do personality traits predict general quality of life (Short form-36) in distressed patients with ulcerative colitis and Crohn's disease?. Scand J Gastroenterol. 2008;43(12):1505-13.
5. Lee BH. Herbal medicine for inflammatory bowel disease : systematic review and exploratory practice algorithm through case series. [Doctorate]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine;2016. 49-55p.
6. Jia Y. Traditional Chinese medicine in the treatment of perianal fistulas in 12 cases with Crohn's disease. Clin J Tradit Chin Med. 2017;29(8):1316-8.
7. Luo Z, Bin D, Wang A. The experience from professor Wang Aihua in diagnosis and treatment of Crohn's disease. Asia-Pacific Tradit Med. 2021;17(5):101-3.
8. Shi JN, Hao WW, Wen HZ, Liu YT, Cao LJ, Shao LJ. A case of Crohn's disease treated with the method of strengthening the spleen and dissipating dampness. J Tradit Chin Med. 2017;58(1):84-5.
9. Zhang Z, Wei X, Guo Y. Integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of 23 cases of Crohn's disease complicated with complex anal fistula. Chin Modern Doc. 2018;56(29):91-4.
10. Zhou QP, Huang ZB, Chen Y. Clinical observation of modified Sijunzi decoction in the treatment of Crohn's disease. Chin J Integr Trad West Med Dig. 2019;27(4):284-4.
11. Lee BH, Won JY, Park JR, Lee HS. Remissions of Crohn's disease at onset and relapse using herbal medicine: A case report. Korean J Acupunct. 2020;37(3):183-90.
12. Wang JW, Dong RX, Ye SS, Liu QQ, Jiang WD, Pan YB, Cao YQ, Lu JG, Wang C. A retrospective study on therapeutic effect of Hongyu Yin combined with cut and suture-dragging therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. Shanghai J TCM. 2021;55(6):53-7.
13. Kong PF, Wei XP, Tang XG. Clinical efficacy of Taohua Tang and Buzhong Yiqi tang in treatment of deficiency syndrome of Crohn's disease. Chin J Exp Tradit Med Formulae. 2019;25(24):54-9.
14. Guo Y, Wei XJ, Wang YX. Clinical effects of Guchang Zhixie pills combined with mesalazine on mildly active Crohn's disease. Chin Tradit Patent Med. 2019;41(8):1844-7.
15. Kuang W, Luo MH, Song LX. Effect of Chaihu Shugan powder and Shenqi Baizhu powder on serum S100A12 protein in patients with Crohn's disease of liver depression and spleen deficiency. Guangzhou Med J. 2019;50(6):56-9.
16. Li GN. Discussion on clinicla effect of Chaihu Guizhi decoction in treating Crohn's disease. Med Forum. 2017;21(7):858-9.
17. Li L. Analysis of clinical curative effect of Chaihu Guizhi

- decoction in treating Crohn's disease. *Electro J Clin Med Literat.* 2019;6(100):13-4.
18. Lin YJ, Zheng LY, Xu JH, Zhang BT, Lin YQ, Lin YC. Clinical research of Jianpi Guchang decoction combined with mesalazine on treating Crohn's disease. *Chin Med Modern Distan Edu China.* 2021;19(2):145-7.
 19. Xu S, Chen H, Zeng L. Effect on the treating intestinal fibrosis of Crohn's disease in platelet activation by Sanleng pill. *Shaanxi Tradit Chin Med.* 2017;38(2):144-6.
 20. Sun YZ. Clinical observation of Sijunzi decoction combined with Mesalazine in treating Crohn's disease. *J Pract Tradit Chin Med.* 2018;34(10):1186-7.
 21. Song LX. Effects of Chaihu Shugan powder and Shenling Baizhu powder on nutritional status and immune function of Crohn's disease with stagnation of liver—Qi with deficiency of the spleen. *J Qiqihar Med University.* 2019;40(12):1493-5.
 22. Wang YH. Efficacy of Renshen decoction and Shenqi pills combined with Thalidomide in the treatment of Crohn's disease and its influence on serum CRP and TNF- α . *Modern J Integ Tradit Chin West Med.* 2018; 27(16):1799-801.
 23. Wang YF, Zhu SD. Observation of clinical efficacy of Yanghe decoction on treating Crohn's disease of spleen-kidney Yang deficiency syndrome. *J Shangdong University TCM.* 2017;41(2):138-40.
 24. Zhang M, Zhang XD, Xia YX, Liu XZ. Clinical study on Shenling Baizhu powder combined with Fuzi Lizhong pills and western medicine in the treatment of Crohn's disease. *J New Chin Med.* 2019;51(12):73-6.
 25. Zhang HY, Song Z, Qian GW, Lyu K, Wang XW, Ding SS, Wu ZK. Clinical efficacy of modified Si Junzitang in treatment of Crohn's disease and regulation effect on inflammatory factors. *Chin J Exp Tradit Med Formulae.* 2018;24(17): 172-6.
 26. Shen C. Observation on 28 cases of Crohn's disease treated by modified Wumei pill. *Zhejiang J Tradit Chin Med.* 2017;52(1):23.
 27. Hou XJ. Effect of Yanghe decoction on Crohn's disease and its influence on patients' mucosal healing. *Xian Dai Shi Yong Yi Xue.* 2020;32(2):178-9.
 28. Kim JR. Diseases of digestive system. 4th ed. Seoul: Ilshokak. 2016:310-26.
 29. The Korean Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease. 1st ed. Seoul: Koonja Publishing Co. 1999;35-6, 261-82.
 30. Kim CG, Kim JW, Kim HD, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Clinical Features of Crohn's disease in Korea. *Korean J Gastroenterol.* 2002;40:173-80.
 31. Choi CW, Son SG, Cho CK. The oriental-western literal study of Crohn's disease. *J Hawhwa Med.* 2001;9(2): 251-68.
 32. Park BM, Park KS, Seo NJ. Xu Jingfan spleen and stomach theory. 1st ed. Seoul: Eui Seong Dang Publishing Co. 2008:20-1, 30-1, 112-6, 116-7.
 33. Hur J. Translation Dongeuibogam. 1st ed. Kyungnam: Dongeuibogam publisher. 2005:251.
 34. National Oriental Medicine College Collaborative Textbook Compilation Committee. Herbalogy. Seoul: Yunglim Publishing Co. 2002:187, 220, 346, 350, 376, 576-7, 580, 584-5.
 35. Oriental Pharmacology Compilation Committee, Oriental pharmacology. 4th ed. Seoul: Shinilbooks Publishing Co. 2015:135-7, 754, 902, 915.
 36. Han KS, Kim KC, Wang JH, Kim HJ. Effect of unfermented and fermented *Atractylodes macrocephalae* on gut permeability and lipopolysaccharide-induced inflammation. *J Korean Med Obes Res.* 2013;13(1):24-32.
 37. Hong SS, Ryu BH, Yoon SW, Kim JS. The effect of Sagunja-tang on TNBS-induced inflammatory bowel disease in mouse. *Korean J Orient Int Med.* 2010;31(4): 731-51.
 38. Song DS. Experimental studies on the efficacy of Samryoungbaekchulsan. [Master's degree]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine;1993. 21-27p.
 39. Lee BH, Cho SI. Comparison of network pharmacology based analysis results according to changes in principal herb in Sagunja-tang. *J Herb Formula Scien.* 2019;27(3): 189-97.
 40. Park JB, Yang SK, Myung SJ, Byeon JS, Lee YJ, Lee GH, Jung HY, Hong WS, Kim JH, Min YI. Clinical characteristics at diagnosis and course of Korean patients with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol.* 2004; 43(1):8-17.