

범불안장애의 한약 치료에 관한 체계적 문헌고찰 및 메타분석: 최근 5년 임상연구를 중심으로

김민재*, 박현섭[†], 권찬영*

동의대학교 한의과대학 한방신경정신과*, 침구과[†]

Systematic Review and Meta-Analysis on Herbal Medicine for Generalized Anxiety Disorder: Focusing on Clinical Studies over the Past 5 Years

Min-Jae Kim*, Hyun-Seob Park[†], Chan-Young Kwon*

Departments of *Oriental Neuropsychiatry, [†]Acupuncture and Moxibustion, College of Korean Medicine, Dong-eui University

Received: December 10, 2023

Revised: December 20, 2023

Accepted: December 27, 2023

Objectives: This study investigated the effectiveness of herbal medicine for generalized anxiety disorder (GAD) based on recent clinical studies.

Methods: Studies were searched through four databases. Clinical research studies on herbal medicine treatment for GAD patients were included. The studies were analyzed according to study design, diagnostic criteria, population, and intervention. A risk of bias assessment was performed to assess the quality of the included randomized controlled trials (RCT). If the intervention applied to the treatment and control groups was the same and two or more studies were reporting the same items as outcome indicators, a meta-analysis was performed.

Results: A total of 19 studies, including 12 RCTs were selected. The most common pattern identification was 'Phlegm fire disturbing upward' (痰熱上擾), and the most used herb for therapeutic purposes was 'Rhizome of Poria cocos' (茯苓). Meta-analysis results of three studies showed that there were no significant differences in effectiveness between the herbal medicine intervention and the Western medicine intervention. Meta-analysis results of five studies showed that the Hamilton Anxiety Rating Scale was significantly reduced in the case of herbal medicine intervention compared to Western medicine intervention.

Conclusions: The results of our study demonstrated that herbal medicine treatment for GAD is effective in alleviating anxiety symptoms and chief symptoms of GAD. However, this study has several limitations; there was a lack of placebo-controlled RCT and an absence of objective diagnostic criteria in case reports. Therefore, further well-designed clinical studies, conducted based on the results of this study, are recommended.

Key Words: Generalized anxiety disorder, Herbal medicine, Meta-analysis.

Correspondence to

Chan-Young Kwon
Department of Oriental
Neuropsychiatry, College of Korean
Medicine, Dong-eui University, 52-57,
Yangjeongro, Busanjin-gu, Busan,
Korea.
Tel: +82-51-850-8808
Fax: +82-51-867-5162
E-mail: beanalogue@deu.ac.kr

I. 서론

범불안장애(Generalized Anxiety Disorder, GAD)란 수많은 일상 활동에 있어서 만성적으로 지나치게 불안해하거나 걱정하는 신경정신과 질환이다¹⁾. 정신질환 진단 및 통계 매뉴얼 제5판(Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th, DSM-5)에 따르면 GAD는 최소 6개월 이상 지속되며 다양한 상황에서 과도한 걱정이 드는 날이 그렇지 않은 날보다 많고 그러한 걱정을 조절하기 어렵다고 느낄 경우 진단된다¹⁾.

2021년 발표된 세계정신건강조사 보고서에 따르면, GAD의 평생 유병률은 4.5%였으며, 저·중소득 국가(2.8%)보다 고소득 국가(5.3%)에서 더 높은 유병률이 보고되었다²⁾. 건강보험심사평가원에서 보고된 GAD의 연도별 환자 수 추이를 살펴보면 2015년도에 72,512명이었던 환자 수가 2022년도에는 97,040명으로 지속적으로 증가한 것을 확인할 수 있다³⁾. 또한 GAD 환자의 경우 약 1/3의 환자만 치료받는 것으로 보고되어 실제 환자 수는 이보다 더 높을 것으로 예상된다⁴⁾. GAD 환자의 삶의 질을 평가하였을 때 삶의 질이 손상되는 정도가 주요 우울 장애와 비슷하게 심각하여 사회적으로 문제가 될 수 있다⁴⁾.

불안장애의 치료에 대한 독일 지침(The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders)에 따르면 현재 범불안환자의 치료에 있어 항정신성 약물과 심리 치료 중 인지 행동 치료가 우선으로 권장되고 있다⁵⁾. 약물치료는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors)와 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)가 1차적으로 고려되며 치료 기간은 6~12개월 동안 지속하도록 권고되었고 부작용으로는 초조함, 오심, 두통 등이 보고되었다⁵⁾. 2차적으로 고려되는 벤조디아제핀의 경우 불안 치료 효과가 높지만, 졸음, 오심, 의존성, 기억장애, 혼란 등의 부작용 및 남용의 위험성으로 인해 사용을 제한하고 자살 충동 등 예외적인 경우에만 사용하도록 권고되었다⁵⁾.

위와 같은 불안장애에 대한 기존의 치료법의 한계점을 보완하고 환자의 삶의 질을 향상시키기 위해 보완대체의학의 필요성이 대두되고 있고 불안이나 우울장애가 있는 많은 환자가 보완대체의학을 추가로 이용하는 것이 보고되었다⁶⁾. 불안장애에 대한 한의표준임상진료지침에서는 GAD 환자

의 증상개선을 위해 구미진심(九味鎮心), 귀비탕가감(歸脾湯加減), 소요산가감(逍遙散加減) 등을 권고한다¹⁾. 하지만 GAD에서의 한약의 효과에 관한 최신 연구가 부족한 상황이다.

이에 저자는 GAD에 대한 한약 치료의 유효성과 안전성에 대한 임상근거의 기초자료를 마련하고 불안장애에 대한 한의표준임상진료지침¹⁾이 개발된 이후 발표된 논문들을 포함하여 GAD 환자에 대한 최신 한약 치료 연구 동향을 분석하고자 최근 5년간 발표된 GAD의 한약 치료에 관한 논문에 대해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하여 보고하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 논문의 검색

본 연구에서는 중국어권 데이터베이스인 중국지식기초 시설공정(中國知識基礎設施工程, CNKI), 영어권 데이터베이스인 MEDLINE (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 그리고 한국어권 데이터베이스인 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)에서 GAD에 대한 임상 치료에 관한 논문을 포괄적으로 조사하였다. 문헌검색은 2023년 12월 5일~14일에 시행되었다. 검색 전략의 경우, CNKI에서는 검색 범위를 中醫學, 中藥學, 中西醫結合으로 설정하였고 주제에 대한 검색어를 광범성초려증(廣泛性焦慮症), Generalized Anxiety Disorder로 하여 검색하였고 중영문 교차 검색을 사용하였다. MEDLINE과 CENTRAL에서는 의학주제표목(Medical Subject Headings)을 'Anxiety Disorder', 'Drugs, Chinese Herbal'로 하여 검색하였다. OASIS에서는 검색어를 범불안장애, Generalized Anxiety Disorder로 하여 검색하였다. 검색된 연구 중, 최근 5년에 해당하는 2019년 1월 1일부터 2023년 12월 5일 까지 출판된 논문을 대상으로 하였다.

2. 선정 및 배제기준

본 연구에서의 선정기준은 다음과 같은 P-I-C-O-S 형태로 요약될 수 있다: (1) Population: GAD 환자를 대상으로 한 모든 연구를 대상으로 하였다. 진단기준, 대상자의 연령, 성별, 인종에는 제한을 두지 않았다. (2) Intervention: 경구용 한약 중재를 시행한 경우를 모두 포함하였다. 한약의 사

용에 대한 효과를 평가하기 위해 한약 중재와 침 치료를 복합적으로 실시한 경우는 모두 제외했다. 대조군이 있는 연구 중, 치료군과 대조군에 모두 한약 중재를 시행한 경우는 한약의 효과를 평가할 수 없으므로 제외하였다. (3) Control: 제한을 두지 않았다. (4) Outcome: 제한을 두지 않았다. (5) Study design: 모든 임상연구를 대상으로 하였다. 출판된 언어에는 제한을 두지 않았다.

3. 연구 선별

검색된 연구를 2명의 독립된 연구자(MJK, HSP)가 선별을 시행하였다. 일차 선별과정에서는 검색된 연구를 제목과 초록을 검토하였다. 이차 선별과정에서는 잠재적으로 관련된 연구의 본문을 검토하여 포함 여부를 결정하였다. 포함기준에 부합하는 연구를 최종 분석 문헌으로 선정하였고 연구 선별을 포함한 서지정보의 관리는 EndNote20 (Clarivate Analytics, London, UK)를 사용하였다. 선별과정에서 연구자 간의 의견이 다를 경우 다른 연구자(CYK)의 중재 하에 합의하였다.

4. 자료추출

최종적으로 선정된 연구에서 사전에 정의된 엑셀(Microsoft, Redmond, WA, USA) 추출양식을 사용하여 다음 자료를 추출하였다: 사용된 한약 및 그 구성과 제형, 치법, 출판 연도, 대상자의 성별, 연령, 진단기준, 치료군 및 대조군에 시행된 중재 내용, 주요 결과, 결과지표.

5. 자료 분석

연구에 포함된 모든 논문을 연구설계의 종류에 따라 나누어 분석하였다. 또한 진단기준, 환자군, 중재에 관한 분석도 시행하였다. 구체적으로, GAD에 대해 시행한 한약 치료에서 사용된 본초와 GAD에 대한 변증을 구분하여 분석하였다. 또한 치료군과 대조군에 적용된 중재가 동일하고 결과지표로 동일한 항목을 보고한 연구가 2편 이상 있는 경우, 메타분석을 시행하였다. 결과지표가 동일하더라도 평가 기준이 동일하지 않은 경우는 메타분석에서 제외하였다. 본 연구에서는 시행하는 한약 치료에 있어 종류에 제한을 두지 않았으므로, 잠재적인 임상적 이질성(clinical heterogeneity)을 고려하여 변량효과 모형(Random-effects model)으로 메타분석을 실시하였다. 메타분석을 시행하기 위해 RevMan

Web (Cochrane, London, UK)이 사용되었다. 이분형 자료에 대해 상대위험도(Relative risk, RR)와 그 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하였고, 연속형 자료에 대해 평균차(Mean difference, MD)와 그 95% CI를 계산했다.

6. 무작위대조 연구의 질 평가

최종 포함된 연구 중 무작위대조 연구에 대해 Cochrane group의 risk-of-bias tool을 사용하여 비뚤림 위험평가를 시행하였다. 이 도구를 통해 무작위대조 연구의 방법론적 질을 평가하려고 하였으며 무작위 배정순서 생성(Random sequence generation), 배정순서 은폐(Allocation concealment), 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림(Blinding of participants and personnel), 결과평가에 대한 눈가림(Blinding of outcome assessment), 불충분한 결과자료(Incomplete outcome data), 선택적 보고(Selective reporting), 그리고 그 외 비뚤림(Other bias)의 7가지 항목에 대해 낮은 위험, 높은 위험, 불분명한 위험으로 분류하여 평가하였다. 각 항목의 평가에 있어 한국보건의료연구원서 발간된 체계적 문헌고찰 매뉴얼에서 소개된 평가방법⁷⁾을 준수하였다.

III. 결과

1. 검색 결과

문헌검색 결과 총 265편의 문헌이 검색되었다. 1차 선별과정에서 제목, 초록을 검토하여 GAD와의 관련성을 검토하였다. 2차 선별과정에서는 각 문헌의 전문이 자세히 검토되었으며, 포함기준과 제외기준을 토대로 최종 분석논문을 선별하였다. 중복된 논문 79편, GAD를 대상으로 하지 않는 논문 55편, 중설논문 42편, 침 치료와 한약 치료가 복합적으로 사용된 논문 46편 등 총 246편의 논문을 제외하고 19편을 최종 선정하였다(Fig. 1).

2. 선정된 논문의 분류 및 분석

선정된 19편의 논문 중 무작위대조 연구가 12편⁸⁻¹⁹⁾, 증례보고가 7편²⁰⁻²⁶⁾이었다. 선정된 논문 중 GAD의 진단기준이 제시된 논문은 8편^{9,11-17)}이었고 사용된 진단기준은 질병 및 관련 건강 문제의 국제 통계 분류(International Classi-

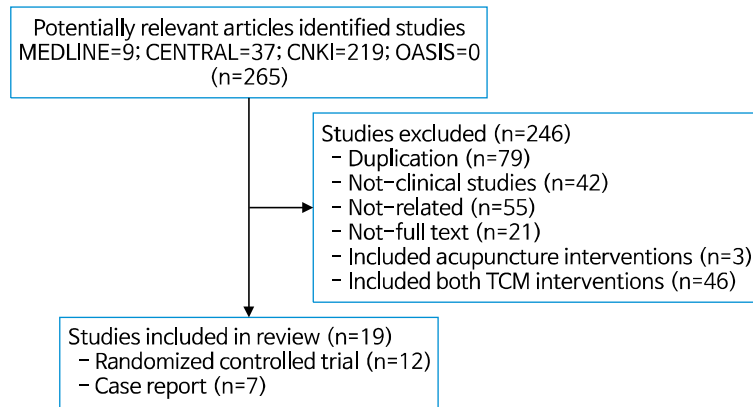


Fig. 1. Flow diagram preferred reporting items for review. TCM: Traditional Chinese Medicine.

fication of Diseases, ICD)-10, 중국 정신장애 분류(Chinese Classification of Mental Disorders, CCMD), DSM-5 등이었다. 나머지 논문^{8,10,18-26)}의 경우 타 병원의 진단을 적용하거나, 임상증상에 근거하여 진단하였다.

선정된 논문 중 12편⁸⁻¹⁹⁾의 무작위대조 연구의 증재 기간을 비교하였을 때 증재 기간이 가장 짧은 경우는 2주였고 가장 긴 경우는 6주였다. 선정된 논문 중 7편²⁰⁻²⁶⁾의 증례 보고의 치료 기간을 비교하였을 때 치료 기간이 가장 짧은 경우는 1주였고 가장 긴 경우는 8주였다. 또한 무작위대조 연구 12편⁸⁻¹⁹⁾의 논문 중 3편^{11,13,17)}만 대조군에 위약을 사용하였으며 실험군과 대조군 모두에 위약을 사용한 논문은 1편¹⁷⁾이었다. 사용된 약으로는 파록세틴(Paroxetine), 독세핀(Doxepin), 부스피론(Buspirone), 알프라졸람(Alprazolam), 로라제팜(Lorazepam), 플루라제팜(Flurazepam), 디엔짓(Deanxit), 플루옥세틴(Fluoxetine)이 있었다.

19편의 논문 중 10편^{8,9,11,13-18,23)}의 논문에서 치료의 효과를 평가하기 위해 해밀턴 불안척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)를 사용하였다. 또한 무작위대조 연구 12편⁸⁻¹⁹⁾ 중 5편^{10,12-14,17)}에서 치료의 효과를 평가하기 위해 자기평가 불안척도(Self-rating Anxiety Scale, SAS)를 사용하였다. 무작위대조 연구 중 4편^{9,11,13,15)}에서 치료의 효과를 평가하기 위해 TCM 증후군 점수(Traditional Chinese medicine syndrome score, TCM syndrome score)를 평가하였고 7편^{8,10,11,13,14,16,19)}의 연구에서 결과지표로 유효율을 사용하였다. 그 외 결과지표로는 이상반응 발생률을 사용한 연구 3편^{9,17,19)}, 해밀턴 우울증 평가척도(Hamilton Depression

Rating Scale, HAMD)를 사용한 연구 2편^{12,17)}과 삶의 질 평가(Shot From 36, SF-36)¹²⁾, 간이정신진단검사(Symptom Checklist-90, SCL-90)¹³⁾, 재발률¹⁵⁾이 각각 1편의 연구에서 사용되었다.

3. 연구의 질 평가 결과

본 연구에서는 선정된 12편⁸⁻¹⁹⁾의 무작위대조 연구에 대해 비뚤림 위험평가를 시행하였다(Fig. 2, 3).

1) 선택 비뚤림

무작위 배정순서 생성 관련하여 7편^{8-11,14,15,17)}의 연구에서 난수표, 컴퓨터, 봉투섞기를 이용하여 무작위 배정을 시행하여 비뚤림 위험을 '낮다'고 평가하였으며, 나머지 5편^{12,13,16,18,19)}의 연구에서는 무작위 배정 방법에 관한 내용이 기술되지 않아 '불확실'한 것으로 평가하였다. 배정순서 은폐 관련하여 1편¹¹⁾의 연구에서 일련번호가 기록된 봉투를 이용하여 '낮다'고 평가하였으며 나머지 11편^{8-10,12-19)}의 연구에서 모두 언급되지 않아 '불확실'한 것으로 평가하였다.

2) 실행 비뚤림

연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림 관련하여 9편^{8-10,12,14-16,18,19)}의 연구에서 탕제, 과립제 등으로 복용하는 제형상의 이유로 대조군의 치료와 명백히 구분되는 증재의 특성으로 인해 눈가림이 불가능하다고 판단되어 '높다'고 평가하였고 3편^{11,13,17)}의 연구에서는 치료군과 대조군에서 형질, 모양 등 동일한 위약을 사용하여 '낮다'고 평가하였다.

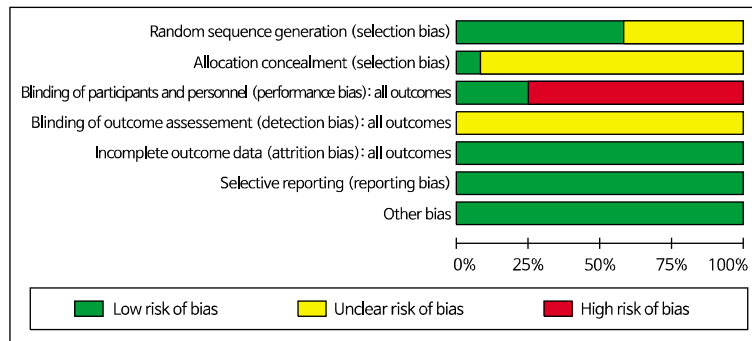


Fig. 2. Results of risk of bias graph.

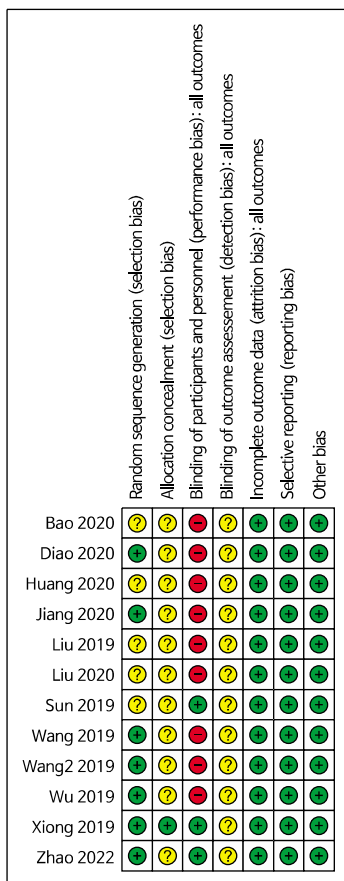


Fig. 3. Results of risk of bias graph.

3) 결과 확인 비뚤림

결과평가에 대한 눈가림 관련하여 12편⁸⁻¹⁹⁾의 연구 모두에서 방법이 기술되지 않아 '불확실'한 것으로 평가하였다.

4) 탈락 비뚤림

불충분한 결과자료 관련하여 12편⁸⁻¹⁹⁾의 연구 모두에서 결측치가 관찰되지 않아 '낮다'고 평가하였다.

5) 보고 비뚤림

선택적 보고 관련하여 12편⁸⁻¹⁹⁾의 연구 모두에서 연구 방법에서 기술된 모든 결과지표를 빠짐없이 보고하여 '낮다'고 평가하였다.

6) 그 외 비뚤림

12편⁸⁻¹⁹⁾의 연구 모두에서 치료군과 대조군의 인구통계학적 및 임상적 특성에서 기준선에서의 차이가 통계적으로 유의하지 않아 그 외 비뚤림이 없는 것으로 판단되어 '낮다'고 평가하였다.

4. 한약 중재의 효과성

메타분석을 통해 HAMA의 감소율이 50% 이상인 경우 유효하다고 판단한 한약 중재와 양약 중재의 유효율을 비교한 연구 3편^{8,9,15)}의 결과를 양적으로 합성하였다. 3편^{8,9,15)}의 연구를 메타분석한 결과 양약 중재와 한약 중재의 유효율은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(three studies, n=114, RR: 1.08, 95% CI: 0.95 to 1.23, p=0.23, I²=23%) (Fig. 4).

메타분석을 통해 한약 중재와 양약 중재 후 HAMA를 비교한 연구 4편^{8,9,15,18)}의 결과를 양적으로 합성하였다. 4편^{8,9,15,18)}의 연구를 메타분석한 결과 한약 중재의 경우 양약 중재에 비해 HAMA가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 하지만 I²=85%로 문헌간 통계적 이질성은 높았다(four stud-

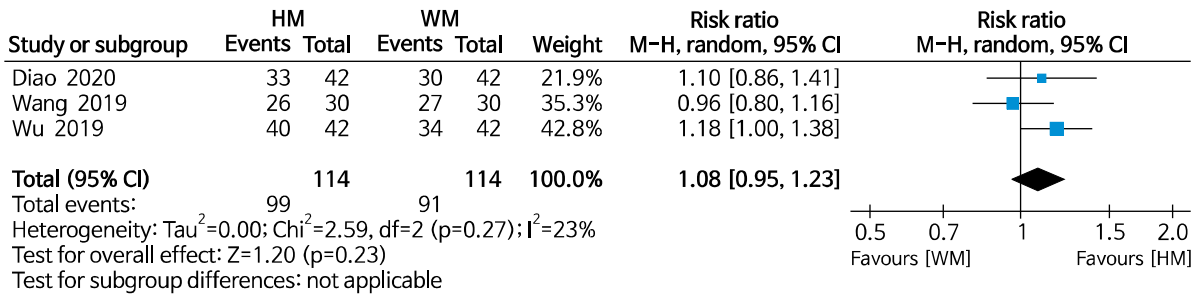


Fig. 4. Meta-analysis on herbal medicine: total effective rate.
HM: herbal medicine, WM: Western medicine.

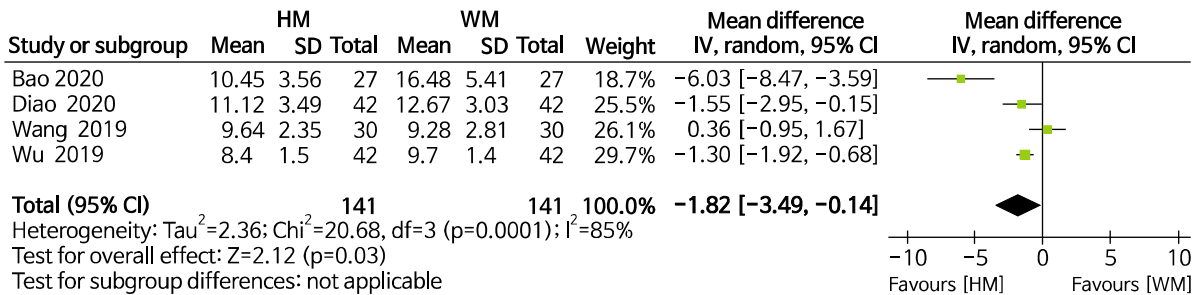


Fig. 5. Meta-analysis on herbal medicine: HAMA.
HM: herbal medicine, WM: Western medicine, HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale.

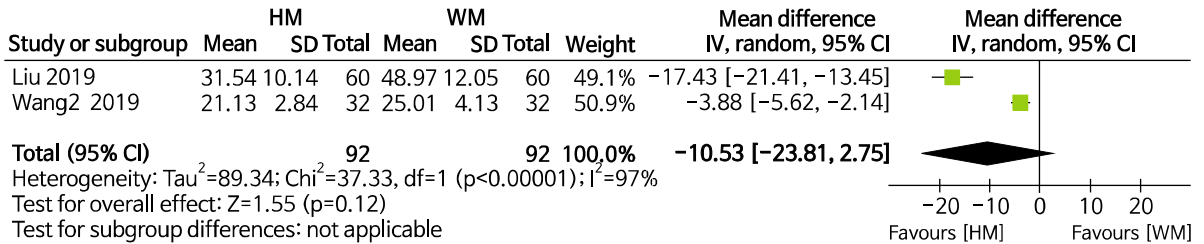


Fig. 6. Meta-analysis on herbal medicine: SAS.
HM: herbal medicine, WM: Western medicine, SAS: Self-rating Anxiety Scale.

ies, n=141, MD: -1.82, 95% CI: -3.49 to -0.14, p=0.03, I²=85%) (Fig. 5).

메타분석을 통해 한약 중재와 양약 중재 후 SAS를 비교한 연구 2편^{10,12}의 결과를 양적으로 합성하였다. 2편^{10,12}의 연구를 메타분석한 결과 한약 중재와 양약 중재 후 SAS는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다(two studies, n=92, MD: -10.53, 95% CI: -23.81 to 2.75, p=0.12, I²=97%) (Fig. 6).

메타분석을 통해 한약 중재와 위약 중재 후 HAMA를 비교한 연구 2편^{11,13}의 결과를 양적으로 합성하였다. 2편^{11,13}의 연구를 메타분석한 결과 한약 중재의 경우 위약 중재에

비해 HAMA가 통계적으로 유의하게 감소하였다(two studies, n=123, MD: -3.69, 95% CI: -5.86 to -1.53, p=0.0008, I²=63%) (Fig. 7).

5. 시행된 한약 중재 분석

19편의 연구 중 사용된 한약의 제형을 살펴보면 탕제 14편^{8,10,12,14,16,18-26}, 정제 1편⁹, 과립제 4편^{11,13,15,17}으로 탕제가 제일 많이 사용되었다. 특히 7편²⁰⁻²⁶의 증례보고에서는 탕제만 사용되었다. 무작위대조 연구 12편⁸⁻¹⁹ 중 실험군을 살펴보면 11편^{8-13,15-19}의 연구가 한약, 1편¹⁴의 연구

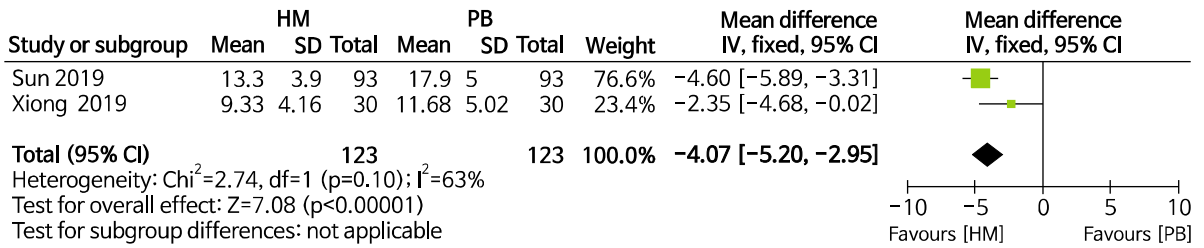


Fig. 7. Meta-analysis on herbal medicine: HAMA.
 HM: herbal medicine, PB: Placebo, HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale.

Table 1. The Frequency of TCM Pattern Identification

TCM pattern identification	The frequency number
Phlegm fire disturbing upward (痰熱上擾)	4
Liver qi stagnation (肝鬱氣滯)	3
Liver qi stagnation transforming into fire (肝鬱化火)	2
Deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛)	2

가 한약과 양약을 복합적으로 사용한 것을 실험군으로 설정하였다. 선정된 19편의 논문 중 4편^{13,15-17)}을 제외한 모든 논문에서 변증이 제시되었다. 19편의 논문 중 4편^{8,9,12,23)}에서 변증을 담열상요(痰熱上擾)로 하였고 3편^{8,12,26)}에서 간울기체(肝鬱氣滯)로, 2편^{18,22)}에서 간울화화(肝鬱化火)로 하였다(Table 1). 한약 처방에서 본초를 분석해 보았을 때 19편의 연구 중 13편^{8,10,12,14,16,18-21,23-26)}에서 감초(甘草)가 사용되었고, 10편^{8,10,12-14,19-20,23-25)}에서 복령(茯苓), 그리고 9편^{8,10,12,13,16,20,22,23,26)}에서 시호(柴胡)가 사용되었다(Table 2). 그 외에도 다용된 본초를 살펴보면 산조인(酸棗仁)^{8,11,12,14,16,19,21,23,26)}, 원지(遠志)^{8,10,12,15,16,18,19,21,23)}가 각각 9편의 연구, 용골(龍骨)^{8,12,13,16,23-26)}, 모려(牡蠣)^{12,13,16,20,23-26)}가 각각 8편의 연구에서 사용된 것으로 보아安神약(安神藥)이 다용된 것을 확인할 수 있었다.

6. 한약 중재 연구들 요약

1) 무작위대조 연구

GAD에 대한 무작위대조 연구는 12편⁸⁻¹⁹⁾이었다(Table 3).

Wu⁸⁾는 병원에 입원해 있는 84명의 GAD 환자를 각각 42명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 증의학적 변증을 통해 간울기체(肝鬱氣滯), 심비양허

Table 2. The Frequency of Herbs Used in Studies

Herb	The frequency number
Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草)	13
Rhizome of Poria cocos (茯苓)	10
Root of Bupleurum falcatum (柴胡)	9
Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁)	9
Root of Polygala tenuifolia (遠志)	9
Mass of Bos species (龍骨)	8
Shell of Ostrea gigas (牡蠣)	8
Rhizome of Atractylodes macrocephala (白朮)	7
Rhizome of Cnidium officinale (川芎)	7

(心脾兩虛), 담열상요(痰熱上擾)로 구분하여 변증에 맞게 한약을 투여하였다. 대조군의 경우 파록세틴(Paroxetine) 20 mg을 1일 1회 투여하였다. 6주간 중재 후 실험군의 유효율이 대조군에 비해 유의하게 높았고(p<0.05), 실험군의 HAMA의 감소량도 대조군에 비해 유의하게 높았다(p<0.05).

Wang 등⁹⁾은 외래로 내원하여 중국 전통의약 교육 기술 표준에 따라 담열내요(痰熱內擾)로 변증된 60명의 GAD 환자를 각각 30명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 온담정 4정을 1일 3회를 투여하였다. 대조군의 경우 디엔짓(Deanxit)을 1일 2회로 투여하였다. 6주간 중재 후 실험군과 대조군의 HAMA는 유의미하게 감소하였으며(p<0.05), 실험군의 유효율은 86.7%, 대조군에서는 90.0%로 나타나 두 군 간의 HAMA 감소량을 비교하면 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. TCM syndrome score²⁷⁾의 유효율에서도 두 군 모두에서 90.0%로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(p>0.05). 연구 기간에 두 군 모두 치명적인 이상반응은 나타나지 않았으며 실험군의 이상반응 발생률은 6.7%, 대조군의 이상반응 발생률은 33.3%로 실험군의 이상반응 발생률은 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05).

Table 3. Randomized Controlled Trials on Generalized Anxiety Disorder

First author (year)	Subjects	Intervention	Diagnostic criteria	Treatment period	Outcomes measurements	Results
Wu ⁸⁾ (2019)	Size 42 M:F 24:18 Mean age 45.5 Size 42 M:F 25:17 Mean age 45.4	Herbal medicine vs. Paroxetine 20 mg	Not mentioned	6 weeks	1) Effective rate 2) HAMA	1) TG >CG (95.2% vs. 81%, p < 0.05) 2) TG <CG (p < 0.05)
Wang ⁹⁾ (2019)	Size 30 M:F 10:20 Mean age 54.2 Size 30 M:F 9:21 Mean age 53.9	Herbal medicine vs. Deanxit 2 tablet	CCMD-3	6 weeks	1) HAMA 2) TCM syndrome score 3) Adverse reaction occurrence rate 4) Effective rate	1) TG >CG (P > 0.05) 2) TG = CG (90% vs. 90%, P > 0.05) 3) TG <CG (6.7% vs. 33.3%, P < 0.05) 4) TG <CG (86.7% vs. 90.0%, p > 0.05)
Wang ¹⁰⁾ (2019)	Size 32 M:F 15:17 Mean age 39.5 Size 32 M:F 18:14 Mean age 38.5	Herbal medicine vs. Fluoxetine Hydrochloride	Not mentioned	6 weeks	1) SAS 2) Effective rate	1) TG <CG (p < 0.05) 2) TG >CG (96.87% vs. 71.87%, p < 0.05)
Xiong ¹¹⁾ (2019)	Size 30 Size 30	Herbal medicine vs. Placebo	CCMD-3	4 weeks	1) HAMA 2) TCM syndrome score 3) Effective rate	1) TG <CG (p < 0.05) 2) TG <CG (p < 0.01) 3) TG >CG (86.67% vs. 46.67%, p < 0.01)
Liu ¹²⁾ (2019)	Size 60 M:F 34:26 Mean age 56.48 Size 60 M:F 37:23 Mean age 73.78	Herbal medicine vs. Flurazepam 15 mg	CCMD	2 weeks	1) HAMD 2) SAS 3) SF-36	1) TG <CG (p < 0.05) 2) TG <CG (p < 0.05) 3) TG >CG (p < 0.05)
Sun ¹³⁾ (2019)	Size 93 M/F 1/1.5 Mean age 47.2 Size 93 M/F 1/1.6 Mean age 46.3	Herbal medicine vs. Placebo	CCMD-3	6 weeks	1) HAMA 2) SAS 3) SCL-90 4) TCM syndrome score 5) Effective rate	1) TG <CG (p < 0.05) 2) TG <CG (p < 0.01) 3) TG <CG (p < 0.01) 4) TG <CG (p < 0.05) 5) TG >CG (91.40% vs. 68.82%, p < 0.01)
Jiang ¹⁴⁾ (2020)	Size 30 M:F 17:13 Mean age 32.33 Size 30 M:F 16:14 Mean age 32.27	Herbal medicine plus Paroxetine 20 mg vs. Paroxetine 20 mg	Anxiety disorders prevention and treatment guide	4 weeks	1) HAMA 2) SAS 3) Effective rate	1) TG <CG (p < 0.05) 2) TG <CG (p < 0.05) 3) TG >CG (93.33% vs. 70.00%, p < 0.05)
Diao ¹⁵⁾ (2020)	Size 42 M:F 16:26 Mean age 52.98 Size 42 M:F 17:25 Mean age 53.45	Herbal medicine vs. Lorazepam 0.5 mg	CCMD-3	2 weeks	1) HAMA 2) TCM syndrome score 3) Recurrence 4) Effective rate	1) TG <CG (p = 0.04) 2) TG <CG (p = 0.001) 3) TG <CG 4) TG >CG (78.57% vs. 71.42%, p < 0.05)
Huang ¹⁶⁾ (2020)	Size 50 M:F 20:30 Age 34 ~62 Size 50 M:F 25:25 Age 35 ~60	Herbal medicine vs. Buspirone plus Doxepin plus Psychotherapy	ICD-10	5 weeks	1) HAMA 2) Effective rate	1) TG <CG (p < 0.05) 2) TG >CG (84.00% vs. 46.00%, p < 0.05)

Table 3. Continued 1

First author (year)	Subjects	Intervention	Diagnostic criteria	Treatment period	Outcomes measurements	Results
Zhao ¹⁷⁾ (2022)	Size 95 M:F 35:60 Mean age 45 Size 87 M:F 34:53 Mean age 45	Herbal medicine vs. Paroxetine 20 mg	DSM-5	8 weeks	1) The difference in HAMA, HAMD-17, SAS 2) Adverse reaction occurrence rate	1) TG <CG (p >0.05) 2) TG <CG (34.3% vs. 53.8%, p <0.001)
Bao ¹⁸⁾ (2020)	Size 27 M:F 14:13 Mean age 35.48 Size 27 M:F 13:14 Mean age 35.69	Herbal medicine vs. Alprazolam 1.2 mg	Not mentioned	4 weeks	1) HAMA	1) TG <CG (p <0.05)
Liu ¹⁹⁾ (2020)	Size 50 M:F 31:19 Mean age 42.56 Size 50 M:F 30:20 Mean age 42.33	Herbal medicine vs. Lorazepam 1~5 mg	Not mentioned	Not mentioned	1) Effective rate 2) Adverse reaction occurrence rate	1) TG >CG (96.00% vs. 84.00%, p <0.05) 2) TG <CG (4.00% vs. 16.00%, p <0.05)

TG: Treatment group, CG: control group, ICD-10: International Classification of Diseases 10th Revision, CCMD-3: The Chinese Classification of Mental Disorders Version 3, HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale, TCM: Traditional Chinese Medicine, HAMD: Hamilton Self-rating Depression Scale, SAS: Self-rating Anxiety Scale, SF-36: Short Form 36, SCL-90: Symptom Checklist-90, DSM-5: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th.

Wang¹⁰⁾은 외래로 내원하여 간울비허(肝鬱脾虛)로 변증된 64명의 GAD 환자를 각각 32명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 가감소요산을 1일 3회 투여하였고 대조군의 경우 플루옥세틴(Fluoxetine)을 1일 1회 투여하였다. 45일간 중재 후 실험군의 SAS는 대조군에 비해 더 낮았으며 유효율은 실험군이 96.87%, 대조군이 71.87%로(p <0.05) 유의하게 높았다.

Xiong 등¹¹⁾은 외래로 내원하여 중의학 내과의 일반적인 질병 진단 및 치료지침에 따라 혈허간열(血虛肝熱)로 변증된 60명의 GAD 환자를 각각 30명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 영심안신과립제를 1일 2회 투여하였고 대조군의 경우 95%의 dextrin과 5% 영심안신과립제로 구성된 위약을 1일 2회 투여하였다. 4주간 중재 후 실험군의 HAMA의 감소량이 대조군에 비해 유의하게 낮았으며(p <0.05) 실험군의 유효율 또한 대조군에 비해 유의하게 높았다(p <0.01).

Liu 등¹²⁾은 병원에 GAD로 입원해 있는 60세 이상의 노인 120명을 각각 60명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군은 중의학적 변증을 통해 간울기체(肝鬱氣滯), 담열상요(痰熱上擾), 심담기허(心膽氣虛)로 구분하여 변증에 맞게 한약을 투여 및 한의학적 감별간호를 시행하였다.

대조군의 경우 플루라제팜(Flurazepam) 15 mg을 1일 1회 복용하고 식이요법 지도, 운동 관리, 심리상담 등의 간호를 받았다. 2주간 중재 후 실험군의 HAMA와 SAS는 대조군에 비해 유의미하게 감소했다(p <0.05). SF-36에서도 실험군이 대조군에 비해 유의미하게 높아졌다(p <0.05).

Sun 등¹³⁾은 병원에 GAD로 입원한 환자 186명을 각각 93명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 두 군 모두 1주에 2회씩 심리적 이완 요법을 시행하였다. 실험군의 경우 시호가용골모려과립제(柴胡加龍骨牡蠣顆粒劑)를 1일 2회씩 복용하였고 대조군의 경우 제형, 냄새 등에서 한약과립과 차이가 없는 위약을 1일 2회 복용하였다. 6주간 중재 후 실험군의 HAMA는 대조군에 비해 유의미하게 감소했다(p <0.05). SAS 및 SCL-90에서도 실험군이 대조군에 비해 유의미하게 낮았다(p <0.01). HAMA의 감소율이 50% 이상인 경우를 유효하다고 판단하여 유효성을 평가하였는데 실험군의 유효율(91.40%)이 대조군의 유효율(68.82%)보다 유의하게 높았다(p <0.01).

Jiang 등¹⁴⁾은 서양의학적으로 GAD로 진단되고 중의학 증후군 감별법에 따라 중의학적으로 음허화왕(陰虛火旺)로 진단된 환자 60명을 각각 30명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 산조인탕(酸棗仁湯)을 1일

2회, 파록세틴(Paroxetine) 20 mg을 1일 1회 복용하였고 대조군의 경우 파록세틴(Paroxetine) 20 mg만 1일 1회 복용하였다. 4주간 증재 후 두 군에서 모두 HAMA와 SAS가 감소하였고 실험군의 경우 대조군에 비해 감소량이 유의하게 높았다($p < 0.05$). 또한 실험군의 유효율(93.33%)이 대조군의 유효율(70.00%)보다 유의하게 높았다($p < 0.05$).

Diao 등¹⁵⁾은 중의학 내과의 일반적인 질병 진단 및 치료 지침에 따라 중의학적으로 심신불교(心腎不交)로 감별된 GAD 환자 84명을 각각 42명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 황련야교탕가감(黃連阿膠湯加減) 과립제를 2주간 1일 2회 복용하였고 대조군의 경우 로라제팜(Lorazepam) 0.5 mg을 2주간 1일 1회 복용하였다. 2주간 증재 후 실험군과 대조군 모두 HAMA와 TCM syndrome score에서 유의하게 효과가 있었다. 또한 실험군의 유효율(78.57%)이 대조군의 유효율(71.42%)보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 약물 중단 후 실험군 31명, 대조군 30명을 대상으로 3개월간 관찰한 결과 약물 중단 시 3개월 이내 증상 재발률이 실험군에서는 6명, 대조군에서는 14명이 나타나 실험군에서 재발이 더 적은 것을 확인하였다.

Huang¹⁶⁾은 GAD로 진단된 환자 100명을 각각 50명씩 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 실험군의 경우 정심안신탕(靜心安神湯)을 1일 2회씩 복용하였고 대조군의 경우 양약 치료 및 심리치료를 받았다. 5주간 증재 후 실험군의 HAMA는 대조군에 비해 유의미하게 감소했다($p < 0.05$). 실험군의 유효율(84.00%)이 대조군의 유효율(46.00%)보다 유의하게 높았다($p < 0.05$).

Zhao 등¹⁷⁾은 서양의학적으로 GAD로 진단된 환자 209명을 각각 104명과 105명으로 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 추적 관찰 기간 동안 일부 환자가 탈락하여 최종적으로는 182명이 유효성 분석에 포함되었고 206명이 안전성 분석에 포함되었다. 실험군의 경우 구미진심과립(九味鎮心顆粒)을 1일 3회, 파록세틴(Paroxetine) 위약 20 mg을 1일 1회 복용하였고 대조군의 경우 구미진심과립(九味鎮心顆粒) 위약을 1일 3회, 파록세틴(Paroxetine) 20 mg을 1일 1회 복용하였다. 8주간 증재 후 두 군에서 모두 HAMA, HAMD-17, SAS가 유의하게 감소하였고($p < 0.05$) HAMA, HAMD-17, SAS의 감소량에서 실험군과 대조군 사이 통계적으로 유의미한 차이가 없었다($p > 0.05$). 이상반응 발생률을 비교하였을 때 실험군(34.3%)에서 대조군(53.8%)보다

유의하게 낮았다($p < 0.001$).

Bao 등¹⁸⁾은 병원에 GAD로 입원한 환자 중 중의학적으로 기울화화(氣鬱化火)로 감별된 환자 54명을 선정하여 각각 27명씩 실험군과 대조군으로 나누었지만, 무작위 배정하는 법이 확인되지 않았다. 실험군의 경우 정심안신탕(靜心安神湯)을 4주간 1일 1회 복용하였다. 대조군의 경우 알프라졸람(Alprazolam) 초회 용량 0.4 mg을 4주간 1일 3회 투여하였으며 1일 최대 복용 한도는 4 mg이었다. 4주간 증재 후 치료군과 대조군의 HAMA는 모두 감소하였으나, 대조군의 HAMA가 치료군의 HAMA보다 유의하게 높았다($p < 0.05$).

Liu¹⁹⁾는 서양의학적으로 GAD로 진단되고 중의학 증후군 감별법에 따라 중의학적으로 심비양허(心脾兩虛)로 감별된 환자 100명을 각각 50명씩 실험군과 대조군으로 나누었지만, 무작위 배정하는 법이 확인되지 않았다. 실험군의 경우 가감귀비탕(加減歸脾湯)을 1일 2회 복용하였고 대조군의 경우 로라제팜(Lorazepam) 1~5 mg을 1일 1회 복용하였다. 증재 종료 후 실험군의 유효율(96.00%)이 대조군의 유효율(84.00%)보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 이상반응 발생률을 비교하였을 때 실험군(4.00%)에서 대조군(16.00%)보다 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

2) 증례보고

GAD로 진단된 환자에게 한약 치료를 시행한 증례보고는 총 7편²⁰⁻²⁶⁾이었다(Table 4). 사용된 한약에 포함된 약재들의 경우 별도의 표에 정리하였다(Table 5).

Jiang 등²⁰⁾은 2명의 GAD 환자에게 한약 투여한 증례를 보고하였다. 첫 번째 환자의 경우 21세 여성이었으며 5년 이상 지속되는 불면을 동반한 불안 및 공포, 현훈, 피로 등의 증상을 호소하였다. 간기휴허(肝氣虧虛)로 변증하여 보익간기(補益肝氣), 안신정경(安神定驚)하는 치법을 사용하였다. 시호계지간강탕가감(柴胡桂枝乾薑湯加減)을 7일간 1일 1회 복용하였다. 7일간 치료 후 두려움이 상당히 줄어들었고 수면의 질도 좋아졌다. 두 번째 환자의 경우 70세 남성이었으며 10년 이상 지속되는 두려움과 불안감이 3개월 동안 악화된 것을 호소하였다. 간기휴허(肝氣虧虛)로 변증하여 보간정경(補肝定驚), 온신익지(溫腎益志)하는 치법을 사용하였다. 시호계지간강탕가감(柴胡桂枝乾薑湯加減)을 2주간 1일 1회 복용하였다. 2주간 치료 후 두려움 및 불안이 줄어들었으며 빈뇨, 현훈 등 제반 증상들도 호전되었다.

Table 4. Case Reports on Generalized Anxiety Disorder

First author (year)	Subjects (sex/age)	Diagnostic criteria	Treatment period	Results
Jiang ²⁰ (2020)	F/21	Not mentioned	1 week	Decreased fear Improved sleep quality Chief symptoms improved
	M/70	Not mentioned	2 weeks	Decreased fear Chief symptoms improved
Ru ²¹ (2020)	F/33	Not mentioned	2 weeks	Improved sleep quality and mental health Frequent urination improved
Wang ²² (2020)	M/23	Not mentioned	4 weeks	Decreased fear Chief symptoms improved
	F/41	Not mentioned	4 weeks	Decreased fear Chief symptoms improved
Yang ²³ (2020)	M/36	Not mentioned	4 weeks	HAMA decreased (14→7)
	F/27	Not mentioned	8 weeks	HAMA decreased (16→8)
Yue ²⁴ (2021)	F/15	Not mentioned	4 weeks	Decreased anxiety Improved sleep quality Increased appetite Chief symptoms improved
	F/17	Not mentioned	5 weeks	Decreased anxiety Improved sleep quality Chief symptoms improved
	F/61	Not mentioned	4 weeks	Decreased anxiety Improved sleep quality Chief symptoms improved
Liu ²⁵ (2021)	F/58	Not mentioned	6 weeks	Decreased anxiety Improved sleep quality Chief symptoms improved
Liu ²⁶ (2022)	M/35	Not mentioned	4 weeks	Decreased anxiety Improved sleep quality Chief symptoms improved
	F/60	Not mentioned	5 weeks	Decreased anxiety Decreased tremor Chief symptoms improved

HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale.

Ru 등²¹)은 중의학적으로 하초축혈(下焦蓄血)로 감별된 GAD 환자에게 한약 투여한 증례를 발표하였다. 33세의 여성이었으며 1년 이상 지속된 불면증 및 2주일간 악화된 정신적 불안을 호소하였으며 그 외에도 신경과민, 다짐, 변비, 빈뇨, 3개월간의 폐경 등의 증상을 호소하였다. 2년 전 제2형 당뇨병을 진단받았고 초음파상 다낭성난소증후군을 진단받았다. 이와 같은 증상 및 병력을 고려하여 하초축혈(下焦蓄血)로 변증하여 사열축어(瀉熱逐瘀)하기 위해 도핵승기탕(桃核承氣湯)을 가감하여 2주간 1일 1회 복용하였다. 2주간 치료 후 불면증 및 정신상태가 호전되었으며 빈뇨 또한 개선되었다.

Wang 등²²)은 중의학적으로 간울화화(肝鬱化火)로 감별된 GAD 환자 2명에게 한약 투여한 증례를 발표하였다. 첫 번째 환자의 경우 23세의 남성으로 한 달이상 지속된 스트

레스 상태에서 심화되는 불면증을 동반하는 도한, 복통, 우울감, 변비 등의 증상을 호소하였다. 청간사화(淸肝瀉火)하기 위해 용담사간탕합월국환가감(龍膽瀉肝湯合越鞠丸加減)을 4주간 1일 2회 복용하였다. 4주간 치료 후 불안 증상 및 도한, 복통, 우울감, 변비 등의 제반 증상이 호전되었다. 두 번째 환자의 경우 41세의 여성으로 5년 동안 지속된 불면증과 7일간 지속된 심계항진(心悸亢進) 증상을 동반하는 건강염려증, 쉽게 화가 나는 것, 안구건조증 등을 호소하였다. 청간사화(淸肝瀉火)하기 위해 용담사간탕합월국환가감(龍膽瀉肝湯合越鞠丸加減)을 4주간 1일 2회 복용하였다. 4주간 치료 후 불안 증상 및 건강염려증, 쉽게 화가 나는 것, 안구건조증 등의 제반 증상이 호전되었다.

Yang 등²³)은 2명의 GAD 환자에게 한약 투여한 증례를 보고하였다. 첫 번째 환자의 경우 36세 남성으로 지속적인

Table 5. Interventions on Generalized Anxiety Disorder

First author (year)	Compositions of herbal medicine
Wu ⁸⁾ (2019)	<p>1) Liver qi stagnation (肝鬱氣滯): Stem bark of Albizzia julibrissin (合歡皮), Gizzard corium of Gallus domesticus (雞內金) 30 g, Stem bark of Magnolia officinalis (厚朴) 15 g, Root of Curcuma longa (鬱金), Rhizome of Pinellia ternata (半夏) 12 g, Rhizome of Cyperus rotundus (香附), Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Fructus Pericarpium of Citrus aurantium (枳殼), Root of Paeonia albiflora (白芍), Stem of Perilla frutescens (蘇梗), Rhizome of Cnidium officinale (川芎), Cortex of Citrus unshiu (陳皮) 10 g, Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 6 g: 2 times/day</p> <p>2) Deficiency of the heart and spleen (心脾兩虛): Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁), Stem of Polygonum multiflorum (夜交藤), Mass of Bos species (龍骨) 30 g, Root of Astragalus membranaceus (黃耆), Rhizome of Poria cocos (茯苓) 15 g, Root of Codonopsis pilosulae (黨參), Rhizome of Atractylodes macrocephala (白朮), Root of Angelica gigas (當歸), Root of Polygala tenuifolia (遠志), Boiled Mass of Triticum aestivum (焦神曲) 10 g, Root of Aucklandia lappa (木香) 8 g</p> <p>3) Phlegm fire disturbing upward (痰熱上擾): Rhizome of Poria cocos (茯苓), Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Fructus of Trichosanthes kirilowii (瓜蒌) 15 g, Rhizome of Coptis chinensis (黃連), Rhizome of Gentiana scabra (龍膽草), Fructus of Poncirus trifoliata (枳實) 10 g, Cortex of Citrus unshiu (橘紅) 8 g, Stem of Phyllostachys nigra (竹茹), Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 6 g, Rhizome of Zingiber officinale (生薑) 3 slices</p>
Wang ⁹⁾ (2019)	Ondamjeong (Wendan-Tablet): Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Stem of Phyllostachys nigra (竹茹), Root of Curcuma longa (鬱金), Fructus of Poncirus trifoliata (枳實): 4 tablet 3 time/day
Wang ¹⁰⁾ (2019)	Gagamsoyo-san (Jia jian xiaoyao-san): Rhizome of Poria cocos (茯神) 20 g, Rhizome of Cyperus rotundus (香附), Root of Paeonia albiflora (芍藥) 15 g, Root of Astragalus membranaceus (黃耆), Root of Polygala tenuifolia (遠志), Rhizome of Atractylodes macrocephala (白朮), Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Root of Angelica gigas (當歸), Rhizome of Cnidium officinale (川芎) 10 g, Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 6 g: 3 time/day
Xiong ¹¹⁾ (2019)	Yeongsim Ansim-granules (Ningxin Anshen-keli): Boiled Seed of Zizyphus jujuba (炒酸棗仁), Root of Acanthopanax senticosus (刺五加), Mass of Prunella vulgaris (夏枯草): 2 time/day
Liu ¹²⁾ (2019)	<p>(1) Liver qi stagnation (肝鬱氣滯): Gagamsihogbangmisoyo-san (Jia jian chai hu huo fang wei xiaoyao-san): Mass of Triticum aestivum (淮小麥) 40 g, Mass of Bos species (龍骨), Mass of Pinctada margaritifera (珍珠母), Shell of Ostrea gigas (牡蠣) 30 g, Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁) 20 g, Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Root of Bupleurum falcatum (柴胡) 12 g, Broiled Root of Rheum officinale (炙大黃), Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草), Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Branch of Cinnamomum cassia (桂枝) 10 g, Fructus of Zizyphus jujuba (大棗) 5 pieces: 3 times/day</p> <p>(2) Phlegm fire disturbing upward (痰熱上擾): Hwanglyeonondam-tang (Huangliandewendan-tang): Rhizome of Coptis chinensis (黃連), Stem of Phyllostachys nigra (竹茹), Cortex of Citrus unshiu (橘紅), Rhizome of Poria cocos (茯苓) 10 g, Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Fructus of Poncirus trifoliata (枳實) 9 g, Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 6 g, Rhizome of Zingiber officinale (生薑) 3 slices: 3 times/day</p> <p>(3) Qi deficiency of the heart and gallbladder (心膽氣虛): Gagampyeongboyongjinsim-dan (Jiajianpingbuyongzhenxin-dan): Root of Polygala tenuifolia (遠志), Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁), Mass of Bos species (龍骨), Fructus of Schisandra chinensis (五味子) 15 g, Root of Rehmannia glutinosa (熟地黃), Root of Liriope platyphylla (麥冬), Root of Asparagus cochinchinensis (天冬), Root of Codonopsis pilosulae (黨參), Rhizome of Poria cocos (茯苓) 10 g, Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 3 g: 3 times/day</p>
Sun ¹³⁾ (2019)	Sihogayonggomolyeo-granules (Chaihujialonggumuli-keli): Mass of Bos species (龍骨), Shell of Ostrea gigas (牡蠣), Forged Mass of Magenitium (煅磁石) 15 g, Root of Bupleurum falcatum (柴胡) 12 g, Rhizome of Poria cocos (茯苓), Rhizome of Pinellia ternata (半夏) 9 g, Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Rhizome of Zingiber officinale (生薑), Root of Codonopsis pilosulae (黨參), Branch of Cinnamomum cassia (桂枝) 6 g, Root of Rheum officinale (大黃) 3 g, Fructus of Zizyphus jujuba (大棗) 6 pieces: 2 times/day
Jiang ¹⁴⁾ (2020)	Sanjoin-tang (Suanzaoren-tang): Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁) 18 g, Rhizome of Anemarrhena asphodeloides (知母) 12 g, Rhizome of Poria cocos (茯苓) 10 g, Rhizome of Cnidium officinale (川芎) 10 g, Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 6 g: 2 times/day
Diao ¹⁵⁾ (2020)	Hwanglyeonagyotanggagam-granules (Huanglianejiaotangjajian-keli): Stem of Polygonum multiflorum (首烏藤) 30 g, Colloid of Bos taurus (阿膠), Rhizome of Acorus gramineus (菖蒲), Root of Polygala tenuifolia (遠志) 9 g, Rhizome of Coptis chinensis (黃連), Stem bark of Cinnamomum cassia (肉桂) 3 g - 2 times/day
Huang ¹⁶⁾ (2020)	Jeongsimansin-tang (Jingxinanshen-tang): Mass of Prunella vulgaris (夏枯草), Seed of Thuja orientalis (柏子仁), Boiled Seed of Zizyphus jujuba (炒棗仁), Mass of Bos species (龍骨), Shell of Ostrea gigas (牡蠣) 30 g, Stem bark of Albizzia julibrissin (合歡皮), Stem of Polygonum multiflorum (夜交藤) 20 g, Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Root of Polygala tenuifolia (遠志), Root of Angelica gigas (當歸) 15 g, Rhizome of Acorus gramineus (石菖蒲) 12 g, Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Root of Paeonia albiflora (赤芍), Root of Paeonia albiflora (白芍), Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 10 g: 2 times/day
Zhao ¹⁷⁾ (2022)	Gumijinsim-granules (Jiueizhenxin-keli): 3 times/day

Table 5. Continued 1

First author (year)	Compositions of herbal medicine
Bao ¹⁸⁾ (2020)	Jeongsimansin-tang (Jingxinanshen-tang): Seed of Nelumbo nucifera (石蓮肉) 12 g, Root of Liriope platyphylla (麥冬), Root of Polygala tenuifolia (遠志) 6 g, Seed of Euryale ferox (芡實) 6 g, Root of Panax ginseng (人參), Root of Nelumbo nucifera (蓮須), Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 3 g: 1 time/day
Liu ¹⁹⁾ (2020)	Gagamgwibi-tang (Jiajianguipi-tang): Root of Codonopsis pilosulae (黨參), Root of Salvia miltiorrhiza (丹參), Root of Astragalus membranaceus (黃耆) 15 g, Root of Polygala tenuifolia (遠志), Rhizome of Poria cocos (茯苓), Rhizome of Atractylodes macrocephala (白朮), Cortex of Dimocarpus longan (龍眼肉), Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁), Root of Angelica gigas (當歸) 10 g, Root of Aucklandia lappa (木香), Broiled Root of Glycyrrhiza uralensis (炙甘草) 6 g: 2 times/day
Jiang ²⁰⁾ (2020)	Gagamsihogyejjeongang-tang (Jiajianchaihuguizhiganjiang-tang): Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Shell of Ostrea gigas (牡蠣) 30 g, Root of Trichosanthes kirilowii (天花粉), Stem bark of Magnolia officinalis (厚朴), Rhizome of Poria cocos (茯苓), Stem bark of Albizzia julibrissin (合歡皮) 15 g, Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Leaf of Perilla frutescens (紫蘇葉) 12 g, Branch of Cinnamomum cassia (桂枝), Rhizome of Zingiber officinale (乾薑), Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Seed of Nelumbo nucifera (蓮子心) 9 g, Broiled Root of Glycyrrhiza uralensis (炙甘草) 6 g: 1 time/day Gagamsihogyejjeongang-tang (Jiajianchaihuguizhiganjiang-tang): Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Shell of Ostrea gigas (牡蠣) 30 g, Root of Trichosanthes kirilowii (天花粉), Mass of Magenitium (磁石), Rhizome of Morinda officinalis (巴戟天), Ootheca of Tenodera angustipennis (桑螵蛸) 15 g, Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Root of Glehnia littoralis (北沙參) 12 g, Branch of Cinnamomum cassia (桂枝), Rhizome of Zingiber officinale (乾薑), Root of Sophora flavescens (苦參), Stem bark of Eucommia ulmoides (杜仲) 9 g, Broiled Root of Glycyrrhiza uralensis (炙甘草) 6 g: 1 time/day
Ru ²¹⁾ (2020)	Dohaegseunggi-tang (Taohehengqi-tang): Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁), Mass of Chlorite-schist (青礞石) 30 g, Seed of Prunus persica (桃仁), Rhizome of Acorus gramineus (石菖蒲), Root of Curcuma longa (鬱金) 15 g, Root of Polygala tenuifolia (遠志) 10 g, Root of Rheum officinale (大黃), Flos of Carthamus tinctorius (紅花) 8 g, Branch of Cinnamomum cassia (桂枝), Broiled Root of Glycyrrhiza uralensis (炙甘草), Top of Leonurus japonicus (益母草) 6 g, Mass of Natrii Sulfas (芒硝) 5 g: 1 time/day
Wang ²²⁾ (2020)	Yongdamsagan-tang hab wolgug-hwan gagam (Longdanxiegan-tang he yueju-wan jiajian): Root of Curcuma longa (鬱金) 20 g, Leaf of Pseudosasa japonica (竹葉) 15 g, Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Root of Alisma orientale (澤瀉), Fructus of Gardenia jasminoides (梔子), Rhizome of Cyperus rotundus (香附), Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Rhizome of Cnidium officinale (川芎) 12 g, Stem of Akebia quinata (木通), Root of Angelica gigas (當歸), Root of Paeonia albiflora (白芍), Mass of Triticum aestivum (神曲), Fructus Pericarpium of Citrus aurantium (枳殼) 10 g, Rhizome of Gentiana scabra (龍膽草) 8 g, Horn of Saiga tatarica (羚羊角) 3 g: 2 times/day Yongdamsagan-tang hab wolgug-hwan gagam (Longdanxiegan-tang he yueju-wan jiajian): Root of Curcuma longa (鬱金) 20 g, Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Root of Alisma orientale (澤瀉), Fructus of Gardenia jasminoides (梔子), Rhizome of Cyperus rotundus (香附), Rhizome of Cnidium officinale (川芎) 12 g, Root of Angelica gigas (當歸), Root of Paeonia albiflora (白芍), Mass of Triticum aestivum (神曲), Fructus Pericarpium of Citrus aurantium (枳殼) 10 g, Rhizome of Gentiana scabra (龍膽草) 8 g, Horn of Saiga tatarica (羚羊角) 3 g: 2 times/day
Yang ²³⁾ (2020)	Mass of Pinctada margaritifera (珍珠母) 30 g, Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Rhizome of Atractylodes macrocephala (白朮) 15 g, Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Rhizome of Cyperus rotundus (香附), Rhizome of Cnidium officinale (川芎), Fructus Pericarpium of Citrus aurantium (枳殼), Rhizome of Poria cocos (茯苓), Fructus of Citrus medica (佛手), Root of Curcuma longa (鬱金), Mass of Bombyx mori (白僵蠶), Root of Paeonia albiflora (白芍), Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁), Root of Polygala tenuifolia (遠志), Fructus of Gardenia jasminoides (梔子), Fructus of Crataegus pinnatifida (山楂) 10 g, Gizzard corium of Gallus domesticus (雞內金), Root of Glycyrrhiza uralensis (甘草) 6 g Mass of Bos species (龍骨), Shell of Ostrea gigas (牡蠣), Seed of Zizyphus jujuba (酸棗仁) 30 g, Root of Bupleurum falcatum (柴胡), Rhizome of Poria cocos (茯苓), Broiled Root of Glycyrrhiza uralensis (炙甘草) 15 g, Rhizome of Pinellia ternata (半夏), Root of Scutellaria baicalensis (黃芩), Rhizome of Cnidium officinale (川芎), Fructus Pericarpium of Citrus aurantium (枳殼), Fructus of Citrus medica (佛手), Stem of Phyllostachys nigra (竹茹), Mass of Bombyx mori (白僵蠶), Root of Paeonia albiflora (白芍), Root of Polygala tenuifolia (遠志) 10 g

불안, 상복부 팽만감, 오심, 심계항진 등의 증상을 호소하였다. 기울담조(氣鬱痰阻), 심신불녕(心神不寧)으로 변증하여 소간조중(疏肝調中), 이기화담(理氣化痰)하는 처방을 30일간 복용하였다. 30일간 치료 후 HAMA가 14점에서 7점으로 감소하였다. 두 번째 환자의 경우 27세 여성이었으며 지속적인 불안, 공포, 불면 등의 증상을 호소하였다. 담열요심(痰熱擾心), 심신불녕(心神不寧)으로 변증하여 화담청열(化痰清

熱), 안신정지(安神定志)하는 처방을 2달간 복용하였다. 2달간 치료 후 HAMA가 16점에서 8점으로 감소하였다.

Yue 등²⁴⁾은 3명의 GAD 환자에게 한약 투여한 증례를 보고하였다. 첫 번째 환자의 경우 15세 여성이었으며 지속적인 불안, 불면, 피로, 식욕부진 등의 증상을 호소하였다. 심신불교(心腎不交)로 변증하여 교합수화(交合水火)하는 처방을 사용하였다. 가감부계인삼탕(加減附桂人參湯)을 4주간

Table 5. Continued 2

First author (year)	Compositions of herbal medicine
Yue ²⁴⁾ (2021)	Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> (白朮), Root of <i>Codonopsis pilosulae</i> (黨參), Rhizome of <i>Poria cocos</i> (茯苓), Root of <i>Lindera strichnifolia</i> (烏藥) 30 g, Mass of <i>Sepiella maindroni</i> (海螵蛸) 20 g, Root of <i>Aconitum carmichaeli</i> (附子), Branch of <i>Cinnamomum cassia</i> (桂枝), Boiled Fructus <i>Pericarpium of Citrus aurantium</i> (炒枳殼), Fructus of <i>Foeniculum vulgare</i> (小茴香), Fructus of <i>Prunus mume</i> (烏梅) 15 g, Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (乾薑), Fructus of <i>Amomum villosum</i> (砂仁), Rhizome of <i>Pinellia ternata</i> (半夏), Cortex of <i>Citrus unshiu</i> (陳皮), Rhizome of <i>Cnidium officinale</i> (川芎), Fructus of <i>Evodia rutaecarpa</i> (吳茱萸), Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) 10 g, Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 5 g, Rhizome of <i>Coptis chinensis</i> (黃連), Stem of <i>Juncus effusus</i> (燈心草) 3 g; 2 times/day Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> (白朮) 30 g, Rhizome of <i>Poria cocos</i> (茯苓), Mass of <i>Sepiella maindroni</i> (海螵蛸) 20 g, Root of <i>Aconitum carmichaeli</i> (附子), Branch of <i>Cinnamomum cassia</i> (桂枝), Fructus of <i>Foeniculum vulgare</i> (小茴香) 15 g, Boiled Fructus <i>Pericarpium of Citrus aurantium</i> (炒枳殼), Fructus of <i>Evodia rutaecarpa</i> (吳茱萸), Root of <i>Lindera strichnifolia</i> (烏藥), Feces of <i>Trogopterus xanthipes</i> (五靈脂), Pollen of <i>Typha orientalis</i> (蒲黃), Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (生薑) 10 g, Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 5 g; 2 times/day Fructus of <i>Hordeum vulgare</i> (麥芽), Root of <i>Rehmannia glutinosa</i> (熟地黃), Seed of <i>Psoralea corylifolia</i> (補骨脂) 30 g, Mass of <i>Bos species</i> (龍骨), Shell of <i>Ostrea gigas</i> (牡蠣), Shell of <i>Chinemys reevesii</i> (龜甲) 20 g, Root of <i>Aconitum carmichaeli</i> (附子) 18 g, Stem bark of <i>Phellodendron amurense</i> (黃柏), Stem bark of <i>Cinnamomum cassia</i> (肉桂), Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (生薑) 15 g, Fructus of <i>Amomum villosum</i> (砂仁), Fructus of <i>Oroxylum indicum</i> (木蝴蝶), Top of <i>Epimedium brevicornum</i> (淫羊藿) 10 g, Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 5 g, Resin of <i>Pinus densiflora</i> (琥珀) 3 g; 2 times/day
Liu ²⁵⁾ (2021)	Seed of <i>Thuja orientalis</i> (柏子仁) 60 g, Shell of <i>Ostrea gigas</i> (牡蠣), Mass of <i>Bos species</i> (龍骨), Forged Mass of <i>Fluoritum</i> (煅紫石英), Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (乾薑), Root of <i>Codonopsis pilosulae</i> (黨參), Stem bark of <i>Cinnamomum cassia</i> (肉桂), Rhizome of <i>Poria cocos</i> (茯苓), Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> (白朮) 30 g, Forged Mass of <i>Magnetitum</i> (煅磁石), Branch of <i>Cinnamomum cassia</i> (桂枝), Broiled Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 15 g, Seed of <i>Prunus persica</i> (桃仁) 10 g, Fructus of <i>Evodia rutaecarpa</i> (吳茱萸) 6 g; 1 time/day
Liu ²⁶⁾ (2022)	Mass of <i>Bos species</i> (龍骨), Shell of <i>Ostrea gigas</i> (牡蠣), Mass of <i>Triticum aestivum</i> (浮小麥), Boiled Seed of <i>Zizyphus jujuba</i> (炒酸棗仁) 30 g, Root of <i>Paeonia albiflora</i> (白芍), Boiled Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮), Stem of <i>Dioscorea batatas</i> (山藥), Flos of <i>Albizia julibrissin</i> (合歡花) 15 g, Root of <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡), Branch of <i>Cinnamomum cassia</i> (桂枝), Rhizome of <i>Cnidium officinale</i> (川芎), Rhizome of <i>Cyperus rotundus</i> (香附), Boiled Fructus of <i>Gardenia jasminoides</i> (炒梔子), Seed of <i>Glycine max</i> (淡豆豉), Boiled Mass of <i>Triticum aestivum</i> (焦神曲), Fructus of <i>Zizyphus jujuba</i> (大棗), Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> (生薑), Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 10 g; 3 times/day Mass of <i>Triticum aestivum</i> (浮小麥) 30 g, Stem of <i>Lilium brownii</i> (百合), Root of <i>Rehmannia glutinosa</i> (生地黃), Fructus of <i>Cornus officinalis</i> (山茱萸), Flos of <i>Albizia julibrissin</i> (合歡花), Stem of <i>Imperata cylindrica</i> (白茅根) 15 g, Shell of <i>Chinemys reevesii</i> (龜甲), Stem of <i>Phillylostachys nigra</i> (竹茹), Boiled Fructus of <i>Gardenia jasminoides</i> (炒梔子), Seed of <i>Glycine max</i> (淡豆豉), Rhizome of <i>Cnidium officinale</i> (川芎), Root of <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡), Root of <i>Saposhnikovia divaricata</i> (防風), Cortex of <i>Citrus unshiu</i> (陳皮), Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 10 g, Rhizome of <i>Pinellia ternata</i> (半夏) 9 g; 3 times/day

1일 2회 복용하였다. 4주간 치료 후 불안감이 감소하였으며 수면 및 식욕 등 제반 증상도 호전되었다. 두 번째 환자의 경우 17세 여성이었으며 지속적인 불면, 우울, 두통, 현훈 등의 증상을 호소하였다. 음양불합(陰陽不合)으로 변증하여 조충임(調衝任), 합음양(合陰陽)하는 처방을 사용하였다. 가감노씨월경탕(加減盧氏月經方)을 5주간 1일 2회 복용하였다. 5주간 치료 후 불안이 감소하였으며 두통, 불면 등 제반 증상들도 호전되었다. 세 번째 환자의 경우 61세 여성이었으며 지속적인 불안, 우울, 불면 등의 증상을 호소하였다. 음양양허(陰陽兩虛)로 변증하여 조화음양(調和陰陽)하는 처방을 사용하였다. 가감두씨봉수탕(加減杜氏封髓湯)을 4주간 1일 2회 복용하였다. 4주간 치료 후 불안 및 초조가 줄어들었으며 불면 등 제반 증상들도 호전되었다.

Liu 등²⁵⁾은 58세 여성 GAD 환자에게 한약 투여한 증례

를 보고하였다. 2년 동안 지속적인 불안 및 불면, 심계항진, 변비 등의 증상을 호소하였다. 심간양허(心肝陽虛)로 변증하여 통심양(通心陽), 양간양(養肝陽)하는 약재로 구성된 처방을 6주간 1일 1회 복용하였다. 6주간 치료 후 불안이 조절되었으며 변비, 복부 팽만감 등 제반 증상들도 호전되었다.

Liu 등²⁶⁾은 2명의 GAD 환자에게 한약 투여한 증례를 보고하였다. 첫 번째 환자의 경우 35세 남성이었으며 지속적인 불안, 불면 등의 증상을 호소하였다. 소양울체(少陽鬱滯)로 변증하여 서달소양(舒達少陽)하는 약재로 구성된 처방을 1달간 1일 3회 복용하였다. 1달간 치료 후 불안감이 감소하였으며 수면의 질도 호전되었다. 두 번째 환자의 경우 60세 여성이었으며 지속적인 불안, 초조, 떨림 등의 증상을 호소하였다. 음혈후허(陰血虧虛)로 변증하여 자음보혈(滋陰養血)하는 약재로 구성된 처방을 5주간 1일 3회 복용하였다. 5주

간 치료 후 불안 및 떨림이 줄어들었으며 불면 등 제반 증상들도 호전되었다.

7. 한약의 안전성

이상반응 발생률을 결과지표로 사용한 연구 3편^{9,17,19)}에서 모두 한약을 단독으로 사용할 경우 양약을 단독으로 사용한 경우보다 이상반응 발생률이 유의하게 낮은 것을 확인할 수 있었다.

IV. 고찰

GAD는 불안장애의 한 종류로 2021년 시행된 우리나라 정신건강실태조사에 따르면 평생 유병률이 1.7%로 불안장애 내에서 특정공포증(6.3%) 다음으로 높은 평생 유병률이 보고되었다²⁸⁾. GAD의 경우 우울장애와 동반되는 경우가 많아 감별의 어려움으로 인해 일차 진료에서 제대로 진단되지 않고 치료를 적절히 받지 못하는 경우가 많아 더욱더 관심이 필요하다²⁹⁾. 현재 신경생물학적인 진단을 위하여 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민, GABA와 같은 신경전달물질, 심방 나트륨이노 펩티드와 같은 신경펩티드 등 GAD와 관련된 여러 물질들을 연구하여 바이오마커로 활용하려는 노력이 계속되고 있지만 아직 진단 도구로 충분하지는 않다³⁰⁾.

한의학에서 GAD는 똑같이 일치하는 영역은 없지만 신체 증상과 정신 증상을 모두 고려했을 때 경계(驚悸)와 충충(怔忡)의 측면에서 이해되고 있다¹⁾. 불안장애에 대한 한의표준 임상진료지침에 따르면 불안장애의 변증은 각 증상에 따라 심담허겁(心膽虛怯), 심기허(心氣虛), 심혈허(心血虛), 심양부진(心陽不振), 심혈어조(心血瘀阻), 담탁조체(痰濁阻滯), 음허화왕(陰虛火旺), 수기능심(水氣凌心), 심비양허(心脾兩虛)로 분류된다¹⁾. 중의학에서의 GAD 변증의 경우 간울화화(肝鬱化火), 담화상요(痰火上擾), 음허내열(陰虛內熱), 심비양허(心脾兩虛), 심담기허(心膽氣虛), 심신불교(心腎不交)로 나뉘어 한의학에서의 변증과 차이가 있었다³¹⁾.

현재 GAD의 한의학적 치료는 크게 한약 치료, 침 치료, 한의정신요법으로 볼 수 있다. 2014년에 시행한 연구에 따르면 GAD에서 가미소요산(加味逍遙散)을 사용하였을 때 환자의 불안 수준을 유의하게 개선하지는 못했지만, 삶의 질을 향상시키고 우울, 강박 등은 유의하게 개선하였다³²⁾. GAD 환자에게 시행한 침 치료에 대한 체계적 문헌 고찰을

통해 침 치료가 범불안환자의 불안 증상 개선에 있어 6주 이내에 효과적으로 경감시킨 것을 확인할 수 있었다³³⁾.

본 연구에 포함된 19편의 논문 중 3편^{9,17,19)}에서 한약을 단독으로 사용하였을 때 양약을 단독으로 사용한 경우보다 이상반응 발생률이 낮은 것을 확인할 수 있었는데 이를 통해 한약이 임상적으로 안전하게 적용하는 것을 고려해볼 수 있다.

본 연구에 포함된 총 12편⁸⁻¹⁹⁾의 무작위대조 연구 중 5편^{9,11-13,15)}에서 CCMD를 진단기준으로 사용하였다. 그다음으로는 ICD-10을 기준으로 한 연구 1편¹⁶⁾, DSM-5를 기준으로 한 연구 1편¹⁷⁾이 있었다. 현재 한국에서는 GAD에 대해 서양의학적 진단기준으로 ICD-10과 DSM-5를 사용하고 있고¹⁾, 한의학적 변증을 정리한 연구^{34,35)}가 있어 연구를 계획함에 있어 해당 기준을 참고할 수 있다.

본 연구에서 사용된 본초를 분석해보았을 때 중의학에서는 GAD의 병기를 장기 중 간(肝), 비(脾), 심(心)과 연관하여 인지하고 있었다. 가장 많이 쓰인 3가지 본초를 살펴볼 때 감초(甘草)로 하여금 약재들이 조화롭게 작용하도록 하려 하였고, 복령(茯苓)으로 하여금 비(脾)를 보하고 심(心)을 안심시키려 하고 시호(柴胡)로 하여금 간(肝)이 울체된 것을 해소하고자 한 것으로 추정되었다. 다용된 본초 중 복령(茯苓), 윈지(遠志)의 경우 개심산(開心散) 처방의 구성 본초로 이 처방은 만성 스트레스로 유발된 우울증이 있는 쥐의 뇌에서 신경전달물질과 신경 영양 인자의 수준을 회복시키는 것이 확인된 바가 있다³⁶⁾. 또한 시호(柴胡)의 경우 대표적 주치인 소간해울(疏肝解鬱)을 통해 우울과 같은 정신과적 치료에 효과적으로 응용될 수 있음이 보고된 바가 있다³⁷⁾.

무작위대조 연구의 비뚤림 위험에 대한 평가에 있어 제형상의 한계 및 위약의 사용이 적어 연구 참여자에 대한 눈가림에서 한계가 있었다. 또한 결과평가에 대한 눈가림을 위한 방법이 제대로 기술되어 있지 않아 비뚤림 위험에 관한 판단이 불확실했다. 향후 연구에서는 비뚤림 위험을 감소시키기 위해 눈가림 방법에 대한 보다 명확한 기술이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에 포함된 12편⁸⁻¹⁹⁾의 무작위대조 연구를 분석하였을 때 한약 중재군의 경우 불안 관련 척도 및 정신건강 관련 결과지표에 있어 유의하게 개선시켰다. 또한 한약 중재군과 양약 중재군을 비교하였을 때 유효율이 유의하게 높거나 유의미한 차이가 없었다. 따라서 한약 중재군의 경우 양

약 중재군과 유사한 효과를 가지는 것으로 사료되고 한약과 양약을 병행하는 경우 양약을 단독으로 사용하는 경우에 비해 불안 관련 척도를 유의하게 감소시키고 유효율 또한 유의하게 높았다. 이에 따라 현재 양약만 단독으로 복용하는 치료에 추가로 한약을 병행할 시 임상적으로 불안 관련 척도를 개선할 것으로 기대된다.

마지막으로 본 연구의 한계점은 GAD에 대한 12편⁸⁻¹⁹⁾의 무작위대조 연구 중 위약을 사용한 논문이 3편^{11,13,17)}만 확인되어 대조군이 위약이나 거짓 치료를 받지 않은 연구가 많아 대상자 맹검이 제대로 실행되지 못한 점에서 연구의 신뢰성이 낮다고 평가된다. 또한 이상반응 발생률을 조사하지 않은 연구가 더 많아 한약의 안전성에 대한 신뢰수준을 높이기 어려웠다. 따라서 추후 연구에서는 더욱 신뢰성을 높일 수 있는 연구설계가 필요할 것이다. 또한 증례보고의 경우 모든 연구에서 표준화된 진단기준을 사용하지 않아 포함된 연구의 대상자가 이질적일 수 있고 7편²⁰⁻²⁶⁾의 논문 중 6편^{20-22,24-26)}의 논문에서 표준적인 평가도구를 사용하지 않아 치료효과 평가에 대한 객관성이 부족하였다. 따라서 추후 증례보고 연구에서 HAMA, SAS 등 표준화된 평가도구가 필요할 것이다. 본 연구에서 분석한 연구를 토대로 향후 GAD의 한약 치료에 대한 효과 입증에 위한 임상연구의 설계에 참고가 되는 기초자료로써 활용될 수 있을 것이다.

V. 결론

최근 5년간 발표된 범불안장애(GAD)의 한약 치료에 대한 논문을 분석하였다. 본 연구에서 얻어진 결론은 다음과 같다.

1. 연구 설계 분류는 무작위대조 연구가 12편, 증례보고가 7편이었다.
2. 변증은 담열상요(痰熱上擾)가 가장 많았으며, 그다음으로는 간울기체(肝鬱氣滯)와 간울화화(肝鬱化火)가 많았다.
3. 한약 치료에 가장 많이 사용된 약재는 감초(甘草), 복령(茯苓), 시호(柴胡)이며, 이 외 주로 간(肝), 비(脾), 심(心)의 기능과 관련 있는 약재들이 많이 사용되었다.
4. 포함된 모든 논문에서 GAD에 대한 한약의 치료 효과는 긍정적이었으며, 해밀턴 불안척도(HAMA) 감소량 및 동반 증상 개선에 있어 높은 유효율을 보였다.
5. 메타분석 결과, GAD에 대한 한약 치료와 양약 치료의

유효율과 자기평가 불안척도(SAS)의 감소량은 통계적으로 유의미하게 차이가 나타나지 않았다.

6. 메타분석 결과, GAD에 대한 한약 치료의 경우 양약 치료에 비해 유의하게 HAMA를 감소시켰다.
7. 메타분석 결과, GAD에 대한 한약 치료의 경우 위약 치료에 비해 유의하게 HAMA를 감소시켰다.
8. 포함된 무작위대조 연구 12편 중 3편을 제외하고 대상자 맹검이 제대로 실행되지 못해 연구의 신뢰성이 낮다고 평가되어 추후 연구에서는 신뢰성을 높일 수 있는 연구설계가 필요하다.
9. 포함된 증례보고 7편 중 1편을 제외하고 표준화된 평가도구를 사용하지 않아 추후 연구에서는 연구 간의 이질성을 줄이기 위해 표준화된 평가도구가 필요하다.

REFERENCES

1. National Institute for Korean Medicine Development. Clinical Practice Guideline of Korean Medicine for Anxiety Disorders. 2021:68-70.
2. Stein DJ, Kazdin AE, Ruscio AM, Chiu WT, Sampson NA, Zibrowski HN, et al. Perceived helpfulness of treatment for generalized anxiety disorder: a World Mental Health Surveys report. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):392.
3. HIRA, Bigdata Open portal. Available from: URL: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDslInfoTab1.do>
4. Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(1):72-90.
5. Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(4):571-82.
6. Hansen AH, Kristoffersen AE. The use of CAM providers and psychiatric outpatient services in people with anxiety/depression: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):461.
7. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. 2020:78-85.
8. Li LY. Clinical observation on TCM syndrome differentiation in the treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Medical Literature*. 2019;6(07):14,16.
9. Wang WX, Chen J, Rong LY, Yang ZQ, Xian SX. Clinical Observation of Wendan Tablets in Treatment of Generalized Anxiety Disorder with Phlegm-heat Disturbance Syndrome. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*. 2019;36(11):1679-83.
10. Wang QL. Analysis of the clinical efficacy of modified

- Xiaoyao Powder in the treatment of patients with generalized anxiety disorder due to liver stagnation and spleen deficiency. *Everyone Health*. 2019;17:32.
11. Xiong H, Guo RJ. Clinical effect observation of Ningxin Anshen Formula in the treatment of mild to moderate generalized anxiety disorder. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2019;34(06):2803-6.
 12. Liu WJ, Li QQ. Application of TCM syndrome differentiation nursing in elderly patients with generalized anxiety disorder. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2019; 11(24):26-7.
 13. Sun MY, Lou MF, Wang JH. Clinical Observation of Bupleurum Plus Dragon Bone Oyster Soup in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Zhejiang Chinese Medical University*. 2019;43(06):595-8.
 14. Jiang XY, Xu HY, Zhou HF, Guo QW. Observation on the efficacy of Suanzaoren Decoction in the treatment of 30 cases of generalized anxiety disorder due to yin deficiency and fire exuberance. *Journal of North Pharmacy*. 2020;17(01):83-4.
 15. Diao HQ, Tang QS, Shao J, Tian HL, Ding HY, Wei D, Li XL. Effect of modified Huanglian Ejiao Decoction on treatment of 42 cases of generalized anxiety disorder in community. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;39(12):1225-8.
 16. Huang HY. Clinical Effect of Jingxin Anshen Decoction on Generalized Anxiety Disorder. *Guide of China Medicine*. 2020;18(14):182-3.
 17. Zhao Q, Huang J, Lu N, Wang XY, Zhan SQ, Hu YD, et al. Efficacy and safety of Jiawei Zhenxin granule on the treatment of generalized anxiety disorder. *China Medicine*. 2022;17(07):1070-3.
 18. Bao S. Study on the clinical efficacy of Jingxin Anshen Decoction in the treatment of generalized anxiety disorder of Qi stagnation and fire type. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*. 2020;7(18):34.
 19. Liu Y. Analysis of the effect of modified Guipi Decoction in the treatment of generalized anxiety disorder of heart and spleen deficiency type. *Health for Everyone*. 2020(05): 276.
 20. Jiang ZY, Wang ZL. New explanation of Bupleurum Guizhi Ganjiang Decoction in the treatment of generalized anxiety disorder. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;39(11):1248-51.
 21. Ru C, Li X, Xu J, Wang YQ, Zhang TT, Liu M. A case report on treatment of generalized anxiety disorder by differentiation of symptoms and signs. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*. 2020;39(03): 312-5.
 22. Wang YJ, Wang X, Jia MY, Zhao JJ. 2 cases of Professor Zhao Jianjun's treatment of generalized anxiety disorder. *Cardiovascular Disease Electronic Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 2020;8(01): 187.
 23. Yang SS, Wang JY, Liu XC. LIU Xinchun's Understanding and Treatment of Pathogenesis of General Anxiety Disorder in Young and Middle-aged. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*. 2020;34(12):57-60.
 24. Yue TT, Du SH, Li L, He ZY, Zhu YX, Yang H. Du Shaohui treats generalized anxiety disorder based on the theory of "Too little intercourse produces Jueyin" of Qiantang Medical School. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2021;27(12):170-2,187.
 25. Liu HX, Zhao J. Brief Talk on Treating Generalized Anxiety Disorder with the Method of Supporting Yang by Classic Prescriptions. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021;33(10):1900-3.
 26. Liu HX, Liang X, Shen W, Wei JJ, Liu Y, Chi XS, et al. Zhang Yunling's experience in treating generalized anxiety disorder with six methods. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2022;56(10):29-32,52.
 27. Zheng X. *Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicines*. Beijing : China Medical Science and Technology Press. 2002.
 28. Seoul national college of medicine. *The Epidemiological Survey of Mental Disorders in Korea*. Ministry of health and welfare. 2021:56-7.
 29. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(8):24-34.
 30. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(3):162-214.
 31. Chinese Association of Integrative Medicine, China Association of Chinese Medicine, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder with integrated traditional Chinese and Western medicine. *Modern Chinese Clinical Medicine*. 2023;30(06):21-7,35.
 32. Park DM, Kim SH, Park YC, Kang WC, Lee SR, Jung IC. The comparative clinical study of efficacy of Gamisoyosan (Jiaweixiaoyaosan) on generalized anxiety disorder according to differently manufactured preparations: Multi-center, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;158:11-7.
 33. Yang XY, Yang NB, Huang FF, Ren S, Li ZJ. Effectiveness of acupuncture on anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Gen Psychiatry*. 2021;20(1):9.
 34. Park DM, Lee SR, Kang WC, Jung IC. Preliminary Study to Develop the Instrument of Pattern Identification for Jing Ji and Zheng Chong. *Journal of oriental neuropsychiatry*. 2010;21(2):1-15.
 35. Choi WC, Lee HS Seo BN, Kang WC, Jung IC. A Study to

- Assess the Reliability and Improvement of the Instrument of Pattern Identification for Jing Ji and Zheng Chong. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2014;25(4):371-82.
36. Zhu KY, Mao QQ, Ip SP, Choi RC, Dong TT, Lau DT, et al. A standardized chinese herbal decoction, kai-xin-san, restores decreased levels of neurotransmitters and neurotrophic factors in the brain of chronic stress-induced depressive rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:149256.
37. Yang L, Shergis JL, Di YM, Zhang AL, Lu C, Guo X, et al. Managing Depression with Bupleurum chinense Herbal Formula: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med*. 2020;26(1):8-24.