

Review article

만성피로증후군에 대한 보중익기탕과 그 변방의 효과 : 체계적인 문헌고찰

남동현*

상지대학교 한의과대학 진단·생기능의학교실

The Effectiveness of *Bojungikgi-tang* and its modifications on Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review And Meta-analysis

Donghyun Nam

Division of Horticulture & Medicinal Plant, Andong National Univ. Andong, Republic of Korea

Objectives: The aim of this review is to ascertain whether *Bojungikgi-tang* and its modifications is more effective than non-specific management in chronic fatigue syndrome (CFS).

Methods: We collected clinical trials to investigate the effects of *Bojungikgi-tang* and non-specific management on general symptoms, fatigue, and sleep quality in CFS patients. The databases used for data retrieval were Pubmed, Central Cochrane, CNKI, VIP, CiNii, OASIS, RISS, and Koreamed. We performed selection/exclusion process from the found records according to prespecified criteria, and assessed the final included trials according to the Cochrane risk of bias tool. The included studies were classified on the basis of interventions in experimental group.

Results: Seven randomized controlled trials (476 participants) were eligible and their results were synthesized in the meta-analysis. The synthesis showed a substantial effect of *Bojungikgi-tang* (relative risk 0.20 [95% CI 0.13 to 0.31], $Z=7.44$, $P<0.00001$; $I^2=0\%$) and combination of *Bojungikgi-tang* and *Sosihotang* (relative risk 0.15 [95% CI 0.08 to 0.28], $Z=5.85$, $P<0.00001$; $I^2=0\%$) compared with non-specific management on improvement of general symptoms. However, we could not find sufficient clinical research records to determine their effects of improvement on fatigue and sleep quality.

Conclusions: *Bojungikgi-tang* and its modifications are more effective than non-specific management for improvement of general symptoms in CFS post-treatment.

Key Words : *Bojungikgi-tang*, *chronic fatigue syndrome*, *meta-analysis*, *systematic review*.

서론

만성피로는 만성피로증후군(chronic fatigue syndrome)과 특발성만성피로(idiopathic chronic fatigue)를 포괄

하는 진단명이다¹⁾. 만성피로증후군은 의학적으로 설명되지 않는 주관적인 피로가 6개월 이상 지속되거나 재발되는 것을 특징으로 하는 질환으로서, 만성피로증후군의 주요 진단기준을 이루고 있는 8가지 주

· Received : 27 August 2019 · Revised : 26 November 2019 · Accepted : 10 December 2019
· 이 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업 한의표준임상진료지침개발사업(HB16C0055)의 지원에 의하여 이루어졌습니다.
· Correspondence to : Donghyun Nam
Department of Biofunctional Medicine & Diagnostics, College of Korean Medicine, Sangji University
83 Sangjidae-gil Wonju-si Gangwon-do, Republic of Korean, #26339
Tel : +82-33-738-7504, Fax : +82-33-730-0653, E-mail : omdnam@sangji.ac.kr

요 증상들 중 4가지 이상을 충족하는 경우에 진단될 수 있다¹⁾. 만성피로증후군 진단기준은 1988년 미국 질병통제예방센터(centers for disease control and prevention; CDC)에 의해 처음으로 제안되었으며²⁾, 이후 다양한 진단기준들이 제안되어 왔다³⁻⁷⁾. 1994년에 제안된 CDC 진단기준¹⁾은 현재 가장 널리 사용되고 있는 만성피로증후군 진단기준이며^{8,9)}, 이 진단기준은 2005년에 부분적으로 수정되었다¹⁰⁾. 한편 특발성만성피로는 6개월 이상 지속되는 만성 재발성 피로가 나타나면서, 만성피로증후군의 8가지 주요 증상들 중 3가지 이하 만을 충족하는 경우에 진단될 수 있다¹⁾.

현재까지 만성피로증후군에 대하여 권고되고 있는 검증된 치료법은 없다¹¹⁻¹³⁾. 따라서 만성피로증후군에 대한 치료는 증상의 관리와 완화를 목적으로 이루어지고 있으며, CDC는 만성피로증후군 증상 완화를 위한 방법으로서 보완대체의학적 치료방법 중에서 침, 온열요법, 가벼운 마사지, 요가, 기공 등을 선택적으로 활용할 수 있음을 권고하고 있다¹¹⁾. 그러나 CDC는 한약을 포함한, 한의학에 기반한 경구투여용 제제와 관련해서는 구체적인 권고를 하지 않고 있다.

최근 우리나라 한의사를 대상으로 이루어진 조사 연구에서, 한약은 만성피로증후군과 특발성만성피로 환자의 치료 또는 증상 관리를 위해 가장 효과적이고 널리 사용되는 치료 수단이며, 한약 처방 중에서 보중익기탕(補中益氣湯)이 가장 다빈도로 선택되는 기본방인 것으로 조사되었다⁹⁾. 또 Chen 등¹⁴⁾은 만성피로증후군 대한 문헌 연구를 통해, 비기후허(脾氣虧虛), 간비불화(肝脾不和), 기허혈어(氣虛血瘀), 간신음허(肝腎陰虛), 비신양허(脾腎陽虛)가 만성피로증후군의 주된 변증분형이며, 이 중 비기허가 가장 주된 변증분형이 된다고 주장하였다. 그러나 만성피로 환자를 대상으로 하여 보중익기탕의 임상적 유용성에 대한 결론을 얻기 위한 체계적인 문헌 고찰은 현재까지 수행된 바 없었다.

2009년 이루어진 만성피로증후군 및 특발성만성피

로 환자를 대상으로 한 한약 치료의 효용성에 대한 체계적인 문헌 고찰은 엄격한 선택/배제 기준으로 해당 문헌을 찾을 수 없었으며¹⁵⁾, 최근에 다시 시도되었으나 여전히 결론을 도출하지는 못하였다¹⁶⁾. Wang 등¹⁷⁾은 만성피로증후군에서 중약과 비특이적인 치료 결과에 대한 메타분석을 통해 중약의 유효성에 대한 근거를 제시하였으나, 실험군 중재에 사용된 중약의 종류는 다양하였고 보중익기탕은 포함되지 않았다.

이 연구에서는 체계적인 문헌 고찰을 수행하여, 만성피로증후군 환자의 증상 관리와 완화를 위해 보중익기탕과 그 변방이 비특이적인 치료에 비해 유용한지 여부를 확인하고자 한다.

연구방법

1. 선택/배제 기준

1) 연구설계

무작위대조시험(randomized controlled trial; RCT), 유사 무작위대조시험(quasi-randomized controlled trial; Quasi-RCT) 또는 대조군 임상시험(controlled clinical trial; CCT)을 선택하였다.

2) 연구 대상자

미국 CDC의 진단기준을 만족하는 만 18세 이상의 성인 남녀를 대상으로 수행된 연구를 선택하였다.

3) 실험군 중재

이 연구에서 실험군 중재에는 원칙적으로 보중익기탕이 경구 투여된 경우로 한정하였다. 보중익기탕을 기본방으로 하여 가감한 경우나 다른 처방과 합방한 경우는 선택되었다. 전통적인 방법인 전탕법을 이용해 추출한 경우뿐만 아니라 제제약으로 사용한 경우도 포함되었으며, 투약기간에 제한은 두지 않았다.

한약과 함께 침, 뜸과 같은 다른 한의학 중재, 서양의학적 중재를 병행한 경우는 원칙적으로 선택에

서 제외되었으나, 대조군에도 동일한 증재를 시행한 경우는 선택되었다.

4) 대조군 증재

대조군 증재는 위약, 무처치, 비타민과 같은 건강 보조제만 사용된 경우, 생활습관 교정과 같은 교육상담이 이루어진 경우는 선택되었다. 대조군에 침과 같은 한의학적 증재나 서양의학적 증재를 사용한 경우는 배제되었으나, 증상완화를 위한 간헐적인 대증치료 같은 일상적인 치료(usual care)를 한 경우는 포함되었다.

5) 평가지표

(1) 1차 평가지표 (primary outcome)

만성피로증후군의 증증도 평가에 널리 사용되는 평가지표는 피로증증도(intensity of fatigue)나 만성피로증후군의 진단기준이 되는 8가지 주요 증상들과 피로감 각각에 대한 증증도를 종합한 주요 증상증증도(general intensity of main symptoms)가 활용되어 왔다. 중국에서는 1993년부터 국가주도로 만성피로증후군에 대한 주요 증상증증도 평가기준을 표준화하여 이를 대부분의 임상연구에서 치료효과 평가의 기준으로 활용되고 있다^{18,19}. 이 연구에서도 치료 효과의 크기를 평가하기 위해 주요 증상증증도를 기반으로 한 유효성(effectiveness)을 1차 평가지표로 선택하였다.

만성피로증후군을 대상으로 한 임상연구에서 유효성은 주요 증상의 개선 정도에 따라 3~4단계로 범주화하여 평가된다. 그러나 연구마다 범주화하는 주요 증상이 조금씩 다를 뿐만 아니라 유효하다는 판정을 내리는 기준에도 연구마다 조금씩 차이가 있다. 따라서 이 연구에서는 주요 증상증증도가 거의 개선되지 않았거나 악화된 경우를 무효로, 개선된 경우는 그 정도에 상관없이 유효로 보고, 주요 증상증증도의 개선정도를 이분형으로 척도화하였다. 각 군별 총 연구 참여자의 수를 N, 주요 증상증증도가 유효수준까지

개선된 연구참여자의 수를 N_e , 개선되지 않은 연구참여자의 수를 N_u , 유효성을 Effectiveness이라고 했을 때, 유효성을 계산하는 방법은 다음과 같이 정의된다.

(2) 기타 평가지표 (secondary outcome)

피로증증도와 수면의 질도 치료효과와 크기를 평가하기 위한 지표로 사용되었다. 피로증증도는 numeral rating scale, fatigue scale-14, Chalder fatigue scale, multidimensional fatigue inventory-20, fatigue severity scale, visual analogue scale 등 육체적, 정신적, 사회적 피로도를 평가한 경우 모두 포함되었으며, 수면의 질 평가지표는 Pittsburgh sleep quality index, Verran and Snyder-Halpern sleep scale, visual analogue scale 등 수면상태 및 수면만족도를 정량적으로 평가한 경우 지표에 포함되었다.

2. 검색 전략

만성피로증후군에 진단기준이 처음으로 제시된 1988년부터 2019년 6월까지 데이터베이스에 등록된 논문을 대상으로 문헌검색이 수행되었다. 출판 언어에 대한 제한은 설정하지 않았다. 검색에 사용된 데이터베이스는 다음과 같았다, Pubmed, Central Cochrane, CNKI, VIP, CiNii, OASIS, RISS, Koreamed. Pubmed에 사용된 검색어는 다음과 같았으며, 데이터베이스의 종류 및 특성에 따라 검색어는 수정되어 사용되었다.

(chronic fatigue syndrome[MeSH] OR myalgic encephalomyelitis OR postviral fatigue syndrome) AND (buzhongyiqi OR buzhong Yiqi OR bojungikgi OR bojoongiggi OR Hochu-ekki-to OR Hochuekki OR herb*)

검색된 문헌에 대한 선택/배제는 2명의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었으며, 선택/배제시 연구자간에 이견이 발생한 경우, 연구자는 서로 자신의 판단근거를 제시하며 상호검토하여, 합의를 통해 사전

에 정의된 기준에 따라 선택/배제가 이루어지도록 하였다.

3. 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌에 대한 비뚤림 위험 평가는 Cochrane ROB 평가도구²⁰⁾에 따라 이루어졌다. Cochrane ROB 평가도구는 다음과 같이 총 7개 항목으로 구성되어 있다; 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여, 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림. 비뚤림 위험 평가도 선택/배제를 수행한 2명의 연구자에 의해 독립적으로 수행된 후, 불일치하는 경우에는 상호 제시된 판단근거에 따라 결론을 도출하였다.

4. 이상반응

만성피로증후군에서 보충익기탕의 잠재적 위험성을 조사하기 위해, 선택된 문헌에 보고된 이상반응을 요약하였다.

5. 자료분석과 합성

자료의 양적 합성은 RevMan 5.3 소프트웨어 (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)를 이용하여 이루어졌다. 평가지표가 이분형 자료인 경우에는 실험군과 대조군 각각에 대해 주요 증상중증도가 개선된 환자 수와 개선되지 않거나 악화된 환자 수를 추출하여 상대위험도(relative risk; RR)와 95% 신뢰구간을 구하였다. 평가지표가 연속형 자료인 경우에는 변량효과 모형(random-effects model)을 적용하고, 실험군과 대조군 각각에서 연구시작 시점부터 치료가 끝나는 시점까지의 평가지표들의 변화량의 평균차(mean difference, MD)를 계산하여 메타분석을 수행하였다.

이질성 평가는 Higgin's I²를 구하여, I²가 40% 이하인 경우는 이질성이 중요하지 않다고 간주되었으며, 75% 이상인 경우에는 상당한 이질성이 있다고 판단하였다.

근거수준 평가

근거수준의 평가는 GRADE 가이드라인 개발 도구²¹⁾에 따라 이루어졌다. GRADE 평가의 주요 내용은 결과의 중요도, 연구설계, 비뚤림 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성, 출판 비뚤림, 효과의 크기, 교란변수의 효과, 양-반응관계, 근거수준의 등급 항목으로 구성된다. GRADE 평가 시 적용되는 구체적인 평가 기준은 연구 주제와 특성에 따라 차이가 있으므로, 한국보건의료연구원에서 제공하는 체계적인 문헌고찰 매뉴얼²²⁾에 따라 평가가 수행되었다.

연구결과

1. 선택된 문헌

각각의 데이터를 통해 검색된 문헌의 총 수는 137편였으며, 그 중 14편의 저자, 제목, 학술지, 출판년도가 동일한 중복검색 문헌들을 우선 배제되었다. 나머지 123개의 문헌을 대상으로 제목과 초록을 통해 선택 기준에 부합되는지 여부를 스크리닝하였고, 총 19편의 문헌에 대해 전문을 읽고 적격성 여부를 판단하여, 최종적으로 7편의 논문²³⁻²⁹⁾이 선택되었다. 전문을 확인을 통해 선택에서 배제된 이유는 다음과 같았다; 부적격한 연구설계(전후비교연구 7편, 사례일련연구 1편, 증례보고 1편), 불명확한 진단기준 1편, 부적격한 중재 1편, 중복문헌 1편. 문헌의 검색과 선택/배제 결과는 그림 1에 도시하였다.

최종 선택된 임상연구는 모두 RCT였고, 7편 모두 중국에서 수행된 연구였다. 총 476명의 연구 대상자 중에서 남성은 214명, 여성은 162명이었으며, 7편의 RCT 중 2편^{23,27)}은 CDC 1988 진단기준이 적용되었고, 5편의 RCT^{24-26,28,29)}는 CDC 1994 진단기준이 적용되었다. 7편 중 3편^{24,27,29)}은 간울비허(肝鬱脾虛), 1편²⁸⁾은 중기부족(中氣不足), 1편²⁵⁾은 중기부족과 심비양허(心脾兩虛) 기준을 충족시키는 만성피로증후군 환자를 대상으로 수행되었다.

선택된 RCT 중 2편^{23,26)}은 보충익기탕과 일상적인

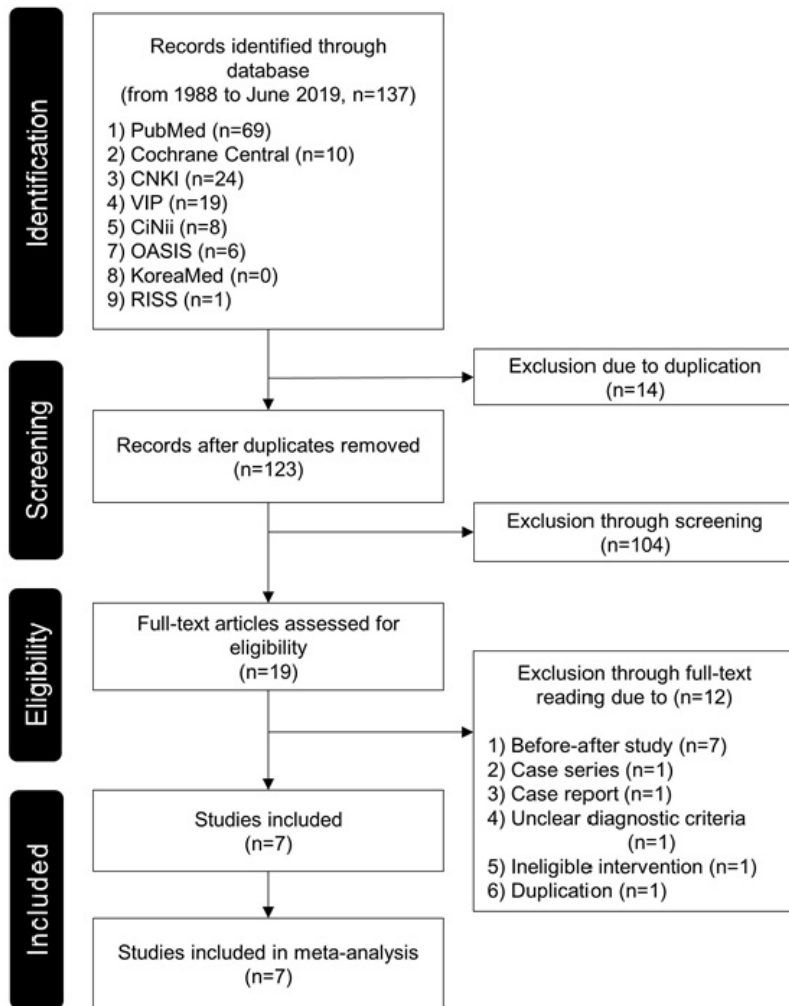


Fig. 1. PRISMA chart. It presents the process for study selection

대증요법 간의 효과 차이를, 1편²⁸⁾은 보중익기탕의 변방인 보중해피탕(補中解疲湯)과 건강보조제 간의 효과 차이를 비교한 문헌이었다. 3편^{24,27,29)}에서는 보중익기탕에 소시호탕(小柴胡湯)을 합방한 중재와 건강보조제 간의 효과 차이가 비교되었고, 나머지 1편²⁵⁾에서는 보중익기탕에 귀비탕(歸脾湯)을 합방한 중재와 건강보조제 간의 효과 차이가 비교되었다. 6편의 RCT^{23,25-29)}에서는 전탕액으로 투약되었고, 나머지 1편²⁴⁾에서는 과립형태의 액기스 제형으로 투약되었

다. 전탕액으로 투약된 6편 중 2편^{23,28)}에서는 환자의 상태에 따라 수증가감(隨證加減)이 이루어졌다. 1편의 RCT²³⁾에서는 보중익기탕을 기본방으로 하여, 미열이 지속되면 청호 20g, 별갑 30g을 추가하고; 인후통이 비교적 심하면 산두근 10g, 사간 15g을 추가하며; 표재성 림프절 종대와 통증이 비교적 심하면 반지련 30g, 유향, 몰약 각 10g을 추가하고; 두통이 비교적 심하면 천궁 15g, 백지 20g을 추가하며; 예민하고 수면장애가 비교적 심하면 산조인 30g, 황련 3g을

추가하고; 식욕부진과 소화불량이 비교적 심하면 복령, 신곡을 각 30g 추가하며; 관절통이 비교적 심하면 우슬 30g, 계지 10g을 추가하였다. 나머지 1편의 RCT²⁸⁾에서는 보중익기탕에 갈근 15g, 용골 30g, 모려 30g을 가한 보중해피탕을 기본방으로 하여 혈허한 경우에는 계원육, 숙지황, 천궁, 백작약을 추가하고; 간울한 경우에는 목향, 향부자, 울금, 합환피, 불수를 추가하며; 신허한 경우에는 산수유, 상기생, 두충, 금앵자, 복분자, 오가피를 추가하고; 심신불교로 수면장애가 있는 경우에는 산조인, 야교등, 부소팩, 복신을 추가하였다. 증재 기간은 최단 4주부터 최장 2개월이었다.

유효율은 7편의 RCT 모두에서 평가지표로 사용되었다. 유효율 외에도 피로증증도²⁹⁾, 전반적인 증상증증도²⁷⁾와 혈중 면역글로불린의 농도²⁵⁾가 각각 1편의 RCT에서 평가지표로 사용되었다. 선택된 7편의 문헌들의 주요한 내용은 table 1에 요약하여 제시한다.

2. 선택된 문헌의 비뚤림 위험

선택된 문헌의 비뚤림 위험은 그림 2에 요약하여 도시하였다. 선택된 7편의 RCT 중 1편²⁷⁾을 제외하 나머지 모두에서 무작위 배정순서 생성방법에 대해 구체적으로 보고되지 않아 불명확(unclear)로 평가되었으며, 7편 모두에서 배정순서에 대한 은폐 조치를 취했다는 어떤 내용도 보고되지 않아 모두 고위험(high risk)로 평가되었다. 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림의 경우, 실험군 증재와 대조군 증재 사이에 제형 차이가 명확하지 않은 1편²⁴⁾은 불명확으로 평가되었으나, 제형 차이가 명확하고, 피험자 눈가림이 이루어지지 않은 6편의 RCT^{23,25-29)}는 고위험으로 평가되었다. 결과평가에 대한 눈가림의 경우, 평가자에 대한 눈가림없이 주관적인 평가방법을 통해 결과값을 얻었으므로 모두 고위험으로 평가되었다. 선택적 보고 항목에서는 선택된 RCT 모두가 비뚤림 위험을 평가하기에 불충분한 정보가 부족해서 불명확으로 평가되었다. 결과자료 및 그 외 비뚤림 항목의 경우,

결측치가 없었고, 그 외 비뚤림이 없는 것으로 판단되어 선택된 RCT 모두 저위험(low risk)으로 평가되었다.

3. 1차 평가변수

전반적인 증상증증도에 대한 개선효과를 나타내는 forest plot는 그림 3에 도시하였다. 7편 RCT²³⁻²⁹⁾에 대한 합성을 통해, 보중익기탕을 기본방으로 한 1개월 이상의 투약이 만성피로증후군의 주요 증상에 대한 전반적인 개선에 유의한 효과가 있음이 확인되었으며(RR 0.20 [95% CI 0.13 to 0.31], Z=7.44, P<0.00001), 그 이질성은 중요하지 않다고 평가되었다(I²=0%). 변증분형에 대한 구분없이 없이 모집되었거나^{23,26)} 증기부족증으로 진단된²⁸⁾ 만성피로증후군 환자에 대하여 보중익기탕의 단독 투여는 주요 증상에 대하여 유의한 개선효과가 있었으며(RR 0.27 [95% CI 0.15 to 0.49], Z=4.39, P<0.0001), 그 이질성은 중요하지 않았다(I²=0%). 간울비허증으로 진단된^{24,27,29)} 만성피로증후군 환자에서는 보중익기탕과 소시호탕의 합방이 투여되어 주요 증상에 대한 개선효과는 유의하였으며(RR 0.15 [95% CI 0.08 to 0.28], Z=5.85, P<0.00001), 이질성은 중요하지 않았다(I²=0%). 증기부족증과 심비양허증을 동시에 진단 받은 경우²⁵⁾에서도 만성피로증후군 환자에게 투여된 보중익기탕과 귀비탕의 합방은 주요 증상에 대한 개선효과는 유의하였다(RR 0.13 [95% CI 0.02 to 0.95], Z=2.01, P=0.04). 세 하위 군간의 이질성은 중요하지 않았다(I²=5.5%).

3. 기타 평가변수

피로증증도의 경우, 1편의 RCT에서 간울비허증으로 진단된²⁹⁾ 만성피로증후군 환자에서는 보중익기탕과 소시호탕의 합방이 4주동안 투여되었으며, 아데노신3인산(adenosine triphosphate; ATP)를 복용한 대조군에 비해 6점 만점으로 평가된 피로증증도에 대하여 유의한 개선효과가 관찰되었다(MD -2.24 [95%

Table 1. Summary Table of the Included Studies.

Author	Year	Diagnostic criteria	Pattern	No. of case (male : female) [experimental : control]	Intervention		Outcomes	Adverse event
					Experimental	control		
Shu YQ	1997	CDC 1988	-	58 (16:42) [30:28]	BIT ^{ab}	Usual care	Effectiveness	N.A.E.
Yang SH	2004	CDC 1994	Liver depression and spleen deficiency	72 (35:37) [38:34]	BIT+SST ^c	Supplement	Effectiveness	N.R.
Jiang Q	2012	CDC 1994	Insufficiency of middle qi, Dual deficiency of the heart and spleen	70 (35:35) [35:35]	BIT+GBT ^a	Supplement + education	Effectiveness, IgA, IgG, IgM	N.A.E.
Tian H	2012	CDC 1994	-	64 (36:28) [32:32]	BIT ^a	Usual care	Effectiveness	N.R.
Wang H	2012	CDC 1988	Liver depression and spleen deficiency	84 (32:52) [42:42]	BIT+SST ^a	Supplement	Effectiveness, Symptom severity	N.R.
Teng FY	2014	CDC 1994	Insufficiency of middle qi	60 (23:37) [30:30]	BHT ^{ab}	Supplement	Effectiveness	N.R.
Li YM	2015	CDC 1994	Liver depression and spleen deficiency	68 (37:31) [34:34]	BIT+SST ^a	Supplement	Effectiveness, Fatigue severity	N.R.

BIT means *Bojungikgi-tang* (補中益氣湯); SST, *Sosho-tang* (小柴胡湯); GBT, *Gwibi-tang* (歸脾湯); BHT, *Bojunghaepi-tang* (補中解疲湯); N.A.E., no adverse event; N.R., not reported.
a: liquid extracted by boiling the raw material; b: modification according to symptoms; c: extract granules.

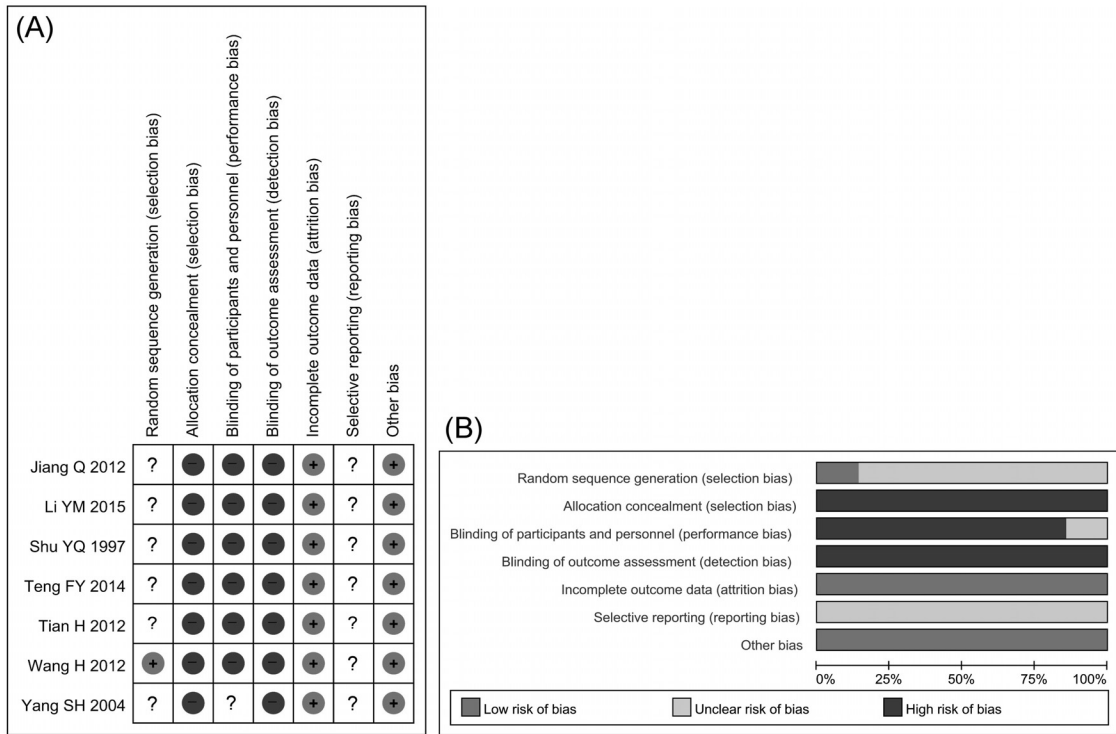


Fig. 2. Risk of bias summary (A) and its graph (B). Each risk of bias item for all included studies was shown.

CI -3.02 to -1.46], $Z=5.66$, $P<0.00001$).

수면의 질의 변화에 대해 평가한 RCT는 찾을 수 없었다.

5. 근거수준

GRADE 평가결과는 table 2에 제시되어 있다. 선택된 문헌의 높은 비플립 위험도와 충분하지 않은 피험자 수로 인해 메타분석 결과의 근거수준은 확실성 항목에서 모두 매우 낮거나 낮은 것으로 평가되었다.

6. 이상반응

선택된 7편의 RCT 중 2편^{23,25)}이 이상반응 발생여부에 대해 보고하였으며, 보고된 이상반응은 없었다.

고찰

만성피로증후군은 의학적으로 설명되지 않는 심각한 잠행성 또는 돌발성 피로가 6개월 이상 지속되거나 재발되는 것을 특징으로 하며, 다음에 제시된 8가지 주요 증상 중 4가지 이상이 피로 발병일 이후에 시작되는 경우 진단되는 질환이다; ① 단기 기억이나 집중력 장애, ② 인후통, ③ 경부 또는 겨드랑이 림프절의 압통, ④ 근육통, ⑤ 부종이나 발적이 없는 다발성 관절통; ⑥ 새로운 유형, 패턴의 심한 두통, ⑦ 상쾌하지 않은 수면, ⑧ 24시간 이상 지속되는 과로 후 권태감¹⁾. 만성피로증후군은 근통성 뇌척수염 (myalgic encephalomyelitis; ME)으로 불리기도 하지만, 최근 미국 의학한림원(Institute of Medicine)은 만성피로증후군의 핵심적인 특성을 보다 정확하게 표현할 수 있는 새로운 명칭으로서 전신성 활동불능병 (systemic

Table 2. The Quality of Evidence.

Outcome	Certainty assessment					Summary of findings		
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect (95% CI)	Certainty
General status	<i>Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯) versus control: 7 studies							
	RCT	Very serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^e	Not serious ^d	None ^e	RR 0.20 (0.13 ~ 0.31)	⊕⊕○○ LOW
	<i>Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯) versus control: 3 studies							
	RCT	Very serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^e	Serious ^f	None ^e	RR 0.27 (0.15 ~ 0.49)	⊕○○○ VERY LOW
Fatigue	<i>Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯) + <i>Sosihotang</i> (小柴胡湯) versus control: 3 studies							
	RCT	Very serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^e	Not serious ^d	None ^e	RR 0.15 (0.08 ~ 0.28)	⊕⊕○○ LOW
	<i>Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯) + <i>Gwibitang</i> (歸脾湯) versus control: 1 study							
	RCT	Very serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^e	Serious ^f	None ^e	RR 0.13 (0.02 ~ 0.95)	⊕○○○ VERY LOW
	<i>Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯) + <i>Sosihotang</i> (小柴胡湯) versus control: 1 study							
	RCT	Very serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^e	Serious ^g	None ^e	MD 2.24 (3.02 ~ 1.46)	⊕○○○ VERY LOW

RCT means randomized controlled trial; CI, confidence interval; RR, relative risk; MD, mean difference.
 a: the proportion of studies assessed as low risk of bias was less than 30%; b: *f* was less than 50%; c: directness was undoubted; d: total sample size was more than 200, and 95% CI of RR did not cross 1; e: publication bias was not assessed; f: total sample size was less than 200, but 95% CI of RR did not cross 1; g: total sample size was less than 200, but 95% of MD did not cross zero.

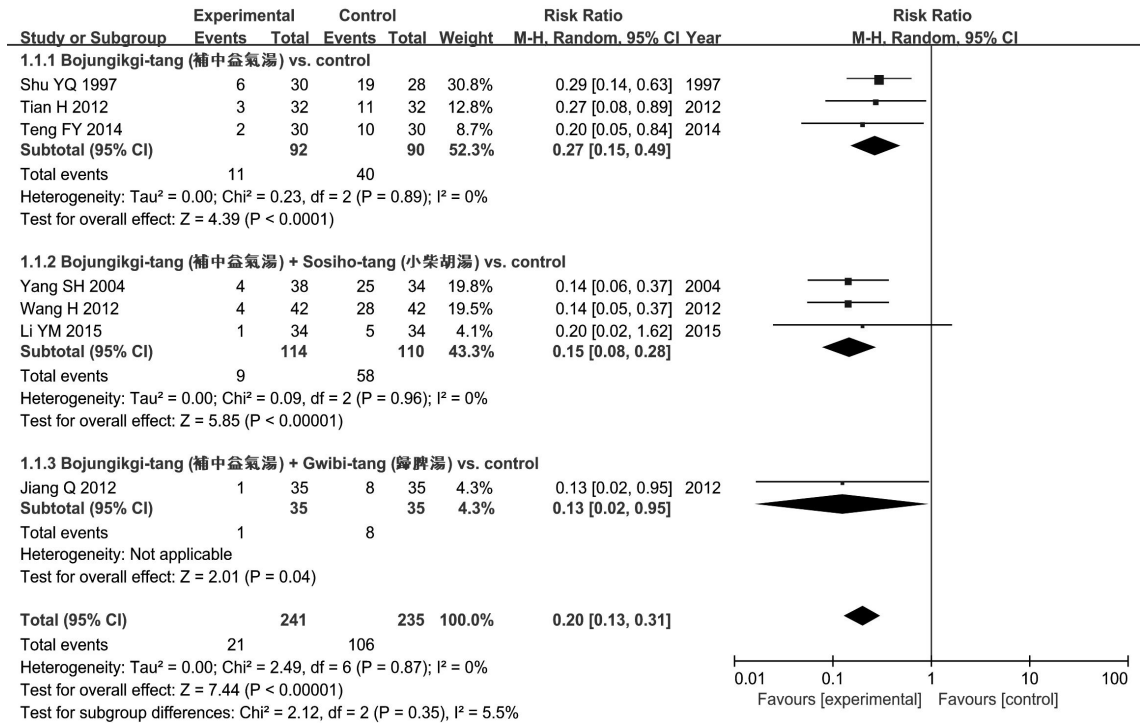


Fig. 3. Forest plot for improvement of general symptoms.

exertion intolerance disease; SEID)을 제시하였다⁷⁾. 만성피로증후군은 남성에 비해 여성에게서 높은 유병율을 나타내며³⁰⁾, 우리나라의 유병율은 약 1.22%인 것으로 보고되었다³¹⁾. 메타분석에 포함된 476명의 피험자 중 남성이 214명, 여성이 262명으로서, 이 연구에서도 여성이 남성에 비해 다수를 차지하였다.

보중익기탕은 황기, 인삼, 백출, 감초, 당귀, 진피, 승마, 시호로 구성되어, 중기부족(中氣不足) 또는 기허증 치료에 사용되는 대표적인 처방이다. 보중해피탕은 보중익기탕에 갈근을 추가하여 승양(升陽) 기능을 강화하고, 용골, 모려를 추가하여 염신장정(斂神藏精) 효능을 추가한 보중익기탕의 변방 중 하나이다²⁸⁾. 따라서 본 연구에서는 실험군 증재로서 보중익기탕에 수증가감한 경우도 선택기준에 포함되었으므로, 보중해피탕의 효능을 확인하는 RCT 연구도 선택되었다.

선택된 문헌에 대한 메타분석을 통해, 보중익기탕이 만성피로증후군의 주요 증상에 대한 전반적인 개선에 유의한 효과가 있음이 확인되었다. 선택된 7편의 RCT 중 5편^{24,25,27-29)}은 특정 변증분형에 해당하는 피험자들을 대상으로 수행되었다. 간올비허형 만성피로증후군을 대상으로 하는 3편의 RCT^{24,27,29)}에서는 보중익기탕과 소시호탕의 합방이 실험군 증재로 선택되었고, 중기부족형 만성피로증후군 환자를 대상으로 하는 1편²⁸⁾에서는 보중익기탕이, 중기부족 심비양허를 모두 만족하는 만성피로증후군²⁵⁾에서는 보중익기탕과 귀비탕의 합방이 각각 실험군 증재로 사용되었다. 특정한 변증분형에 대한 구분없이 만성피로증후군의 진단기준을 만족하는 환자에게도 2편의 RCT^{23, 26)}에서 보중익기탕이 단독으로 투약되었는데, 일상적인 대증요법을 수행한 경우에 비해 주요 증상에 대한 전반적인 개선 효과가 있음을 확인할 수 있었

다(RR 0.29 [95% CI 0.15 to 0.55], $Z=3.82$, $P=0.001$; $I^2=0\%$). 그러나 비기허 또는 중기허로 변증된 만성피로증후군 환자에게 보중익기탕을 운용한 경우, 건강보조제를 투여한 대조군에 비해 그 효과의 크기는 더 커짐을 확인할 수 있었다(RR 0.15 [95% CI 0.09 to 0.27], $Z=6.55$, $P<0.00001$; $I^2=0\%$). 이는 최근 이루어진 만성피로에 대한 우리나라 한의사 인식조사⁹⁾에서, 대부분의 한의사가 만성피로증후군이거나 특발성만성피로 환자의 진단시 변증을 수행한다고 응답한 사실과 상응하는 결과로 볼 수 있으며, 만성피로 환자의 진료시 변증의 효용성을 나타내는 결과로 해석될 수 있다. 그러나 비기허 또는 중기허로 변증된 만성피로증후군 환자를 대상으로 한 연구들에서는 모두 복합처방 또는 변방이 실험군 중재로 사용되었기 때문에, 이 결과가 변증의 효과인지 복합처방의 결과인지 명확하지 않다. 따라서 변증의 유효성에 대한 직접적인 근거로 볼 수는 없을 것이다.

보중익기탕의 만성피로증후군에 대한 효과를 설명할 수 있는 기전에 대한 근거는 여전히 충분하지 않다. 최근에 이루어진 몇몇 도전적인 기초연구³²⁻³⁴⁾는 만성피로증후군에서 동반되는 기허증(氣虛證)이나 양허증(陽虛證)에 대한 한약의 개선 효과가 미토콘드리아의 ATP 생성 촉진에 기반할 가능성을 보여준다. 그러나 이들 연구들은 아직 보기(補氣) 효능이 있는 몇몇 개별 약제에 대한 기초적인 기전 연구가 이루어졌을 뿐이다.

이 연구에서 1차 평가변수로 사용된 유효성은 피로 외에도 만성피로증후군에서 나타나는 주요한 증상들에 대한 중증도를 종합적으로 평가한 지표이다. 따라서 보중익기탕의 피로 개선효과를 확인하기 위해서는 피로중증도에 대한 변화량을 분석해보아야 한다. 1편의 RCT²⁹⁾에서 피로중증도가 평가변수로 사용되었는데, 보중익기탕과 소시호탕의 합방이 4주동안 투여되었을 때, ATP 투여군에 비해 피로중증도에 대한 유의한 개선효과가 확인되었다. 그러나 선택된 RCT가 1편뿐이었고, 총 피험자수도 64명으로 적었

으며, 비뿔림 위험이 높은 연구였다. 따라서 이 분석 결과만으로 만성피로증후군 환자에 대해 보중익기탕이 피로 개선효과가 가진다고 보기에는 그 근거가 충분하지 않았다. 한편 수면의 질이 평가변수로 사용된 RCT는 찾을 수 없었다.

이 체계적인 문헌고찰 연구를 통해 도출한 결과에 대한 근거수준은 매우 낮음 또는 낮음으로 평가되었다. 근거수준이 전반적으로 낮게 평가된 가장 주된 원인은 높은 비뿔림 위험이었다. 선택된 7편의 RCT 모두는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림 항목에서 불명확 또는 높은 비뿔림 위험으로 평가되었다. 특히 배정순서의 은폐는 모든 연구에서 적절하게 이루어졌다는 근거를 찾을 수 없었고, 1차 평가변수인 유효성이 평가자의 주관에 많이 개입할 수 밖에 없는 전반적인 증상중증도에 기반하여 평가된다는 점을 고려했을 때, 높은 비뿔림 위험은 근거수준을 약화시키는 결과를 가져왔다. 따라서 향후 만성피로증후군에 대한 보중익기탕의 효능을 검증하기 위한 임상연구에서는 배정순서의 은폐, 평가자에 대한 눈가림검사나 보다 객관적인 피로평가지표의 사용이 필요할 것으로 판단되었다.

이 연구의 가장 큰 제한점은 선택된 임상연구들이 모두 중국에서 수행되었으며, 비뿔림 위험이 높았다는 점이다. 특히 table 2에 제시된 근거수준에 대한 평가에서 보중익기탕 단독사용 또는 귀비탕 합방시 전반적인 증상개선 효과, 보중익기탕과 소시호탕 합방의 피로 개선효과는 근거수준이 매우 낮음으로 평가되었는데, 이는 효과에 대한 어떤 추정도 불확실하다는 것을 의미한다. 그러나 만성피로증후군에서 전반적인 증상개선을 위한 보중익기탕의 투여 또는 소시호탕과 합방한 투여는, 추후 연구결과에 따라 효과 추정치가 바뀔 가능성이 높지만, 현재까지의 연구결과들을 근거로 분석했을 때 지지될 수 있다.

결론

이 체계적인 문헌고찰을 통해 만성피로증후군에서 보중익기탕 또는 보중익기탕과 소시호탕의 합방을 4주에서 2개월동안 투약하는 것이 건강보조제 또는 일반적인 대증치료군에 비해 피로를 포함한 전반적인 동반증상들의 완화에 유의한 효과가 있다는 근거를 확인하였다. 이 연구결과는 우리나라 한의학 임상에서 만성피로의 완화를 위해 가장 다빈도로 사용되고 있는 보중익기탕의 유용성을 지지하는 근거가 될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 연구에서 선택/배제와 문헌의 비폴립 평가에 참여해 주신 한경숙 박사에게 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group [see comments]. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):953-9.
2. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al.. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):387-9.
3. Meirleir KL De, Peterson DL, Klimas NG, Lerner a M, Basted AC, Sherkey J a, et al.. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11(1):7-97.
4. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE,

Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al.. A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991;84(2):118-21.

5. Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Eval Health Prof.* 2012; 35(3):280-304.
6. Carruthers BM, Sande MI van de, Meirleir KL De, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al.. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011;270(4):327-38.
7. Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015:
8. Kwak K, Cho J, Son C. Study on chronic fatigue syndrome from Oriental medicine point of view. *Korean J Orient Intern Med.* 2008;29(4):962-969.
9. Kim JW, Kim HJ, Jang ES, Jung H, Hwang MW, Nam DH. Survey on pattern identification and treatment of chronic fatigue in Korea medicine. *J Physiol Pathol Korean Med.* 2018;32(2):126-33.
10. Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, et al.. Chronic fatigue syndrome - a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med.* 2005;3:19.
11. Treatment of ME/CFS. Centers Dis Control Prev.2018: <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>.
12. Hundertmark JD, Hickie IB, Beard DD, Larkins

- RG, Molesworth SR. Chronic fatigue syndrome clinical practice guidelines: Psychological factors. *Med J Aust.* 2002;177(9):525-7.
13. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. Clinical guideline. 2007;CG53.
 14. Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Kanda T. Traditional chinese medicine for chronic fatigue syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7(1):3-10.
 15. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2009;(4):CD006348.
 16. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;
 17. Wang YY, Li XX, Liu JP, Luo H, Ma LX, Alraek T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: A systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med.* 2014;22(4):826-33.
 18. Liu Q. Discussion on the therapeutic effect of traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic fatigue syndrome. *Foreign Med Sci.* 1993;15(6):15.
 19. Zheng YY. Guiding principles for clinical research of new drugs in traditional Chinese medicine. Beijing: China Medical Science and Technology Press; 2002.
 20. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions ver 5.1.0.* The cochrane collaboration; 2011:
 21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
 22. Kim S, Park J, Seo H, Lee Y, Jang B, Son H, et al.. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. National evidence-based healthcare collaborating agency; 2011:
 23. Shu Y, Zhang G. Treatment of 30 cases of chronic fatigue syndrome with buzhongyiqi decoction. *J Anhui Tradit Chinese Med Coll.* 1997;16(5):11.
 24. Yang S, Gao M, Yang X, Chen D. Clinical observation of the treatment of chronic fatigue syndrome by using buzhongyiqi decoction in combination with xiaochaihu decoction. *J Beijing Univ Tradit Chinese Med.* 2004;27(2):87-9.
 25. Jiang Q. Therapeutic effect of buzhongyiqi decoction and guipi decoction on chronic fatigue syndrome. *Beijing J Tradit Chinese Med.* 2012;2(31):121-2.
 26. Tian H, Wang S. Treatment of 32 cases of chronic fatigue syndrome with buzhongyiqi decoction. *Jiangxi J Tradit Chinese Med.* 2012;43(8):26-7.
 27. Wang H. Clinical study on buzhongyiqi decoction and xiaochaihu decoction in treating chronic fatigue syndrome. *Asia-Pacific Tradit Med.* 2012;8(8):67-8.
 28. Teng F, Jiang Q, Huang Y. Therapeutic effect of buzhongjieliu decoction on chronic fatigue syndrome. *Guid J Tradit Chinese Med Pharm.* 2014;20(4):108-10.

29. Li Y. Clinical observation on treatment of chronic fatigue syndrome with liver depression and spleen deficiency syndrome by buzhongyiqi decoction and xiaochaihu decoction. *Asia-Pacific Tradit Med*. 2015;11(17):124-5.
30. Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO, Jones JF, Boneva R, Lahr BD, et al.. Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted county, Minnesota, as estimated using the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1145-52.
31. Kim CH, Shin HC, Pak YW. The prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A hospital based study. *J Korean Acad Fam Med*. 2000;21(10):1288-98.
32. Ko KM, Leon TYY, Mak DHF, Chiu PY, Du Y, Poon MKT. A characteristic pharmacological action of 'Yang-invigorating' Chinese tonifying herbs: enhancement of myocardial ATP-generation capacity. *Phytomedicine*. 2006;13(9-10):636-42.
33. Leong PK, Wong HS, Chen J, Ko KM. Yang/Qi invigoration: An herbal therapy for chronic fatigue syndrome with yang deficiency? Evidence-based Complement Altern Med. 2015;2015: 945901.
34. Leong PK, Chen N, Ko KM. Mitochondrial decay in ageing: 'Qi-invigorating' schisandrin B as a hormetic agent for mitigating age-related diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39(3):256-64.

ORCID

남동현 <https://orcid.org/0000-0002-9644-2262>