기능성소화불량 환자에서 나타나는 정신적 증상의 한약 치료 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

조운재^{1,2}, 이하늘^{1,2}, 정해인^{1,2}, 이현진¹, 금창열^{1,2}, 한아람^{1,2}, 하나연², 김진성^{1,2}

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교한방병원 위장소화내과

Herbal Medicine for Functional Dyspepsia with Psychological Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yun-jae Cho^{1,2}, Hanul Lee^{1,2}, Hae In Jeong^{1,2}, Hyun-Jin Lee¹,
Chang-Yul Keum^{1,2}, Aram Han^{1,2}, Na-Yeon Ha², Jinsung Kim^{1,2}

¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

²Dept. of Digestive Diseases, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

Purpose: Functional dyspepsia (FD) is a chronic syndrome accompanied by repetitive digestive symptoms that appear in the upper gastrointestinal tract and are not caused by specific diseases. Psychological symptoms like anxiety, depression, insomnia, and somatization are frequently observed in FD. The purpose of this study was to review the effect of herbal medicine on the psychological symptoms that accompany FD.

Methods: Database search (PubMed, EMBASE, KISS, Kmbase, KoreanMed, NDSL, OASIS, CNKI) was performed on February 24, 2021; a total of 1825 studies were searched. After the screening, 22 studies were included.

Results: The studies were assessed by Cochrane RoB 2 and sorted into a table according to psychological symptoms. Meta-analysis was performed to estimate the effect of herbal medicine. Twenty of the twenty-two studies reported that herbal medicine was significantly more effective than the control group. Only three of the studies did not have a high risk of bias.

Conclusion: Herbal medicine was significantly effective with or without Western medicine and had fewer adverse effects. Severe adverse effect was not reported. Psychological symptoms in FD affect onset and duration of FD, and some FD patients want to be treated for their anxiety before other symptoms. Reliable information about treatment for the psychological symptoms of FD is lacking. We reviewed the effect of herbal medicine treatment in this study, the results of which could be selected for primary or secondary treatment for FD.

Key words: functional dyspepsia, herbal medicine, psychological, anxiety, depression, insomnia

I. 서 론

기능성소화불량(Functional dyspepsia, FD)은 전

세계적으로 5~11%에 달하는 유병률을 가지며, 건강에 상당한 손상을 초래하는 질환이다^{1,2}. FD의 병태생리적 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 위 운동성 및 순응성의 문제나 내장 감각 과민, H. pylori 감염, 장내세균총의 변화, 십이지장의 염증, 심리사회적 기능 이상과 같이 몇 가지 가능성 있는 기전이 존재한다³.

· 투고일: 2021.07.21, 심사일: 2021.09.30, 게재확정일: 2021.09.30

· 교신저자: 김진성 서울시 동대문구 경희대로 23

경희대학교한방병원 위장소화내과

TEL: 02-958-8895

E-mail: oridoc@khu.ac.kr

FD 환자가 호소하는 증상은 상복부 통증, 상복부 팽만감, 조기 만복감, 식후 포만감, 오심, 구토, 트림 등이 있다⁴. FD Rome IV 진단 기준에 따르면, 불쾌한 식후 포만감, 불쾌한 조기 만복감, 불쾌한 상복부 통증, 불쾌한 상복부 속쓰림의 4가지 증상 중에서 1가지 이상이 6개월 전부터 있었으며, 최근 3개월 이내에도 증상이 지속될 때 진단할 수 있다^{5,6}.

앞서 설명한 위장관 증상에 더불어 비(非)위장관 증상도 나타나는데, 전형적인 비(非)위장관 증상으로는 땀의 증가, 두통, 불면, 근 긴장, 심장의 기능적 증상, 과민성 방광과 같은 자율신경과 연관되어 나타나는 증상들이 있다⁷. 또한 일부 FD 환자들은 과민대장증후군이나 위식도역류질환이 동시에 존재하는 중복 증후군을 가지고 있으며, 국내 연구에 따르면 이러한 중복 증후군을 가지고 있는 경우는 여성에게 더 흔하고, 불안장애, 신체화 장애, 우울증 등 정신과적인 문제가 동반되는 비율이 높다고 한다^{8,9}.

FD 환자들을 대상으로 심리적 문제를 측정하는 평가도구를 사용했을 때, 소화불량이 없는 사람에 비해 우울, 불안, 신체화 점수가 높게 나타났으며, 심리적 증상이 위장관 증상보다 삶의 질 저하에 더 큰 영향을 주는 것으로 보였다¹⁰. 실제로 FD 환자들이 치료하고 싶은 첫 번째 목표 증상이 소화불량이 아닌 불안이었음을 보고한 연구도 존재한다¹¹.

이러한 연구 결과는 FD 환자를 치료함에 있어서 위장관 증상의 개선도 중요하지만, 동시에 환자가 호소하는 비(非)위장관 증상에도 관심을 가질 필요가 있음을 보여준다. 비(非)위장관 증상 중에서도 특히 불면, 불안, 우울, 신체화와 같은 정신적 증상의 치료가 필수적이라 느낄 수 있었는데, FD 환자 중에 소화불량 증상이 수년간 지속되고 악화되면서 심한 불면증이나 우울, 불안이 생겼다고 호소하는 환자를 다수 접할 수 있고, 이러한 정신적 증상들이 환자의 삶의 질을 저하시키고 소화불량 증상을 악화시켜 중증 환자로 진행하는 것을 볼

수 있었기 때문이다.

항우울제, 심리 치료와 같은 현대의학적 치료에는 한계가 있어⁵ 보완대체의학에 대한 관심이 높아지는 추세이며¹², 현재까지 FD 환자에서 나타나는 정신적 증상의 한의학적 치료에 대한 체계적 고찰이 시행되지 않음을 확인하였다. 따라서 본 논문에서는 기능성소화불량 환자의 비(非)위장관 증상 중 불면, 불안 및 우울의 정신적 증상에 대한 한약 치료의 효과를 고찰해보고자 한다.

II. 연구방법

1. 문헌 검색

검색 엔진은 영미권에서 Pubmed(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), EMBASE(www.elsevier.com), 국내에서 KISS(Koreanstudies Information Service System, kiss.kstudy.com), Kmbase(Korean medical article database, kmbase.medric.or.kr), KoreanMed(www.koreanmed.org), NDSL(National Digital Science Links, www.ndsl.kr), OASIS(Oriental medicine Advanced Searching Integrated System, oasis.kiom.re.kr), 중국에서 CNKI(China National Knowledge Infrastructure, www.cnki.net)의 총 8개 데이터베이스를 이용하였다.

2021년 02월 24일을 기준으로 해당 시점까지 발표된 논문을 검색하였고, 다음의 단어들을 조합하여 검색하였다: 기능성소화불량, 소화불량, 불면, 불안, 우울, 수면장애, 정신적, functional dyspepsia, anxiety, depression, insomnia, sleep dysfunction, sleep disorder, mental disorder, psychological, psychology, herbal medicine, oriental medicine, Chinese medicine, complementary medicine, alternative medicine, traditional medicine.

2. 문헌 선정 및 자료 추출

검색한 논문의 제목, 초록, 본문을 읽고 하기의 선정 및 배제 기준에 맞춰 선별하였다.

1) 선정기준

(1) 연구 주제 : FD 환자의 정신적 증상 중 불면, 불안, 우울에 대한 한약 치료 효과

(2) 연구 대상 : 기능성소화불량(FD) 환자 중 불면, 불안, 우울 증상을 호소하는 환자

(3) 치료군 중재 : 국내에서 활용 가능한 한약의 단독 및 병용 치료(투여 유형, 기간 및 횟수에 제한을 두지 않음)

(4) 대조군 중재 : 위약 혹은 양약의 단독 및 병용 치료

(5) 결과 지표 : 정신적 증상의 평가 지표

(6) 연구 방법 : 무작위대조시험(Randomized Controlled trial, RCT)

2) 배제기준

(1) FD 환자를 대상으로 하지 않은 경우

(2) 동물실험과 같이 사람을 대상으로 한 연구가 아닌 경우

(3) 고전문헌의 분석 혹은 전문가의 의견과 같이 임상 연구에 해당되지 않는 경우

(4) 증례와 같이 치료한 환자의 수가 적으며, 임상 연구에 해당되지 않는 경우

(5) 치료 중재가 한약이 아니거나 국내에서 활용하기 어려운 경우

(6) 치료 중재가 한약 외의 침, 뜸, 추나 등의 한방 치료를 병행한 경우

(7) 정신적 증상 중 불면, 불안, 우울의 치료 효과에 대한 평가가 없는 경우

3. 비뚤림 위험 평가

Cochrane group이 제작한 Risk of bias(RoB) 2 도구를 사용하여 선정된 논문에 대한 비뚤림 위험 평가를 수행하였다. 두 명의 연구자(YJC and HJL)가 선별한 논문을 독립적으로 평가하였고, 두 연구자의 의견이 일치하지 않는 경우 제3의 연구

자(JSK)가 참여하여 의견 교환을 통해 해결하였다.

4. 데이터 분석

데이터 분석은 Review Manager program(RevMan) 5.3을 사용하였다. 이분형 자료의 경우 상대위험도(RR, Risk Ratio)를 95% 신뢰구간으로 나타냈고, 연속형 자료의 경우 척도의 이질성에 따라 평균차(MD, Mean Difference) 혹은 표준평균차(SMD, Standard Mean Difference)를 95% 신뢰구간으로 나타냈다. 이질성 평가에 따라 I^2 값을 구하여 50% 미만이면 고정 효과 모델(Fixed effects model)을, 50% 이상이면 변량 효과 모델(Random effect model)을 사용하였다. 이질성 평가에 따른 I^2 값이 50% 이상인 경우 이질성이 높은 것으로 판단하여, 한약의 종류에 따라 하위그룹 분석을 시행하였다. 유의 수준은 P-value 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

III. 결 과

1. 문헌 검색 결과

검색 결과 총 1825편의 논문이 검색되었고, 중복을 제외하여 1500편의 논문을 검토하였다. 원문을 찾을 수 없는 12편의 논문을 제외하고 제목과 초록을 검토하여 본 논문의 주제와 관련 없는 365편, 중재가 한약이 아닌 716편, 임상시험이 아닌 203편, 사람을 대상으로 하지 않은 46편을 제외하였다. 선별된 158편의 논문 중 원문을 찾을 수 없는 10편을 제외하고 본문을 검토하여 본 논문의 주제와 관련 없는 52편, 중재가 국내에서 활용 가능한 한약이 아닌 74편을 제외하였다. 최종적으로 22편의 논문이 선정되었으며, 선정된 논문에 대하여 비뚤림 위험 평가를 시행하였다.

Fig. 1. Flow chart of study selection. The flow diagram indicates the retrieval process of the study.

The total number of included studies is 22, but the “Anxiety” and “Depression” part have 12 duplicated studies.

선정된 논문을 정신적 증상(불면, 불안, 우울)에 따라 분류하였고, 연구 대상 및 진단 기준, 연구 종류, 치료군 및 대조군, 치료 기간, 포함된 환자 수,

평가지표 및 결과, 이상반응을 다음의 표에 정리하였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Included Studies

Ref.	Subject/ diagnosis	Design	Country	Intervention	Control	Duration	Number	Outcome variable	Effective results	Adverse events
李慧臻 et al. (2001) ¹³	FD* with sleep disorder /None	RCT*	China	越鞠保和散 b.i.d.*	Placebo b.i.d	4 wks*	7-7	① Subjective score of sleep quality ② Abdominal symptom score	① 3.4±1.1 vs 5.6±0.7 (P<0.05) ② after 4 wks, 3.5±0.5 vs 5.7±0.9 (P<0.05)	Not mentioned
刘艳敏 et al. (2017) ¹⁴	FD with sleep disorder /None	RCT	China	温经汤加味 100 mg b.i.d Deanxit 1 tab* b.i.d	Mosapride 5 mg t.i.d.* Deanxit 1 tab b.i.d	2 wks	40:40	① Total effective rate ② Symptom score	① 97.5% vs 82.5% (P<0.05) ② significantly lower (P<0.01)	Dizziness (n=1) Gastrointestinal discomfort (n=1)
王巧利 et al. (2019) ¹⁵	FD with insomnia /Rome IV, PSQI	RCT	China	半夏泻心汤加減 150 ml t.i.d	Mosapride 5 mg t.i.d Eszolam 1 tab q.d*	4 wks	52:52	① Total effective rate ② Pittsburgh sleep quality scores ③ Gastrointestinal symptoms	① 90.4% vs 84.3% (P<0.05) ② 4.90±2.46 vs 7.60±3.18 (P<0.05) ③ 4.58±3.40 vs 5.98±3.39 (P<0.05)	Nausea and vomiting (n=1)
Zhao, L. et al. (2005) ¹⁶	FD with depression and anxiety /Rome II	이중-맹검 RCT	China	Xinwei Decoction (茵陈蒿汤) 200 ml t.i.d	1) Domperidone 10 mg t.i.d 2) placebo (amylum capsule) 2 caps t.i.d	8 wks	30:30:13	① Total effective rate ② HAMA* ③ HAMD* ④ FD symptom scale	① 90% vs 67% vs 31% ② 5.53±1.479 vs 13.40±2.749 vs 20.23±5.388 (P<0.01) ③ 6.27±1.337 vs 13.93±1.701 vs 19.15±6.479 (P<0.01) ④ 3.73±4.441 vs 7.07±4.734 vs 10.92±3.818 (P<0.01)	No side effects were reported
陈国忠 et al. (2009) ¹⁷	FD with anxiety /Rome III, HAMA, HAMD	RCT	China	柴芍六君颗粒 b.i.d	Deanxit 1 tab b.i.d	1 mth*	38:38	① Total effective rate ② HAMA ③ HAMD	① 89.5% vs 77.1% (P<0.05) ② 6.75±8.67 vs 10.42±8.55 (P<0.05) ③ 11.22±7.46 vs 15.78±9.27 (P<0.05)	Not mentioned
吴应龙 et al. (2011) ¹⁸	FD with depression and anxiety /Rome III, HAMD, HAMA	RCT	China	醒脾汤 b.i.d	Domperidone 10 mg t.i.d	1 mth	50:50	① Total effective rate ② Depression and anxiety score ③ Symptom score	① 96% vs 50% (P<0.01) ② significantly decreased (P<0.05) ③ significantly improved (P<0.05)	No adverse event
Lv, L. et al. (2017) ¹⁹	FD /Rome III, Upper gastrointestinal endoscopy, 脾虚氣滯證	이중-맹검 RCT	China	Xiangsha Liuunzi granules (香砂六君子汤) 14 g t.i.d 식후 1시간 t.i.d	placebo 14 g t.i.d 식후 1시간	4 wks	72:72	① HADA* ② HADD* ③ TCM Symptom score	① after 4 wks and follow-up, significantly better (P<0.05) ② after 4 wks and follow-up, significantly better (P<0.05) ③ after 4 wks and follow-up, significantly better (P<0.05)	No adverse event.
刘兵 et al. (2017) ²⁰	FD with depression and anxiety /Rome III, HAMA, HAMD, 肝鬱脾虛型	RCT	China	逍遙散 b.i.d Deanxit 1 tab b.i.d	Deanxit 1 tab b.i.d Mosapride 1 cap* t.i.d	4 wks	60:60	① Total effective rate ② HAMA ③ HAMD ④ Symptom score	① 88.3% vs 71.7% ② 6.2±2.6 vs 8.4±3.9 (P<0.05) ③ 5.1±1.8 vs 8.3±1.5 (P<0.05) ④ 73.3±15.0 vs 60.0±10.3 (P<0.05)	Not mentioned

Tomimaga, K. et al. (2017) ⁴	Dyspepsia correlated with anxiety /Rome III. without H. pylori infection. predominant heartburn and depression	2 wks placebo treatment Japan Rikunshito 7.5 g t.i.d.	2 wks placebo treatment Placebo 7.5 g t.i.d	8 wks	① Total effective rate ② HADS*-A ③ HADS-D	64:61	① after 4 wks, 60.7% vs 54% after 8 wks 78.7% vs 63.3% (P<0.05) ② after 4 wks, 4.7±3.4 vs 4.2±3.2 after 8 wks, 4.2±3.6 vs 4.1±3.2 (P<0.05) ③ after 4 wks, 3.3±3.4 vs 2.9±3.0 after 8 wks, 3.3±3.3 vs 3.0±2.9 (P>0.05)	the incidence of adverse events and adverse drug reactions were 10.8% and 4.6%, no significant difference
邓小月 et al. (2018) ²²	FD with depression and anxiety /Rome III. HAMA, HAMD	加味甘麥大棗湯 China 150 ml b.i.d	Trypsin enteric-coated 2 cap t.i.d Domperidone 10 mg t.i.d	4 wks	① HAMA ② HAMD ③ Symptom score	23:23	① after 2 wks, 17.47±4.05 vs 19.60±4.03 after 4 wks, 12.56±3.73 vs 16.91±3.44 (P<0.05) ② after 2 wks, 18.47±3.78 vs 20.08±3.62 after 4 wks, 13.30±3.61 vs 17.47±3.70 (P<0.05) ③ after 2 wks and 4 wks, significantly lower (P<0.05)	Not mentioned
李晓英 et al. (2018) ²³	FD with depression and anxiety /Rome III. 肝鬱化火, 脾虛氣滯	丹梔逍遙散合四磨湯 China b.i.d	Mosapride 5 mg t.i.d Deanxit 1 tab b.i.d	4 wks	① Total effective rate ② HAMA ③ HAMD ④ Symptom score	40:40	① 90.00% vs 82.50% ② 17.61±4.47 vs 19.96±3.87 (P<0.05) ③ 30.00±11.94 vs 35.90±11.87 (P<0.05) ④ significantly decreased (P<0.01), significant difference (P<0.05)	No severe adverse event for 6 mth
施文杰 et al. (2018) ²⁴	FD with depression and anxiety /脾虛氣滯	加味六君子湯 China b.i.d	Mosapride 5 mg t.i.d Deanxit 5 mg t.i.d	4 wks	① Total effective rate ② SAS ③ SDS ④ Symptom score	75:70	① 92.0% vs 77.1% ② 41.4±5.8 vs 46.9±5.4 (P<0.001) ③ 40.3±4.7 vs 45.3±5.0 (P<0.001) ④ significantly lower (P<0.05)	Constipation (n=4) Dizziness (n=5) Drowsiness (n=5)
王晶 (2018) ²⁵	FD with anxiety /Rome III. SAS, 脾虛氣滯	採用和實消痞丸聯合黃芪建中湯加減 China b.i.d	Domperidone 1 tab t.i.d Omeprazole 1 cap b.i.d	4wks	① Total effective rate ② SAS ③ Symptom score	30:30	① 90% vs 76% (P<0.05) ② 49.30±6.73 vs 54.50±6.26 (P<0.05) ③ significantly decreased (P<0.05), significant difference (P<0.05)	No adverse reactions
任建明 et al. (2018) ²⁶	FD with anxiety /HAMA	歸脾湯 China b.i.d	Conventional treatment (gastrointestinal motility regulating drugs, acid inhibitors, and gastric mucosal protective drugs)	4 wks	① Total effective rate ② Anxiety score	46:46	① after 2 wks, 80.43% vs 60.87% (P<0.05) after 4 wks, 97.83% vs 84.78% (P<0.05) ② significantly better (P<0.05)	Not mentioned

Chen, G. et al. (2020) ²⁷	FD /Rome III	이중-맹검 RCT	China	Jiawei Xiaoyao pill (加味逍遥散) 6 g t.i.d	4 wks	70-71	① HAMA ② HAMD	① from baseline to 4 wks. greater improvement, but not significant (P=0.446) ② from baseline to 4 wks. greater improvement, but not significant (P=0.093)	Slight diarrhea (n=1) Mild constipation (n=1) Abnormal liver function (n=1). only severe adverse event was the initial diagnosis of an ocular tumor, which was not related to the treatment.
李春颖 (2020) ²⁸	FD with depression and anxiety /HAMA, HAM-D, 肝鬱脾虛證	RCT	China	柴芍六君顆粒 b.i.d Deanxit 0.5 mg q.d	2 mth	39-39	① Total effective rate ② SAS ③ SDS	① 97.44% vs 79.49% (P<0.05) ② 42.75±3.15 vs 49.53±3.25 (P<0.05) ③ 28.57±2.15 vs 35.23±2.08 (P<0.05)	Diarrhea (n=1) Abdominal pain (n=1) Dry mouth (n=1)
賀欣 (2021) ²⁹	FD /Rome IV, 肝鬱脾虛證	RCT	China	柴胡疏肝散 150 ml b.i.d	3 wks	30-30	① Total effective rate ② HAMA ③ HAMD	① 90.0% vs 73.3% (P<0.05) ② 4.58±1.34 vs 8.63±2.78 (P<0.05) ③ 5.06±1.04 vs 9.13±2.03 (P<0.05)	Not mentioned
王宇亮 et al. (2013) ³⁰	FD with depression /HAM-D-17	RCT	China	加味六君子湯 b.i.d	40-40	40-40	① Total effective rate ② HAMD	① 95.0% vs 87.5% (P<0.05) ② 7.90±2.37 vs 9.65±3.39 (P<0.05)	No adverse event
Du, H. G. et al. (2014) ³¹	FD perimenopausal women with depression /RomeIII, 肝鬱脾虛證	이중-맹검 RCT	China	Xiaoyao pill (逍遥散) 3 g b.i.d	8 wks	90-90	① Curative effective rate ② HRSD score	① 86.67% vs 43.33% (P<0.01) ② after 8 wks, 6.20±2.08 vs 9.14±1.67 (P<0.01)	Not mentioned
席玉紅 et al. (2014) ³²	FD with depression /Rome III, HAM-D	RCT	China	加味四逆散 b.i.d	30 days	48-48	① Total effective rate ② HAMD	① 93.75% vs 77.08 (P<0.05) ② significantly better (P<0.05)	Not mentioned
陳麗 (2014) ³³	FD with depression /None	RCT	China	四逆散 200 ml q.d	30 days	40-40	① Total effective rate ② HAMD	① 95.00% vs 85.00% (P<0.05) ② 11.02±5.63 vs 14.52±6.71 (P<0.05)	No severe adverse event
季芳 et al. (2015) ³⁴	FD with depression /Rome III, HAM-D	RCT	China	加減柴胡疏肝散 100 ml b.i.d	4 wks	80-80-80	① HAMD	7.40±4.90 vs 9.30±5.36 vs 7.30±4.73 (P<0.05)	Not mentioned

*FD : functional dyspepsia, RCT : randomized controlled trial, CT : clinical trial, q.d : once a day, b.i.d : twice a day, t.i.d : three times a day, wks : weeks, mth : month(s), tab : tablet, cap : capsule, PSQI : Pittsburgh sleep quality scores, HAMA : Hamilton anxiety scale, HAM-D : Hamilton depression scale, SAS : self-rating anxiety scale, SDS : self-rating depression scale, FDSR : FD symptom rating scale, PDSS : postprandial discomfort severity scale, CGI : clinical global impression, SF-36 : 36-item short form health survey, HADA : hospital anxiety and depression scale-A, HADD : hospital anxiety and depression scale-D, OTE : overall treatment efficacy, GE : gastric emptying, PAGI-SYM : patient assessment of upper gastrointestinal disorders-symptom severity index, GOS : global overall symptom scale, m-FSSG : modified frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease, HADS : hospital anxiety and depression scale, GIS : gastrointestinal symptom score

2. 문헌 분석

1) 문헌 특성

선정된 논문은 모두 무작위대조시험(RCT)에 해당되며, 일본에서 시행된 1편²¹의 논문을 제외하고 모두 중국에서 시행되었다. 발행연도는 2001년에 1편¹³, 2005년에 1편¹⁶, 2009년에 1편¹⁷, 2011년에 1편¹⁸, 2013년에 1편³⁰, 2014년에 3편³¹⁻³³, 2015년에 1편³⁴, 2017년에 4편^{14,19-21}, 2018년에 5편²²⁻²⁶, 2019년에 1편¹⁵, 2020년에 2편^{27,28}, 2021년에 1편²⁹ 발행되었다.

2) 연구 대상

모든 논문에서 FD 환자를 대상으로 하였고, 3편¹³⁻¹⁵의 논문에서는 불면을 동반한 FD 환자, 8편^{16-18,20,22-24,28}은 불안과 우울을 같이 동반한 FD 환자, 3편^{22,25,26}은 불안을 동반한 FD 환자, 4편^{30,32-34}은 우울을 동반한 FD 환자, 1편²¹은 불안과 연관되어 나타나는 소화불량이 있는 FD 환자, 1편³¹은 우울 증상이 있는 갱년기 여성 FD 환자를 대상으로 하였다.

22편의 논문 중 15편^{15-23,25,27,29,31,32,34}에서 FD Rome criteria를 기준으로 FD를 진단하였고, 불면은 1편¹⁵의 논문에서 Pittsburgh sleep quality score(PSQI)로, 불안은 6편^{17,18,20,22,26,28}의 논문에서 Hamilton Anxiety Scale(HAMA)로, 1편²⁵의 논문에서 Self-Rating anxiety scale(SAS)로, 우울은 8편^{17,18,20,22,26,30,32,34}의 논문에서 Hamilton Depression Scale(HAMD)로 진단하였다.

한의학 변증을 시행한 논문은 총 8편으로, 4편^{20,28,29,31}에서 간울비허증(肝鬱脾虛證)으로 변증한 환자를 대상으로 하였고, 3편^{19,24,25}에서 비허기체증(脾虛氣滯證)으로 변증한 환자를 대상으로 하였고, 1편²³에서 간울화화(肝鬱化火), 비허기체(脾虛氣滯)로 변증한 환자를 대상으로 하였다.

연구에 참여한 대상자의 수는 최소 14명에서 최대 240명으로, 한 군에 7명부터 80명까지 다양했고, 대부분의 논문에서 실험군과 대조군에 포함된 환자 수는 동일했다.

3) 실험군 및 대조군 설계

22편의 논문 중 5편^{13,19,21,27,31}의 논문에서 한약 치료와 위약(placebo) 치료 효과를 비교하였고, 13편

15,17,18,22-26,29,30,32-34의 논문에서 한약 치료와 양약 치료 효과를 비교하였고, 3편^{14,20,28}의 논문에서 한약+양약 병용 치료와 양약 치료 효과를 비교하였고, 1편¹⁶의 논문에서 한약과 양약과 위약 치료 효과를 비교하였다.

대조군에서 사용된 양약은 Deanxit(8회), Mosapride(7회), Domperidone(7회), St. John's wort extract(2회), Estazolam(1회), Trypsin enteric-coated capsule(1회), Omeprazole(1회), Itopride(1회), Pantoprazole(1회) 순서로 많이 사용되었다.

4) 증상에 따른 한약 치료

(1) 불면

총 3편의 논문에서 FD에 동반되는 불면에 대한 한약의 효과를 확인하였다. 한약은 온담탕가미(溫膽湯加味)(1회), 월국보화산(越鞠保和散)(1회), 반하사심탕가감(半夏瀉心湯加減)(1회) 순서로 많이 사용되었고, 하루에 2회 혹은 3회 복용하였으며, 치료 기간은 2주에서 4주까지 다양했다.

(2) 불안

총 14편의 논문에서 FD에 동반되는 불안에 대한 한약의 효과를 확인하였다. 한약은 시호소간산(柴胡疏肝散)(2회), 시작육군과립(柴芍六君顆粒)(2회), 귀비탕(歸脾湯)(2회), 가미육군자탕(加味六君子湯)(2회), 향사육군자탕(香砂六君子湯)(1회), 소요산(逍遙散)(1회), 가미소요산(加味逍遙散)(1회), 가미감맥대조탕(加味甘麥大棗湯)(1회), 단치소요산합사마탕(丹梔逍遙散合四磨湯)(1회), 체용지실소비환연합황기진중탕가감(採用枳實消痞丸聯合黃芪建中湯加減)(1회) 순서로 많이 사용되었고, 하루에 2회 혹은 3회 복용하였으며, 치료 기간은 4주부터 8주까지 다양했다.

(3) 우울

총 17편의 논문에서 FD에 동반되는 우울에 대한 한약의 효과를 확인하였다. 한약은 가감시호소간산(加減柴胡疏肝散)(3회), 시작육군과립(柴芍六君顆粒)(2회), 가미육군자탕(加味六君子湯)(2회), 가미사역산(加味四逆散)(2회), 귀비탕(歸脾湯)(1회), 향

사육군자탕(香砂六君子湯)(1회), 가미소요산(加味逍遙散)(1회), 가미감맥대조탕(加味甘麥大棗湯)(1회), 단치소요산합사마탕(丹梔逍遙散合四磨湯)(1회) 순서로 많이 사용되었고, 하루에 1회~3회 복용하였으며, 치료 기간은 4주에서 8주까지 다양했다.

5) 평가도구

대부분의 논문에서 Total effective rate(TER)를 사용하여 효과를 평가하였다.

정신적 증상의 평가지표로는 불면에 대하여 sleep quality score, Pittsburgh sleep quality score(PSQI)를, 불안에 대하여 Hamilton Anxiety Scale(HAMA), Self-Rating anxiety scale(SAS), Hospital anxiety and depression scale-A(HADS-A, HADA)를, 우울에 대하여 Hamilton Depression Scale(HAMD, HRSD), Self-Rating depression scale(SDS), Hospital anxiety and depression scale-D(HADS-D, HADD)를 사용하여 평가하였다.

6) 치료 결과

2편의 논문을 제외하고는 모든 논문에서 중재로 사용한 한약이 평가지표를 통계적으로 유의하게 변화시켰고, 불면, 불안, 우울에 효과 있음을 확인하였다($P<0.05$).

Tominaga, K. 등²¹(2017)은 불안과 연관되어 나타나는 FD 환자에 대하여 육군자탕(六君子湯)의 효과를 확인하였고, 8주차에 Symptom scale 중 dyspepsia($P=0.057$), EPS(epigastric pain syndrome)($P=0.115$) 점수가 감소했으나 통계적으로 유의하지 않았고 이외의 지표들은 통계적으로 유의하게 증상을 개선함을 확인하였다.

Chen, G. 등²⁷(2020)은 FD 환자에 대하여 가미소요산(加味逍遙散)의 효과를 확인하였고, HAMD($P=0.093$), HAMA($P=0.446$) 점수가 4주간 향상되었으나 통계적으로 유의하지 않았고, 이외의 지표는 통계적으로 유의하게 증상을 개선함을 확인하였다.

7) 이상반응

총 8편의 논문에서 한약 중재의 이상반응이 보

고되었다.

온담탕가미(溫膽湯加味)와 Deanxit을 병용¹⁴한 경우 어지럼증, 위장관 불편감이 각 1건씩, 반하사심탕가감(半夏瀉心湯加減)¹⁵을 복용한 경우 오심 및 구토가 1건 보고되었다. 육군자탕(六君子湯)²¹을 복용한 경우 실험군의 10.8%에서 이상반응이 나타나고 4.6%에서 부작용이 나타났으나 구체적인 증상을 언급하지 않았고, 가미육군자탕(加味六君子湯)²⁴을 복용한 경우 변비가 4건, 어지럼증이 5건, 현기증이 5건, 가미소요산(加味逍遙散)²⁷을 복용한 경우 경도의 설사가 1건, 경도의 변비가 1건, 간기능 이상 1건, 시작육군과립(柴芍六君顆粒)²⁸을 복용한 경우 설사가 1건, 복통이 1건, 구강 건조증이 1건 보고되었다.

이외 7편의 논문에서는 심각한 부작용이 보고되지 않았으며, 10편의 논문에서는 부작용에 대해 언급하지 않았다.

3. 비뚤림 위험 평가

선정된 22편의 논문에 대하여 Cochrane RoB 2 도구를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다(Fig. 2, 3).

1) 무작위 배정(Randomization process)

18개의 연구(81.8%)에서 무작위 배정을 하였으나, 배정 방법에 대한 언급이 없어 약간의 위험도(Some concerns)가 관찰되었고, 4개의 연구(18.2%)에서 난수표를 사용하여 무작위로 배정하였고 연구참가자에게 배정 여부를 은폐하여 낮은 위험도(Low)로 분류되었다.

2) 의도한 중재에서 이탈(Deviations from intended interventions)

1개의 연구(4.5%)에서 연구참가자가 배정된 중재를 알지 못하였으나 연구참가자의 기본 특성에 대한 분석이 이루어지지 않아 높은 위험도(High)가 관찰되었고, 1개의 연구(4.5%)에서 연구참가자가 배정된 중재를 알고 있는지에 대한 언급이 없으나 배정의 효과를 추정하기 위한 적절한 분석이 사용되었으므로 약간의 위험도(Some concerns)가

관찰되었고, 20개의 연구(90.9%)에서 연구참가자에게 배정된 중재를 은폐하였거나 배정된 중재를 알고 있음에도, 연구참가자 특성에 따라 각 군에 적절하게 배정되었으므로 낮은 위험도(Low)로 분류되었다.

3) 결과 자료의 결측(Missing outcome data)

1개의 연구(4.5%)에서 모든 연구참가자의 결과가 반영되었는지 여부를 알 수 없어 높은 위험도(High)가 관찰되었고, 1개의 연구(4.5%)에서 모든 연구참가자의 결과가 반영되었는지 여부를 알 수 없으나 결측치가 있을 가능성이 낮아 약간의 위험도(Some concerns)가 관찰되었고, 20개의 연구(90.9%)에서 모든 연구참가자의 결과가 반영되었고 중도 탈락한 사유가 명시되어 있어 낮은 위험도(Low)로 분류되었다.

4) 결과 평가(Measurement of the outcome)

19개의 연구(86.4%)에서 연구 결과의 평가 방법은 적절하나 연구평가자에게 눈가림이 시행되었는

지 여부를 알 수 없어 높은 위험도(High)가 관찰되었고, 3개의 연구(13.6%)에서 연구 결과의 평가 방법이 적절하며 연구평가자에게도 눈가림이 시행되어 낮은 위험도(Low)로 분류되었다.

5) 선택적 결과 보고(Selection of the reported result)

20개의 연구(90.9%)에서 사전에 계획한 분석 방법에 따라 분석을 시행하였는지 여부를 알 수 없어 약간의 위험도(Some concerns)가 관찰되었고, 2개의 연구(9.1%)에서 연구 결과를 분석하는 시점까지 눈가림을 유지하여 낮은 위험도(Low)로 분류되었다.

6) 전반적 비뚤림(Overall Bias)

비뚤림 평가 알고리즘 결과 19개의 연구(86.4%)에서 높은 위험도(High)가 관찰되었고, 1개의 연구(4.5%)에서 약간의 위험도(Some concerns)가 관찰되었고, 2개의 연구(9.1%)에서 낮은 위험도(Low)로 분류되었다.

Fig. 2. Risk of bias graph.

Fig. 3. Risk of bias summary.

4. 메타분석(Meta-analysis) 결과

선정된 논문에 대하여 이질성과 효과의 유의성을 파악하기 위해 메타 분석을 시행하였다. 먼저 주요 평가지표를 총유효율(TER)로 정하고, 이차적 평가지표를 HAMA, HAMD(HRS), SAS, SDS로 정하여 메타분석을 시행하였다. 이외의 평가지표 중 HADA와 HADD를 사용한 경우는 논문 2편 중 1편에서 평균값(Mean)을 제공하지 않아 메타분석을 시행하지 못하였다. 또한 중재기간 중 2회에 걸쳐 평가한 결과값을 제시한 논문의 경우, 다른 논문에서 주로 사용한 중재기간인 4주에 해당하는 결과값을 입력하였다. 한약, 양약, 위약 치

료를 비교한 경우, 한약과 양약 치료군의 결과값을 입력하였고, 한약, 양약 2종류, 양약 3종류를 비교한 경우, 한약과 양약 3종류를 사용한 군의 결과값을 입력하였다.

1) 불면

(1) 총유효율

불면에 대하여 포함된 논문은 총 2편이었다. 총 유효율의 RR값이 1.12로 치료군은 대조군에 비해 통계적으로 유의한 효과를 보였다(N=2, RR: 1.12, 95% CI: 1.01 to 1.24, P<0.05). I^2 값은 0%로 문헌간의 이질성이 낮았다(Fig. 4).

Fig. 4. Forest plot of TER of insomnia.

2) 불 안

(1) 총유효율

불안에 대하여 포함된 논문은 총 11편이었다. 총 유효율의 RR값이 1.24로 치료군은 대조군에 비해

통계적으로 유의한 효과를 보였다(N=11, RR: 1.24, 95% CI: 1.16 to 1.32, $P < 0.001$). I^2 값은 27%로 문헌 간의 이질성이 낮았다(Fig. 5).

Fig. 5. Forest plot of TER of anxiety.

(2) HAMA

포함된 논문은 총 6편이었다. 치료군은 대조군에 비해 HAMA 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그 차

이가 통계적으로 유의했다(N=6, MD: -4.11, 95% CI: -6.21 to -2.02, $P < 0.001$). I^2 값은 91%로 문헌 간의 이질성이 높았다(Fig. 6).

Fig. 6. Forest plot of HAMA.

이에 사용된 한약의 종류에 따른 하위분석을 시행하였다. 시호소간산(柴胡疏肝散)에 대하여 포함된 논문은 총 2편이었고, 시호소간산(柴胡疏肝散)이 대조군에 비해 HAMA 점수가 더 낮은 경향을

보였고, 그 차이가 통계적으로 유의했으며, I^2 값은 96%로 문헌 간의 이질성이 높았다(N=2, MD: -5.91, 95% CI: -9.75 to -2.07, $P < 0.05$)(Fig. 7).

Fig. 7. Forest plot of HAMA with 柴胡疏肝散.

소요산(逍遙散) 분류에 대하여 포함된 논문은 총 2편이었고, 소요산(逍遙散)이 대조군에 비해 HAMA 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그 차이가 통계적

으로 유의했으며, I^2 값은 0%로 문헌 간의 이질성이 낮았다($N=2$, MD: -2.24, 95% CI: -3.24 to -1.25, $P<0.001$)(Fig. 8).

Fig. 8. Forest plot of HAMA with 逍遙散.

(3) SAS

포함된 논문은 총 3편이었다. 치료군은 대조군에 비해 SAS 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그 차이

가 통계적으로 유의했다($N=3$, MD: -6.18, 95% CI: -7.24 to -5.12, $P<0.001$). I^2 값은 0%로 문헌 간의 이질성이 낮았다(Fig. 9).

Fig. 9. Forest plot of SAS.

3) 우 울

(1) 총유효율

우울에 대하여 포함된 논문은 총 13편이었다. 총 유효율의 RR값이 1.25로 치료군은 대조군에 비해

통계적으로 유의한 효과를 보였다($N=13$, RR: 1.25, 95% CI: 1.14 to 1.38, $P<0.001$). I^2 값은 68%로 문헌 간의 이질성이 높았다(Fig. 10).

Fig. 10. Forest plot of TER of depression.

이에 사용된 한약의 종류에 따른 하위분석을 시행하였다. 육군자탕(六君子湯) 분류에 대하여 포함된 논문은 총 5편이었으며, 총유효율의 RR값이 1.14로 육군자탕(六君子湯)은 대조군에 비해 통계

적으로 유의한 효과를 보였고, I^2 값은 0%로 문헌 간의 이질성이 낮았다($N=5$, RR: 1.14, 95% CI: 1.06 to 1.24, $P<0.001$)(Fig. 11).

Fig. 11. Forest plot of TER of depression with 六君子湯.

소요산(逍遙散) 분류에 대하여 포함된 논문은 총 4편이었으며, 총유효율의 RR값이 1.34로 소요산(逍遙散)은 대조군에 비해 통계적으로 유의한

효과를 보였고, I^2 값은 83%로 문헌 간의 이질성이 높았다($N=4$, RR: 1.34, 95% CI: 1.06 to 1.70, $P<0.05$)(Fig. 12).

Fig. 12. Forest plot of TER of depression with 逍遥散.

시호소간산(柴胡疏肝散)에 대하여 포함된 논문은 총 2편이었으며, 총유효율의 RR값이 1.28로 시호소간산(柴胡疏肝散)은 대조군에 비해 통계적으

로 유의한 효과를 보였고, I^2 값은 0%로 문헌 간의 이질성이 낮았다($N=2$, $RR: 1.28$, 95% $CI: 1.06$ to 1.54 , $P<0.05$)(Fig. 13).

Fig. 13. Forest plot of TER of depression with 柴胡疏肝散.

(2) HAMD(HRSD)

포함된 논문은 총 11편이었다. 치료군은 대조군에 비해 HAMD 점수가 더 낮은 경향을 보였고,

그 차이가 통계적으로 유의했다($N=11$, $MD: -3.60$, 95% $CI: -4.88$ to -2.31 , $P<0.001$). I^2 값은 93%로 문헌 간의 이질성이 높았다(Fig. 14).

Fig. 14. Forest plot of HAMD.

이에 사용된 한약의 종류에 따른 하위분석을 시행하였다. 시호소간산(柴胡疏肝散)에 대하여 포함된 논문은 총 3편이었고, 시호소간산(柴胡疏肝散)이 대조군에 비해 HAMD 점수가 더 낮은 경향을

보였고, 그 차이가 통계적으로 유의했으며, I^2 값은 98%로 문헌 간의 이질성이 높았다($N=3$, MD: -3.93, 95% CI: -7.75 to -0.10, $P<0.05$)(Fig. 15).

Fig. 15. Forest plot of HAMD with 柴胡疏肝散.

육군자탕(六君子湯) 분류에 대하여 포함된 논문은 총 2편이었고, 육군자탕(六君子湯)이 대조군에 비해 HAMD 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그

차이가 통계적으로 유의했으며, I^2 값은 45%로 문헌 간의 이질성이 낮았다($N=2$, MD: -2.53, 95% CI: -5.00 to -0.06, $P<0.05$)(Fig. 16).

Fig. 16. Forest plot of HAMD with 六君子湯.

소요산(逍遙散) 분류에 대하여 포함된 논문은 총 3편이었고, 소요산(逍遙散)이 대조군에 비해 HAMD 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그 차이가

통계적으로 유의했으며, I^2 값은 0%로 문헌 간의 이질성이 낮았다($N=3$, MD: -3.08, 95% CI: -3.48 to -2.67, $P<0.001$)(Fig. 17).

Fig. 17. Forest plot of HAMD with 逍遙散.

사역산(四逆散) 분류에 대하여 포함된 논문은 총 2편이었고, 사역산(四逆散)이 대조군에 비해 HAMD 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그 차이가 통계적

으로 유의했으며, I^2 값은 74%로 문헌 간의 이질성이 높았다($N=2$, MD: -0.87, 95% CI: -1.48 to -0.26, $P<0.05$)(Fig. 18).

Fig. 18. Forest plot of HAMD with 四逆散.

(3) SDS

포함된 논문은 총 2편이었다. 치료군은 대조군에 비해 SDS 점수가 더 낮은 경향을 보였고, 그 차이가 통계적으로 유의했다($N=2$, MD: -5.96, 95%

CI: -7.56 to -4.35, $P<0.001$). I^2 값은 68%로 문헌 간의 이질성이 높았으나, 포함된 논문의 수가 적어 하위분석은 시행하지 못하였다(Fig. 19).

Fig. 19. Forest plot of SDS.

IV. 고찰 및 결론

FD는 심리사회적 요인과 생리적 요인의 복잡한 상호작용으로 인해 발병하는 것으로 알려져 있고, FD를 포함한 기능성 위장 장애(Functional gastrointestinal disorder, FGID) 환자들이 불안장애 또는 우울장애와 같은 정신과적 장애를 동반한다는 일관된 보고들이 존재하며, FGID를 가진 환자는 정상인에 비해 정신 병리가 더 흔하다고 알려져 있다³⁵. 이렇게 높은 정신과적 장애의 공존 유병률은 3차 의료기관의 환자가 아닌 지역사회 일반인구를 대상으로 한 연구³⁶에서도 동일하게 나타났고, FD³⁷ 환자의 경우 아시아권에서도 정신과적 장애를 동반

하는 경우가 많은 것으로 조사되었다.

또한 소화불량은 주로 범불안장애, 신체화, 주요 우울장애와 관련이 깊다고 알려져 있고³⁸⁻⁴², FGID 환자들의 50%에서 발견되는 우울증의 경우 위장관 증상의 발생과 지속 인자로서 작용한다는 보고⁴³가 있다. FD 환자의 경우 증상의 심각도 뿐만 아니라 증상에 대한 인지방식이나 불안의 정도가 환자의 의료이용에 영향을 주었고⁴⁴, 실제로 FD 환자에게 치료하고 싶은 첫 번째 목표증상이 소화불량 자체가 아니라 불안이었다는 보고가 존재한다¹¹.

이처럼 정신적 증상을 호소하는 FD 환자를 임상에서 흔하게 마주할 수 있으며, 위장관 증상의 발생과 지속에 영향을 주는 인자로 작용하기 때문

에, FD 환자를 치료할 때 정신적 증상에 대한 평가는 필수적으로 이루어져야 한다. 임상에서 소화 기관용약과 더불어 항우울제를 사용하는 경우도 있으나, 그 효과가 완전하지 못하여 양약 치료만으로는 증상 조절에 어려움이 있다. 이러한 이유로 대체의학에 대한 관심이 높아지는 중이며, 이에 본 논문에서는 한방 치료 방법 중 한약 치료에 중점을 두고 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.

FD 환자에게 나타나는 정신적 증상인 불안, 불안, 우울의 한약 치료를 체계적으로 고찰하였고, 포함된 논문에서 사용한 정신적 증상의 평가 지표에 따라 메타분석을 시행하였으며, 이질성이 높은 경우 한약의 종류에 따라 하위분석을 시행하였다. 모든 분석에서 한약 치료가 대조군에 비해 유의하게 효과적인 것으로 나타났고, 16개의 분석 중 7개에서 이질성이 높게 나타났다. 추가로 한약 치료가 정신적 증상을 유의하게 개선했을 뿐 아니라 위장관 증상도 함께 호전됨을 확인할 수 있었다. 대부분의 논문에서 한약 치료와 양약 치료 효과를 비교하였고 양약에 비해 한약 치료의 효과가 유의하게 큰 것을 확인하였으며, 한약+양약 병용 치료와 양약 치료 효과를 비교하여 병용 치료가 유의하게 효과적임을 확인하였다.

이는 정신적 증상을 호소하는 FD 환자들에게 한약 치료가 효과적임을 나타낸다. 양약 치료도 효과적이나 한계가 있다는 점을 고려하여, 양방 치료에 반응이 없거나 적은 환자에게 한방 치료를 병행하여 치료 효과를 높일 수 있음을 보여준다.

또한 한약 치료와 한약+양약 병용 치료군에서 대조군에 비해 부작용 사례가 적었고, 한약으로 인한 심각한 부작용 사례는 보고되지 않았다. 이는 한방 치료와 양방 치료를 병행했을 때 심각한 부작용 없이 상호 보완적인 효과가 나타날 수 있다는 가능성을 보여준다. 다만 포함된 논문 대부분이 비플립 평가에서 높은 위험도로 평가되었기 때문에, 양약과 한약을 동시에 복용함으로써 나타날 수 있는 안전성의 문제나 시너지 효과에 대하여 추가

적으로 질 높은 연구가 시행될 필요가 있다.

환자 선정 방법에 변증을 포함한 논문은 총 8편이며, 불안과 우울을 호소하는 환자 중 간울비허증(肝鬱脾虛型), 간울화화(肝鬱化火), 비허기체증(脾虛氣滯證)으로 변증한 환자, 불안을 호소하는 환자 중 비허기체증(脾虛氣滯證)으로 변증한 환자, 우울을 호소하는 환자 중 간울비허증(肝鬱脾虛證)으로 변증한 환자에 대하여 치료를 시행하였다. 한의학의 기(氣)가 정체되어 발산하지 못하는 증상은 울증(鬱症)이라 총칭하며 우울증과 비슷한 개념으로 해석할 수 있고, 기(氣)의 흐름을 정상화시켜 울(鬱)을 해소해 주는 것이 울증(鬱症)의 치료원칙이다⁴⁵. 포함된 논문에서 주로 소요산(逍遙散)과 시호(柴胡)제를 사용한 것은 울증(鬱症)을 치료하는데 기여했고, 육군자탕(六君子湯)과 건중탕(健中湯)을 사용한 것은 비허(脾虛)로 인한 기체(氣滯)를 해소하는 효과가 있었을 것으로 해석할 수 있다.

한방 치료가 FD 환자의 정신적 증상에도 효과적이라는 근거를 마련하기 위해, 다양한 관점에서 접근하여 정보를 축적하는 것이 필요하다. FD 환자에서 정신적 증상이 나타나는 원인을 해소하거나 발생 기전에 관여하여 치료 효과를 보이는 한약을 연구하고, 다른 한방 치료를 활용하여 그 효과를 확인하는 등의 시도를 할 수 있다.

FD 환자에서 정신적 증상이 나타나는 기전은 자율신경계와 스트레스 호르몬, 뇌-장 축(Brain-gut axis)과 관련이 있다⁴⁶고 알려져 있다. 정신적 증상의 근본적인 치료를 위해 이 기전에 작용하는 한약을 활용해야 마땅하나, 소요산^{47,48} 외에 해당되는 한약을 찾기 어려운 상황이다. 추후 본 논문에 포함된 한약들이 자율신경의 균형이나 스트레스 호르몬, 뇌-장 축 조절 등에 효과적임을 확인하여 선택의 폭을 넓힐 필요가 있다. 혹은 한약 치료에 더불어 침 치료를 시행해 볼 수 있다. 침 및 전기침 치료가 뇌-장 축에 작용하여 위장 기능을 조절하는 데에 효과적이라는 연구 결과가 있다^{48,49}.

또한 FD와 수면장애 사이에 상관성이 있다는

연구 결과가 있으나⁵⁰ 그 기전이 밝혀지지 않았는데, 복통에 의한 뇌의 각성효과로 인해 수면장애가 생긴다는 주장이 있으며⁵¹, 소화불량이 호전되면 그에 따라 수면장애도 개선된다는 연구 결과가 존재한다⁵². 이를 고려하여 환자의 복통을 줄임으로써 불면을 치료하는 방법도 고려할 수 있다.

본 논문의 한계점은 다음과 같다. 대부분의 연구가 중국에서 시행되었고, 포함된 대부분의 연구에서 높은 비플립 위험이 관찰되었으며, 포함된 논문의 수가 22편으로 적었다. 더불어 포함된 논문에서 사용된 한약의 종류와 환자 수, 증재 기간, 평가지표 등의 요소가 다양하여, 메타분석에 포함시킨 논문의 수가 적었고, 일부에서 데이터 이질성이 크게 나타났다. 또한, 신체화의 경우 명확하게 그 증상을 정의하기 어려워 관련된 연구를 포함하지 못했다.

이러한 한계점에도 불구하고, 본 논문은 정신적 증상을 호소하는 FD 환자에 대하여 한약 치료의 증상 조절에 효과적임을 확인하였고, 양약 치료의 한계가 존재하는 상황에서 FD 환자에 대한 한약 치료의 활용도를 높여주었으며, FD 환자가 호소하는 비(非)위장관 증상에 관심을 갖고 한방 치료를 시행할 필요가 있음을 보여주는 것에 의의가 있다. 추후 FD 환자의 비(非)위장관 증상에 주목하고 이에 대하여 한방 치료를 시행한 질 높은 임상 연구가 시행될 필요가 있다. 본 논문에 포함된 한약의 작용 기전을 확인하거나 침 치료를 병행했을 때의 치료 효과를 확인하는 등의 다양한 연구가 수행되어 정신적 증상을 동반하는 FD 환자의 한방 치료에 대해 다양한 근거를 마련할 수 있기를 기대하는 바이다.

참고문헌

1. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64(7):1049-57.

2. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):252-62.
3. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):132-40.
4. Jung HK, Keum BR, Jo YJ, Jee SR, Rhee PL, Kang YW. Diagnosis of Functional Dyspepsia: a Systematic Review. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi* 2010;55(5):296-307.
5. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1380-92.
6. Jung KW. Understanding the Rome IV: Gastroduodenal Disorders. *Korean J Med* 2017; 92(4):3625.
7. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieeling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(13):222-32.
8. Park JM, Choi MG, Cho YK, Lee IS, Kim JI, Kim SW, et al. Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosed by Rome III Questionnaire in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3):279-86.
9. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79(3):196-201.

10. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nature Reviews Disease Primers* 2017;3(1):17081.
11. Bennett EJ, Kellow JE, Cowan H, Scott AM, Shuter B, Langeluddecke PM, et al. Suppression of anger and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(10):869-74.
12. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A, Sarnelli G. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2018;6(1):5-12.
13. 李慧臻. 中药对功能性消化不良伴睡眠障碍患者的疗效观察 13. 天津中医学院学报 2001;20(3):17-8.
14. 刘艳敏, 陈敏, 付道时. 温胆汤加味联合黛力新治疗难治性功能性消化不良伴睡眠障碍的效果观察. 中国实用医药 2017;12(16):22-4.
15. 王巧俐, 陈辉, 王天刚, 肖国辉. 半夏泻心汤加减治疗功能性消化不良伴失眠的疗效观察. 世界最新医学信息文摘 2019;19(08):189-90.
16. Zhao L, Gan AP. Clinical and psychological assessment on Xinwei Decoction for treating functional dyspepsia accompanied with depression and anxiety. *American Journal of Chinese Medicine* 2005;33(2):249-57.
17. 陈国忠, 李桂贤, 苏成程, 黎波. 柴芍六君颗粒联合黛力新治疗功能性消化不良伴焦虑临床研究. 华夏医学 2009;22(06):1030-1.
18. 吴应龙. 归脾汤联合多潘立酮治疗伴抑郁或焦虑的功能性消化不良疗效观察. 中国药物与临床 2011;11(S1):24-5.
19. Lv L, Wang FY, Ma XX, Li ZH, Huang SP, Shi ZH, et al. Efficacy and safety of Xiangsha Liujunzi granules for functional dyspepsia: A multi-center randomized doubleblind placebo-controlled clinical study. *World Journal of Gastroenterology* 2017;23(30):5589-601.
20. 刘兵, 谢芳芳. 中西医结合治疗肝郁脾虚型功能性消化不良伴焦虑抑郁60例. 浙江中医杂志 2017;52(06):458.
21. Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H, Odaka T, Sakurai K, Kawamura O, et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterology and Motility* 2018;30(7):e13319.
22. 邓小月, 徐天舒. 加味甘麦大枣汤联合胰酶肠溶胶囊和多潘立酮片治疗功能性消化不良伴焦虑抑郁的临床研究. 河北中医 2018;40(11):1687-1690+1696.
23. 李晓瑛, 喻斌. 丹栀逍遥散合四磨汤治疗功能性消化不良伴焦虑抑郁40例. 广西中医药大学学报 2018;21(01):21-4.
24. 施文杰, 王立基. 加味六君子汤对脾虚气滞型功能性消化不良患者临床症状及焦虑、抑郁状态影响. 包头医学院学报 2018;34(11):100-1.
25. 王晶. 枳实消痞丸联合黄芪建中汤治疗功能性消化不良伴焦虑状态临床观察. 中医学报 2018;33(08):1542-7.
26. 任建明, 陈毅军, 马向清, 王慧敏, 贾妮娜. 归脾汤在功能性消化不良伴焦虑患者中的疗效及对胃肠动力的影响研究. 光明中医 2018;33(18):2682-5.
27. Chen G, Feng P, Wang S, Ding X, Xiong J, Wu J, et al. An Herbal Formulation of Jiawei Xiaoyao for the Treatment of Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11(10):e00241.
28. 李春颖. 柴芍六君颗粒联合黛力新治疗功能性消化不良伴焦虑抑郁的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2020;31(20):3213-5.
29. 贺欣. 柴胡疏肝散治疗肝郁脾虚型功能性消化不良30例. 中国中医药现代远程教育 2021;19(01):116-7.

30. 王宇亮, 党中勤, 牛學恩, 孙晓娜, 张玉峰, 张广玉. 加味六君子汤治疗功能性消化不良伴抑郁症40例临床观察. *中医杂志* 2013;54(17):1480-2.
31. Du HG, Ming L, Chen SJ, Li CD. Xiaoyao pill for treatment of functional dyspepsia in perimenopausal women with depression. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(44):16739-44.
32. 席玉红, 党中勤, 张莉莉, 牛学恩, 王宇亮, 许向前, et al. 加味四逆散对功能性消化不良伴抑郁状态的干预作用. *中国实验方剂学杂志* 2014;20(03):202-4.
33. 陈丽. 四逆散治疗功能性消化不良伴抑郁症随机平行对照研究. *实用中医内科杂志* 2014;28(02):50-1.
34. 季芳, 王长洪, 刘宝军. 加減柴胡疏肝散治疗功能性消化不良合并抑郁症随机对照研究. *中国中西医结合消化杂志* 2015;23(02):95-9.
35. Herschbach P, Henrich G, von Rad M. Psychological factors in functional gastrointestinal disorders: characteristics of the disorder or of the illness behavior? *Psychosom Med* 1999; 61(2):148-53.
36. Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP, Roy-Bryne PP. Comorbidity of gastrointestinal complaints, depression, and anxiety in the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Am J Med* 1992;92(1a):26s-30s.
37. Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002;115(7):1082-4.
38. Scolapio JS, Camilleri M. Nonulcer dyspepsia. *Gastroenterologist* 1996;4(1):13-23.
39. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, Burton DD, Stephens DA, Geno DM, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(11):985-96.
40. Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res* 2013;47(1):128-32.
41. Mak AD, Wu JC, Chan Y, Chan FK, Sung JJ, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalised anxiety disorder - a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):800-10.
42. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguire J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61(9):1284-90.
43. Mine K, Kanazawa F, Matsumoto K, Tsuchida O, Hosoi M, Kubo C. [A depressive disorder in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia]. *Nihon Rinsho* 1994;52(5):1329-33.
44. Jones MP. Evaluation and treatment of dyspepsia. *Postgrad Med J* 2003;79(927):25-9.
45. Lyu YS, Park JM, Ko IS, Kang HW, Lyu YS. The Anxiolytic, Anti-Depressive Effects Using Bambusae Caulis in Taeniam Extract in Rat Chronic Immobilization Stress Model. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2013;24(3):293-308.
46. Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013;10(3):158-67.
47. Yan Z, Jiao H, Ding X, Ma Q, Li X, Pan Q, et al. Xiaoyaosan Improves Depressive-Like Behaviors in Mice through Regulating Apelin-APJ System in Hypothalamus. *Molecules* 2018;23(5):1073.
48. Fang J, Wang D, Zhao Q, Hong Y, Jin Y, Liu Z, et al. Brain-Gut Axis Modulation of Acupuncture in Functional Dyspepsia: A Preliminary Resting-

- State fcMRI Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; 2015:860463.
49. Li H, He T, Xu Q, Li Z, Liu Y, Li F, et al. Acupuncture and regulation of gastrointestinal function. *World journal of gastroenterology* 2015; 21(27):8304-13.
 50. Kim SY, Choung RS, Lee SK, Choe JW, Jung SW, Hyun JJ, et al. Self-reported Sleep Impairment in Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2018;24(2):280-8.
 51. Vege SS, Locke GR, Weaver AL, Farmer SA, Melton LJ, Talley NJ. Functional Gastrointestinal Disorders Among People With Sleep Disturbances: A Population-Based Study. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(12):1501-6.
 52. Park JK, Huh KC, Shin CM, Lee H, Yoon YH, Song KH, et al. [Current issues in functional dyspepsia]. *Korean J Gastroenterol* 2014;64(3):133-41.