



Review Article / 종설

소시호탕 systemic review 및 KCD 코드 대조

이지호, 박선동*, 김영우*

동국대학교 한의과대학 방제학교실

Systemic review of Xiaochaihutang and its correlation with KCD

Ji Ho Lee, Sun Dong Park*, Young Woo Kim*

School of Korean Medicine, Dongguk University

ABSTRACT

Objectives : Xiaochaihutang(小柴胡湯) is a famous herbal prescription in the Traditional Korean Medicine, and its components include Bupleuri Radix(柴胡), Scutellariae Radix(黃芩), Ginseng Radix(人蔘), Pinelliae Tuber(半夏), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma(甘草), Zingiberis Rhizoma Crudus(生薑), Zizyphi Fructus(大棗).

Methods : In this study, we reviewed the effects of xiaochaihutang by searching Pubmed. And we connected with Korean Standard Classification of Diseases (KCD) and the effects of xiaochaihutang.

Results and Conclusion : The effects of xiaochaihutang was related with B18, C22, C34, C56, J30, J45, K70, K74, K76, F32, F33, F34, F41 as indicated by KCD. In clinics, the medical doctors almost use the KCD code for insurance. This review give us the scientific clue of Xiaochaihutang's effect in KCS system.

Key words : xiaochaihutang, KCD, Liver disease.

I. 서론

소시호탕(小柴胡湯)은 <상한론>의 辨太陽病脈證并治上에서 출전한 고방(古方)으로 <방제학>에서 和解劑 중 和解少陽劑로 분류된 半表半裏證을 다스리는 처방이다^{1,2)}. <상한론>에서 소시호탕의 적응증으로는 寒熱往來, 胸脇苦滿, 不欲飲食, 心煩喜嘔 등의 傷寒少陽證이 제시되었으며, 이외에도 傷寒에 의한 부인의 熱入血室 등 다양한 증후에 적용됨을 기록으로 전해오고 있다. 和解治法의 기본방인 소시호탕은 증후의 虛實에 따라 시호계지건강탕(柴胡桂枝乾薑湯), 대시호탕(大柴胡湯) 등으로 응용되며, 후세방에서 소요산(逍遙散), 보중익기탕(補中益氣湯)의 근간이 될 만큼 임상적으로 중요한 처방이다³⁾.

소시호탕은 柴胡, 黃芩, 人蔘, 半夏, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된다. 그 중 柴胡는 少陽病을 다스리는 主藥으로 解表退熱과 疏肝解鬱의 효능을 통해 少陽의 邪氣를 발산시키고 表熱을 제거하는 君藥이다. 黃芩은 苦寒한 性味를 바탕으로 少陽의 邪氣에 의한 裏熱을 제거하는 臣藥이다. 人蔘은 調和脾胃하는 효능으로 邪氣에 대한 正氣의 방어 작용을 돕고, 半夏는 化痰止嘔, 和胃降逆의 효능으로 生薑과 함께 嘔吐를 다스릴 뿐 아니라 胸脇苦滿도 해소해 준다. 甘草는 調和諸藥하며, 大棗와 生薑은 營衛를 조화시킨다^{2,4)}.

KCD는 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases)의 줄임말로, 세계보건기구(WHO)가 권고한 국제질병사인분류체계(ICD)에 근거하여 통계청에서 대한민국의 실정에 맞게 표준화하여 제정하였다⁵⁾. 1973년에 처음 제정된 KCD는 여러 차례 개정을 거쳐 현재는 2015년에 개정된 제7차 한국표준질병사인분류를 사용한다. KCD는 환자의 질병 및 상태에 대한 정확한 이해와 여러 의료인들 간의 공통된 의사소통을 위하여 반드시 필요하며, 국가적으로는 표준화된 기준을 바탕으로 다양한 보건의료 현상에 대해 일관성 및 비교성을 갖춘 통계자료 작성에 있어 중요한 역할을 한다. 임상에서는 진단서 작

성, 건강보험청구 등을 위해 반드시 KCD 코드를 사용해야 한다.

소시호탕의 효능에 대한 국내 연구논문으로 실험 연구와 임상례 보고(case study)가 다수 존재하고 있으며, 문헌 연구는 소시호탕의 복합적 효능에 대한 고찰, 傷寒論의 和解劑에 대한 研究, 상한문헌에 나타난 현훈의 정의와 치료법에 대한 연구로 모두 원전(原典)에 근거한 연구가 진행되었다. 그러나 소시호탕의 현대 과학적 연구 동향과 KCD 간의 상호 대조를 통한 고찰은 진행된 바가 없다⁶⁻⁸⁾.

본 연구는 해외 포털 사이트 검색을 통해 지금까지 이루어진 소시호탕에 대한 연구 성과들을 확인하고, 기존 전통적으로 인식되어온 六經辨證이나 辨證論治, 나아가 證候的 진단에 의존한 처방인식체계를 벗어나 국가적 표준화된 기준에 접근하는 처방인식방법이 필요할 것으로 판단하여 이와 연관되는 KCD 코드를 대조하여 소시호탕의 임상적 활용 분야 및 새로운 가능성을 확인해보았다. 이를 바탕으로 향후 소시호탕에 대한 기초 및 임상 연구의 방향성뿐만 아니라, 임상적 활용에 대한 근거를 제시하고자 한다.

II. 연구 방법

소시호탕에 대한 해외논문 검색을 위해 PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)를 이용하였고, 검색어는 "xiaochaihutang"으로 설정하여 문헌 검색을 하였다. 2020년 1월 3일을 기준으로 총 127개의 논문이 검색되었으며, 이 중에서 1990년 이전에 발간된 논문 15건을 제외하여 총 112개의 논문을 검수 대상으로 선정하였다. 그 후 논문의 제목과 초록을 통해 연구 방식이 약동학 연구, 문헌고찰 연구, 분석 연구인 총 35건의 논문과 본 연구 주제와 무관한 논문 20건을 제외하였다. 남은 57건의 논문은 적합성 판별로 영문으로 작성하지 않은 논문 12건과 원문에 접근할 수 없는 논문 1건을 제외하여 최종적으로 44건의 논문을 연구 대상으로 선정하였다 (Figure 1).

*Corresponding author : Young Woo Kim. School of Korean Medicine, Dongguk University, 123, Dongdae-ro, Gyeongju-si, Gyeongsangbuk-do, 38066, Republic of Korea.

Tel : +82-31-961-5823, Fax : +82-31-961-5835, E-mail : ywk@dongguk.ac.kr

*Corresponding author : Sun Dong Park. School of Korean Medicine, Dongguk University, 123, Dongdae-ro, Gyeongju-si, Gyeongsangbuk-do, 38066, Republic of Korea.

Tel : +82-31-961-5824, Fax : +82-31-961-5835, E-mail : sundong@dongguk.ac.kr

•Received : February 11, 2020 / Revised : February 24, 2020 / Accepted : February 25, 2020

선정된 44개의 논문은 한국표준질병사인분류(KCD) 7 차 개정안에 의거하여 KCD 코드를 대조하였다.

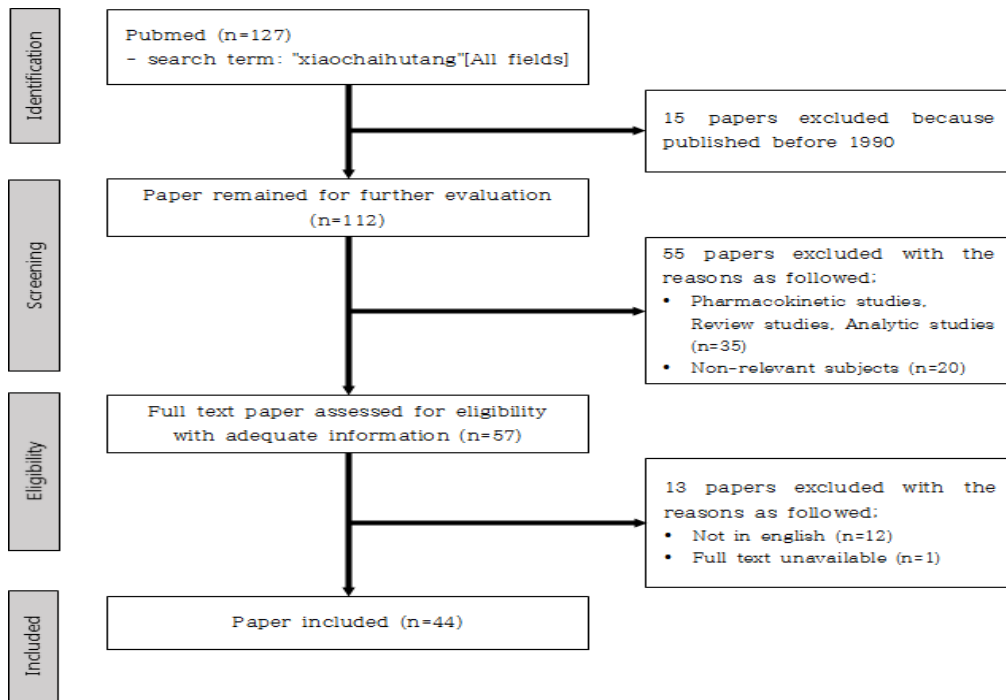


Figure 1. The schematic diagram for systemic review of Xiaochaihutang

III. 결과

1. 간질환 치료에 미치는 소시호탕 효과 분석

신체분류별 KCD를 기준으로 간에 분류된 소시호탕 연구 논문은 22건이다. 간에 배속된 KCD 코드는 대부분을 기준으로 B, C, K 3종류가 있으며, B 코드와 관련된 논문이 7개, C 코드 4개, K 코드 11개이다 (Table 1).

B 코드로 분류된 소시호탕 적응증은 만성바이러스 간염(B18), 만성바이러스 B 형간염(B18.0, B18.1), 만성바이러스 C 형간염(B18.2)이며, 소시호탕이 인터페론(interferon)과 인터루킨(interleukin)의 상호조절, 자연살상세포(NK cell)의 활성 증가, T 세포(T-cell) 조절 등 면역체계 조절을 통해 항바이러스 작용을 하는 것으로 나타났다^{26-28,30,35,47,52}.

C 코드로 분류된 4건의 소시호탕 연구논문은 모두 간암(C22)을 적응증으로 하였다. 이는 전세포자멸 경로(pro-apoptotic pathway) 활성 유도, 아릴 탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor) 억제제를 통해 이루어지며, 소시호탕을 활용한 알라닌아미노전달효

소(ALT) 저하 요법으로 간암의 발병률을 낮출 수 있음을 임상연구를 통해 확인하였다^{14,29,32,42}.

K 코드로 분류된 11건의 소시호탕 연구 논문은 적응증으로 간 섬유증(K70.2, K74), 비알코올성 지방간(K76.0), 상세불명의 간 질환(K76.9)에 대응되었다. 소시호탕이 P38 경로 또는 Nrf-2 경로 및 하위 부산물들의 조절을 통해 간성상세포(hepatic stellate cell) 활성을 억제하여 간 섬유증 치유 효과를 나타냈고, ALT 수치 저하 및 간소염 염증 억제를 바탕으로 피사염증반응을 저해하여 비알코올성 지방간 치료의 가능성을 나타냈다. 또한 소시호탕 구성 성분인 바이칼레인(baicalein)의 항산화작용으로 다양한 간질환 치료의 가능성이 있음을 확인하였다^{11,12,19-22,33,36,40-42}.

2. 우울증 치료에 미치는 소시호탕 효과 분석

신체분류별 KCD 기준 상 정신에 분류된 소시호탕 연구논문은 8건으로 모두 우울증을 적응증으로 하였으며, KCD 코드 대부분을 기준으로 우울증은 F 코드에 대응된다. 우울증에 사용되는 KCD 코드로는 우울에 피소드(F32), 재발성 우울장애(F33), 기분이상(F34.1), 혼합형 불안 및 우울장애(F41.2)가 있으며, 소시호탕

은 해마 신경발생, 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis) 조절, 신경영양인자(neurotrophin) 발현 촉진, 신경전달물질 및 호르몬 조절을 통해 우울증 치료에 유효함을 확인하였다^{9,10,13,15-17,23,24}.

3. 암의 치료에 미치는 소시호탕 효과 분석

KCD 코드 대분류 중 신생물(neoplasm)에 해당하는 C 코드에는 총 6개의 소시호탕 연구 논문이 분류되었으며 적응증은 간암(C22) 4건, 폐암(C34) 1건, 난소암(C56) 1건이다. 간암에 대한 소시호탕의 효능은 상술한 간질환에 미치는 소시호탕 효과 분석에서 확인할 수 있었으며, 이외에 소시호탕이 난소암세포의 세포 자멸사 유도도 암세포 성장을 억제하고, 구성성분 중 하나인 바이칼레인(baicalin)이 폐암세포에 세포독성효과를 나타냄으로써 난소암과 폐암에도 사용될 수 있음을 확인하였다^{14,29,32,42,34,46}.

4. 전신증상에 미치는 소시호탕 효과 분석

신체분류별 KCD 기준 상 전신증상에 분류된 소시호탕 연구논문은 6건으로 질환명은 모두 패혈증 쇼크이며, KCD 코드 대분류 기준으로 패혈성 쇼크는 R 코드와 관련 있다. 소시호탕은 대식세포의 산화질소 합성 억제, 헴(heme) 대사과정 조절, 과립구대식구집락자극인자(GM-CSF) 유도를 통해 내독소로 인한 패혈증 쇼크를 완화하는 효과가 있음을 확인하였다^{37,38,39,44,49,51}.

5. 감염 질환에 미치는 소시호탕 효과 분석

KCD 코드 대분류를 기준으로 특정 감염성 및 기생충성 질환에 해당하는 B 코드에는 9건의 소시호탕 논문이 관련되며, 이들은 신체분류 기준 상 모두 감염에 해당한다. 적응증은 만성 간염(B18, B18.0, B18.1, B18.2) 7건과 콕사키바이러스 감염(B34.1) 1건, 감마헤르페스바이러스단핵구증(B27.0) 1건에 대응되는데, 그 중 7건의 만성 간염은 신체분류 상 간에도 해당되며 그 효과는 상술한 간질환에 미치는 소시호탕 효과 분석에서 확인할 수 있었다. 이외에 소시호탕은 콕사키바이러스의 부착과 침투를 저해하고 인터페론 발현을 유도하며, 앵스타인 바 바이러스의 항원 합성을 억제함으로써 항바이러스 효과를 나타냄을 확인하였다^{26-28,30,31,35,47,50,52}.

6. 기타 질환에 미치는 소시호탕 효과 분석

소시호탕은 헵옥시게나제-1(HO-1) 발현 증가와 IgE 수용체 관련 단백질의 인산화 저해를 통해 알레르기 비염(J30) 및 알러지성 천식(J45.0)에 효과를 나타냈으며, 파이어르 패치(peyer's patch)에서 IgA를 유도하여 크론병(K50) 및 대장염(K51)에 유효할 가능성을 확인하였다. 또한 소시호탕이 항혈전 효과를 갖고 있어 혈전증(I74)에도 활용이 가능하다^{18,25,45,48}.

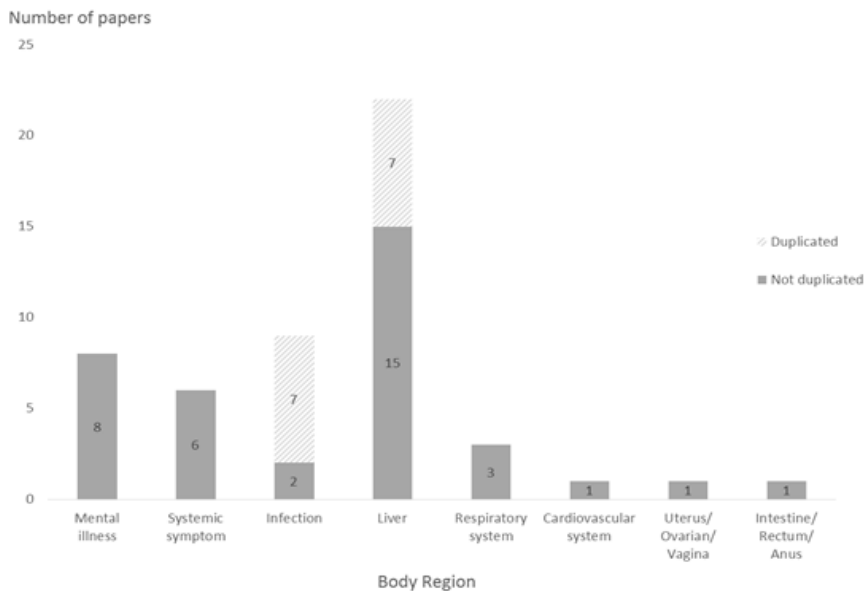


Figure 2. The number of body region effected by Xiaochaihutang

IV. 고찰

소시호탕은 한의학적으로 和解의 治法으로 少陽病을 다스리는 대표 처방이다. 전통적인 소시호탕 적응증은 寒熱往來, 胸脇苦滿, 不欲飲食, 心煩喜嘔, 口苦, 咽乾, 目眩이 제시되어있으며, 半表半裏證의 병리적 특성상 表證과 裏證을 함께 치료할 수 있어 광범위한 효능을 갖고 있다. 소시호탕은 화해제의 기본방이므로 다른 처방에 다양한 방식으로 응용되며, 56 보험 처방에 해당하여 임상에서 빈용되는 처방이다. 본 연구를 통해 소시호탕의 현대적 연구 성과들을 확인하고, 상한론에서 언급한 관념적이고 포괄적인 처방인 식체계를 현대적 혹은 국제추세에 따른 질병인식체계로 전환하여 구체적인 병명식 접근을 진행하였다 (Figure 2).

신체분류별 KCD에서 간으로 분류된 소시호탕 연구 논문은 22건이다. 이는 본 연구에서 검토한 44건의 논문에서 절반에 해당하는 수치이며, 신체분류를 기준으로 한 다른 계열에 비해 압도적으로 많은 논문이 관련되었음을 확인할 수 있다. 간에서의 소시호탕 적응증으로 간섬유증(K70.2, K74), 간암(C22), 만성 간염(B18, B18.0, B18.1, B18.2), 비알코올성 지방간(K76.0), 상세불명의 간질환(K76.9)이 제시되었다. 본 연구에서 주요 급, 만성 간질환 중 간경변에 대한 소시호탕의 효과가 언급되지 않았는데, 간섬유증이 만성화되는 경우 비가역적 만성 간질환인 간경변(liver cirrhosis)으로 발전하고, 간경변은 간암으로 발전하는 전단계인만큼 중요한 질환이므로, 소시호탕의 간경변 예방효과 및 치료효과에 대한 연구도 필요해 보인다^{53,54}. 만성간염에서 C형간염의 경우 1건의 임상 2상 연구 논문이 포함되어 있는데, 실험군이 25명으로 작다는 단점이 있으나 유의한 실험결과가 도출되었으므로 소시호탕의 임상적 응용에 참고할 근거가 된다. 뿐만 아니라 만성 B형 간염의 양한방 협진의 필요성이 입증되었고, 만성간염에 대한 기존의 인터페론 치료법은 한계가 있으므로, 추가적인 임상실험을 통해 소시호탕의 유효성과 안전성을 검증 후 만성간염치료를 응용하면 긍정적인 결과를 얻을 것으로 기대된다^{55,56,57,58}. 간으로 분류된 논문 중 비알코올성 지방간에 대한 효과는 2건인데, 이는 모두 Yoshihisa가 1저자로 연구에 참여했다는 특징이 있다. 해당 논문들은 ALT 수치 저하와 과사염증반응 억제제를 통한 비알코올성지방간 치유효과를 밝힘으로써 소시호탕의

새로운 적응증을 제시하였으나, 명확한 기전이 밝혀지지 않았고 후속 연구가 미비하므로 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

본 연구에서 상세불명의 간질환(K76.9)으로 분류된 논문 2건은 모두 소시호탕의 구성 성분인 바이칼레인(bacalein)의 항산화효과를 언급하고 있다. 간은 체내의 자유 라디칼(free radical) 생성물질들을 대사하는 기능이 있으며, 어떤 자극으로 간에서의 산화와 항산화 균형이 깨져 산화 스트레스가 발생하면 간세포 손상이 유발된다⁵⁹. 바이칼레인의 항산화작용은 간의 산화스트레스를 완화시켜 다양한 간 질환의 예방 및 치료에 효과가 있을 것으로 판단되어 K76.9로 분류하였다. 항산화작용 외에도 바이칼레인의 항염증효과와 그 기전에 대한 연구가 이루어져 있으며, 바이칼레인이 기관지염, 신장염, 간염, 천식, 아토피 피부염에 유효함이 밝혀져 있다^{60,61,62}. 따라서 해당 2건의 논문들은 간질환뿐만 아니라 다양한 염증성 질환에 소시호탕을 활용하는 근거가 될 수 있다.

소시호탕은 간질환에 특이적일 뿐 아니라 면역조절 능력(immunomodulatory activity)을 바탕으로 미생물 감염에 의한 국소 및 전신적 증상 완화 효과, 항암 효과, 항염효과가 있는 것으로 확인되었다. 본 연구에서 신체분류별 KCD로 감염에 분류된 9건의 논문은 만성 간염, 콕사키 바이러스(Coxsackie virus), 엡스타인 바 바이러스(Epstein-Barr Virus) 감염증에 대한 소시호탕의 항바이러스 효능을 연구하였다. 인체는 바이러스 감염 발생 시 우선적으로 선천 면역계 활성을 통해 바이러스의 세포내 침습과 복제를 억제한다⁶³. 이 과정은 사이토카인의 일종인 인터페론(interferon)과 인터루킨(interleukin)을 매개로 한 면역세포들의 활성으로 이루어지며, 특히 바이러스 감염에서는 1형 인터페론이 주로 작용을 한다⁶⁴. 해당 9건의 연구논문은 소시호탕이 바이러스 감염 상태에서 인터페론 α와 β를 유도하고, 바이러스 복제를 억제하며, T 세포를 포함한 다양한 면역세포의 활성조절에 관여함을 입증하였다. 특이한 감염 질환으로 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr Virus) 감염증이 제시되었는데, KCD 코드로 감마헤르페스바이러스단핵구증(B27.0)에 분류하였다. 이 질환은 단핵세포증가로 인한 주기적인 발열(periodic fever), 피로감, 인후통, 림프선 종대를 주요특징으로 한다^{65,66}. 주기적인 발열과 인후통은 少陽病의 주증(主證) 중에

서 寒熱往來와 咽乾에 대응되므로 상한론에서 설명하는 소시호탕증과 해당 질환간의 연관성이 있을 것으로 사료된다. 따라서 이에 대한 추가적인 연구를 통해 실효성을 확인해 볼 필요가 있으며, 한의학에서 상한(傷寒)이 현대적인 의미로 전염병 및 감염병 임을 고려하였을 때, 寒熱往來와 咽喉痛 등 少陽病의 증상과 유사한 다른 감염증에의 적용도 함께 연구할 가치가 있다고 사료된다⁶⁷⁾.

신체분류별 KCD에서 전신증상으로 분류된 6건의 논문은 패혈성 쇼크(R57.2)와 관련이 있었다. 패혈성 쇼크는 패혈증(sepsis)의 하위그룹에 속하는 질환으로, 미생물 감염에 대항하기 위한 전신의 염증반응과 함께 장기부전과 저혈압이 동반된 상태를 의미한다^{68,69)}. 따라서 KCD 코드로는 R 코드로 분류되었으나 근본적인 원인은 미생물 감염이므로 감염질환과 같은 맥락으로 볼 수 있다. 감염에 대응하는 면역체계로 사이토카인이 활성화되면 사이토카인 의존적 산화질소합성효소(iNOS)가 유도되고, 이로 인해 과다한 산화질소가 생성되어 세포기능부전과 심혈관계 부전 및 간부전이 야기되어 패혈성쇼크가 나타나는 것으로 밝혀졌다⁷⁰⁾. 패혈성 쇼크를 적응증으로 한 6건의 소시호탕 논문은 헴(heme) 대사과정 조절과 대식세포의 산화질소 합성 억제를 통한 체내 산화질소 조절의 결과로써 패혈성 쇼크가 완화됨을 입증하였다. 또한 대식세포의 과립구대식구집락자극인자 유도작용과 TNF- α 생성 조절을 통해 대식세포의 면역 활성화에도 관여하는 것으로 나타났다. 현재 패혈성 쇼크의 치료제로는 항생제(antibiotics), 혈관수축제(vasopressor), 코르티코스테로이드(corticosteroid)가 사용되고 있으나 여전히 치사율이 높은 편이다⁷¹⁾. 따라서 소시호탕의 산화질소 합성 억제 효과를 응용하여 패혈성 쇼크 치료제로 활용해볼 수 있을 것이다.

소시호탕의 항암효과 역시 면역조절능력(immunomodulatory activity)과 관련이 있다. KCD 코드로 신생물에 분류된 논문은 6건으로 간암(C22) 4건, 폐암(C34) 1건, 난소암(C56) 1건이다. 현재 암치료법 중 하나인 면역요법(immunotherapy)은 면역억제를 유도하는 PD-L1/PD-1 및 CTLA4를 대상으로 항체를 사용하여 치료가 이루어지는 것이 일반적이지만 효과의 지속성이 부족하다는 문제점이 존재한다⁷²⁾. 본 연구에서 소시호탕의 항암작용은 면역세포 활성을 통한 세포자멸사 유도에 의한 것으로 확인되지만 그 기전은 명확하게 밝혀지

지 않았다. 소시호탕의 또 다른 항암기전으로 아릴탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor) 활성 억제가 제시되었다. 이 수용체는 리간드 활성 전사인자로 다이옥신(dioxin)의 독성과 종양 촉진에 관련되고, 종양형성의 주요4단계인 암의 개시, 촉진, 진행, 전이 전반에 걸쳐 영향을 미치며, 해당 수용체가 종양 발생에 관여하는 기전을 밝힌 연구도 이루어져 있다^{73,74)}. 아릴탄화수소 수용체가 간암 발병에 주는 영향이 이미 연구되어 있어 이를 토대로 해당 소시호탕 연구를 KCD 분류 상 간암(C22)으로 분류하였다⁷⁵⁾. 그러나 아릴탄화수소 수용체의 특성을 고려하였을 때 간 이외의 종양을 비롯하여 비정상적인 수용체 활성화에서 유래한 질병을 치료하는데 응용될 가능성이 있다. 항암작용과 더불어 소시호탕은 항염작용을 바탕으로 호흡기 염증성 질환에도 효과를 보임을 확인하였다. 본 연구에서 2건의 논문이 KCD 코드로 알레르기 비염(J30)와 알러지성 천식(J45.0)에 분류되었으며, 이는 사이토카인 및 히스타민 방출 억제와 염증세포 유입의 억제를 통해 이루어지는 것으로 확인되었다. 알러지 반응의 핵심 과정은 비만세포의 탈감작을 고려하였을 때, 소시호탕의 면역조절능력은 호흡기계통 이외의 알러지 반응 억제에도 효과가 있을 것으로 생각된다⁷⁶⁾.

소시호탕은 우울증(F32, F33, F34.1, F41.2)에도 효과를 나타낸다. 신체분류별 KCD에서 정신에 속한 8건의 논문은 적응증이 모두 우울증이었으며 그 중 1건은 갱년기 우울증에 효과를 보였다. 현재까지 밝혀진 우울증의 주요 발병 기전으로는 모노아민결핍 가설, 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA-axis) 과활성, 신경영양인자 감소로 인한 가설이 존재하고 있다^{77,78,79)}. 우울증의 일차 치료제로는 모노아민을 작용점으로 하는 삼환계항우울제(TCA), 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRI), 노르아드레날린-도파민재흡수억제제(NDRI), 노르에피네프린-선택적세로토닌제제(NaSSA)가 선택된다⁸⁰⁾. 8건의 논문을 검토한 결과 소시호탕이 우울증을 치료하는 기전도 상술한 가설들과 상당한 연관성을 갖고 있었다. 한의학에서 우울증은 칠정(七情) 등의 정서요인에 의해 발생한 울증(鬱證)으로 정의되며, 간의 소설(疏泄)기능을 상실시켜 간기울결(肝氣鬱結)을 유발하고 만성화 시에는 병리적인 화(火)가 발생하여 다양한 증상이 나타난다고 본다⁸¹⁾. 한의임상



진료지침에도 우울증의 6가지 병기 중에 간기울결이 언급된다⁸²⁾. 8건의 논문을 통해 소시호탕이 우울증에 유효함을 확인하였으나, 어떤 성분이 해당 효과를 발휘하는지 밝혀지지 않았다. 한의학적으로 소시호탕의 군약(君藥)인 시호(柴胡)는 소간해울(疏肝解鬱)의 효능이 있어 간기(肝氣)를 소통시키고, 시호가 카테콜아민 분비 조절을 통해 우울증에 효과를 나타내는 연구가 이루어진 것으로 보아, 우울증에 작용하는 소시호탕의 핵심 성분은 시호에 존재할 것으로 추측된다^{83,84,85)}. 소시호탕은 과학적인 측면과 한의학적인 측면에서 우울증 치료에 적용될 수 있는 충분한 가능성이 있으므로 이에 대한 지속적인 연구가 필요해 보인다.

본 연구는 ScienceDirect 등 다른 해외 포털 사이트를 이용하지 않았고, 소시호탕의 다른 외국어 표기인 sosihotang, shosaikoto 를 사용하지 않아 선정된 논문 수가 제한되었다는 문제점이 있다. 또한 검토한 논문의 대부분은 전임상 연구로 임상연구에 비해 임상적 응용의 근거로 부족하다는 한계점이 존재한다. 따라서 후속 연구에서는 상술한 문제점들을 고려하여 연구를 수행한다면 보다 좋은 연구 결과를 얻을 것으로 판단된다.

V. 결론

소시호탕과 관련된 해외 연구 논문 127건을 2020년 1월 3일 PUBMED 에서 검색하여 발행 연도, 관련이 없는 연구 방식 및 연구 주제, 영문 작성 및 원문 존재 여부를 기준으로 논문을 선별하여 최종적으로 44건의 논문을 KCD 코드와 대조 및 분석함으로써 아래의 결과들을 도출하였다.

1. 소시호탕은 신체분류별 KCD에서 간에 가장 많이 배속되어 간 섬유증(K70.2, K74), 간암(C22), 만성간염(B18, B18.0 B18.1, B18.2), 비알코올성 지방간(K76.0)을 비롯해 다양한 급,만성간질환에 효과를 나타내므로 간에 특이적인 유효성이 존재한다.
2. 소시호탕은 면역조절능력(immunomodulatory activity)을 바탕으로 항바이러스, 항암, 항염효과를 발휘하여 만성간염(B18, B18.0 B18.1, B18.2), 폐혈증(R57.2), 간암(C22), 폐암(C34), 난소암(C56), 알레르기 비염(J30), 알러지성 천식(J45.0)에 효과를 나타낸다.

3. 소시호탕은 HPA-축 조절, 신경전달물질 및 호르몬 조절을 통해 정신질환 중 우울증(F32, F33, F34.1, F41.2)에 효과를 나타낸다.

결론적으로 의료보험용이나 일반탕제에서(국가통계자료로서의 한약처방인) 소시호탕의 적용병명은 KCD 기준으로 B18코드, C22 34 56코드, J30 45코드, K70 74 76코드, F32 33 34 41코드를 준용함으로써, 해당 코드의 질병인지를 인지한 이후에 辨證論治를 선택하여 소시호탕의 선택여부를 결정하여야 할 것으로 사료된다.

Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea Government [MSIP] (No. 2019R1A2C1003200). Authors would like to thank to Ms. Do Hee Koo and Ms. Chae Young Kim for the collection of some references partly performing the Undergraduate Scholarship Project for Education and Research at School of Korean Medicine, Dongguk University.

References

1. Moon JJ, Ahn GS, Kim SH, Park JH, Kim DH, Choi DY, et al. ShangHanLunJeongHae, Seoul: Publication HanEuiMunHwaSa:214-217, 2010.
2. Kook YB, Kim SC, Park SD, Park SK, Seo BI, Seo YB, Shin SS, Lee SI, Lee JC, Lee KH, Jeong JG, Ju YS, Choi HY, Formula Study. Seoul: Younglimsa:143-146, 2006.
3. Shin JY. Explanation of Formulas and Medicinals Compilation. Seoul: Publication Seongbosa, 1988.
4. Herbology Editorial Committee of Korean Medicine schools. Boncho-hak. Seoul : Publication Younglimsa:171, 186, 216, 485, 573, 584, 586, 2004.

5. Lee IS. Korean Standard Classification of Disease Volume 1, Seoul : Statistics Korea: 5-20, 2015.
6. Baik YS. A Study on the Complex Efficacy of Soshihotang. *J Korean Medical Classics* 27(2):137-152, 2014.
7. Back SY. Study on mediation-medicine in Sanhanlun. *J Korean Medical Classics* 14(2): 191-214, 2001.
8. Kim SU, Jung HJ. A Research of Definition and Treatment of Dizziness in the Books on Cold Damage. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics* 18(3):149-174, 2014.
9. Zhang K, Wang Z, Pan X, Yang J, Wu C. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in perimenopausal mice. *J Ethnopharmacol* 248:112318, 2020.
10. Zhang K, He M, Su D, Pan X, Li Y, Zhang H, Yang J, Wu C. Quantitative proteomics reveal antidepressant potential protein targets of xiaochaihutang in corticosterone induced model of depression. *J Ethnopharmacol* 231:438-445, 2019.
11. Hu R, Jia WY, Xu SF, Zhu ZW, Xiao Z, Yu SY, Li J. Xiaochaihutang Inhibits the Activation of Hepatic Stellate Cell Line T6 Through the Nrf2 Pathway. *Front Pharmacol* 9:1516, 2019.
12. Li J, Hu R, Xu S, Li Y, Qin Y, Wu Q, Xiao Z. Xiaochaihutang attenuates liver fibrosis by activation of Nrf2 pathway in rats. *Biomed Pharmacother* 96:847-853, 2017.
13. Ma J, Wang F, Yang J, Dong Y, Su G, Zhang K, Pan X, Ma P, Zhou T, Wu C. Xiaochaihutang attenuates depressive/anxiety-like behaviors of social isolation-reared mice by regulating monoaminergic system, neurogenesis and BDNF expression. *J Ethnopharmacol* 208:94-104, 2017.
14. Zhao J, Liu L, Zhang Y, Wan Y, Hong Z. THE HERBAL MIXTURE XIAO-CHAI-HU TANG (XCHT) INDUCES APOPTOSIS OF HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA HUH7 CELLS IN VITRO AND IN VIVO. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 14(3):231-241, 2017.
15. Zhang K, Yang J, Wang F, Pan X, Liu J, Wang L, Su G, Ma J, Dong Y, Xiong Z, Wu C. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *J Ethnopharmacol* 194: 674-683, 2016.
16. Ma J, Wu CF, Wang F, Yang JY, Dong YX, Su GY, Zhang K, Wang ZQ, Xu LW, Pan X, Zhou TS, Ma P, Song SJ. Neurological mechanism of Xiaochaihutang's antidepressant-like effects to socially isolated adult rats. *J Pharm Pharmacol* 68(10):1340-9, 2016.
17. Xiong Z, Yang J, Huang Y, Zhang K, Bo Y, Lu X, Su G, Ma J, Yang J, Zhao L, Wu C. Serum metabolomics study of anti-depressive effect of Xiao-Chai-Hu-Tang on rat model of chronic unpredictable mild stress. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1029-1030:28-35, 2016.
18. Jeon WY, Shin HK, Shin IS, Kim SK, Lee MY. Soshiho-tang water extract inhibits ovalbumin-induced airway inflammation via the regulation of heme oxygenase-1. *BMC Complement Altern Med* 18:15:329, 2015.
19. Nishizaki D, Iwahashi H. Baicalin inhibits the fenton reaction by enhancing electron transfer from Fe (2+) to dissolved oxygen. *Am J Chin Med* 43(1):87-101, 2015.
20. Chen YW, Tsai MY, Pan HB, Tseng HH, Hung YT, Chou CP. Gadoxetic acid-enhanced MRI and sonoelastography: non-invasive assessments of chemoprevention of liver fibrosis in thioacetamide-induced rats with Sho-Saiko-To. *PLoS One* 9(12):e114756, 2014.
21. Takahashi Y, Soejima Y, Kumagai A, Watanabe M, Uozaki H, Fukusato T. Japanese herbal medicines shosaikoto, inchinkoto, and jumentaihoto inhibit high-fat diet-induced

- nonalcoholic steatohepatitis in db/db mice. *Pathol Int* 64(10):490–8, 2014.
22. Takahashi Y, Soejima Y, Kumagai A, Watanabe M, Uozaki H, Fukusato T. Inhibitory effects of Japanese herbal medicines sho-saiko-to and juzen-taiho-to on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS One* 9(1): e87279, 2014.
 23. Su GY, Yang JY, Wang F, Ma J, Zhang K, Dong YX, Song SJ, Lu XM, Wu CF. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *J Ethnopharmacol* 152(1):217–26, 2014.
 24. Su GY, Yang JY, Wang F, Xiong ZL, Hou Y, Zhang K, Song C, Ma J, Song SJ, Teng HF, Wu CF. Xiaochaihutang prevents depressive-like behaviour in rodents by enhancing the serotonergic system. *J Pharm Pharmacol* 66(6):823–34, 2014.
 25. Lee JJ, Kim T, Cho WK, Ma JY. Antithrombotic and antiplatelet activities of Soshiho-tang extract. *BMC Complement Altern Med* 13:137, 2013.
 26. Zhou YX, Qiu YQ, Xu LQ, Guo J, Li LJ. Xiao-Chai-Hu Tang in treating model mice with D-galactosamine-induced liver injury. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 9(3):405–11, 2012.
 27. Deng G, Kurtz RC, Vickers A, Lau N, Yeung KS, Shia J, Cassileth B. A single arm phase II study of a Far-Eastern traditional herbal formulation (sho-sai-ko-to or xiao-chai-hu-tang) in chronic hepatitis C patients. *J Ethnopharmacol* 136(1):83–7, 2011.
 28. Kang H, Choi TW, Ahn KS, Lee JY, Ham IH, Choi HY, Shim ES, Sohn NW. Upregulation of interferon-gamma and interleukin-4, Th cell-derived cytokines by So-Shi-Ho-Tang (Sho-Saiko-To) occurs at the level of antigen presenting cells, but not CD4 T cells. *J Ethnopharmacol* 123(1):6–14, 2009.
 29. Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, Yao J, Kitamura M. Blockade of the dioxin pathway by herbal medicine Formula Bupleuri Minor: identification of active entities for suppression of AhR activation. *Biol Pharm Bull* 31(5): 838–46, 2008.
 30. Chang JS, Wang KC, Liu HW, Chen MC, Chiang LC, Lin CC. Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang) and crude saikosaponins inhibit hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line. *Am J Chin Med* 35(2):341–51, 2007.
 31. Cheng PW, Ng LT, Lin CC. Xiao chai hu tang inhibits CVB1 virus infection of CCFS-1 cells through the induction of Type I interferon expression. *Int Immunopharmacol* 6(6):1003–12, 2006.
 32. Rino Y, Tarao K, Morinaga S, Ohkawa S, Miyakawa K, Hirokawa S, Masaki T, Tarao N, Yukawa N, Saeki H, Takanashi Y, Imada T. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV-associated cirrhosis. *Anticancer Res* 26(3B):2221–6, 2006.
 33. Makino T, Tsubouchi R, Murakami K, Haneda M, Yoshino M. Generation of reactive oxygen species and induction of apoptosis of HL60 cells by ingredients of traditional herbal medicine, Sho-saiko-to. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98(4):401–5, 2006.
 34. Zhu K, Fukasawa I, Furuno M, Inaba F, Yamazaki T, Kamemori T, Kousaka N, Ota Y, Hayashi M, Maehama T, Inaba N. Inhibitory effects of herbal drugs on the growth of human ovarian cancer cell lines through the induction of apoptosis. *Gynecol Oncol*. 97(2):405–9, 2005.
 35. Ohtake N, Yamamoto M, Takeda S, Aburada M, Ishige A, Watanabe K, Inoue M. The herbal medicine Sho-saiko-to selectively inhibits CD8+ T-cell proliferation. *Eur J Pharmacol* 507(1–3):301–10, 2005.

36. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Tu DG, Hsieh HY. The role of TGF-beta 1 and cytokines in the modulation of liver fibrosis by Sho-saiko-to in rat's bile duct ligated model. *J Ethnopharmacol* 97(1):7-13, 2005.
37. Sakaguchi S, Furusawa S, Iizuka Y. Preventive effects of a traditional Chinese medicine (Sho-saiko-to) on septic shock symptoms; approached from heme metabolic disorders in endotoxemia. *Biol Pharm Bull* 28(1):165-8, 2005.
38. Kaneko T, Chiba H, Horie N, Hashimoto K, Satoh K, Kusama K, Sakagami H. Effect of two different groups of Chinese medicines on nitric oxide production by mouse macrophage-like cells. *In Vivo* 18(6):771-8, 2004.
39. Sakaguchi S, Furusawa S. Preventive effects of a traditional Chinese medicine (Sho-saiko-to) on endotoxin-induced cytotoxicity and tumor necrosis factor-alpha production in J774A.1 Cells. *Biol Pharm Bull* 27(9): 1468-70, 2004.
40. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Lin CC, Hsieh HY. Sho-saiko-to prevents liver fibrosis induced by bile duct ligation in rats. *Am J Chin Med* 32(2): 195-207, 2004.
41. Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. *Life Sci* 74(18):2251-63, 2004.
42. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Fukui H. Extracellular matrix remodeling may predominate over hepatocyte injury in hepatocellular carcinoma development. *Oncol Rep* 10(4): 957-62, 2003.
43. Kusunose M, Qiu B, Cui T, Hamada A, Yoshioka S, Ono M, Miyamura M, Kyotani S, Nishioka Y. Effect of Sho-saiko-to extract on hepatic inflammation and fibrosis in dimethylnitrosamine induced liver injury rats. *Oncol Rep* 25(11):1417-21, 2002.
44. Ohtake N, Nakai Y, Yamamoto M, Ishige A, Sasaki H, Fukuda K, Hayashi S, Hayakawa S. The herbal medicine Shosaiko-to exerts different modulating effects on lung local immune responses among mouse strains. *Int Immunopharmacol* 2(2-3):357-66, 2002.
45. Matsumoto T, Shibata T. The ex vivo effect of the herbal medicine sho-saiko-to on histamine release from rat mast cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 255(7):359-64, 1998.
46. Mizushima Y, Kashii T, Tokimitsu Y, Kobayashi M. Cytotoxic effect of herbal medicine sho-saiko-to on human lung-cancer cell-lines in-vitro. *Oncol Rep* 2(1):91-4, 1995.
47. Kaneko M, Kawakita T, Tauchi Y, Saito Y, Suzuki A, Nomoto K. Augmentation of NK activity after oral administration of a traditional Chinese medicine, xiao-chai-hu-tang (shosaiko-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 16(1):41-53, 1994.
48. Tauchi Y, Yamada A, Kawakita T, Saito Y, Suzuki A, Yoshikai Y, Nomoto K. Enhancement of immunoglobulin A production in Peyer's patches by oral administration of a traditional Chinese medicine, xiao-chai-hu-tang (Shosaiko-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 15(2-3):251-72, 1993.
49. Matsuura K, Kawakita T, Nakai S, Saito Y, Suzuki A, Nomoto K. Role of B-lymphocytes in the immunopharmacological effects of a traditional Chinese medicine, xiao-chai-hu-tang (shosaiko-to). *Int J Immunopharmacol* 15(2):237-43, 1993.
50. Furukawa M, Sakashita H, Kamide M, Umeda R. Inhibitory effects of kampo medicine on Epstein-Barr virus antigen induction by tumor

- promoter. *Auris Nasus Larynx* 17(1):49–54, 1990.
51. Yonekura K, Kawakita T, Mitsuyama M, Miura O, Yumioka E, Suzuki A, Nomoto K. Induction of colony-stimulating factor(s) after administration of a traditional Chinese medicine, xiao-chai-hu-tang (Japanese name: shosaiko-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 12(4):647–67, 1990
 52. Kawakita T, Nakai S, Kumazawa Y, Miura O, Yumioka E, Nomoto K. Induction of interferon after administration of a traditional Chinese medicine, xiao-chai-hu-tang (shosaiko-to). *Int J Immunopharmacol* 12(5):515–21, 1990
 53. Lee KS. Hepatic fibrogenesis. *Korean J Gastroenterol* 48(5):297–305, 2006.
 54. La Vecchia C, Negri E, Cavalieri d'Oro L, Franceschi S. Liver cirrhosis and the risk of primary liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 7(4):315–20, 1998.
 55. Chen Z. The Necessity and inevitability of the Combination of eastern and Western medicine as proved by the treatment of Chronic hepatitis B. *International symposium on East–West Medicine*: 125–39, 1994.
 56. Lok AS, Wu P–C, Lai C–L, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 102:2091–7, 1992.
 57. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 146:1240–8, 2014.
 58. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 140(5):346–55, 2004.
 59. Sael Casas–Grajales, Pablo Muriel. Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 6(3): 59–72, 2015.
 60. Lin CC, Shieh DE. The anti-inflammatory activity of *Scutellaria rivularis* extracts and its active components, baicalin, baicalein and wogonin. *Am J Chin Med* 24(1):31–6, 1996.
 61. Shen YC, Chiou WF, Chou YC, Chen CF. Mechanisms in mediating the anti-inflammatory effects of baicalin and baicalein in human leukocytes. *Eur J Pharmacol* 465(1–2):171–81, 2003.
 62. Kubo M, Matsuda H, Tanaka M, Kimura Y, Okuda H, Higashino M, Tani T, Namba K, Arichi S. Studies on *Scutellariae radix*. VII. Anti-arthritic and anti-inflammatory actions of methanolic extract and flavonoid components from *Scutellariae radix*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 32(7):2724–9, 1984.
 63. S Koyama, KJ Ishii, C Coban, S Akira. Innate immune response to viral infection. *Cytokine* 43(3): 336–341, 2008.
 64. Levy DE, Marié IJ, Durbin JE. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. *Curr Opin Virol* 1(6):476–86, 2011.
 65. Oludare A. Odumade, Kristin A. Hogquist, Henry H. Balfour, Jr. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein–Barr Virus Infections. *Clin Microbiol Rev* 24(1):193–209, 2011.
 66. Roberta Caorsi, Antonella Buoncompagni, Francesca Minoia, Paolo Picco, Sara Signa, Silvia Federici, Martina Finetti, Alberto Martini, Marco Gattorno. Chronic active EBV infection mimicking periodic fever syndromes: a new challenge for the paediatrician. *Pediatric Rheumatology* 12(Suppl 1): 168, 2014.

67. LEE SI, Jeong JG. A Study on the Diversity of Shanghan Concept in Gangpyeong-Sanghanlun. *J Korean Medical Classics* 28(1):97-110, 2015.
68. Richard S. Hotchkiss, Lyle L. Moldawer, Steven M. Opal, Konrad Reinhart, Isaiah R. Turnbull, Jean-Louis Vincent. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16045, 2016.
69. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328(20):1471-7, 1993.
70. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 1411(2-3):437-455, 1999.
71. Park SY, Hong SB. Treatment Guidelines of Severe Sepsis and Septic Shock. *J Neurocrit Care* 8(1):9-15, 2015.
72. Chen D, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541:321-330, 2017.
73. Murray I, Patterson A, Perdew G. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat Rev Cancer* 14:801-814, 2014.
74. Feng S, Cao Z, Wang X. Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1836(2):197-210, 2013.
75. Liu Z, Zhang F, Han L, Bao G, He X, Xu Z. AhR expression is increased in hepatocellular carcinoma. *Journal of molecular histology* 44(4):455-461, 2013.
76. Brown JM, Wilson TM, Metcalfe DD. The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy. *Clinical & Experimental Allergy* 38(1):4-18, 2008.
77. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter? *Pharmacology & therapeutics* 147: 1-11, 2015.
78. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry* 27:101-111, 2017.
79. L Neto F, Borges G, Torres-Sanchez S, A Mico J, Berrocoso E. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Current neuropharmacology* 9(4):530-552, 2011.
80. Park SC, Sung SH, Han KM, Won ES, Lee HY. Evidence-Based Korean Pharmacological Treatment Guideline for Depression, Revised Edition (I) : Initial Choice of Antidepressant Treatment. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 52:253-262, 2013.
81. Kang HW, Jang HH, Kang IS, Moon HC, Hwang YJ, Lyu YS. A Study on The Oriental-medical Understanding of Depression. *Journal of oriental neuropsychiatry* 12(2):1-15, 2001.
82. Korea Institute of Korean Medicine. Korean Medicine Clinical Practice Guideline-Depression. Daejeon, 2016.
83. Herbology Editorial Committee of Korean Medicine schools. *Boncho-hak*. Seoul : Publication Younglimsa:186, 2004.
84. Hong SY, Park SD. The effect of Bupleurum falcatum L. on the catecholamines of depression rat model. *The Korea journal of herbology* 18(4):245-253, 2003.
85. Li YH, Kim DH, Lee TH. Effect of Mixture extracted from Bupleuri Radix and Physalidis Herba on the LPS-induced depression in Rats. *The Korea journal of herbology* 30(3): 69-76, 2015.

Table 1. Pubmed에 나타난 소시호탕 (Xiaochaihutang) 연구 논문에 대한 systemic review 및 KCD 코드 대조
 도표

* i.p.(intraperitoneal)/ i.v.(intravenous)/ p.o.(perorally)

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
F32, F33, F34.1, F41.2	우울증	소시호탕은 해마 신경 발생, 신경전달물질 및 스테로이드 호르몬 조절 장애를 유발시키는 DEPs를 정상상태로 회복시킴으로써 항우울 효과에 중요한 역할을 함. 이는 소시호탕이 우울증에 작용하는 표적 단백질들을 밝히는 단서를 제공함.	in vivo	mouse	7g/kg (4 weeks, p.o.)	10
		소시호탕은 우울증 유아기 스트레스 모델(early-life stress model)의 치료법으로 적용될 수 있으며, 소시호탕이 항우울 효과가 있을 가능성에 대한 추가적인 근거를 제시함.	in vivo	mouse	0.8, 2.3, 7.0 g/kg (8 weeks, p.o.)	13
		소시호탕은 코티코스테론으로 유발된 만성적인 불안 및 우울 증세를 명확하게 경감시킴. 이는 해마 신경발생 촉진과 HPA 축 음성 되먹임을 재형성함으로써 이루어짐.	in vivo	mouse	2.3, 7, 21 g/kg (35 days, p.o.)	15
		소시호탕은 만성적인 사회적 격리 스트레스로 인해 유발된 우울, 불안 증세를 현저하게 조절하는데, 이는 세로토닌 시스템 활성화를 통한 해마 신경형성과 신경영양인자의 발현 촉진에서 기인함.	in vivo	rat	0.6, 1.7, 5.0 g/kg (6 weeks, p.o.)	16
		소시호탕은 우울한 감정으로 유발된 비정상적인 아미노산 대사, 지질대사, 산화적 스트레스와 염증 반응을 정상화하여 우울증을 치료함.	in vivo	rat	5g/kg (4 weeks, p.o.)	17
		소시호탕이 만성적으로 예측할 수 없는 정도 스트레스(CUMS)로 유발된 우울증 유사 행동에 대한 치료효과가 있을 가능성을 보여줌. 이는 모노아민 신경전달물질 농도 증가와 해마에서의 신경영양인자 발현 증가를 매개로 이루어지는 것으로 짐작됨.	in vivo	rat	5g/kg (4 weeks, p.o.)	23
		소시호탕은 전두엽 피질과 해마의 세로토닌 시스템 활성을 통해 우울증을 치료함.	in vivo	mouse rat	0.8, 2.3, 7, 21 g/kg (14 days, p.o.) 1.7, 5, 15 g/kg (14 days, p.o.)	24

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
		소시호탕은 갱년기 우울증 유사 행동을 경감시키고 세로토닌 및 기타 호르몬들의 분비를 억제함. 이는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)과 시상하부-뇌하수체-난소 축(HPO axis)의 기능을 정상화하고 전두엽과 시상하부에서 ERβ와 TPH2의 발현을 증가시키는 것과 관련됨.	in vivo	mouse	2.3, 7, 21 g/kg (5 weeks, p.o.)	9
		소시호탕은 산화적 스트레스에 대응하는 Nrf2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 경로를 상향 조절하여 간성상세포-T6(HSCT6)의 세포증식과 활성을 억제함.	in vivo (ex vivo)	rat	5 g/kg (6 days, p.o.)	11
		소시호탕은 산화스트레스에 대한 Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 경로의 상향 조절로 간성상세포를 억제하여 간 섬유증을 효과적으로 치유함.	in vivo	rat	2.5, 5, 10 g/kg (4 weeks, p.o.)	12
		프로모비스트(gadoxetic acid)조영증강 MRI를 통해 소시호탕이 티오아세트아미드(TAA)로 유발된 콜라겐 섬유축적 감소 효과가 있음을 확인할 수 있었고, 탄성초음파영상을 통해 간 경화 완화 작용이 있음을 확인함.	in vivo	rat	0.25, 1 g/kg (6 weeks, p.o.)	20
K70.2, K74	간 섬유증	소시호탕은 TGF-β1과 PDGF의 mRNA 하향 조절을 통해 혈청 섬유증 마커 (PIII NP)를 감소시킴. 또한 TNF-α 생성을 유도하여 IL-1β의 증가 경향성을 저해하고, 간성상세포 증식과 콜라겐 형성을 억제함.	in vivo	rat	0.5, 1.0 g/kg (6 weeks, p.o.)	36
		소시호탕은 담관이 묶인 실험 쥐의 담즙울혈 완화와 콜라겐 농도를 50% 감소시키는 효과가 있었으며, 간 조직에서 procollagen α1 type I, III와 TIMP-1의 mRNA 발현 하향 조절로 섬유화 억제 효과를 발휘함.	in vivo	rat	0.5 g/kg (6 weeks, p.o.)	40
		소시호탕은 P38 경로(p38 pathway)를 통해 간성상세포에서 TIMP-1,2 활동성 감소와 MMP-2, 13 활성 증가를 용량 의존적으로 유도함.	in vitro	hepatic stellate cell	10, 100, 500, 1000 μg/ml	41

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
		소시호탕은 간 손상 회복, 간 섬유화 개선, 간 재생 촉진 효과가 있지만, 심한 수준의 손상에는 완화 효과가 없음.	in vivo	rat	Sho-saiko-to diet (1.5% concentration in food, 2 weeks)	42
C22	간암	소시호탕이 종양 크기와 무게의 감소뿐만 아니라 암세포 생존능 또한 감소시킴을 확인함. 이러한 소시호탕의 항암 효과는 전세포자멸 경로(pro-apoptotic pathway)의 발현 증가로 나타남.	in vivo	mouse	14.2 g/kg (21 days, p.o.)	14
			in vitro	Huh7 cells	0.5, 1.0, 1.5 mg/ml	
		소시호탕은 아릴 탄화수소 수용체(AhR)의 활성을 확연하게 억제하며, 구성 성분 중 바이칼레인(baicalein)이 AhR 활성을 가장 효과적으로 억제함. 따라서 소시호탕은 AhR의 비정상적인 활성화에 의한 질병을 예방하는데 사용될 수 있음.	in vitro	Hepa-1c1c7, HepG2	10, 50, 100, 300 µg/ml	29
		알라닌아미노전달효소(ALT) 수치에 따라 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid), 소시호탕, 강력네오미노파겐 C(SNMC)를 단일복용 혹은 병용하여 적극적으로 ALT 수치를 저하시킨 환자군은 ALT 수치와 무관하게 오직 단일복용만 시킨 환자군에 비해 평균 간암 발병기간이 길었고(12.8년) 발병률은 낮았음(41.0%). 이는 간암의 발병에 ALT 수치 및 저하 요법이 중요한 영향인자임을 알려줌.	clinical trial	HCV-LC patients (Child Stage A)	7.5 g/day (2 or 3 months)	32
		소시호탕은 간세포손상을 유발하지 않으면서 글루타티온 S 전달효소-P(GST-P) 양성 전암병변의 발전을 억제함.	in vivo	rat	-	42
B18	만성바이러스 간염	소시호탕은 혈청 IL-6과 TNF-α의 농도 및 FasmRNA, FasLmRNA, Bax protein의 발현을 감소시키고, 간 조직에서 Bcl-2 mRNA를 증가시킴으로써 D-갈락토사민으로 유발된 간 질환을 확연히 완화시키는 것으로 추정됨.	in vivo	mouse	0.02, 1.0, 5.0 g/kg (14 days, p.o.)	26

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
		소시호탕은 항원제시세포(APC)와 CD4-T세포 간의 상호작용을 통해 인터페론- γ (IFN- γ)와 인터루킨-4(IL-4)의 상호조절을 유도하며, 이러한 면역학적 기전을 바탕으로 감염질환과 간질환 치료에 사용될 수 있음.	in vivo in vitro	mouse splenocyte, CD4 T cell	0.2, 1.0 g/kg (7 days, p.o.) 10, 25, 50, 100, 200 μ g/ml	28
		소시호탕은 CD8+ T 세포의 증식을 선택적으로 억제함으로써 CD4와 CD8 T세포의 비율을 조절하며, 이는 구성 성분 중 오고닌(wogonin)에 의한 것임.	in vivo in vitro	mouse hepatic mononuclear cell, splenocyte	Sho-saiko-to diet (0.5% concentration in food, 8 weeks) 62.5, 125, 250 μ g/ml	35
		소시호탕의 자연 살상 세포(NK cell) 활성 증가 효과는 용량 의존적인 반응을 보이며 아시알로 GM1+ 표현형(asialo GM1+ phenotype) NK 세포 활성이 매개되는 것으로 추정됨. 따라서 간의 NK 세포 활성 증가는 소시호탕의 만성 바이러스성 간염 환자에 대한 임상적 효과 기전 중 하나일 것으로 추정됨.	in vivo	mouse	100, 500, 1000, 2000 mg/kg (once, p.o.)	47
B18.2	만성바이러스 C형간염	소시호탕이 인터페론 기반 치료에 적합하지 않은 C형 간염 환자의 간 병변을 개선시킬 수 있음.	clinical trial	chronic hepatitis C patient (over 18 years old)	7.5g/day (12 months)	27
B18.0,B18.1	만성바이러스 B형간염	소시호탕은 직접적으로 B형간염바이러스의 생성을 억제하고 HBeAg 발현을 감소시킴으로써 항 HBV 효과를 나타냄. 따라서 소시호탕은 바이러스 혈증의 재발을 최소화시키는 뉴클레오타이드 유사체를 보완할 수 있음.	in vitro	HepG2(human hepatoblastoma cell line)	10, 20, 40 μ g/ml	30
		소시호탕은 장기적으로 경구 투여 시 복강 투여와는 달리 인터페론(IFN) α 와 β 의 활성도 감소가 없으므로, 임상에서 인터페론 유도 경구 투여제로 사용될 수 있음.	in vivo in vitro	mouse spleen cell	100, 250 mg/kg (once or 3 or 7 days, i.p.) 2000 mg/kg (once or 3 or 7 days, p.o.) 0, 7.5, 15, 30, 60, 120, 250, 500 μ g/ml	52

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
K76.0	비알코올성 지방간	소시호탕은 혈청의 알라닌아미노전달효소(ALT) 수치와 간소엽 염증(lobular inflammation)을 현저히 개선시킴으로써 괴사염증반응(necroinflammatory)을 저해하여 비알코올성 지방간에 효과를 나타냄.	in vivo	mouse	Sho-saiko-to diet (1.5% concentration in food, 6 weeks)	21
		소시호탕은 혈청 알라닌아미노전달효소(ALT) 수치를 낮출 뿐 아니라 간소엽 염증, 간세포 팽창 등에 효과를 나타내며, 비록 그 기전이 완전히 밝혀지지 않았으나 비알코올성 지방간 질환에서 간의 괴사염증(necroinflammation)과 섬유화를 저해함.	in vivo	mouse	Sho-saiko-to diet (1.5% concentration in food, 4 weeks)	22
K76.9	상세불명의 간 질환	소시호탕은 구성성분 중 하나인 바이칼레인(baicalein)이 펜톤 반응(Fenton Reaction)을 억제함으로써 항산화작용을 나타냄.	in vitro (enzyme)	electron spin resonance/HPLC	25 µL	19
		소시호탕은 산화 촉진작용과 세포 자멸사 유도 효과가 있음. 이는 구성 성분 중 바이칼레인(baicalein)과 글리시레틴산(glycyrrhetic acid)이 세포 내 활성산소를 증가시켜 세포 자멸사를 유발하기 때문이며, 바이칼레인은 도리어 높은 농도에서는 항산화 작용을 나타냄.	in vitro	HL 60 cell	100 µg/ml	33
R57.2	폐혈성쇼크	소시호탕은 내독소로 인한 실험쥐의 치사율을 낮췄는데, 이는 패혈증 쇼크에서 나타나는 비정상적인 헴(heme) 대사과정 조절을 통해 이루어짐.	in vivo	rat	500mg/kg (5 days, p.o.)	37
		소시호탕은 라디칼 소거 활성(radical scavenging activity)과 산화질소 합성효소 발현억제를 통해 대식세포의 산화질소 합성을 억제함.	in vitro	macrophage-like raw 264.7 cells	15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/ml	38
		소시호탕은 내독소 처리된 대식세포의 TNF-α 생성 또는 세포독성을 억제하며, 이로써 패혈증 쇼크를 완화하는 효과가 나타남.	in vitro	J774A.1 cell (murine monocyte macrophage cell line)	10, 20, 50 µg/ml	39

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
		소시호탕은 유전적 배경이 다른 숙주의 폐 면역에 서로 다른 영향을 줄 수 있음.	in vivo in vitro	mouse alveolar macrophage	1 g/kg (6 weeks, p.o.) 10 μM (six major ingredients respectively)	44
		소시호탕의 면역억제적 효과는 B림프구의 관여로 나타나며 이는 유사분열촉진활성, 인터페론 유도 또는 인터루킨-6(IL-6)의 영향에 의해 매개됨.	in vivo in vitro	mouse spleen cell	100, 250 mg/kg (once, i.p.) 100 μg/ml	49
		소시호탕은 주로 대식세포 계열에서 생성되는 과립구대식구집락자극인자(GM-CSF)를 용량 의존적으로 유도하여 숙주의 면역을 증진시키고 경구 투여 시에도 집락자극인자 생성을 유도함.	in vivo	mouse	25, 100, 250 mg/kg (once, i.p.) 10, 25, 100 mg/kg (once, i.v.) 1000 mg/kg (once, p.o.)	51
B34.1	콕사키바이러스	소시호탕은 바이러스 감염 초기 단계인 부착과 침투를 방해하고(예방 효과), 1형 인터페론α와 β 발현 유도를 통해 감염 후 바이러스 복제를 억제하여(치료 효과) 콕사키 바이러스-1(CVB1) 감염에 대한 항바이러스효과를 나타냄.	in vitro	CCFS-1/KM C cell (human neonatal foreskin fibroblast cell line)	15, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 μg/ml	31
C34	폐암	소시호탕은 암세포에 용량 의존적 효과가 있으며, 소시호탕의 구성물 중 황금 뿌리 성분인 바이칼린(baicalin)이 암세포에 대해 가장 강한 세포독성을 나타냄. 또한 폐암 세포인 SBC-4에서 림프구와 골수 세포보다 많은 세포독성 효과가 나타남. 이는 소시호탕과 그 구성물질들이 폐암 치료를 위한 항암제로 사용될 수 있음을 제시함.	in vitro	human lung cancer cell line, human hepatocellular carcinoma cell line	0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mg/ml	46
C56	난소암	소시호탕은 세포 자멸사 유도를 통해 확인한 난소암세포 성장 억제 효과를 나타냄	in vitro	human ovarian cancer	25, 50, 100, 200, 500, 1000, 5000 μg/ml	34
B27.0	감마헤르페스 바이러스단핵구증	소시호탕은 엡스타인 바 바이러스(EBV) 항원 유도에 영향을 주지 않으면서, 화학 촉진자(chemical promoter)로 유도되는 항원 합성을 억제하는데 효과적임.	in vitro	A2L/AH cell, Raji cell, P3HR-I cell	1, 5, 10 μg/ml	50

KCD	질병 명칭	논문 요약	실험방법	실험대상	용량/투여방법	Ref
J30, J45.0	알레르기비염, 알러지천식	소시호탕은 호산구 증가증과 같은 염증 세포 유입과 Th2 형 사이토카인, 케모카인 및 IgE 농도 증가를 억제하며, 점진적으로 산화 스트레스와 관련된 험옥시게나제-1(HO-1) 발현을 증가시킴으로써 기도 염증을 확연하게 감소시킴.	in vivo	mouse	100, 200 mg/kg (18 to 23 days, p.o.)	18
		소시호탕은 항알러지 효과가 있으며, 이는 히스타민 방출 경로에서 IgE 수용체 관련 단백질 인산화 저해를 통해 이루어짐.	in vitro ex vivo	rat mast cell rat	0.01, 0.1, 1, 10 mg/ml 0.5, 1.0, 5.0, 10 g/kg (once, p.o.)	45
I74	혈전증	소시호탕은 혈소판 응집 억제와 세로토닌 및 트롬복산 B2(TXB2) 생성 억제를 포함한 항혈전 효과를 통해 FeCl ₃ 로 유발된 혈전 형성을 방해함. 따라서 소시호탕은 혈전증 치료에 있어 대체 처방으로 사용될 수 있음.	in vivo ex vivo in vitro	rat rat rabbit platelet	300, 600 mg/kg (5 days, p.o.) 200, 400, 800 µg/ml	25
K50, K51	크론병, 대장염	소시호탕은 경구 투여 시 위장 점막 방어 체계에서 IgA 생산을 유도하는 다중 클론성 B 세포 활성화 효과 있음.	in vivo	mouse	200, 500, 1000, 2000 mg/kg (2 days, p.o.)	48