

자궁경부 이형증과 관련한 한의약 연구 고찰  
- 자궁경부암 및 자궁경부 이형증 논문을 중심으로 -

부산대학교 한방병원 한방부인과  
유정은, 이지연, 윤영진

**ABSTRACT**

**A Review on Korean Traditional Medicine Research against Cervical Dysplasia  
- Focused on Studies of Cervical Cancer and Cervical Dysplasia-**

**Jeong-Eun Yoo, Ji-Yeon Lee, Young-Jin Yoon**

**Dept. of Korean GY & OB, Korean Medicine Hospital, Pusan National University**

**Purpose:** This review is to figure out evidence that suggest effectiveness of Korean Medicine treatments against cervical dysplasia.

**Methods:** Studies on cervical cancer and cervical dysplasia were searched through 6 databases: Korean Studies Information Service System(KISS), National Discovery for Science Leaders (NDSL), Korea Institute of Science and Technology Information (Korean TK), Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), the Journal of Korean Medicine, and the Journal of Korean Obstetrics & Gynecology. After that, the articles were extracted with reference point of Korean Traditional Medicine.

**Results:** 37 articles were included lastly according to selection criteria. 3 of them were case reports on cervical dysplasia, and 34 were in-vitro studies on Human Papilloma Virus (HPV) positive cancer cell. In case reports, acupuncture, moxibustion, medical herbs and pharmacopuncture were used for treatments of cervical dysplasia with about 3 months. Experimental studies on cervical cancer cell showed that several herbs function with clear heat, eliminate stasis (清熱解毒, 化癥消腫) have anti-cancer effects inducing apoptosis.

**Conclusions:** The results of articles are not enough to use in practice. Therefore, we indicates more advanced research methodology as follows: development of Korean Medicine treatment protocol with oral and external, in-vivo experimental study, and evaluation immunity index.

**Key Words:** Korean Traditional Medicine, Cervical Dysplasia, Cervical Intraepithelial Neoplasia

## I. 서 론

자궁경부 이형증(Cervical dysplasia)은 자궁경부 상피에 국한하여 암 세포로 변화되고 있는 중간 단계의 이형세포들이 존재하는 경우를 말하며, 추후 암으로 진행될 가능성이 있는 상태이다<sup>1)</sup>. 2008년 통계에 의하면 자궁경부암은 전 세계적으로 여성 암중에 세 번째로 많이 발생하며, 발병사례가 530,000여건, 사망자가 275,000여명으로 조사되었다. 자궁경부암의 발생과 사망은 85%가 개발도상국에서 나타나는데 이는 선진국에서는 검진을 통해 자궁경부의 이상을 조기에 발견하여 전암 단계에서의 치료가 가능하기 때문이다<sup>2)</sup>. 자궁경부세포검사(Pap smear)의 보편화로 자궁경부 이형증의 조기진단이 가능해졌고, 미국의 경우 24시간마다 3700명의 여성이 low-grade cervical intraepithelial neoplasia(CIN 1)으로 진단을 받는다고 한다<sup>3)</sup>.

자궁경부 이형증의 주된 원인은 인 유두종 바이러스(Human Papilloma Virus, HPV)에 의한 감염이다. HPV 감염 후 이형증을 거쳐 자궁경부암으로 진행하는 기간은 저자에 따라 5~10년 혹은 10~20년으로 보고되었는데, 이 기간에 정확한 진단과 치료로 자궁경부암을 예방하는 것이 중요하다<sup>4)</sup>.

자궁경부 이형증을 주소로 내원하는 환자들에게 어떤 한의약 치료방법과 약물을 사용하는 것이 효과적인지 근거를

찾고자, 본 논문에서는 자궁경부 이형증에 대한 한의약 연구를 문헌 고찰하였다. 또한 기타 연구결과와 실험설계를 참고하여 자궁경부 이형증에 대한 한의약 연구방법의 개선점을 논의하고자 한다.

## II. 연구 방법

한국과학기술정보연구원(KISS), 한국과학기술정보연구원(NDSL), 전통의학정보포털(OASIS), 한국전통지식포털(Korea TK), 대한한의학회지(Journal of Korean Medicine), 대한한방부인과학회지(Journal of Korean Obstetrics & Gynecology)에서 '자궁경부 이형증' '자궁경부 상피 내 종양'의 검색어를 입력하여 논문을 찾아내었다. 또한 자궁경부 이형증의 주 원인인 HPV와 관련한 연구결과를 살펴보기 위해 '자궁경부암'의 검색어를 이용하여 논문을 찾아내었다. 이후에 제목 및 초록을 확인하여 한의약과 관련된 논문을 선택하였다(Table 1).

그 결과, 한의약과 관련된 자궁경부 이형증에 대한 논문은 3편, 자궁경부암에 대한 논문은 40편이 선택되었다. 이 중에서 자궁경부암에 대한 항암 효과 및 증상완화에 대한 임상 논문 6편은 주제에 부합하지 않아 제외하였고, 자궁경부암 세포주에 대한 실험논문 34편만 포함하였다.

Table 1. Electronic Bibliographic Databases for Search

Electronic bibliographic databases
Korean Studies Information Service System. <a href="http://kiss.kstudy.com">http://kiss.kstudy.com</a>
National Discovery for Science Leaders. <a href="http://www.ndsl.kr">http://www.ndsl.kr</a>
Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System. <a href="http://oasis.kiom.re.kr">http://oasis.kiom.re.kr</a>
Korea Institute of Science and Technology Information. <a href="http://www.koreantk.com">http://www.koreantk.com</a>
Journal of Korean Medicine. <a href="http://jkom.org/">http://jkom.org/</a>
Journal of Korean Obstetrics & Gynecology. <a href="http://www.oobgy.or.kr/">http://www.oobgy.or.kr/</a>

### III. 연구 결과

논문의 발행 연도를 살펴보면, 2005년과 2006년에 각각 10편과 9편의 순으로 많이 발표되었다. 연구유형은 전 임상 단계의 in-vitro 실험이 34편으로 가장 많았고, 증례보고 3편이 있었다. 연구대상은 한약재 성분이 5편, 단미재가 20편, 처방이 11편, 침 2편, 약침 3편이었다. 평가도구는 항암효능 34편, 자궁경부 세포 검사 2편, 질 확대경검사 1편, HPV DNA 검사 2편이었다(Table 2).

자궁경부 이형증에 대한 임상논문으로는 증례보고 형식의 3편이 발표되었다. 치료방법으로는 탕약투여, 침구요법, 약침요법을 사용하였고, 치료기간은 3개월 내외였으며, 효과는 임상증상의 호전정도 및 자궁경부세포 검사, HPV DNA

검사, 질 확대경 검사, 자궁경부 생검으로 평가하였다(Table 3).

자궁경부암에 대한 실험논문으로는 HPV 양성인 인간 자궁암 세포주의 apoptosis 및 유전자 발현에 미치는 영향을 평가한 34편의 논문이 검색되었다. 인간 자궁암 세포주로는 HPV 16형인 CaSki, 18형인 HeLa Cell, ME-180, SNU-17, SNU-703을 이용하였다. 실험은 발암과 관련한 단백질인 E6, E7 등에 미치는 영향, p53 유전자의 발현에 관련한 단백질에 미치는 영향, 세포독성, 세포증식, 세포활성을 측정하였다. 또한 apoptosis를 유도하는 기전을 파악하기 위해 세포주기 진행, 막 전위차, 활성산소 유발, caspase의 활성화, apoptosis와 관련한 MAPK, Bcl-2 family 단백질의 발현, 세포내 칼슘대사의 변화를 측정하였다(Table 4).

Table 2. Number of Articles for Category Division

Category	Number of Articles
Published years	2002(1) 2003(4) 2004(3) 2005(10) 2006(9) 2007(3) 2008(2) 2009(1) 2010(2) 2011(2) 2012(1)
Study types	Reviews(0); Pre-clinical trials(34):in-vitro(34), in-vivo trials(0); Clinical trials(3):3 case reports, case series(0), cohort studies(0), RCT(0)
Tested subjects	Component(5), Single herb(20), Formula(11), Acupuncture(2), Pharmacopuncture(3)
Study measures	Anti-cancer(34), Pap smear(2), Colposcopic exam (1), HPV DNA test(2), Biopsy(2)

Table 3. Clinical Studies on Cervical Dysplasia using Korean Traditional Medication

Author	Subject	Treatment	Duration	Result
Han et al. <sup>5)</sup>	n = 1	Cultivated Wild Ginseng Pharmacopuncture, Herbal Medicine, Acupuncture, oxibustion	3 months	HPV DNA test(-), Lower limb cold sense and genital pruritus were decreased
Park et al. <sup>6)</sup>	n = 3	Herbal Medicine, Pharmacopuncture, Acupuncture, oxibustion	1 to 3 months	Elytrorrhagia, leukorrhoea, dysmenorrhoea were improved
Kim et al. <sup>7)</sup>	n = 2	Bee Venom Therapy	3 months	Recovered from ASCUS checked with pap smear, colposcopic exam and biopsy, HPV DNA test(-)

Table 4. In Vitro Studies on Cervical Cancer using Korean Traditional Medication

Cell Line	Medication	Result											
		Oncoprotein	Cytotoxicity	Anti-proliferation	Cell Viability	Morphological change	sub-G1 increase	MMPT promotion	ROS increase	Caspase activation	MAPK expression decrease	Bcl-2 family decrease	DNA fragment increase
SiHa, CaSki	CAM <sup>8)</sup> (薄荷)	○		○									
	DCQA <sup>9)</sup> (茵陈)	○		○									
	<i>Saururus chinensis Bail</i> <sup>10)</sup> (三白草)	○	○				○						
ME-180	Amygdalin <sup>11)</sup> (杏仁)					○				○		○	○
	<i>Trichosanthes japonica Regel</i> <sup>12)</sup> (天花粉)			○		○	○	○		○			
	<i>Trichosanthes kirilowii Max</i> <sup>13)</sup> (瓜蒌仁)			○		○	○			○			○
	<i>Fallopia japonica RonseDecr</i> <sup>14)</sup> (虎杖根)			○			○	○					○
HeLa	CAM <sup>8)</sup> (薄荷)	○		○									
	DCQA <sup>9)</sup> (茵陈)	○		○									
	Berberipe + Cysplatin <sup>15)</sup> (黄柏)			○		○	○	○					
	DPPT <sup>16)</sup> (前胡根)			○			○						
	<i>Ulmus davidiana var. japonica</i> <sup>17)</sup> (榆皮)			○	○					○			○
	<i>Spatholobus suberectus Dunn</i> <sup>18)</sup> (鸡血藤)	○		○			○			○			○
	<i>Arisaema amurense var. serratum</i> <sup>19)</sup> (天南星)			○	○					○	○		○
	<i>Scutellaria barbata D. Don</i> <sup>20)</sup> (半枝莲)			○	○					○	○		
	<i>Cornus officinalis</i> <sup>21)</sup> (山茱萸)			○					○				
	<i>Portulaca oleracea L</i> <sup>22)</sup> (马齿苋)	○				○		○			○	○	
	<i>Rehmannia glutinosa var. purpurea</i> <sup>23)</sup> (生地黄)	○		○						○		○	
	<i>Sparganium stoloniferum</i> <sup>24)</sup> (三棱)	○		○							○	○	○
	<i>Boswellia</i> <sup>25)</sup> (乳香)									○		○	
	<i>Myrrh</i> <sup>26)</sup> (没药)		○						○				
	<i>Solanum nigrum</i> <sup>27)</sup> (龙葵)			○	○					○	○		
<i>Acanthopanax</i> <sup>28)</sup> (五加皮)		○	○						○		○	○	
Cultured wild ginseng (山参培养根) + Cysplatin <sup>29)</sup>							○					○	
<i>Euonymus alatus Sieb</i> <sup>30)</sup> (鬼箭羽)	○	○											

<i>Hedyotis diffusa</i> <sup>30)</sup> (白花蛇舌草)	◎							
<i>Orostachys japonica</i> <i>A. Berger</i> <sup>30)</sup> (瓦松)		◎						
Jechunjun <sup>31)</sup> (濟川煎)	◎			◎	◎		◎	◎
Danguijakyaksan <sup>32)</sup> (當歸芍藥散)			◎			◎	◎	◎
Yookhaptang <sup>33)</sup> (六合湯)	◎	◎		◎		◎	◎	◎
Hangreunghwan <sup>34)</sup> (香稜丸)				◎		◎	◎	◎
Sihosogansangamibang <sup>35)</sup> (柴胡疎肝散加味方)				◎		◎	◎	◎
Gaejibokryonghwan <sup>36)</sup> (桂枝茯苓丸)			◎	◎			◎	◎
Kungkungilhojeon <sup>37)</sup> (宮頸1號煎)			◎			◎	◎	◎
Dohaksengkitang <sup>38)</sup> (桃核承氣湯)			◎				◎	
Yukyooltan <sup>39)</sup> (六鬱湯)	◎	◎	◎				◎	◎
SNU -17 <i>Spatholobi Caulis</i> Herbal acupuncture <sup>40)</sup> (鷄血藤藥鍼液)		◎		◎			◎	
SNU -703 <i>Scutellaria baicalensis</i> <i>Georgi</i> <sup>41)</sup> (黃芩)								

MMPT : Mitochondria Membrane Potential  
 MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase  
 CAM : Caffeic Acid Methyl Ester of *Mentha piperascens* Holmes  
 DCQA : 3,5-di-O-Caffeoylquinic acid of *Artemisia Messerschmidtiana* Besser  
 Amygdalin : Amygdalin of *Armeniaca Amarum Semen*  
 Berberine : Berberine of *Phellodendron amurense*  
 DPPT : Deoxypodophyllotoxin of *Anthriscus sylvestris*

### III. 고찰

자궁경부 세포의 미성속도와 상피층의 점유율에 따라 경증 상피이형증을 CIN 1, 중등도 상피이형증을 CIN 2, 중증 상피이형증과 상피내암을 CIN 3으로 3등분하는데, 최근에 연구자들은 CIN을 LSIL(CIN1)과 HSIL(CIN2-3)로 분류하기로 합의하였다<sup>42)</sup>. 미국 NCI(National Cancer Institute)에 따르면 LSIL(Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)로 진단 받은 여성의 약 13%정도가 3년 이내에 HSIL(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)로 진행된다<sup>43)</sup>, CIN2의 경우 치료를 시행하지 않았을 때 22%의 환자에서 CIN3로 진행하고, 5%에서는 침윤암으로 진행하게 된다. CIN3의 경우 치료하지 않으면 12~40%가 침윤암으로 진

행하게 된다<sup>44)</sup>. CIN 1과 CIN 2-3의 경과가 다르기 때문에 임상에서 한의약 치료효과는 병변의 정도에 따라 구분하여 평가해야한다. 세 편의 임상케이스 논문에서 대상자들은 LSIL이 2명, CIN3이 1명, ASCUS 1명, 2명은 불명확이었다.

또한 자궁경부 이형증의 원인이 되는 인 유두종 바이러스 중 특히 8종(HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58)은 전체 자궁경부암의 80%를 차지하며 한국 여성은 자궁경부암에서 16번이 61.3%, 18번이 12.9%의 분포를 보이는 것으로 알려져 있다<sup>45)</sup>. 인 유두종 바이러스의 종류는 침윤암으로 진행할 확률과 관련이 있기 때문에 임상 한의사는 자궁경부 이형증 환자를 고위험군 및 저위험군 바이러스 보유군으로 구분하여 관리하는 것이 필요하리라 사료된다. 세 편의 임상케이스 논문에서 대상자들은 52형 1명, 58형

1명, 39&16형 1명, 51&16형 1명, 26형 1명이었다.

자궁경부 이형증의 치료법에는 cold-knife 원추절제술, LEEP(loop electrosurgical excision procedures)과 같은 절제술과 냉동요법, 레이저요법, 전기소작술, 냉응고법과 같은 제거술이 있다<sup>45)</sup>. 절제술과 제거술은 조산의 위험성을 증가시키고, 특히 절제술은 저체중아 출산, 조기진통, 제왕절개술 빈도 증가 등 임신과 연관된 합병증을 일으키기 쉽다고 알려져 있다<sup>46)</sup>. 위에서 언급한 치료법들은 통증, 출혈, 감염 등의 부작용이 발생할 수 있고, 생식력이 손상될 수 있어 비수술적 요법의 요구가 있어왔다. 자궁경부 이형증의 비수술적 요법으로 녹차추출물<sup>47)</sup>, imiquimod<sup>48)</sup> 연고도포와 십자화과 식물의 추출물인 Diindolymethane(DIM)<sup>49)</sup> 경구투여 등이 시도되었지만 상용화될 만큼 뚜렷한 효과를 보이지 못하였고, 최근에는 이후 임신을 고려하는 환자들에 대해 환자들에 대해 광역동치료(Photodynamic Therapy, PDT)와 같은 방법을 사용하기도 한다<sup>50)</sup>.

한의학에서 자궁경부 이형증은 帶下, 癥瘕의 범주에 해당한다. 대하증 치료에 있어서 한의학에서는 예로부터 座薰, 藥浴, 敷貼, 藥栓 등과 같은 다양한 외치법이 활용되었다<sup>51)</sup>. 현재 중국에서는 자궁경부 이형증에 중약재를 이용한 외치법이 활발하게 이루어지고 있다. Lian<sup>53)</sup>은 消糜栓(人參莖葉皂苷, 紫草, 黃柏, 苦參, 枯礬, 冰片, 儿茶)을, Liu<sup>54)</sup>는 夏方中藥膜(丹參酚酸, 芍藥苷)을, Cheng 등<sup>55)</sup>은 二黃散(雄黃, 黃連, 白礬, 冰片, 鉛粉)을 병변에 도포하여 자궁경부 이형증에 유의한 효과를 나타냈다고 보고하였다. 또한 中藥錐切療法<sup>55)</sup>이 널리 사용되고 있

는데 白砒, 明礬, 雄黃, 沒藥을 이용한 자궁경부 소독법과 雙紫粉(紫草, 紫花地丁, 草河車, 黃連, 旱蓮草, 冰片)을 이용한 자궁 경부 도포법을 이용하여 자궁경부 이형증과 자궁경부암 초기에 활용하는 치료방법이다.

문헌 고찰한 세 편의 임상증례에서 자궁경부 이형증의 치료법으로 병변부의 봉약침 도포, 산삼약침의 정맥주입, CF(紅花) 또는 BUM(熊膽+牛黃+麝香)약침의 혈자리 주입, 하복부 뜸 요법, 변증에 따른 침 치료, 변증에 따른 탕약투여가 이루어졌다<sup>5-7)</sup>. 탕약은 補虛湯加味, 歸脾湯加味, 人參養榮湯加味, 香砂六君子湯加味, 加味逍遙散, 桂枝湯, 五賊散, 清胞逐瘀湯加味, 銀花瀉肝湯加味를 처방하였고, 침 치료는 足三里, 三陰交, 關元, 石門, 天樞, 合谷, 太衝, 陰陵泉 등을 선혈하였다. 이 중 봉약침 도포가 외치법에 해당하였고, 봉약침 도포를 제외하고는 치료가 복합적이어서 치료효과에 영향을 주는 요인을 판단하기가 어려웠다(Table 3). 개별 치료의 효과에 대한 관찰연구와 외치법의 개발을 통해 효과적인 한의약 치료 프로토콜을 개발해야 하겠다.

자궁경부 이형증의 병인 병기는 肝 또는 腎과 관련한 氣, 陽, 陰, 血의 부족으로 파악하고 濕熱, 瘀毒과 같은 병리산물을 제거하는데 중점을 둔다<sup>56)</sup>. 그러므로 한의약으로 자궁경부 이형증을 치료할 때는 진단 기준이 되는 자궁세포검사, 질 확대경검사, HPV DNA검사로 효과를 평가함과 동시에 濕熱, 瘀毒의 상태를 측정하는 것이 의미가 있으리라 사료된다. 향후에 질환에 적합한 표준화, 객관화 된 한방지표를 개발하는 것이 필요하겠다. 증례논문에서는 경과에 자궁

세포검사결과, 질 확대경검사결과, HPV DNA 검사결과와 함께 질 분비물의 양상, 음부 소양감, 하지 냉증의 정도 등을 기술하였다(Table 3).

2006년 6월 세계 최초의 자궁경부암 백신인 Gadasil이 미국 식약청의 사용허가를 받으면서, 자궁경부암의 치료와 예방에 새 지평이 열렸다. HPV 6, 11, 16, 18형으로부터 얻은 주요 capsid 단백질인 L1을 이용해 바이러스 유사입자를 만들고 이것을 보강제와 함께 백신으로 투여한다<sup>57)</sup>. 한국보건 의료 연구원의 분석에 따르면 HPV 백신이 16, 18번 유형과 연관된 CIN 2-3을 유의하게 감소시키는 임상적 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 현재까지 HPV 백신이 안전하지 않다고 볼 근거는 없었으며, 경제성 연구에서도 비용-효과성이 긍정적으로 검토되었다<sup>58)</sup>. 이러한 이유에서인지 한의약을 이용한 HPV 양성 자궁경부암세포 관련 연구도 2006년 이후로 줄어든 경향을 보이고 있다(Table 2).

그러나 자궁경부암 백신이 모든 종류의 HPV 감염을 예방할 수 있는 것은 아니며, 이미 감염되어 있는 경우 환자의 상황에 맞는 조기진단과 치료는 여전히 중요하다. CIN1 진단을 받은 경우, 이형 증의 진행정도를 파악하기 위해 12개월 후 인 유두종 바이러스 검사를 시행하거나 6개월과 12개월에 반복적으로 세포검사를 시행하도록 권장하고 있다. 또한 CIN2-3의 경우 검사주기는 더 짧아질 수 있으며, 전암 병변 치료 후 21개월 추적관찰에서 CIN2-3 재발환자의 HPV 감염은 93%의 민감도로 나타나므로 추적관찰 주 HPV test를 시행하여 재발의 가능성을 확인해야 한다<sup>44,45)</sup>. 이러한 권

고안에 기준하여 진료가 이루어지고 있지만, 임상에서 언제까지 추적관찰을 하다가 어느 시점에 근치적 처치를 할 것인지 결정하는 것은 진료의사의 판단이 중요하게 작용한다. 질환의 특성상 암으로 진행될 수 있다는 사실에 추적관찰 기간 동안 환자는 불안감을 느끼는 경우가 많으며, 적절한 치료 없이 검사만 시행하는 것에 대해 불만을 제기할 수 있다<sup>59)</sup>. 이러한 배경에서 자궁경부 이형증에 대한 한의약 치료가 일반적 경과와 비교했을 때 정상으로의 이환율을 높이고 진행 및 재발을 방지하는 효과를 보인다면 여러 부작용이 있는 수술적 요법을 대체할 수 있는 대안이 될 수 있을 것이다.

치료효과가 높은 한의약 치료법을 개발하기 위해서는 전 임상 실험 연구 결과가 뒷받침 되어야 한다. 그러나 아쉽게도 현재까지 국내에서 자궁경부 이형증을 주제로 한 한의약 실험연구는 찾을 수가 없었다. HPV 양성인 자궁경부암 세포주를 대상으로 한 실험약재의 효능을 살펴보면, 三白草, 榆皮, 半支蓮, 天花粉, 馬齒莧, 生地黃, 黃芩, 龍葵, 白花蛇舌草, 瓦松 등 清熱解毒 위주와 鷄血藤, 三稜, 乳香, 沒藥, 虎杖根, 三稜, 鬼箭羽 등 行血化瘀 위주임을 알 수 있었다. 또한 처방으로는 開鬱消腫하여 積聚 및 結塊를 치료하는 香稜丸, 當歸芍藥散, 桂枝茯苓丸, 六合湯, 桃核承氣湯, 六鬱湯을 선택하여 실험에 사용하였다(Table 4).

Apoptosis는 내부경로와 외부경로가 있는데 이들은 서로 연관되어 apoptosis를 유도한다. 외부경로는 membrane death-receptor 매개에 의한 것으로 tumor necrosis factor (TNF) 수용체와 Fas 수용체가 관련이

있으며 특히 caspase-8이 연쇄반응을 일으키는 중요한 역할을 한다. 미토콘드리아 매개로 이루어지는 내부경로는 Bcl-2계 단백질이 관련이 있으며, caspase-9이 중요한 역할을 한다. Apoptosis 경로에 여러 caspase가 관여하는데 그 중에서 caspase-3은 caspase 연쇄반응의 최종산물로 세포단백을 분해한다<sup>57)</sup>. 고찰 결과,杏仁의 amygdalin, 天南星, 鷄血藤, 天花粉, 瓜蒌仁, 生地黃, 三稜, 乳香, 三稜, 龍葵, 五加皮, 濟川煎, 當歸芍藥散, 六合湯, 桂枝茯苓丸, 宮頸1號煎, 桃核承氣湯, 六鬱湯에서 공통적으로 caspase-3이 활성화를 나타내었고, 일부에서는 caspase-6, 8, 9의 활성화가 관찰되었다. 이 밖에 天花粉, 虎杖根, 馬齒莧, 當歸芍藥散, 香稜丸, 柴胡疏肝散加味方, 宮頸1號煎은 막전위차를 유발하고, 乳香, 香稜丸, 桃核承氣湯은 세포 내 칼슘농도에 변화를 주어 막 파괴를 일으키며, Berberine과 山茱萸, 沒藥, 六合湯은 활성산소를 증가시켜 apoptosis를 유발하는 것으로 나타났다(Table 4).

p53유전자는 세포주기 중단, apoptosis 유도, DNA 수리 등의 역할을 하여 암 발생을 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>57)</sup>. 薄荷의 Caffeic Acid Methyl Ester, 茵陳의 3,5-di-O-Caffeoylquinic acid와 三白草 추출물은 p53의 분해를 일으키는 E6와 E6AP 결합을 억제하는 것으로 나타났다(Table 4).

세포주기에서 G1 체크포인트는 성체 세포가 분열되지 않도록 하는 세포분열의 조절점이 된다<sup>57)</sup>. 실험에서 鷄血藤, 虎杖根, 山藥培養根, 濟川煎, 香稜丸, 六鬱湯이 cdk, Rb등의 조절을 통해서 sub-G1 phase를 증가시켜 자궁경부암세포의 분

열이 진행되지 않도록 하는 것이 밝혀졌고 특히 前胡根의 deoxypodophyllotoxin이 세포주기 조절에 두드러진 효과를 보였다(Table 4).

黃芩<sup>41)</sup>의 경우, Microarray 기법을 이용하여 자궁경부암 세포주의 유전자 발현양상을 알아보았는데, 세포 내에 존재하는 물질 관련한 유전자 및 막 구성 물질 관련 유전자의 발현은 증가하고 세포 대사 과정, 일차 대사 과정 관련 유전자의 발현은 감소하는 결과가 나타났다. Microarray기법은 유전자 발현을 분석하여 증양에 대한 진단 마커나 치료 표적을 설정을 설정하는 정보를 얻을 수 있는 DNA chip 기술이다. 그러나 위와 같이 수종의 한약재가 자궁경부암 세포주에 미치는 영향에 대해 apoptosis 기전을 위주로 한 연구결과는 전암 병변인 자궁경부 이형증의 치료에 적용하기에는 거리가 있으며, 전암 병변에서 자궁경부암으로의 이행을 어떻게 막을 수 있을지에 집중하여 연구를 설계할 필요가 있다.

자궁경부상피가 HPV에 노출되더라도 감염여부가 개인에 따라 다르고 자궁경부 이형증 환자에게 있어서 진행경과에 차이가 있는 것은 숙주(인체)의 항 바이러스 기전과 관련이 있다고 알려져 있다. HPV 감염 시 인체는 면역체계에서 일차적으로 interferone(IFN)의 반응으로 바이러스를 제거하지만, 제거되지 않은 HPV는 전사 복제되어서 E6와 E7의 발현을 증가시키고 TAP, MHC 1, INFR1과 같은 IFN 조절유전자를 억제하여 숙주의 면역계는 손상을 받고 바이러스는 살아남게 된다<sup>60)</sup>. 또한 자궁경부의 만성염증상태는 유전자 불안전성을 유발해 상피의 비정상증식을 촉진할 수 있기 때



문에 interleukin-1(IL-1), interleukin-1(IL-6), tumor necrosis factor(TNF), nuclear factor kappa-B(NFκ-B)같은 염증매개산물의 작용과 대식세포 및 T세포의 역할이 중요하다<sup>61)</sup>. 이는 邪氣가 침입하더라도 正氣의 상태가 병의 진행에 중요한 요인이 된다고 설명하는 한의약의 병리관과도 상통하는 내용이며, 향후에 자궁경부 이형증과 관련한 한의약 연구에서 약물 투여 시 세포와 숙주의 면역학적 변화 상태를 측정 할 수 있는 in-vitro 및 in-vivo 실험 설계를 하는 것이 필요하리라 생각된다. 자궁경부 이형증의 in-vivo 실험에서 형질전환 mouse를 이용하는 것이 일반적인데<sup>62)</sup>, 인체와 개체 차이는 있지만 자궁경부병변의 변화 뿐 아니라 혈청 내 면역지표 및 호르몬변화, 독성과 안전성 평가가 가능하여 임상연구의 기초데이터를 마련할 수 있을 것이다.

뿐만 아니라 최근의 연구결과에 따르면, HPV 감염자에게서 정상 균총인 Lactobacillus 이 감소하고 Sneathia spp. 같은 기타 미생물이 증가하는 것으로 밝혀졌다<sup>63)</sup>. 이는 질의 정상 산도와 세균총을 유지하는 것이 자궁경부의 HPV 감염을 예방할 수 있는 방법임을 시사하며, 후에 한약재를 이용한 자궁경부 이형증의 임상연구에서 질 내균총에 미치는 영향도 같이 평가하는 것이 의미가 있으리라 사료된다.

문헌고찰 결과, 현재까지의 자궁경부 이형증과 관련한 한의약 연구는 임상에 적용하기에 부족한 부분이 있어 방법, 대상, 평가도구 등을 보완해야 할 것으로 보인다. 향후에 자궁경부 이형증과 관련한 실험 및 임상연구를 통해 한의약 치료근거를 마련하고, 경구약과 외치법을

결합한 효과가 우수한 치료방법을 개발한다면, 자궁경부암을 예방하고 삶의 질을 높여서 여성건강증진에 기여 할 수 있을 것이다.

## V. 결 론

1. 자궁경부 이형증 관련 한의약 임상문헌을 고찰한 결과, 한약투여, 침구치료, 약침요법을 활용했음을 알 수 있었다.
2. 자궁경부 이형증 관련 한의약 임상연구에서 병기와 바이러스 유형을 구분이 필요하고, 자궁세포검사, 질 확대경검사, HPV DNA 검사뿐만 아니라 효과를 객관적으로 측정할 수 있는 한의평가지표를 개발 할 것을 제안하였다.
3. 자궁경부 이형증 관련 한의약 임상연구에서 질 내 균총에 미치는 영향을 평가하고 경구약과 외용제를 결합한 치료방법을 개발할 것을 제안하였다.
4. 자궁경부 이형증 관련 한의약 실험문헌을 고찰한 결과, 清熱解毒, 行血化瘀, 開鬱消腫하는 수종의 약재와 처방이 자궁경부암세포에 apoptosis를 유발하여 항암효과를 나타냄을 알 수 있었다.
5. 자궁경부 이형증 관련 한의약 실험연구에서 in-vitro와 in-vivo에서 면역학적 지표변화를 측정할 것을 제안하였다.

□ 투 고 일 : 2013년 10월 25일

□ 심 사 일 : 2013년 10월 29일

□ 게재확정일 : 2013년 11월 8일

## 참고문헌

1. 대한산부인과학회. 부인과학. 서울:고려의학. 2008:649-91.
2. Arbyn M, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011;22(12):2675-86.
3. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study(ALTS). *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:946-9.
4. Koshiol J. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123-37.
5. 한재현 등. 3개월간 한방치료를 받은 난치성 자궁경부 이형증 환자 1례. *대한한방부인과학회지*. 2005;25(4):154-60.
6. 박찬수, 정혁상, 손영주. 자궁경부 이형성증 진단을 받은 환자 3례에 대한 임상적 고찰. *대한한방부인과학회지*. 2008;1(4):237-46.
7. 김상우 등. 봉약침을 이용한 ASCUS 치험 2례. *대한한방부인과학회지*. 2005;18(2):169-75.
8. 백태웅 등. 박하에서 분리한 Caffeic acid methyl ester가 자궁경부암 바이러스 발암단백질 E6의 기능에 미치는 영향. *약학회지*. 2004;48(6):328-34.
9. 백태웅 등. 인진에서 분리한 3,5-di O caffeoylquinic acid가 자궁경부암 바이러스 발암단백질의 기능에 미치는 영향. *생약학회지*. 2004;35(4):368-74.
10. 정연구 등. 삼백초 추출물의 자궁경부암세포 억제 효능. *대한약학회지*. 2002;26(6):426-32.
11. Choi SP, et al. Amygdalin extract from armeniaca semen induces apoptosis through bax-dependent caspase-3 activation in human cervical cancer cell line ME-180. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2005;26(14):130-42.
12. 이현희, 임은미. 자궁경부암세포에 대한 천화분의 성장억제 및 세포사멸 효과. *대한한방부인과학회지*. 2005;18(1):77-91.
13. 이정구 등. 과루인이 자궁경부암세포의 성장억제 및 세포고사에 미치는 영향. *동의생리병리학회지*. 2005;19(4):965-72.
14. 최변탁 등. 호장근이 자궁경부암세포의 성장억제 및 세포고사에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2006;19(1):1-13.
15. 조해중. 자궁경부암 세포주에서 활성산소종의 영향에 의한 apoptosis를 통하여 세포성장을 억제하는 Cisplatin과 Berberine의 상승효과. *동의생리병리학회지*. 2007;21(4):992-7.
16. 신순영 등. HeLa 세포에서 세포 주기 조절 단백질 발현에 영향을 미치는 전호 뿌리에서 분리된 deoxypodophyllotoxin 효과. *한국응용생명화학학회지*. 2010;53(3):304-9.
17. 최윤희 등. 유피가 HeLa cell의 증식억제와 사멸에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2006;19(1):14-30.
18. 김병희 등. 계혈등이 자궁경부암세포의 세포사멸사 유도와 관련 유전자 발현에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2005;18(1):169-80.
19. 배우진 등. 천남성이 HeLa cell의 증식억제와 apoptosis에 미치는 영향.

- 대한한방부인과 학회지. 2006;19(3):25-40.
20. 윤종원 등. 반지련이 HeLa cell의 증식억제와 사멸에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(4):47-60.
  21. 전연희 등. 산수유 에탄올 추출물의 항산화, 항 돌연변이 활성 및 암세포 성장 억제효과. 한국식품영양과학회지. 32008;37(1):1-7.
  22. 엄주오 등. 마치현이 자궁경부암세포에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2005;18(1):29-44.
  23. 김주연 등. 생지황이 자궁경부암세포에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(1):69-80.
  24. 홍기철 등. 삼릉이 자궁경부암세포의 apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2005;18(4):10-23.
  25. 박경미 등. 자궁경부암세포에서 유황의 세포고사 기전연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):92-106.
  26. 박종규 등. 몰약이 자궁경부암세포의 apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(1):97-110.
  27. 고유미 등. 용규가 HeLa cell 증식억제와 apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2005;18(2):1-11.
  28. 김경숙 등. HeLa cell과 MCF-7 cell에 대한 오가피의 apoptosis 효과. 대한한방부인과학회지. 2011;24(3):14-27.
  29. 이명선, 안성호. 자궁경부암 세포에서 산삼배양근 추출물이 탁솔에 의해 유도된 p53발현에 미치는 영향. 한국엔터테인먼트산업학회논문지. 2011;5(3):179-86.
  30. 김경순 등. 귀전우, 백화사설초, 와송 추출물을 처치한 난소암과 자궁경부암 세포에서의 단백질 발현 변화. 대한한방내과학회지. 2011;32(1):33-42.
  31. 박경미 등. 제천전이 자궁경부암세포에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2003;16(2):161-76.
  32. 박명원 등. 당귀작약산이 HeLa cell의 증식억제와 사멸에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):34-48.
  33. 박종문 등. 육합탕이 자궁경부암세포에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2003;16(3):128-46.
  34. 유심근 등. 향릉환이 자궁경부암세포의 apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2004;17(2):11-26.
  35. 조옥현 등. 시호소간산가미방이 자궁경부암세포에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2004;17(4):101-11.
  36. 황덕상 등. 계지복령환의 HeLa cell 증식억제와 사멸효과. 대한한방부인과학회지. 2006;27(1):23-35.
  37. 강영금 등. 궁궐1號煎이 자궁경부암세포에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2005;18(1):15-28.
  38. 김용구 등. 도핵승기탕이 자궁경부세포의 apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):77-91.
  39. 최영현 등. 육울탕에 의한 인체자궁경부암세포의 증식억제에 관한 연구. 동의생리병리학회지. 2007;21(6):1513-9.
  40. 서보명 등. 계혈등 약침액이 자궁경부암 세포주 SUN-17의 세포 사멸에 미치는 효과. 대한침구학회지. 2007;24(4):107-113.
  41. 조현정 등. 황금추출물이 인간 유래 자궁경부암세포의 유전자발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2009;22(3):117-34.

42. Darragh TM, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the college of American pathologists and the American society for colposcopy and cervical pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
43. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intra-epithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1406-12.
44. 이규완. 자궁경부암. 서울:고려의학. 2012:43-53, 147-67.
45. 정대훈, 이경복, 김기태. 전암 병변을 가진 부인과 환자의 처치. *대한산부회지.* 2010;53(4):291-302.
46. FJ Bruinsma, MA Quinn. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix : a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:1031-41.
47. 고현선 등. 인유두종 바이러스가 양성인 자궁경부 병변 치료에서 녹차 추출물의 효과. *대한산부회지.* 2003;26(2):410-22.
48. Pachman DR, et al. Randomized clinicaltrial of imiquimod: an adjunct to treating cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:42:1-7.
49. Del Priore G, et al. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):464-7.
50. MC Choi, et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2013;45:564-72.
51. 허경자. 부인과질환의 외치요법에 관한 연구. *대구한의대학교 박사학위논문.* 2007.
52. 樊小紅. 消糜栓聯合波姆儀治療宮頸糜爛的療效觀察. *中國微生物學雜誌.* 2010;22(4):365-6.
53. 劉詩權. 子宮頸癌前病變阻斷治. *湖北醫科大學學報.* 1998;19(3):265-8.
54. 程艷香, 王琴, 許學先. 含砷方劑治療宮頸上皮內瘤變164例療效觀察. *河北中醫.* 2010;32(10):1453-5.
55. 李紅梅. 中藥錐切治療宮頸非典型性增生96例臨床觀察. 2005;18(1):67-8.
56. Giovanni Maciocia. *Obstetrics and Gynecology in Chinese Medicine 2nd Edition.* Churchill livingstone. 2011: 807-11.
57. L auren Pecorino. 전인상 역. *암의 분자생물학 2판.* 서울:한미의학. 2009: 239-62.
58. 한국보건의료연구원. 인 유두종 바이러스 백신의 경제성 분석. 2012. Available from : [http://www.neca.re.kr/center/researcher/report\\_\\_view.jsp?boardNo=GA&seq=82&q=626f6172644e6f3d4741](http://www.neca.re.kr/center/researcher/report__view.jsp?boardNo=GA&seq=82&q=626f6172644e6f3d4741).
59. 조예성 등. 경증 자궁경부 이형성증의 자연 퇴행률 및 관련인자. *대한산부회지.* 2007;50(1):111-6.
60. Conesa-Zamora P. Immune responses against virus and tumor in cervical

- carcinogenesis: Treatment strategies for avoiding the HPV-induced immune escape. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):480-8.
61. Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2010;31(11):1905-12.
62. Daniel WS, et al. Diindolymethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(11):2957-64.
63. Lee JE, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One.* 2013;22:8(5):e63514.