

자궁근종의 한약치료에 대한 최신 임상 연구 동향 - CNKI 검색을 중심으로

동신대학교 한의과대학 한방부인과교실
최유진, 김보리, 조성희, 양승정

ABSTRACT

Research Trends of Herbal Medicine Treatment for Uterine Leiomyoma - Research using CNKI

Yu-Jin Choi, Bo-Ri Gim, Seong-Hee Cho, Seung-Jeong Yang
Dept. of Korean OB & GY, School of Korean Medicine, Dong-Shin University

Objectives: This study was conducted to find out research trends for uterine leiomyoma and to recognize the efficacy and safety of herbal medicine treatment for uterine leiomyoma and to help in the clinical research of herbal medicine treatment for uterine leiomyoma in the future.

Methods: Based on eight domestic and foreign databases, We analyzed the Randomized Controlled Trials using herbal medicine for uterine leiomyoma. Data retrieval was carried out on September 10, 2019 and the latest five-year papers were included. The treatment group was treated with herbal medicine and the control group was treated with western medicine.

Results: 473 studies were searched in domestic and foreign databases, and 12 studies were finally selected. Although the indicators varied, all studies used total efficiency rate as indicators. In all 12 studies, the treatment group treated with herbal medicine was more effective than the control group treated with Western medicine.

Key Words: Uterine Leiomyoma, Herbal Medicine, Systematic Review, Research Trends

I. 서론

자궁근종은 35세 이상 여성 중 약 20%에서 발견되고 여성에게 발생하는 종양 중 가장 흔한 양성종양으로¹⁾ 월경과다, 불규칙 출혈, 복부 팽만감, 압박감 등의 증상이 있으며, 자궁 체부에서 빈발하고, 발생 위치에 따라 근층내 근종, 점막하 근종, 장막하 근종으로 분류된다^{2,3)}. 뚜렷한 원인이 밝혀져 있지 않으나 에스트로겐과 같은 여성호르몬의 자극이 자궁근종의 크기 증가에 영향을 준다고 알려져 있다^{4,6)}.

서양의학에서 자궁근종은 양수 골반진찰, 자궁내막소파검사, 이학적 검사, 자궁경 검사, 복강경 검사, 초음파 검사, 컴퓨터단층촬영 및 자기공명단층촬영 등을 통해 진단이 이루어지고 치료는 수술요법과 비수술요법으로 나뉜다⁷⁾. 수술요법은 근종절제술과 자궁절제술이 있으며 근종절제술은 자궁을 보존하고자 하거나 임신을 원하는 여성들에게서 시행되고 자궁절제술은 호르몬 치료에 반응이 없는 빈혈을 동반한 부정 질 출혈인 경우, 월경통, 성교통 혹은 아랫배 압통을 동반한 만성 골반통이 있는 경우 등 적응증에 시행된다. 비수술요법은 약물치료로 주로 NSAIDs, GnRH agonist가 사용된다⁷⁾.

한의학에서 자궁근종은 崩漏, 月經過多, 痛經, 癥瘕, 石瘕의 범주에 속하며 氣滯血瘀型, 寒濕凝滯型, 氣虛血瘀型, 瘀熱交阻型, 陰虛內熱型으로 변증하여 치료한다³⁾.

최근 자궁근종의 국내 연구는 三稜이 자궁근종세포에 미치는 영향⁸⁾, 七製香附丸이 자궁근종세포에 미치는 영향⁹⁾ 등의 실험 연구와 한약 투여 후 호전된 자궁근종 3례¹⁰⁾, 자궁근종 및 자궁선근증을 동반한 불임환자 1례¹¹⁾ 등의 증례 보고,

자궁근종의 한의학 연구 경향과 임상적 접근에 관한 연구¹²⁾ 등의 문헌 고찰 연구가 있다. 그러나 자궁근종의 한약치료를 주제로 한 임상 연구는 부족한 실정이다.

이에 저자는 자궁근종에 대한 최신 한약치료의 유효성과 안전성을 알아보고 임상적 근거를 마련하기 위해 국내·외 데이터베이스를 바탕으로 자궁근종에 한약치료를 적용한 무작위 배정 비교임상시험 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 분석하고 고찰하였다. 이에 유의한 결과를 얻어 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 연구 방법

1. 선정 기준

1) 연구 형태

무작위 배정 비교임상시험 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)

2) 연구 대상

임상 소견 및 영상 의학적 검사 상으로 자궁근종을 진단받은 환자를 대상으로 선정하였다. 단, 자궁동맥색전술, 근종제거술, 집속 초음파 치료를 받은 환자는 제외하였다.

3) 연구 중재

(1) 치료군

한약 경구 투여 단독 중재로 제한하였다.

(2) 대조군

중재에 제약을 두지 않았다.

4) 배제 기준

(1) 비무작위 대조군 임상연구(Non-Randomized Controlled Trial)

(2) 증례보고와 같은 비대조군 임상연구

(3) 문헌고찰 및 질적연구

(4) 예비연구

(5) in vivo or in vitro 연구

(6) 학위논문

2. 자료 검색

국내 검색엔진은 국가과학기술정보센터 (NDSL, <http://www.ndsl.kr>), 전통의학 정보포털(OASIS, <https://oasis.kiom.re.kr>), 학술연구정보서비스(RISS, <http://www.riss.kr>), 한국학술정보(KISS, <http://kiss.kstudy.com>)를 선정하였고 국외 검색엔진은 CNKI(<http://www.cnki.net>), Cochrane library(<http://www.cochranelibrary.com>), EMBASE(<http://www.embase.com>), PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)를 선정하였다.

자료 검색은 2019년 9월 10일에 진행하였고 검색일을 기준으로 발간된 논문을 대상으로 하였으며, 언어에 제한을 두지 않았다. 검색어는 자궁근종과 한약을 뜻하는 한글, 영어, 중국어를 포함시켰으며 유사 용어 및 복수형을 포함시켰다. 검색어의 한글 표현으로 자궁근종, 한약, 한방, 한의 등을 사용하고 영어 표현으로 'Leiomyoma', 'Uterus myoma', 'Myoma uteri', 'Fibroma', 'Fibroid', 'Herbal medicine', 'Chinese medicine', 'Korean medicine', 'Traditional medicine' 등을 사용하고 중국어 표현으로 '子宫肌瘤', '中药' 등을 사용하였다. 위의 검색어를 바탕으로 각 검색엔진에 맞게 조합하여 검색하였다. 또한 최신 임상 연구 동향을 알아보기 위해 최신 5개년의 논문을 자료 검색 대상으로 선정하여 진행하였다.

3. 자료 선별과 추출

독립된 두 명의 연구자가 검색을 진행하여 자료를 선별하였다. 검색된 논문들은 서지 관리 프로그램인 EndNote X8을 사용하여 정리하였다. 프로그램을 통해 검색된 논문 중 중복되는 논문을 제거하였다. 두 명의 연구자가 논문의 제목, 초

록을 검토하여 선정, 배제 기준에 따라 1차적으로 논문을 선별하였고, 1차 배제 후 남은 논문은 전문을 검토하고 동일한 선정, 배제 기준에 따라 최종적으로 논문을 선정하였다. 독립된 두 명의 연구자의 의견이 일치하지 않은 경우 해당 논문을 함께 검토하여 선정하고, 합의가 이루어지지 않은 경우 제 3의 연구자의 개입을 통해 최종적으로 논문을 선정하였다.

4. 자료의 정리

최종적으로 선정된 논문은 전문을 확인하고 자료를 정리하였다. 논문의 기본 정보(저자, 출판 연도, 제목), 연구 대상 특성(대상자 수, 연령, 병정), 치료 방법(치료 기간, 약물), 결과(평가 지표, p값, 부작용) 등을 정리하고 요약하였다.

5. 비뚤림 위험 평가

두 명의 연구자가 최종 선정된 12건의 무작위 배정 비교임상시험 연구를 대상으로 Cochrane의 Risk of bias(RoB) 평가표를 이용하여 평가하였다. 무작위 배정 순서 생성(random sequence generation), 배정 순서 은폐(allocation concealment), 연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림(blinding of the participants and personnel), 결과 평가에 대한 눈가림(blinding of the outcome assessments), 불충분한 결과 자료(incomplete outcome data), 선택적 보고(selective reporting), 그 외 비뚤림(other sources of bias)의 총 7가지 영역에 대하여 비뚤림 위험 낮음(Low risk), 비뚤림 위험 높음(High risk), 비뚤림 위험 불확실함(Unclear risk)으로 평가하였다. 독립된 두 연구자 사이의 평가가 불일치할 경우 충분한 논의를 거친 후 결

론을 도출하거나 제 3의 연구자의 개입을 통해 결정하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선정

국외 데이터베이스에서 CNKI 209편, Cochrane library 22편, EMBASE 151편, PubMed 38편으로 420편이 검색되었고 국내 데이터베이스에서 KISS 5편, NDSL 33편, OASIS 2편, RISS 13편으로 53편이 검색되어 총 473편의 논문이 검색되었다. 중복된 논문 70편을 제거하고 논문의 제목과 초록을 검토하여 2014년 이전에 발표된 논문 10편, 자궁근종과 직접적인 연관이 없는 논문 131편, 사람을 대상으

로 하지 않는 in vivo 또는 in vitro 연구 55편, 양방치료에 해당하는 논문 20편, 증례보고 논문 29편, 임상 연구가 아닌 논문 62편이 1차적으로 제외되었다. 그 후 96개의 논문 원문을 검토하여 전문을 구할 수 없는 논문 7편, 비무작위 대조군 임상연구 5편, 예비연구 4편, 연구대상이 자궁근종 외에 다른 질환과 합병되어있는 논문 3편, 한약치료가 두 그룹(치료군, 대조군)에 모두 속해있는 논문 9편, 연구 대상이 자궁동맥색전술, 근중제거술, 집속 초음파 치료받은 논문 7편, 한약의 효과를 비교할 수 없는 중재가 포함된 논문 36편, 한약과 양약이 병용 투입된 논문 12편, 학위 논문 1편이 제외되었다. 최종적으로 12편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

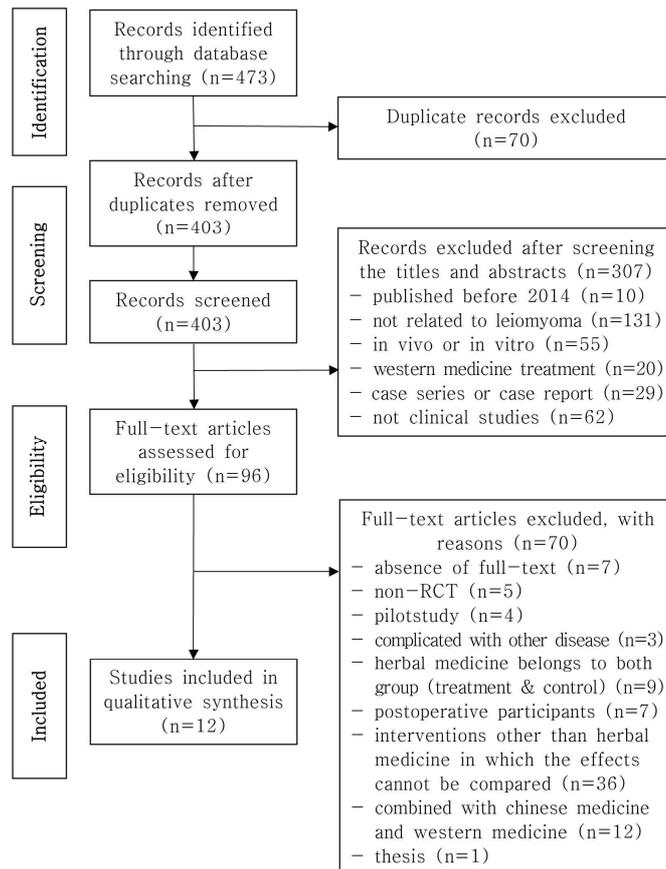


Fig. 1. Flow diagram of the study.

2. 선정 문헌 분석

1) 연도별 분포

최종적으로 선정된 12편의 논문 모두 CNKI에서 검색되었고 중국어로 작성되었다. 연도별로 분포를 보면 2019년 1편, 2018년 3편, 2017년 1편, 2016년 1편, 2015년 4편, 2014년 2편이 게재되었다.

2) 연구 대상자 수의 분포

총 연구 대상자 수는 925명으로 치료군 464명, 대조군 461명이었다. 연구 대상자가 50명 미만인 연구 1편, 50명 이상 100명 미만인 연구 9편, 100명 이상인 연구 2편이었다(Fig. 3).

3) 연령과 병정 및 치료 기간

선정된 논문의 연구 대상 연령은 20세에서 60세로 연령층이 넓었고, 연구 대상의 병정은 최소 1달에서 최대 10년으로 다양하였다. 연구의 치료 기간은 모두 3개월로 동일하였다.

4) 다빈도 약재 분석

논문에서 가장 많이 사용된 약재는芍藥으로 논문에서 언급된 것에 따르면赤芍藥은 7회, 白芍藥은 2회, 芍藥은 3회로 총 12회 언급되었다. 그 다음으로 많이 사용된 약재는桃仁으로 9회 언급되었고茯苓은 8회, 莪朮, 三稜, 牡丹皮는 7회 언급되었다.

논문에서 사용된 약재를 본초학책의 효능별 목차¹³⁾에 따라 분류해보면活血祛瘀藥이 16개, 補益藥이 10개, 清熱藥이 8개, 理氣藥이 7개, 解表藥이 3개, 利水滲

濕藥 2개, 溫裏藥이 2개, 化痰止咳平喘藥이 2개, 消食藥이 2개, 芳香化濕藥 1개, 平肝藥이 1개, 그 외에 분류에 포함되지 않는 약재가 1개였다.

선정된 12편의 논문 모두 대조군의 중재로 Mifepristone을 사용하였다.

5) 평가 지표에 따른 결과 분석

(1) 총 유효율

선정된 논문마다 다양한 평가 지표를 사용하였다. 그 중 가장 많이 사용된 평가 지표는 총 유효율로, 선정된 12편의 논문에서 모두 사용되었다. 총 유효율을 측정하기 위한 도구로는痊愈, 显效, 有效, 無效 또는 显效, 有效, 無效가 사용되었다. 논문마다 약간의 차이가 있으나,痊愈는 환자의 임상 증상이 사라지고 초음파상 자궁근종이 사라지는 것이고 显效는 환자의 임상 증상이 현저하게 개선되고 자궁근종이 1/2 이상 줄어드는 것이고 有效는 환자의 임상 증상이 완화되고 자궁근종이 1/3 이상 1/2 미만 줄어드는 것이고 無效는 위의 기준을 충족하지 않은 것이다. 총 유효율은 (痊愈+显效+有效)/총례수×100%로 계산되었으며痊愈가 기준으로 되어있지 않는 논문은 (显效+有效)/총례수×100%로 계산되었다. 선정된 12편의 논문 중 Li¹⁵⁾의 논문을 제외한 11편의 논문에서 치료군의 총 유효율이 대조군의 총 유효율에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(Table 1).

Table 1. Total Efficiency Rate

| Author (year) | Herbal medicine | Result of total efficiency rate | | |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------|
| Hao (2019) ¹⁴⁾ | 活血化癥中藥 | T : 95.8% | T* > C* C : 75% | P < 0.05 |
| Li (2018) ¹⁵⁾ | 理冲汤 | T : 90% | T > C C : 76.7% | P > 0.05 |
| Jin (2018) ¹⁶⁾ | 氣機鬱滯型药方 氣滯血瘀型药方 痰濕阻蘊型药方 | T : 96.15% | T > C C : 80.77% | P < 0.05 |
| Qiu (2018) ¹⁷⁾ | 加減血府逐瘀汤 | T : 92.5% | T > C C : 70% | P < 0.05 |
| Wang (2017) ¹⁸⁾ | 消癥汤 | T : 96% | T > C C : 80% | P < 0.05 |
| Niu (2016) ¹⁹⁾ | 活血化癥汤 | T : 91.89% | T > C C : 75.7% | P < 0.05 |
| Xu (2015) ²⁰⁾ | 益氣化癥汤 | T : 89.29% | T > C C : 67.86% | P < 0.05 |
| Chen (2015) ²¹⁾ | 氣機鬱滯型药方 氣滯血瘀型药方 痰濕阻蘊型药方 | T : 93.3% | T > C C : 70% | P < 0.01 |
| Jiang (2015) ²²⁾ | 中藥 | T : 92.5% | T > C C : 70% | P < 0.05 |
| Wang (2015) ²³⁾ | 肌瘤汤 | T : 93.1% | T > C C : 81.9% | P < 0.05 |
| Jiang (2014) ²⁴⁾ | 活血化癥中藥 | T : 95.24% | T > C C : 82.5% | P < 0.05 |
| Gong (2014) ²⁵⁾ | 中藥 | T : 83.7% | T > C C : 69.4% | P < 0.05 |

*T : treatment group, *C : control group

(2) 자궁근종의 부피

총 유효율 다음으로 많이 사용된 평가 지표는 자궁근종의 부피로 5편의 논문에서 사용되었다. 자궁근종의 부피는 초음파를 사용하여 근종의 3차원 직경을 측정하고 불규칙한 타원체 ($4\pi/3a \times b \times c$)의 부피 공식에 따라 계산하였다. a, b, c는 3차원 경계면에서 자궁근종의 세 부분의 반경을 나타낸다. 자궁근종의 부피를 평가 지표로 사용한 5편의 논문 모두 치료군의 자궁근종 부피가 대조군의 자궁근

종 부피에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 2).

(3) 호르몬 수준

호르몬 수준을 평가 지표로 사용한 논문은 2편^{19,24)}이었다. Niu¹⁹⁾의 연구에서는 FSH, LH, E2의 수치를 평가하였고 Jiang²⁴⁾의 연구에서는 FSH, LH, E2, P의 수치를 평가하였다. 호르몬 수준을 평가 지표로 사용한 2편의 논문 모두 치료군의 호르몬 수치가 대조군의 호르몬 수치에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 3).

Table 2. Volume of Myoma

| Author (year) | Herbal medicine | Result of volume of myoma | |
|-----------------------------|-------------------------------|--|--|
| | | T* > C* (P < 0.01) | |
| Li (2018) ¹⁵⁾ | 理冲汤 | Before treatment | After treatment |
| | | T : 134.52±31.26 cm ³ C : 135.18±29.44 cm ³ | T : 72.98±16.38 cm ³ C : 95.11±22.41 cm ³ |
| Xu (2015) ²⁰⁾ | 益氣化瘀汤 | Before treatment | After treatment |
| | | T : 15.86±2.02 cm ³ C : 16.38±2.63 cm ³ | T : 10.39±1.34 cm ³ C : 13.27±1.89 cm ³ |
| Chen (2015) ²¹⁾ | 氣機鬱滯型药方 氣滯血瘀型药方 痰濕阻蘊型药方 | Before treatment | After treatment |
| | | T : 7.6±1.3 cm ³ C : 7.7±1.1 cm ³ | T : 3.3±1.6 cm ³ C : 5.6±1.2 cm ³ |
| Jiang (2014) ²⁴⁾ | 活血化癥中药 | Before treatment | After treatment |
| | | T : 5.51±0.81 cm ³ C : 5.48±0.88 cm ³ | T : 1.73±1.01 cm ³ C : 2.23±1.04 cm ³ |
| Gong (2014) ²⁵⁾ | 中藥 | Before treatment | After treatment |
| | | T : 254.0±131.2 mm ³ C : 241.1±134.1 mm ³ | T : 97.0±56.2 mm ³ C : 140.0±98.2 mm ³ |

*T : treatment group, *C : control group

Table 3. Hormones Level

| Author (year) | Herbal medicine | Result of hormones level | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| | | T* > C* (P < 0.05) | | |
| Niu (2016) ¹⁹⁾ | 活血化癥汤 | | Treatment group | Control group |
| | | FSH (U/L) | 14.08±4.09 | 18.95±4.26 |
| | | LH (U/L) | 12.97±3.17 | 15.87±3.79 |
| | | E2 (pmol/L) | 126.08±52.9 | 163.67±54.96 |
| Jiang (2014) ²⁴⁾ | 活血化癥中药 | | Treatment group | Control group |
| | | FSH (U/L) | 14.34±4.32 | 6.81±4.45 |
| | | LH (U/L) | 12.65±3.01 | 4.32±3.01 |
| | | E2 (pmol/L) | 126.54±54.34 | 165.45±63.01 |
| | | P (nmol/L) | 1.51±0.662 | 1.55±0.71 |

*T : treatment group, *C : control group

(4) 부작용 발생률
선정된 12편의 논문 중 4편에서 부작용 발생률을 평가하였다. 4편의 논문 모

두 치료군이 대조군에 비해 부작용 발생 빈도가 낮았으나 Hao¹⁴⁾의 논문에서만 통계적으로 유의하였다(Table 4).

Table 4. Incidence of Adverse Events

| Author (year) | Herbal medicine | Incidence of adverse events* | | |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------|--------|
| Hao (2019) ¹⁴⁾ | 活血化癥中药 | T [†] : 4.2% | C [‡] : 12.5% | P<0.05 |
| Qiu (2018) ¹⁷⁾ | 加减血府逐瘀汤 | T : 2.5% | C : 7.5% | P>0.05 |
| Jiang (2014) ²⁴⁾ | 活血化癥中药 | T : 4.76% | C : 10% | P>0.05 |
| Gong (2014) ²⁵⁾ | 中藥 | T : 8.16% | C : 12.24% | P>0.05 |

*소수집 셋째자리이하의 절사함, †T : treatment group, ‡C : control group

3. 비뚤림 위험 평가

선정된 12편의 무작위 배정 비교임상 시험에 대하여 코크란 그룹의 비뚤림 위험 평가 도구(Risk of bias, RoB)를 사용하여 6개의 세부 항목에 대한 비뚤림 위험을 평가하였다. 평가의 결과는 RevMan 5.3을 이용하여 도식화하였다(Fig. 2, 3).

1) 무작위 배정 순서 생성(Random Sequence Generation)

Low Risk로 평가한 연구는 6편으로 난수표를 사용한 연구가 5편이고 컴퓨터를 이용하여 난수를 생성한 연구가 1편²¹⁾이었다. High Risk로 평가한 연구는 2편으로 환자 방문순서에 따라 무작위로 배정한 연구가 1편¹⁸⁾이고 진료 순서에 따라 번호를 매기고 무작위로 배정한 연구가 1편²³⁾이었다. Unclear Risk로 평가한 연구는 4편으로 무작위 배정이라는 표현만 있을 뿐 배정 방법에 대한 언급이 없었다.

2) 배정 순서 은폐(Allocation Concealment)

High Risk로 평가한 연구는 6편으로 난수표를 이용한 무작위 이행이었다. Unclear Risk로 평가한 연구는 6편으로 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없었다.

3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림(Blinding of Participants and Personnel)

12개의 연구 모두 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림을 시행하였다는 언급이 없어 Unclear Risk로 평가하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림(Blinding of Outcome Assessment)

12개의 연구 모두 결과 평가자가 결과 평가에 있어 눈가림을 시행했다는 언급이 없어 Unclear Risk로 평가하였다.

5) 불충분한 결과 자료(Incomplete Outcome Data)

12개의 연구 모두 Low Risk로 평가하였다. 결측치가 존재하지 않았고 결과 평가 전후의 피험자 수가 동일하여 Low Risk로 평가하였다.

6) 선택적 보고(Selective Reporting)

12편의 연구 모두 프로토콜 및 사전 계획에 대한 언급이 없어 Unclear Risk로 분류하였다.

7) 그 외 비뚤림(Other Bias)

High Risk로 평가한 연구는 3편이었다. Wang¹⁸⁾과 Niu¹⁹⁾의 연구는 치료군의 한약 복용에서 탕제의 약재별 복용량이 언급되어 있지 않았고 Chen²¹⁾의 연구는 치료군의 한약 복용 횟수에 대한 언급이 없어 High Risk로 평가하였다. 그 외 9편의 연구는 추가적인 비뚤림의 가능성이 보이지 않아 Low Risk로 평가하였다.

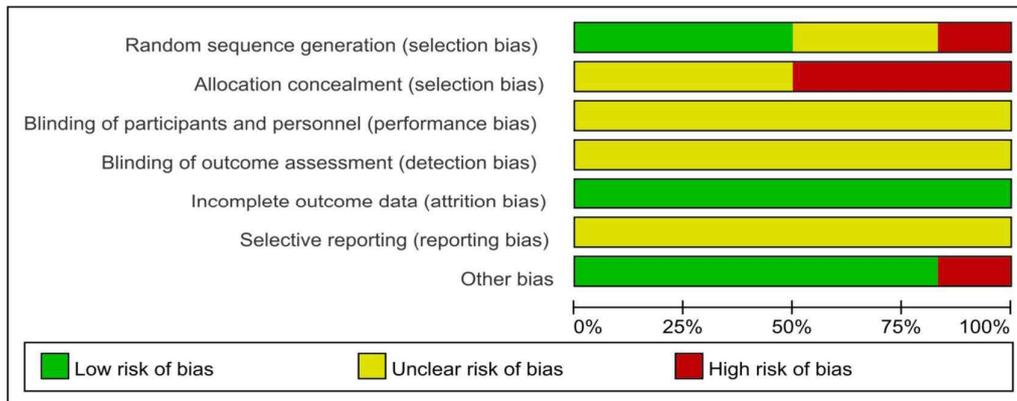


Fig. 2. Risk of bias graph.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| 01.Hao(2019) | + | - | ? | ? | + | ? | + |
| 02.Li(2018) | ? | ? | ? | ? | + | ? | + |
| 03.Jin(2018) | ? | ? | ? | ? | + | ? | + |
| 04.Qiu(2018) | + | - | ? | ? | + | ? | + |
| 05.Wang(2017) | - | ? | ? | ? | + | ? | - |
| 06.Niu(2016) | + | - | ? | ? | + | ? | - |
| 07.Xu(2015) | + | - | ? | ? | + | ? | + |
| 08.Chen(2015) | + | - | ? | ? | + | ? | - |
| 09.Jiang(2015) | ? | ? | ? | ? | + | ? | + |
| 10.Wang(2015) | - | ? | ? | ? | + | ? | + |
| 11.Jiang(2014) | + | - | ? | ? | + | ? | + |
| 12.Gong(2014) | ? | ? | ? | ? | + | ? | + |

Fig. 3. Risk of bias summary.

IV. 고 찰

자궁근종은 여성에게 발생하는 가장 흔한 양성 종양으로 발생률은 20-40%^{26,27)}, 30-40세에 호발하고, 다양한 크기로 다발적으로 발생하며 자궁 체부에 주로 발생한다¹⁾. 임상증상은 발생 부위, 발생 형태, 크기에 따라 다양하게 나타나지만 그 중 크기 변화는 임상 증상에 가장 크게 영향을 미치기 때문에 지속적으로 관찰해야한다. 가장 흔한 증상은 비정상 자궁출혈로 점막하 근종인 경우 심하며, 주로 월경과다의 형태로 나타난다. 두 번째로 나타나는 증상은 골반 동통으로 임신기간 동안 자궁 크기 증가로 인해 경험하게 되는 불편감과 유사하고 동통과 압박감의 정도는 근종의 위치, 크기와 관계가 있으며 그 외 종괴감, 압박 증상, 기타 2차 증상 등이 있다³⁾.

자궁근종의 서양의학적 치료는 수술요법과 비수술요법이 있고 치료법은 환자의 증상, 연령, 근종의 크기, 위치, 향후 출산 여부에 따라 결정된다¹⁾. 수술요법에는 근종절제술과 자궁절제술이 있으며 근종절제술은 자궁을 보존하고자 하거나

임신을 원하는 환자에게 적절하고 자궁 절제술은 호르몬 치료에 반응이 없는 빈혈을 동반한 부정 질 출혈일 경우, 월경통, 성교통 혹은 아랫배 압통을 동반한 만성 골반통이 있을 경우, 유경성 근종 혹은 점막하 근종의 탈출로 인한 급성 통증일 경우 등 적응증에 시행된다. 비수술요법은 약물치료로 주로 NSAIDs, GnRH agonist를 사용하며 NSAIDs는 자궁근종과 관련된 이차성 생리통 및 통증에 사용되며 월경과다 치료에 사용될 수 있으며 GnRH agonist는 임신을 원하는 경우 또는 자궁근종 절제를 절제하기 전에 전 처치를 요하는 경우나 수술요법이 부적합한 경우 시행된다⁷⁾. 선정된 논문의 대조군에 사용된 약물인 Mifepristone은 임신을 유지하는 데 필요한 프로게스테론 호르몬을 차단하는 약물로 응급 피임약, 뇌종양, 자궁내막증, 자궁근종, 분만 유도에 사용되며 부작용으로는 질 출혈, 복통, 골반통, 질 화끈거림, 질 가려움증, 질 분비물, 두통 등이 있다²⁸⁾.

자궁근종의 한의학적 치료는 비월경기와 월경기 치료로 나누어 변증하여 치료한다³⁾. 비월경기에는 氣滯血瘀型, 寒濕凝滯型으로 변증하고, 氣滯血瘀型에는 疏肝理氣, 活血化瘀의 치법으로 膈下逐瘀湯, 化瘀消癥湯을 처방하며 寒濕凝滯型에는 溫陽散寒, 活血化瘀의 치법으로 桂枝茯苓丸을 처방한다. 월경기에는 氣虛血瘀型, 瘀熱交阻型, 陰虛內熱型으로 변증하고, 氣虛血瘀型에는 益氣養陰, 祛瘀止血的 치법으로 固本止崩湯, 舉元煎을 처방하며 瘀熱交阻型에는 清熱化瘀, 涼血止血的 치법으로 逐瘀止血湯을 처방하고 陰虛內熱型에는 養陰清熱, 涼血止血的 치법으로 清海丸, 固經丸을 처방한다³⁾.

최근 자궁근종의 국내 연구로는 三稜이 자궁근종세포에 미치는 영향⁸⁾, 七製香附丸이 자궁근종세포에 미치는 영향⁹⁾ 등의 실험 연구와 한약 투여 후 호전된 자궁근종 3례¹⁰⁾, 자궁근종 및 자궁선근증을 동반한 불임환자 1례¹¹⁾ 등의 증례 보고, 자궁근종의 한의학 연구 경향과 임상적 접근에 관한 연구¹²⁾ 등의 문헌 고찰에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그러나 자궁근종에 대한 한약치료의 유효성과 안전성을 주제로 한 임상 연구는 부족하며 국내에서 자궁근종을 주제로 한 한의학 치료의 최신 연구동향을 보고한 논문은 아직 발표된 바 없다. 이에 저자는 자궁근종의 대표적 한의학 치료법 중 하나인 한약 치료의 유의성을 알아보고 임상적 근거를 마련하고자 본 연구를 시행하였다.

국내·외 8개의 데이터베이스를 바탕으로 자궁근종에 한약치료를 적용한 논문을 검색하여 무작위 배정 비교임상시험 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 선정하여 최신 연구 동향을 분석하고 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 본 연구에서는 선정 기준에 따라 한약 복용의 유효성과 안전성을 파악할 수 있는 RCT 논문 12편을 선정하였으며 체계적 문헌 고찰 지침에 따라 분석하였다.

선정된 12편의 논문은 모두 CNKI에서 검색되었고 중국어로 작성되었으며 2019년 1편, 2018년 3편, 2017년 1편, 2016년 1편, 2015년 4편, 2014년 2편이 게재되었다. 또한 연구 대상자가 50명 미만인 연구 1편, 50명 이상 100명 미만인 연구 9편, 100명 이상인 연구 2편이었다. 연구 대상자의 연령을 살펴보면 치료군은 30세 이상 35세 미만, 40세 이상 45세 미만이 각

각 41.66%로 가장 많은 비율을 차지했고 대조군은 35세 이상 40세 미만이 41.66%로 가장 많은 비율을 차지했다. 병정은 치료군과 대조군에서 모두 2년 이상 4년 이하가 33.33%로 가장 많은 비율을 차지했다. 연구의 치료 기간은 모두 3개월로 동일하였다.

선정된 12편의 논문에서 사용된 약재별 빈도를 살펴보면, 가장 많이 사용된 약재는芍藥으로, 논문에서 언급된 것에 따르면赤芍藥은 7회,白芍藥은 2회,芍藥은 3회로, 총 12회(7.74%) 언급되었다.赤芍藥은肝經血分에 들어가血分의實熱을清熱시키고瘀血留滯를善散하는涼血祛瘀의要藥으로血熱과血瘀의證에 응용하며散瘀止痛하여癥瘕腹痛에 사용된다.白芍藥은養血柔肝,緩中止痛하는 효능이 있어血虛로 인한月經不調와痛經,崩漏,帶下에 쓰인다¹³⁾. 다음으로 사용된 약재는桃仁으로 9회(5.80%) 사용되었다.桃仁은活血祛瘀藥으로破瘀行血에 상용하는 약물이며 모든瘀血阻滯로 인한證에 쓰이고經閉,癥瘕痞塊를 치료하는데 주로 사용된다¹³⁾.茯苓은 8회(5.16%) 사용되었다.茯苓은利水하되耗氣하기 않아利水滲濕의要藥으로小便不利,水腫脹滿,痰飲內停에 사용할 수 있다¹³⁾.莪朮,三稜,牡丹皮는 7회(4.51%) 사용되었다.莪朮은破血祛瘀하며行氣止痛하므로癥瘕積聚를破하는要藥이다.三稜은血中の瘀結을破하고行氣止痛하며消積하는 효능이 있어胸腹脹痛諸症과腹部腫塊에 상용하여 치료한다.牡丹皮는涼血하면서瘀血을留하지 않게 하며活血하면서도妄行하지 않게 하는 약재로經閉,痛經에 쓰인다¹³⁾. 그 외에도紅花,當歸,桂枝,香附子은 6회

(3.87%) 사용되었고薏苡仁,川芎,木香,枳殼,青皮 순으로 약재가 사용되었다. 선정된 논문에서 다용된 약재는 향후 자궁근종의 한약 처방 구성에 있어 숙고하여 참고할 수 있을 것이라 생각된다.

논문에서 사용된 약재를 본초학책의 효능별 목차¹³⁾에 따라 분류해보면,活血祛瘀藥이 16개(29.09%),補益藥이 10개(18.18%),清熱藥이 8개(14.54%),理氣藥이 7개(12.72%),解表藥이 3개(5.45%),利水滲濕藥 2개(3.63%),溫裏藥이 2개(3.63%),化痰止咳平喘藥이 2개(3.63%),消食藥이 2개(3.63%),芳香化濕藥 1개(1.81%),平肝藥이 1개(1.81%), 그 외에 분류에 포함되지 않는 약재가 1개(1.81%)였다. 이는 한의학에서 자궁근종을 기본적으로瘀血로 보고活血化瘀의 효능을 지닌 약재를 구성하여 한약 치료에 응용하는 것과 유사하다고 볼 수 있다. 그 외補益,清熱,理氣 등의 효능을 지닌 약재들도 사용되었다.

평가 지표에 따른 결과를 분석해보면, 선정된 12편의 논문에서 치료 결과를 도출하는데 사용된 평가 지표는 다양하였다. 그 중 가장 많이 사용된 평가 지표는 총 유효율로, 선정된 12편의 논문에서 모두 사용되었다. 총 유효율은痊愈,显效,有效,無效 또는显效,有效,無效로 분류하여 임상증상 개선정도, 초음파상 자궁근종의 부피 변화 정도를 기준으로 하여 평가되었다. 각 논문마다 약간의 차이가 있으나痊愈는 환자의 임상 증상이 사라지고 초음파상 자궁근종이 사라지는 것이고显效는 환자의 임상 증상이 현저하게 개선되고 자궁근종이 1/2 이상 줄어드는 것이고有效는 환자의 임상 증상이 완화되고 자궁근종이 1/3 이상 1/2

미만 줄어드는 것이고 無效는 위의 기준을 충족하지 않은 것이다. 또한 임상증상은 월경통, 불규칙 출혈, 요통, 유방통증, 월경기간, 월경주기, 월경색, 혈괴 등의 자궁근종의 흔한 증상을 기준으로 평가되며 총 유효율은 (痊愈+显效+有效)/총례수×100% 또는 (显效+有效)/총례수×100%의 계산식을 이용하여 도출한다. 선정된 12편의 논문에서 대조군의 총 유효율은 최소 67.86%에서 최대 82.5%였고, 치료군의 총 유효율은 최소 83.7%에서 최대 96.15%였다. 또한 총 유효율을 평가 지표로 사용한 12편의 논문 중 Li¹⁵⁾의 논문을 제외한 11편의 논문에서 치료군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(p<0.05)(p<0.01). 그러나 각 연구마다 痊愈의 포함 여부에 따른 차이가 있고 痊愈, 显效, 有效, 無效로 나누기 위한 분류 기준이 완전히 일치하지 않았다. 따라서 추후 연구에서는 자궁근종의 개선정도를 구하는 일관된 기준이 마련되어 자궁근종의 평가 지표로서 총 유효율이 사용되어야 한다고 생각한다.

평가 지표로 자궁근종의 부피를 사용한 논문은 5편^{15,20,21,24,25)}이었다. 자궁근종의 부피는 초음파를 사용하여 근종의 3차원 직경을 측정하고 불규칙한 타원체($4\pi/3a \times b \times c$)의 부피 공식에 따라 계산하였다. a, b, c는 3차원 경계면에서 자궁근종의 세 부분의 반경을 나타낸다. 5편의 논문 모두 치료군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 자궁근종의 부피가 감소한 것으로 나타났다(p<0.05)(p<0.01).

호르몬 수준을 평가 지표로 사용한 논문은 2편^{19,24)}이었다. 평가 지표로 사용된 호르몬은 FSH(Follicle stimulating hormone),

LH(Luteinizing hormone), E2(Estradiol), P(Progesterone)였다. Niu¹⁹⁾의 연구에서는 FSH, LH, E2의 수치를 평가하였다. 중재 후 치료군의 호르몬 수치는 FSH 14.08±4.09 U/L, LH 12.97±3.17 U/L, E2 126.08±52.9 pmol/L이었고 대조군의 호르몬 수치는 FSH 18.95±4.26 U/L, LH 15.87±3.79 U/L, E2 163.67±54.96 pmol/L이었다. Jiang²⁴⁾의 연구에서는 FSH, LH, E2, P의 수치를 평가하였다. 중재 후 치료군의 호르몬 수치는 FSH 14.34±4.32 U/L, LH 12.65±3.01 U/L, E2 126.54±54.34 pmol/L, P 1.51±0.662 nmol/L이었고 대조군의 호르몬 수치는 FSH 16.81±4.45 U/L, LH 14.32±3.01 U/L, E2 165.45±63.01 pmol/L, P 1.55±0.71 nmol/L이었다. 2편의 논문 모두 치료군의 호르몬 수준 감소 정도는 대조군보다 명백했으며, 두 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p<0.05).

국내 연구^{10,29,30)}에서는 자궁근종의 효과를 평가하는 지표로써 초음파상 근종 크기를 주로 사용하고 있으며 총 유효율, 호르몬 수준과 같은 수치화하고 객관화한 평가 지표를 사용하고 있지 않으며 자궁근종의 치료 효과를 파악할 다양한 평가 지표를 활용하지 않고 있다. 따라서 앞으로 국내 연구를 진행함에 있어서 평가 지표를 다각화하여 여러 측면에서 자궁근종에 대한 한약 치료의 효과를 확인해야 하며 공통적으로 합의된 평가 지표를 정하고 향후 연구를 진행하여 자궁근종의 한약 효과를 검증해내는 과정이 필요하다고 생각된다.

부작용 발생률을 평가 지표로 사용한 논문은 4편^{14,17,24,25)}이었다. 보고된 부작용은 어지럼증, 구역감, 구토, 무력감, 열감, 가려움증, 상복부 불편감으로 4편의 논

문 모두 대조군에 비해 치료군의 부작용 발생 빈도가 낮았다. 그러나 Hao¹⁴⁾의 논문에서만 치료군이 대조군에 비해 부작용 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았고($p < 0.05$) 나머지 3편^{17,24,25)}의 논문에서는 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮지 않았다.

선정된 논문의 한계점을 살펴보면 12편의 논문 중 Li¹⁵⁾의 논문만이 비록 연령과 병정에 따른 치료 효과의 차이에 통계적으로 유의성이 없었지만($p > 0.05$) 연구 대상자의 연령과 병정에 따른 치료 효과의 차이를 분석하였다. 선정된 12편의 논문에서 연구 대상의 연령이 20세에서 60세로 연령층이 넓고 병정은 최소 1달에서 최대 10년으로 다양했던 만큼 세분화하여 치료 효과의 차이를 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 Li¹⁵⁾의 논문만이 간, 신장 손상을 확인하기 위해 치료 후 BUN, Serum creatinine, AST, ALT를 측정하여 보고하였다. 한약 복용에 있어서 안전성은 유효성만큼 중요한 부분이라고 생각한다. 따라서 자궁근종의 치료에 한약을 상용화하기 위해서는 안전성 측면에서 좀 더 많은 연구가 필요하고, 향후 RCT 연구를 진행할 때 안전성 분석을 필수적으로 포함하여 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

비뚤림 위험 평가를 통한 논문의 한계점으로는 첫째, 배정 순서 은폐 항목에서 난수표를 이용한 무작위 이행으로 High Risk로 평가한 연구가 6편, 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없어 Unclear Risk로 평가한 연구가 6편으로 12편의 연구 모두 무작위 배정 연구이나 선택 비뚤림의 위험성이 높다고 평가할 수 있다. 따라서 추후 연구에서는 적절한 방법에 의해

배정 순서가 은폐되어 연구자가 배정 내용을 알 수 없게 하여야 하고 이에 대한 언급이 필요하다. 둘째, 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림 항목에서 12개의 연구 모두 Unclear Risk로 평가되었다. 선정된 연구 모두 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림에 대한 언급이 없어 실행 비뚤림의 가능성이 있다. 한약과 양약의 제형 차이가 있기에 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 어려울 수 있으나, 추후 연구에서는 거짓치료 등을 활용하여 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림이 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 결과 평가에 대한 눈가림 항목에서 결과 평가자의 눈가림에 대한 언급이 없어 12개의 연구 모두 Unclear Risk로 평가되었다. 추후 연구에서는 결과 평가자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 결과 확인 비뚤림을 줄이기 위해 결과 평가자에 대한 눈가림을 시행하고 이에 대한 언급이 필요하다고 생각된다. 넷째, 선택적 보고 항목에서 12편의 연구 모두 프로토콜 및 사전 계획에 대한 언급이 없어 Unclear Risk로 분류하였다. 프로토콜 논문을 작성하여 계획을 세운 후 RCT 연구를 시행하고 사전에 정해진 방법대로 연구가 수행되는 것이 보고 비뚤림을 줄일 수 있고 향후 연구에서 수행되어야 한다고 생각된다. 다섯째, 전체적인 비뚤림 평가에서 Unclear Risk가 많았다. 이는 논문에서 비뚤림을 발생시킬 수 있는 부분에 대한 언급이 없다는 것을 의미한다. 추후 논문에서 논문의 질 향상을 위해 세부 항목에 대한 자세한 명시가 필요하다고 생각된다.

본 연구를 통해 자궁근종을 치료하는데 있어 한약 치료가 대부분의 연구에서

통계적으로 유의한 효과가 있으며 부작용이 적은 것으로 나타났다. 또한 본 연구가 자궁근종에 대한 한약 치료에 임상적 근거를 마련하고 향후 이와 관련된 연구를 수행하는 데 있어 기초 자료로 활용될 수 있을 것이라 생각된다.

V. 결 론

자궁근종의 한약치료에 대한 12편의 무작위 배정 비교임상시험 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 최종적으로 선정된 12편의 논문 모두 CNKI에서 검색되었고 중국어로 작성되었다.
2. 연구 대상자가 50명 미만인 연구 1편, 50명 이상 100명 미만인 연구 9편, 100명 이상인 연구 2편이었다.
3. 치료 기간은 3개월로, 선정된 12편 논문 모두 동일하였다.
4. 다용된 약재는 芍藥 12회(7.74%), 桃仁 9회(5.80%), 茯苓 8회(5.16%), 莪朮 7회(4.51%), 三稜 7회(4.51%), 牡丹皮 7회(4.51%) 순이었다. 또한 活血祛瘀藥이 16회(29.09%)로 가장 많이 사용되었다.
5. 평가 지표로 사용된 총 유효율, 자궁근종의 부피, 호르몬 수준은 대부분의 연구에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.
6. 비फल 위험 평가에서 배정 순서 은폐, 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 선택적 보고 항목이 대부분 Unclear Risk로

평가되었다.

□ Received : Jan 07, 2020

□ Revised : Apr 21, 2020

□ Accepted : May 29, 2020

References

1. Park SY, Jung H. Fatal Pulmonary Thromboembolism After Uterine Artery Embolization For Uterine Myoma : A Case Report. Korean J Obstet Gynecol. 2011;54(1):62-5.
2. Kang SY, et al. A Case of Hemoperitoneum from a Spontaneous Venous Rupture Overlying Uterine Leiomyoma. Korean J Obstet Gynecol. 2012;55(7):526-9.
3. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. ORIENTAL OBSTETRICS & GYNECOLOGY(2nd volume). 1st rev. ed. Seoul:Euiseongdang. 2012:320-9.
4. Cramer DW. Epidemiology of myomas. Semin Reprod Endocrinol. 1992;10(4):320-4.
5. Parazzini F, et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. Epidemiology. 1996;7(4):440-2.
6. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. Environmental Health Perspectives. 2000;108:791-3.
7. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Gynecology. 5th rev. ed. Seoul:Korea Medical Book Publishing Company. 2015 :107-15.
8. Park CG, et al. The effect of Sparganii Rhizoma on the proliferation inhibition

- of human uterine leiomyoma cell and expression of gene related cell apoptosis. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2006;19(2):199-213.
9. Kim SJ, et al. Induced apoptosis in human Uterine Leiomyoma Cell by treatment with Chiljehyangbu-hwan. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2007;20(2):25-42.
 10. Jung MJ, Ryu HC. 3 Case Reports of Uterine Fibroid treated by Herbal medicine based on Shanghanlun provisions. *Korean Medical Association of Clinical Sanghan Geumgwe*. 2015;7(1):29-43.
 11. Lee JI, et al. A Case Report of One Patient with Infertility Accompanied by Adenomyosis and Uterine Myoma. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2015;28(1):158-66.
 12. Kim DI. A Study of the Guidelines for Investigation and Management of Uterine Myomas with Korean Medicine Therapies in Korea. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2016;19(2):240-60.
 13. The national college of Korean medicine herbology textbook compilation committee. *Herbology*. 2nd rev. ed. Seoul:Younglimsa. 2012:10-8, 235-8, 345-7, 455-7, 462-3, 635-6.
 14. Hao S. Clinical analysis of treatment of uterine fibroids by activating blood circulation and removing blood stasis. *Cardiovascular Disease Electronic Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine*. 2019;7(17):169.
 15. LI D, et al. Clinical Effect of Nourishing Healthy Qi and Eliminating Blood Stasis Formula Lichong Decoction for Treating Hysteromyoma. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;45(8):1653-6.
 16. Jin J. Effect of Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation on Multiple Uterine Fibroids and Its Effect on the Improvement of Symptoms and Signs. *Smart Healthcare*. 2018;4(27):68-9.
 17. Qiu F, Huang K. Efficacy and safety of Xuefu Zhuyu Decoction in the treatment of patients with uterine fibroids. *Journal of Clinical Medical*. 2018;5(31):169-70.
 18. Wang Z. A clinical analysis of treating hysteromyoma with the Xiaozheng decoction. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2017;9(35):92-4.
 19. Niu Y. A Preliminary Study on Therapeutic Effect of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Uterine Fibroids. *China Continuing Medical Education*. 2016;8(21):166-7.
 20. Xu J, Yagn L, Nie W. Effect of Yiqihuayu herb on serum NF- κ B p65 and myocardin in patients with hysteromyoma. *Chinese Journal of Biochemical Drugs*. 2015;6(35):92-4.
 21. Chen L, Wu M, He H. Syndrome Differentiation of Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Multiple Uterine Fibroids Observation. *Journal of Liaoning University of TCM*. 2015;17(4):177-9.
 22. Jiang L. Analysis of the influence of

- TCM syndrome differentiation therapy on prognosis of uterine fibroids. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2015; 8(S1):34.
23. Wang C. Traditional Chinese Medicine Treatment Experience of Patients with Uterine Fibroids. *China Health Standard Management*. 2015;6(15):168-9.
24. Zhang L, Ma W. Clinical observation on treating uterine fibroids with mifepristone and Xiaoyao San. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2014;6(32):86-7.
25. Gong J. Therapeutic effect of promoting blood circulation and removing blood stasis on uterine fibroids. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*. 2014;30(10):918-9.
26. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril*. 1981; 36(4):433-45.
27. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94(4):435-8.
28. Mifepristone (Mifeprex). 2016 May 15. Available from:URL:<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a600042.html>
29. Park YS, et al. A report on 2 cases of Uterine myoma. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2004;17(3):199-208.
30. Wee HS, et al. Uterine Myoma 41 Case Series. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2006;19(1):272-85.