

재발성 칸디다성 외음질염의 한약치료 효과에 관한 무작위 대조 연구 문헌고찰

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 한방부인과교실
채민수¹, 박승혁², 황덕상², 이진무², 이창훈², 장준복²

ABSTRACT

Review of Randomized Controlled Trials of Oriental Medicine for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

Min-Soo Chae¹, Seung-Hyeok Park², Deok-Sang Hwang²,
Jin-Moo Lee², Chang-Hoon Lee², Jun-Bock Jang²

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

²Dept. of Korean Medicine Gynecology, College of Korean Medicine,
Kyung Hee University

Objectives: The purpose of this study is to review and evaluate the effectiveness of oriental medicine per oral for recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC).

Methods: We searched articles from Korean journal databases including Journal of Korean Obstetrics and Gynecology, Korean studies Information Service Studies, and Chinese National Knowledge Infrastructure, Cochrane Library, PubMed. Searched keywords were “재발성 칸디다성 외음질염”, “recurrent vulvovaginal candidiasis”, “夏发性外阴阴道假丝酵母菌病”, “中藥”.

Results: 10 randomized controlled trials with 700 patients were identified and reviewed. 8 studies compared combination of oriental medicine and anti-fungal agent with anti-fungal agent, and 6 of them reported that treatment group (TG) showed statistically higher total effective rate or cure rate and lower recurrence rate. One study compared oriental medicine and anti-fungal agent and TG showed statistically higher total effective rate and lower recurrence rate after 1 month. One study compared combination of oriental medicine and lacto bacillus capsule with lacto bacillus capsule, and TG showed statistically higher total effective rate and lower positive fungul test rate after 6 months. No severe adverse response was reported.

Conclusions: Our review found that oriental medicine per oral is effective for alleviating symptoms, lowering recurrence rate and positive fungal test in RVVC patients. We recommend standardized randomized controlled trial guideline should be made to obtain stronger evidence and well designed trials with larger sample sizes are needed.

Key Words: Recurrent Vulvovaginal Candidiasis, Oriental Medicine, Effectiveness

I. 서 론

칸디다성 외음질염(Vulvovaginal candidiasis)은 여성 중 70~75%가 일생동안 1회 이상 경험하는 질환으로 가임기에 가장 흔하며 40~50%의 여성에서 재발한다¹⁾. 특히 5~8%의 여성이 1년에 4회 이상 칸디다성 외음질염의 병력을 보이는 재발성 칸디다성 외음질염(Recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC)을 앓고 있는 것으로 나타났다²⁾.

재발성 칸디다성 외음질염은 진균번식 상태를 억제하는 것을 목표로 하는데, 초기 2주에서 길게는 6개월간 증상억제를 위해 고용량의 경구 혹은 국소 항진균제를 사용하고, 그 후에는 증상완화를 유지하기 위해 주나 월 단위의 주기적인 장기치료를 한다. 하지만 이러한 장기치료 후에도 50% 가량의 여성이 몇 달 안에 증상이 재발하며 치료 중 두통, 복통, 오심 등의 다양한 부작용이 흔하게 나타난다³⁾. 따라서 환자들은 반복적인 증상 발현과 장기간의 치료로 인해 정신적, 육체적으로 삶의 질 및 건강에 대한 만족도가 크게 떨어지는 것으로 나타났으며⁴⁾ 많은 환자들이 항진균제 외에도 유산균, 티트리 오일 등의 보완대체의학을 이용하지만 그 유효성 평가에 대한 근거가 부족한 실정이다⁵⁾.

한의학에서 칸디다성 질염은 帶下의 범주에 해당하고 동반증상에 따라 陰痒의 범주에도 해당한다. 특히 帶下는 腎氣가 부족하거나 脾機能 장애로 任脈의 機能이 건고하지 못해 발생하므로 인체 내부 장부의 기능회복을 중요한 치료목표로 삼는데, 집중적인 항진균제 치료에도 재발하는 질환의 특성상 한의학적 치

료 접근 방식이 상당한 효과를 거둘 것으로 보인다. 하지만 재발성 칸디다성 외음질염에 대한 경구한약 투여에 대한 국내 연구로는 만성 칸디다성 질염 환자 치료 2례⁶⁾ 외에 무작위 대조 임상연구나 문헌고찰이 전무한 실정이다. 이에 본 연구에서는 재발성 칸디다성 외음질염에 대한 경구한약 투여의 유효성과 안전성을 고찰하고 향후 국내외 임상연구 및 임상에 대한 기초 자료로 삼고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 데이터베이스 및 검색방법

2019년 11월까지 발표된 논문을 대상으로 국내논문은 한방부인과학회지, KISS, OASIS를, 국외논문은 중국학술정보원(Chinese National Knowledge Infrastructure, CNKI), Cochrane Central Register of controlled trial, PubMed를 데이터베이스로 선정하고, 검색 기간은 데이터베이스의 자료 제공일 발행일로부터 검색일인 2019년 11월 23일까지로 하였다.

검색어는 국내 데이터베이스에서는 ‘재발성 칸디다 질염’ 또는 ‘만성 칸디다 질염’으로 검색하고 국외데이터 베이스 중 CENTRAL, PubMed 에서는 (“recurrent vulvovaginal candidiasis” OR “recurrent vaginal candidiasis” OR “chronic vulvovaginal candidiasis”) AND (“oriental medicine” OR “herbal medicine” OR “traditional chinese medicine” OR “chinese herbal medicine”)을 사용하였으며 CNKI에서는 “慢性外阴阴道假丝酵母菌病” “复发性外阴阴道假丝酵母菌病”과 함께 “中藥”을 검색어로 하였다. 일차검색과 추가검색은 각각 2019년 11월 23일과 2019년 11월 31일

에 실시하였다.

2. 논문 선정 및 배제기준

문헌의 선정 기준으로 재발성 칸디다 질염이 있는 환자를 대상으로 경구 한약을 중재시술(intervention treatment)로 한 무작위 대조 임상연구(randomized controlled clinical trial, RCT)들을 선정하고 원저가 아닌 논문과 중복 출판된 연구를 제외하였다.

3. 최종 논문 선정

선정 및 배제 기준에 따라 선정된 논문의 원문을 검토하여 약물구성이나 용량이 명기되지 않은 연구와 중재시술로 한약외용제가 포함된 연구, 치료군에 2가지 이상의 한약이 사용된 연구를 제외하였다.

4. 자료수집 및 분석

최종 선정된 연구들을 검토하여 대조

군과 치료군, 치료중재 내용 및 용량, 평가지표, 주요 결과, 부작용 등을 논문별로 서술적으로 분석하고 표로 이를 정리하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 자료선별

2019년 11월까지 발표된 논문들 중 한방부인과학회지, KISS, OASIS, CNKI, CENTRAL, PubMed 6가지 데이터베이스를 검색하여 325개의 논문을 발견하였다. 이 논문들 중 중복 출판된 연구 7개를 제외하고, 제목과 초록, 원문을 검토하여 선정 및 배제기준에 따라 58개의 연구를 선정하였다. 이 중 한약 외용제가 사용된 연구, 약의 용량이 기재되어 있지 않거나 치료군에 여러 가지 한약이 중재로 쓰인 연구를 제외하여 최종적으로 10건의 연구를 선정하였다(Fig. 1).

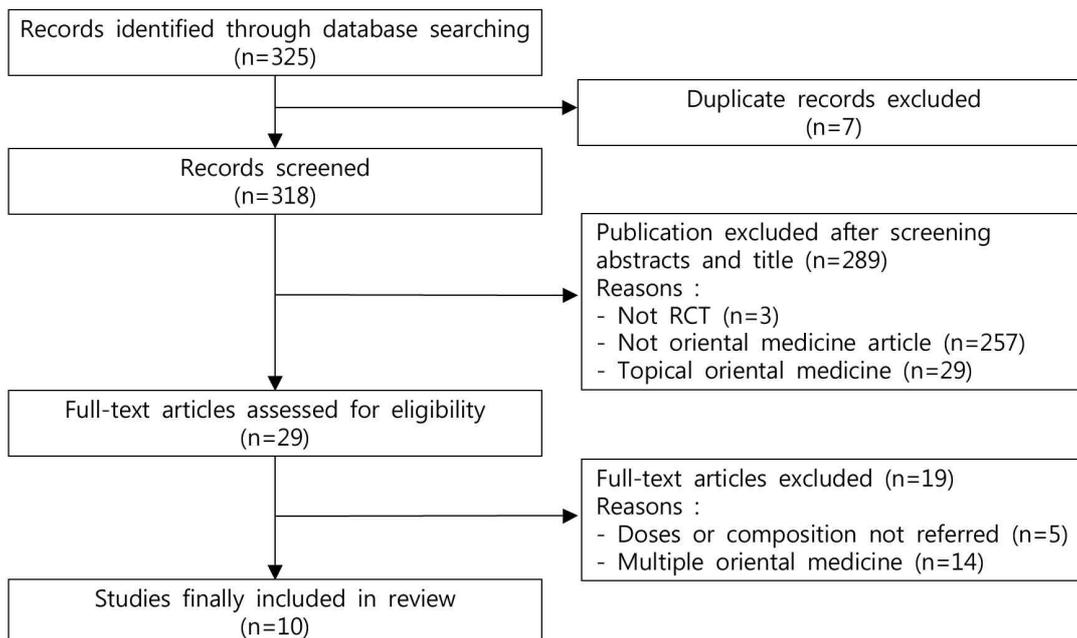


Fig. 1. Flowchart of the literature selection process.

2. 선정된 연구 분석

1) 연구 개요 및 참가자 특성

선정된 10개의 연구는 2006년에서 2019년 사이에 발표되어 총 700명의 여성을 대상으로 하였다. 모집연령이 언급된 8건의 연구에서 평균 19.25 ± 1.49 세에서 50.75 ± 5.37 세의 여성을 대상으로 하였고 나머지 두 연구에서는 치료군과 대조군의 연령을 언급하였다. 치료군으로 360명, 대조군으로 340명이 포함되었는데, 두 군의 연령과 이환기간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

치료기간은 최단 7일에서 최장 6개월이었고, 치료 후 추적기간은 6개월이 4편으로 가장 많았다. 최대 추적기간은 32개월로 10개 연구의 추적기간은 평균 6.6개월이었다. 선정된 연구는 모두 무작위 대조연구로 4편에서 무작위 배정방법으로 난수표를 사용하였고 나머지 연구에서는 배정방법에 대한 언급이 없었다.

또한 10개 중 9개의 연구에서 환자 모집시 포함기준 및 배제기준을 명시하였다. 포함기준으로는 연령이 7건으로 가장 많았으며 모두 18~60세 안에 포함되었고, 6건의 연구에서 성경험이 있는 여성을 모집기준으로 언급하였다. 한편 배제기준으로는 8건의 연구에서 수유부 및 임신부, 그리고 정신질환이나 면역계, 기질성, 소모성 질환과 같은 다른 질환이 동반된 경우, 7건의 연구에서 다른 생식기 감염이 동반된 경우를 사용하였다(Table 2).

2) 중재 특성

(1) 유도요법

유도요법이 기술된 8건의 연구 중 4건이 치료군과 대조군에 동일한 중재가 사용되었고, 4건은 두 군의 중재가 달랐다. 유도요법이 동일한 4개의 연구에서

Itraconazole, Fluconazole, Clotrimazole, Miconazole nitrate, Nystatin 등을 다양하게 사용하였으며 투약횟수, 용량, 시기는 상이하였다. 치료군과 대조군의 유도요법이 다른 4건의 연구는 모두 치료군에 국소항진균제와 한약을 병용 투여하였고, 대조군은 국소 항진균제 단독투여가 3건으로 제일 많았다. 유도요법 기간은 최단 4일에서 최장 12일로, 7일이 6건으로 가장 많았다.

(2) 유지요법 치료군 중재

한약을 단독으로 투여한 1개의 연구를 제외한 9개의 연구 중 한약과 국소 항진균제 병용투여가 5건으로 가장 많았다. 나머지 2개의 연구에서는 한약과 경구 항진균제를 병용하였고 1개의 연구는 한약과 국소 및 경구 항진균제를, 1개의 연구는 한약과 유산균 질정을 병용하였다.

한약재는 처방당 최소 9가지에서 최대 14가지, 1일 약재 용량은 최소 109 g에서 최대 228 g이 사용되어 처방 당 평균 10.60 ± 1.56 가지의 약재가 하루에 총 135.00 ± 32.95 g이 사용되었다. 가장 빈용된 약재는 白朮로 山藥, 車前子, 茯苓, 柴胡, 蒼朮, 黃柏, 澤瀉 등이 그 뒤를 이었다(Table 3). 1개월당 한약 복용 일수는 최단 7일에서 최장 1달로, 7일이 6건으로 가장 많았다.

(3) 유지요법 대조군 중재

대조군의 유지요법 치료중재로 외용약만 사용된 연구가 5건, 경구 항진균제와 외용약이 함께 사용된 연구가 3건, 경구 약만 투여된 연구가 2건이었다. 경구 항진균제로는 Fluconazole 3건, Itraconazole 2건이 사용되었고 외용약으로는 Clotrimazole 4건, Miconazole nitrate 2건, lactobacillus Capsule이 1건 사용되었다. 연구별로 투여용량과 치료기간은 상이하였다.

3) 평가지표 분석

총유효율을 평가한 연구가 7건^{7,8,10,11,13,15,16)}으로 가장 많았는데 총유효율은 (총 n수-무효 n수)/(총 n수)×100%로 정의되며, 연구에 따라 그 기준이 달랐다. 4편^{8,10,15,16)}의 연구에서 증상이 감소하고 진균검사상 음성을 “有效”로 포함하였고, 3편^{7,11,13)}의 연구에서 증상이 감소하고 증상점수가 30% 이상 70% 이하 감소하였으며 진균검사상 양성인 것을 “有效”로 포함하였다.

재발률을 언급한 연구는 6건^{10-4,16)}으로, 진균검사상 양성이며 증상이 재발한 경우를 재발로 평가한 연구^{10-2,16)}도 있었고 진균검사상 양성인 것을 재발로 평가한 연구^{13,14)}도 있었다. 재발률이라고 명시하지 않았으나 치료 종료 수개월 후 진균검사를 통한 음성률 및 양성률을 평가한 연구^{8,9,15)}를 포함한다면 9건의 연구에서 재발률을 평가했다고 할 수 있다.

진균검사 음성 및 증상 소실을 통해 치유율을 평가한 연구가 4편^{8,11,13,14)}이었으며, 증상 점수의 95% 이상^{11,13)} 또는 100% 감소¹⁴⁾를 기준으로 추가하기도 하였다.

또한 질분비물의 양과 색상, 국소증상, 전신증상 등을 바탕으로 한 임상증상점수를 평가한 연구가 3건^{7,11,13)}으로, 같은 문헌을 참고하였으나 세부 증상 항목에 있어서는 설진과 맥진 유무의 차이가 있었다. 그 외에 질 분비물 도말표본을 고배율렌즈로 관찰하여 질간균, 구균, 상피세포, 백혈구의 수에 따라 I~IV 등급으로 평가하는 음도청결도(vaginal cleanliness classification)¹⁷⁾가 3건^{11,13,15)}이었다. 그 외에 질 분비물 pH를 평가한 연구가 2건^{13,14)}, 생화학 검사로 CD4⁺와 CD8⁺, IFN- γ 와 IL-4, IgE와 IgG를 평가한 연구도 있었다.

Table 1. Summary of the Included Studies

| First author (year) | Sample size (age range) | Random assignment method | Group (n) | Induction treatment | Maintenance treatment | Treatment period | Outcome measurement | Result (TG* vs CG*) | Adverse event |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|--|---|------------------|--|--|----------------------|
| He ping ⁷⁾ (2006) | 60 (22~49) | *_ | TG (30) | 健脾胃止带汤 tid 7 days/mo. Miconazole Nitrate 400 mg qd 6 days | 健脾胃止带汤 tid 7 days/mo. Miconazole Nitrate 400 mg qd 3 days/mo | 6 mo | 1. Total effective rate (%) 2. Symptom score after treatment | 1. 93.3 vs 80.8* 2. 7.30±7.52 vs 11.60±7.91* | None |
| | | | CG (30) | Itraconazole 100 mg bid 6 days Miconazole Nitrate 400 mg qd 6 days | Itraconazole 100 mg qd 1 day/mo. Miconazole Nitrate 400 mg qd 3 days/mo | | | | |
| Leng Lil ⁸⁾ (2009) | 80 (18~48) | - | TG (40) | Itraconazole 200 mg qd 2 doses/mo. Miconazole Nitrate 400 mg qd 2 doses/mo | Itraconazole 200 mg bid 7 days/mo. Itraconazole 200 mg qd 2 doses/mo. | 3~6 mo | 1. Total effective rate(%) 2. Cure rate 1, 3, 6 months after treatment (%) | 1. 92.5 vs 92.5 2. 1 mo : 97.4 vs 91.7 3 mo : 94.4 vs 80.0* 6 mo : 91.4 vs 73.5* | N/R |
| | | | CG (40) | Itraconazole 200 mg qd 7 days Miconazole Nitrate 400 mg qd 2 doses/mo. | Decoction name - bid 7 days/mo. Itraconazole 200 mg qd 2 doses/mo. Miconazole Nitrate 400 mg qd 2 doses/mo | | | | |
| Chen Ai Lan ⁹⁾ (2013) | 100 (20~49) | - | TG (58) | Fluconazole 150 mg q 72 h for 2 doses, Nystatin Soft Capsules qd 12 days | Decoction name - bid 14 days/mo. Fluconazole 150 mg once weekly | 6 mo | 1. Percent of NFT ^s after 1 month (%) 2. Recurrence cases within 6 months (n) 3. CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4/CD8 before and after treatment | 1. 81 vs 69 (p : -) 2. 11 vs 13 (p : -) 3. CD4 ⁺ : (p<0.01) vs (p<0.01) CD8 ⁺ : (p<0.01) vs (p>0.05) CD4/CD8 : (p<0.01) vs (p>0.05) | N/R |
| | | | CG (42) | Fluconazole 150 mg qd 12 days | Fluconazole 150 mg once weekly | | | | |
| Lu Jun ¹⁰⁾ (2014) | 80 (-) | Random number table | TG (40) | Bixieshenshi decoction tid 7 days Clotrimazole 500 mg qd 7 days | Bixieshenshi decoction tid 7 days Clotrimazole 500 mg qd 7 days | 1 week | 1. Total effective rate (%) 2. Recurrence rate within 3 months (%) | 1. 92.5 vs 75.0* 2. 12.5 vs 32.5* | TG : 15% CG : 10% |
| | | | CG (40) | - | Clotrimazole 500 mg qd 7 days | | | | |
| Sun Wei ¹¹⁾ (2014) | 64 (18~45) | Random number table | TG (32) | Jiaweiqingdai Decoction bid 7 days Clotrimazole 500 mg q 72 h for 2 doses/mo | Jiaweiqingdai Decoction bid 7 days/mo. Clotrimazole 500 mg q 72 h for 2 doses/mo | 3 mo | 1. Total effective rate (%) 2. Cure rate (%) 3. Symptom score after treatment 4. Percent of NFT (%) 5. Mean value of VCC ^{II} 6. Recurrence rate within 1, 2, 3 months (%) | 1. 90.62 vs 80.65 2. 68.75 vs 35.48* 3. 5.03±8.01 vs 10.58±9.86* 4. 84.37 vs 59.37* 5. 1.16±0.81 vs 1.61±0.67* 6. 1 mo : 0.00 vs 5.56 2 mo : 3.70 vs 5.88 3 mo : 3.85 vs 18.75* | None |
| | | | CG (32) | Jiaweiqingdai Decoction bid 7 days Clotrimazole 500 mg q 72 h for 2 doses/mo | Clotrimazole 500 mg q 72 h for 2 doses/mo | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------|---------------------|---------|---|---------|--|------|
| Pang Zhuochao ⁽¹²⁾ (2016) | 39 (18~60) | - | TG (20) | 健脾利湿中藥 bid 7 days/mo. Clotrimazole 500 mg once weekly | 2 mo | 1. 100 vs 100 2. 20 vs 57.89* 3. IFN- γ : (p<0.05) vs (p>0.05) IL-4 : (p>0.05) vs (p>0.05) | N/R |
| CG (19) | | | CG (19) | 健脾利湿中藥 once weekly | | | |
| Wang Y arong ⁽¹³⁾ (2016) | 60 (18~45) | Random number table | TG (30) | Jiajian Yihuang Decoction bid 7 days/mo. Clotrimazole 500 mg q 72 h for 3 doses/mo | 3 mo | 1. Cure rate, Total effective rate (%) 2. Symptom score after treatment 3. Percent of vaginal pH lower than 4.5 after treatment (%) 4. Percent of VCC I, II (%) 5. Percent of negative vaginal discharge H ₂ O ₂ after treatment (%) 6. Recurrence rate within 3 months (%) | None |
| CG (30) | | | CG (30) | Clotrimazole 500 mg q 72 h for 3 doses/mo | | | |
| Fu Yanhong ⁽¹⁴⁾ (2017) | 82 (20~55) | - | TG (42) | Wandai Tang bid. Fluconazole 150 mg once weekly | 6 mo | 1. Cure rate (%) 2. Comparison between vaginal pH right after and 6 months after treatment 3. Recurrence rate within 3 months (%) | N/R |
| CG (40) | | | CG (40) | Fluconazole 150 mg once weekly | | | |
| Xu Xiaofen ⁽¹⁵⁾ (2018) | 55 (20~55) | - | TG (28) | 清热除湿止带汤 bid 10 days Lactobacillus Capsules qd 10 days | 10 days | 1. Total effective rate 1, 3, 6 months after treatment (%) 2. Percent of PFT [†] 6 months after treatment (%) 3. Percent of VCC I, II and IV→III 1, 3, 6 months after treatment (%) | N/R |
| CG (27) | | | CG (27) | Lactobacillus Capsules qd 10 days | | | |
| Zhan Xinlin ⁽¹⁶⁾ (2019) | 80 (-) | Random number table | TG (40) | 调肝健脾理气中藥 bid 20 days/mo Fluconazole 150 mg q 72 h for 2 doses/mo | 3 mo | 1. Total effective rate (%) 2. Recurrence rate within 1 month (%) 3. IgE, IgG before and after treatment | None |
| CG (40) | | | CG (40) | Clotrimazole 500 mg q 72 h for 2 doses/mo | | | |

*TG : treatment group, †CG : control group, ‡- : not mentioned, §NFT : negative fungal test, ¶VCC : vaginal cleanliness classification,

¶PFT : positive fungal test

◆ : statistically significant compared to control group (p<0.05)

Table 2. Inclusion and Exclusion Criteria of Each Study

| First author (year) | Inclusion criteria | Exclusion criteria |
|----------------------------|--|---|
| He ping (2006) | 1. 20~50 years old 2. Married 3. Negative pregnancy plan within 1 year | 1. Pregnant or lactating 2. Other genital infections (trichomoniasis, bacterial vaginosis, mycoplasma, chlamydia infection) 3. Systemic antifungal treatment within 3 months or topical antifungal treatment within 1 month 4. Other diseases (diabetes, liver, kidney and blood diseases, serious infectious, organic and consumption diseases) 5. Taking other medications (oral contraceptive) 6. Allergic to azole-based antifungal agents |
| Leng Lili (2009) | - | - |
| Chen Ai Lan (2013) | 1. 20~49 years old 2. Married | 1. Other genital infections (trichomoniasis, bacterial vaginosis, genital warts) 2. Other diseases (Acute cervicitis and acute pelvic inflammatory disease, immune disease, diabetes, heart disease, severe liver, kidney and blood system diseases) 3. Taking other medications (immunosuppressant) |
| LU Jun (2014) | 1. Married or single 2. Experienced sex | 1. Pregnant or lactating 2. Antifungal or antibiotic use within 4 weeks before treatment |
| Sun Wei (2014) | 1. 18~45 years old 2. Experienced sex 3. Regular menstrual cycle | 1. Pregnant or lactating 2. Other genital infections 3. Other diseases (psychiatric disorder, systemic organic disease) 4. Participating in other clinical trials |
| Pang Zhuochao (2016) | 1. 18~60 years old 2. Experienced sex | 1. Pregnant or lactating 2. Antifungal medication or vaginal lavage within 1 week 3. Other diseases (severe systemic disease, psychiatric disorder) |
| Wang Yarong (2016) | 1. 18~45 years old 2. Experienced sex 3. Regular menstrual cycle | 1. Pregnant or lactating 2. Other genital infections 3. Other diseases (systemic or organic or consumption diseases, psychiatric disorder) 4. Participating in other clinical trials |
| Fu Yanhong (2017) | 1. 20~50 years old | 1. Pregnant or lactating 2. Other genital infections 3. Other diseases (diabetes, liver and kidney disease and blood disease) 4. Taking other medications (oral contraceptive) 5. Allergic to treatment drugs |
| Xu Xiaofen (2018) | 1. 20~50 years old 2. Experienced sex 3. Menstrual cycle : 21~35 days Menstrual period : 3~7 days | 1. Pregnant or lactating 2. Other genital infections (trichomoniasis vaginitis, cervicitis and pelvic inflammatory disease) 3. Antifungal treatment within a week 4. Other diseases (Internal or surgical severe disease or immune system disease) 5. Allergic to clotrimazole |
| Zhan Xinlin (2019) | 1. Experienced sex | 1. Pregnant or lactating 2. Other genital infections 3. Other diseases (severe liver and kidney dysfunction, history of diabetes) 4. Taking other medications (Recently taken antibacterial or glucocorticoids) |

Table 3. Herbal Medicine for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

| First author (year) | Composition of herbal medicine |
|-------------------------|---|
| He ping (2006) | 薏苡仁 15 g, 蒼朮, 白朮, 牡丹皮, 茯苓, 澤瀉, 滑石, 萆薢 10 g, 地膚子, 車前子 10 g, 白芷, 荊芥 6 g, 炒柴胡 5 g |
| Leng Lili (2009) | 蒼朮, 山藥, 芡實, 白朮 20 g, 白扁豆 15 g, 黃柏, 梔子, 黃芩, 桂枝 10 g |
| Chen Ai Lan (2013) | 白花蛇舌草, 黃芪 20 g, 山藥, 芡實, 茯苓 15 g, 白朮, 白扁豆, 黃柏, 萆薢, 甘草 10 g |
| LU Jun (2014) | 薏苡仁 20 g, 萆薢, 滑石 15 g, 黃柏, 赤茯苓 12 g, 牡丹皮, 冬瓜仁, 澤瀉 10 g, 通草 5 g |
| Sun Wei (2014) | 黃芪, 山藥 20 g, 龍膽草, 車前子, 海螵蛸, 龍骨, 牡蠣 15 g, 柴胡, 黃芩, 茜草 10 g |
| Pang Zhuochao (2016) | 山藥 20 g, 白朮, 黨蔘, 車前子 15 g, 白芍藥, 蒼朮, 柴胡 10 g, 陳皮, 甘草, 黑芥穗 5 g |
| Wang Yarong (2016) | 山藥, 芡實 30 g, 黨蔘 20 g, 黃柏, 車前子, 茯苓, 澤瀉, 春根白皮 18 g, 白朮 15 g, 蒲公英 12 g, 白果 10 g, 牛膝 9 g, 川楝子, 柴胡 6 g |
| Fu Yanhong (2017) | 山藥 30 g, 白朮, 車前子, 白芍藥 15 g, 黨蔘, 蒼朮, 炙甘草 10 g, 陳皮, 黑芥穗, 柴胡 3 g |
| Xu Xiaofen (2018) | 豬苓 20 g, 澤瀉, 蒼朮, 山藥, 白朮, 茯苓 15 g, 黃柏, 車前子, 牡丹皮 10 g, 梔子 5 g |
| Zhan Xinlin (2019) | 茯苓, 黨蔘 20 g, 柴胡, 當歸, 白芍藥, 防風 陳皮, 白朮, 生地黃 10 g, 枳殼, 甘草 6 g |

4) 결과 분석

(1) 총유효율

총유효율을 평가한 7건의 연구 중 5건^{7,10,13,15,16})에서 치료군이 대조군에 비해서 통계적으로 유의하게 높았는데($p < 0.05$) 그 중 Xu Xiaofen의 연구¹⁵)는 치료 후 1, 3개월 후에는 치료군이 유의하게 높았고($p < 0.05$), 6개월 후에는 치료군이 대조군보다 높았으나 p 값이 언급되어 있지 않았다. 2건에서는 두 군간의 유의한 차이가 없었다^{8,11}).

(2) 재발률

6건 연구^{10-4,16})에서 1개월, 길게는 32개월 후의 재발률을 언급하였는데 모두 치료군이 대조군에 비해서 모두 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 다만 그 중 Sun wei의 연구¹¹)에서 치료 후 1, 2개월 후 재발률은 두 군간에 통계적으로 유의

한 차이가 없었으나 3개월 후에는 유의한 차이가 있었고($p < 0.05$), Fu Yanhong의 연구¹⁴)에서는 3개월에는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 6개월 후에 차이가 있었다($p < 0.05$). Chen Ai Lan 등의 연구⁹)는 재발률 대신 재발한 케이스 수를 보고하였는데 치료군은 58례 중 11례, 대조군은 42례 중 13례로 치료군이 낮은 비율을 보였으나 p 값은 명시하지 않았다.

(3) 치유율과 임상증상 점수

치유율은 4건 연구^{8,11,13,14}) 모두에서 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 그 중 임상증상 소실과 진균검사 음성으로 치유율을 평가한 Leng Lili의 연구⁸)에서는 치료 종료 1개월 후 치료군과 대조군이 유의한 차이가 없었으나 3, 6개월 후에는 치료군이 대조군에 비해 유의

하게 높았다. 나머지 세 연구^{11,13,14})에서는 증상점수 감소를 치유율 기준에 포함하여 치료종료 후에 평가하였는데, 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$).

한편 임상증상점수를 평가한 3편의 연구^{7,11,13}) 모두에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$).

(4) 음도청결도

음도청결도는 3건의 연구^{11,13,15})에서 모두 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의한 우위를 보였다($p < 0.05$). Sun Wei의 연구¹¹)에서는 치료 후 등급 평균값을, Wang Yarong의 연구¹³)에서는 치료 후 1, 2등급이 차지하는 비율을 평가하였다. 한편 Xu Xiaofen의 연구¹⁵)에서는 1, 2등급 환자수와 4등급에서 3등급으로 감소한 환자수의 비율을 치료 후 1, 3, 6개월 후 평가하였는데 1개월째에는 유의한 차이가 없었으나 3, 6개월 후에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).

(5) 질 분비물 pH 및 생화학지표

pH를 평가한 Wang Yarong의 연구¹³)에서는 치료 후 질 분비물 pH가 4.5 이하인 환자의 비율이 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). Fu Yanhong의 연구¹⁴)에서는 치료군이 치료 후 감소된 질 분비물 pH가 6개월 후에도 잘 유지된 반면($p > 0.05$), 대조군은 6개월 후에 pH가 유의하게 증가하였다($p < 0.05$).

Chen Ai Lan 등의 연구⁹)에서 치료군은 $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4/CD8$ 모두 치료전후 유의한 변화가 있었으나($p < 0.01$) 대조군은 $CD4^+$ 만 유의한 변화가 있었고($p < 0.01$) $CD8^+$, $CD4/CD8$ 은 유의한 변화가 없었다($p > 0.05$).

Pang Zhuochao의 연구¹²)에서 치료군과

대조군 모두 IL-4가 치료전후에 통계적으로 유의한 변화가 없었으나($p > 0.05$) IFN- γ 은 치료군에서만 유의한 변화가 있었다($p < 0.05$).

Zhan Xinlin의 연구에서 IgE, IgG를 평가하였는데 치료군은 치료 후 IgE, IgG가 유의하게 감소하였고($p < 0.05$) 대조군 역시 치료 후 감소하였으나 p값은 언급하지 않고 있다.

5) 안전성

총 5편의 연구^{7,10,11,13,16})에서 부작용의 유무에 대한 언급이 있었는데 그 중 4편^{7,11,13,16})에서는 부작용이 없었다. LU Jun의 연구에서는 부작용의 구체적인 증상에 대한 기술은 없었으나 다만 증상이 경미하고 자연적으로 해소되었으며 치료군과 대조군의 부작용 발생률이 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

IV. 고 찰

75%의 여성이 일생동안 1회 이상 경험하는 칸디다성 외음질염은 음부소양, 비정상적인 질분비물, 음부홍반을 주증상으로 하는 질환으로 질의 통증, 자극감, 외음부 작열감, 성교통, 배뇨장애 등을 동반하는 경우도 흔하며 1년에 4회 이상 칸디다성 외음질염이 재발하는 경우 재발성 칸디다성 외음질염이라고 한다^{18,19}).

단순 칸디다성 외음질염(uncomplicated vulvovaginal candidiasis)은 항생제, 임신, 당뇨, 유전인자, 생활습관 등이 선행 요인들로 밝혀져 있으나 재발성 칸디다성 외음질염에서는 상기 요인들의 역할이 불분명하다²⁰). 단순 칸디다성 외음질염의 85~95%는 *Candida albicans*에 의해 유발되나 재

발성 칸디다성 외음질염의 경우 *Candida glabrata*와 같은 균주들과 관련성이 있고 항진균제 치료에 잘 반응하지 않는 경향이 있어 치료기간이 더 길게 필요하다^{18,19)}.

칸디다성 외음질염의 치료에 2주 이내의 경구 혹은 국소 항진균제를 사용하지만, 재발성 칸디다성 외음질염은 진균번식 상태를 억제하는 것을 목표로 하여 초기 2주가량 증상억제를 위해 고용량의 경구 혹은 국소 항진균제를 사용하고, 그 후에는 완화된 상태를 유지하기 위해 주나 월 단위의 주기적인 장기치료를 한다²¹⁾. 즉, 재발성 칸디다성 외음질염은 10~14일간 경구 혹은 국소 azole 계열 약물을 통한 유도요법을 한 뒤 최소 6개월 이상의 유지요법을 해야 한다. 이 기간에는 주로 주 1회 경구 *Fuconazole* 150 mg을 투여하며 경구 약이 효과가 없을 경우 국소 *Clotrimazole* 200 mg 주 2회, 또는 *Clotrimazole* 500 mg 주 1회 좌약 또는 다른 azole 계열 약물의 간헐적인 국소 치료가 사용되는데²²⁾ 그 치료 기간이나 용량에 대한 기준은 정해진 가이드라인이 없다.

한편 *Fuconazole* 환자군의 27%, *Clotrimazole* 환자군의 18%에서 두통, 복통 오심 등의 부작용이 보고되었고²³⁾ *Itraconazole* 환자군의 35%에서 오심, 두통, 현훈, 복부 팽만, 성교통이 보고되었다²⁴⁾. 유지요법은 장기간의 치료에도 불구하고 모든 여성에 효과적이지 않고³⁾ 비용이 비싸며 치료 후에도 연구에 따라서 40~50% 가량의 여성이 치료종료 몇 달 안에 증상이 재발한다^{21,22)}. 한 연구에서는 플루코나졸 150 mg을 72시간 간격으로 3회 복용 후 주 1회 플루코나졸 150 mg을 6개월간 복용하면 이 기간 내에 질염의 재발은 5% 이하로 드문편이고 배양검사도 음성으로

유지되지만 치료 종류 이후에는 3~4개월 내에 50%의 여성이 세포배양검사상 양성으로 나타난다고 보고하였다²⁵⁾.

재발성 칸디다성 외음질염은 한의학에서 帶下, 陰痒의 범주에 속하는데, 대하는 脾虛, 腎虛, 濕熱, 濕毒을 대표적인 병인 병기로 보고 陰痒은 濕熱下注, 肝腎陰虛, 心肝鬱火를 주요 병인병기로 본다²⁶⁾. 중의학에서도 주 원인을 濕으로 보는데 환자들의 증후군을 분석한 연구들에서 세부적으로 脾虛, 濕熱, 陰虛挾濕을 공통적으로 언급하였고 연구에 따라 濕(熱)毒蘊結, 腎陽虛를 추가적인 병기로 언급하였다²⁷⁻⁹⁾.

빈용된 약재들인 山藥은 補脾養胃, 補腎澁精, 白朮은 健脾益氣 燥濕利水, 茯苓은 利水滲濕 健脾寧心, 蒼朮은 燥濕健脾 祛風散寒, 黃柏은 清熱燥濕 瀉火解毒, 車前子는 清熱利尿 滲濕通淋하여³⁰⁾ 약재별로 補裨健脾, 清熱解毒, 利水の 차이가 있지만 모두 滲濕, 燥濕하는 효능이 있어 재발성 칸디다성 외음질염의 치료약재에 다용된 것으로 사료된다. 빈용되지 않았지만 빈도에 비해 많은 용량이 사용된 芡實 또한 補裨祛濕止帶하는 효능이 있다³⁰⁾.

본 연구에서 선정한 10편의 연구 중 *Lactobacillus Capsules*과 한약의 병용투여 효과를 비교한 연구¹⁵⁾, 국소 및 경구 항진균제와 한약의 효과를 비교한 연구¹⁶⁾ 외에 8편의 연구가 치료군에 한약과 항진균제를 병용투여하였다.

8편 중 3편의 연구^{7,10,13)}에서 한약과 항진균제 병용투여는 항진균제 투여에 비해 치료 후 총유효율이 통계적으로 유의하게 높았고, 대조군과 유의한 차이가 없는 두 편의 연구^{8,11)}에서는 치료군의 치유효율이 유의하게 높았다. 총유효율을 언

급하지 않은 나머지 3건의 연구 중 完帶湯을 투여한 Fu Yanhong의 연구¹⁴⁾에서는 치유율이 대조군에 비해 유의하게 높았고, Chen Ai Lan의 연구⁹⁾에서 치료 1달 후 진균검사 음성율이 대조군에 비해 높게 나왔지만 p값을 언급하지 않았다. 健脾利濕中藥을 투여한 Pang Zhuochao의 연구¹²⁾에서 치료 후 진균검사 음성률이 대조군과 동일하였다. 즉, 치료군에 한약과 항진균제를 병용투여한 8개의 연구 중 6건이 항진균제 단독 투여군에 비해 총 유효율 또는 치유율이 유의하게 높았다.

8편의 병용투여 연구 중 치료종료 일정기간 후 재발 및 치유율을 평가한 것은 6편^{8,10-4)}으로, 모두 대조군에 비해 치료종료 3~32개월 후 재발률이 유의하게 낮았다. 이 중 Leng Lili의 연구⁸⁾는 치료종료 3, 6개월 후 진균검사음성 및 임상 증상 소실을 통해 치유율로 재발률을 간접평가하였으며 치유율이 대조군보다 유의하게 높았다. 한편 나머지 2편 중 Chen Ai Lan의 연구⁹⁾에서는 치료군의 재발 케이스가 58건 중 11건으로, 42건 중 13건인 대조군에 비해 그 비율이 낮았으나 p값을 기술하고 있지 않았고, 健脾滲濕止帶湯을 투여한 He ping⁷⁾은 재발에 대한 평가를 하지 않았다. 즉, 치료군에 한약과 항진균제를 병용투여한 8개의 연구 중 6건이 항진균제 단독 투여군에 비해 유의하게 재발률이 낮았다.

한편 清熱除濕止帶湯과 유산균 질정캡슐의 병용투여와 유산균 질정 캡슐의 단독 투여를 비교한 Xu Xiaofen의 연구¹⁵⁾에서 치료 종료 1, 3개월 후 총유효율이 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높고 6개월 후 진균검사 양성 비율이 유의하게 낮았다. Zhan Xinlin의 연구¹⁶⁾에서는 調

肝健脾理氣中藥 단독투여와 국소 및 경구 항진균제의 효과를 비교한 결과 총유효율과 1개월 후 재발률에서 통계적으로 유의한 우위를 보였다.

Chen AL⁹⁾, Pang ZC¹²⁾, Zhan XL의 연구¹⁶⁾에서 생화학지표를 평가하였는데 기존의 국소 면역 및 구조조직합성복합체(MHC) 의존성 면역 이론에 따라 재발성 칸디다성 외음질염과 IgE, IgG의 연관성^{31,32)} 및 IL-4과 IL-10, IFN- γ 와의 연관성^{33,34)}, CD4 세포수 감소와의 연관성³⁵⁾을 고려하여 생화학지표물질로 선정된 것으로 보인다. 하지만 최근에는 증상이 있는 칸디다 질염과 다형핵 호중구 침윤의 연관성³⁶⁾ 및 Secreted aspartyl proteinases (sap) 발현, MAPK 신호체계와 C. albicans의 yeast form과 hyphal form 구별기전³⁷⁾이 대두되고 있어 추후 연구에서는 새로운 생화학 지표물질 선정에 대해 고려해 볼 필요가 있다.

한편 본 연구에서 선정한 10개의 논문은 국내외 DB를 활용하였지만 모두 중국에서 시행된 연구들로 언어편향이 있으며 무작위 배정방법이 언급되지 않은 연구들이 있고 부작용에 대한 기술이 빈약하여 선정된 논문의 신뢰성이 다소 떨어졌다. 또한 유도요법에 치료군과 대조군이 동일한 중재가 사용된 후 유지요법이 서로 달라진 연구와, 유도요법과 유지요법의 중재가 동일하게 사용된 연구가 혼재된 점, 치료중재로 사용된 항진균제의 복용량 및 횟수와 치료기간이 다양한 점, 연구별로 평가지표의 선택과 용어의 정의가 상이한 점 등에서 효과 분석에 한계점이 있었다. 추후에 재발성 칸디다성 외음질염의 경구한약 효과 연구를 위해서 평가지표, 치료기간, 추적관찰

기간, 대조군 치료중재 등에 대한 통일된 권고안이 필요하며 잘 설계된 대규모 RCT 연구가 필요하다고 사료된다.

□ Accepted : May 29, 2020

V. 결 론

이 연구는 재발성 칸디다성 외음질염에 대한 경구한약투여의 치료 효과를 파악하기 위해 국내외 데이터베이스에서 2019년 11월까지 31일까지 발표된 RCT를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 온라인 데이터베이스를 통해 검색된 문헌은 총 325편이었으며 선정 및 제외 기준에 따라 10편이 선정되었다.
2. 10편 중 8편은 치료군 중재로 한약과 항진균제를 병용하였고, 1편은 한약 단독 투여, 1편은 한약과 유산균 질정을 병용투여하였으며 燥濕滲濕하는 약재들이 빈용되었다.
3. 한약과 항진균제의 병용투여는 항진균제 투여에 비해서 통계적으로 유의하게 증상개선과 진균검사 음성률 증가 및 재발률 감소에 효과적이었다.
4. 한약은 항진균제에 비해 통계적으로 유의하게 진균검사 음성률 증가, 증상 감소 및 재발률 감소에 효과적이었다.
5. 한약과 유산균 캡슐의 병용투여는 유산균캡슐 단독 투여에 비해 통계적으로 유의하게 증상 감소 및 진균검사 양성률 감소에 효과적이었다.
6. 부작용을 언급한 연구는 5편이었으며 유의미한 부작용은 관찰되지 않았다.

□ Received : Jan 08, 2020

□ Revised : Jan 20, 2020

References

1. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64:1-137.
2. Blostein F, et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Ann Epidemiol. 2017;27(9):575-82.
3. Cooke G, et al. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush) (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;1:1-6.
4. Fukazawa EI, et al. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(3):647-50.
5. Pirotta MV, Gunn JM, Chondros P. "Not thrush again!" Women's experience of post-antibiotic vulvovaginitis. Medical Journal of Australia. 2003;179(1):43-6.
6. Yoo JE, et al. A clinical study on 2 cases of recurrent vulvovaginal candidiasis. J Korean Obstet Gynecol. 2010;23(3):205-12.
7. He P, Zhou JH. Chinese and western combined treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis : A Clinical Observation of 30 Cases. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. 2006;27(1):6-7.
8. Leng LL, Li XZ. Chinese and western combined treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis : A Clinical

- Observation of 40 Cases. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2009; 41(10):47-8.
9. Chen AL, Chen JJ, Liao XL. Effect of integrated TCM-WM on vagina local cellular immune function in patients with RVVC. *Journal of Hebei Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*. 2013;28(04):3-5.
 10. Lu J, Chen J. Curative effect observation on bixieshenshi decoction combined with clotrimazole suppositories on recurrent vulvovaginal candidiasis. *China Modern Doctor*. 2014;52(03):104-6.
 11. Sun W. Clinical observation of recurrent vulvovaginal candidiasis with damp-heat constitution treated by Jiaweiqingdai decoction. *Collection of dissertations of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine*. 2014.
 12. Pang ZC. The influence of invigorating spleen clearing damp to vagina immune factor of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy*. 2016;25(24):124-6.
 13. Wang YR. The clinical study of treating recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) with the decoction of Jiajian Yihuang. *Collection of dissertations of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*. 2016.
 14. Fu YH, Li JG, Liu BX. Clinical observation of Wandai tang combined with fluconazole capsules for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Journal of New Chinese Medicine*. 2017;49(02):96-8.
 15. Xu XF, et al. Twenty-eight cases of recurrent vulvovaginal candidiasis with decoction for clearing heat and removing damp and stopping leucorrhea. *Henan Traditional Chinese Medicine*. 2018; 38(07):1070-3.
 16. Zhan XL, et al. Clinical observation on treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis with liver-regulating and strengthening spleen and regulating qi. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*. 2019;26(02):218-20.
 17. Zhu BZ, Wen YQ, Xiang ZR. Vaginal cleanliness judgment standard of confusion and advice. *Lab Med Clin*. 2012;9(3):342-3.
 18. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961-71.
 19. DeCherney AH, et al. *Current diagnosis & treatment obstetrics & gynecology*. 11th ed. New York:McGraw-Hill. 2013:638-9.
 20. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. *Current Infectious Disease Reports*. 2006;8(6):481-6.
 21. Sobel JD, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(9):876-83.
 22. Pappas PG, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of america. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(5):503-35.
 23. Sobel JD, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional

- clotrimazole topical therapy of candida-vaginitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172(4):1263-8.
24. Stein GE, Mumshaw N. Placebo-controlled trial of itraconazole for the treatment of acute vaginal candidiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37(1):89-92.
 25. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21.
 26. The society of Korean medicine obstetrics and gynecology. *Korean medicine obstetrics & gynecology (Ha)*. 1st ed. Seoul:Euiseongdang. 2012:143-5, 195-6.
 27. Niu N. The study of TCM syndrome types of recurrent vulvovaginal candidiasis and candida strains distribution relationship. *Collection of dissertations of Fujian University of Traditional Chinese Medicine*. 2014.
 28. Chen NN, et al. Discussion on correlation between syndrome differentiation in TCM and constitutional classification of TCM in recurrent vulvovaginal candidiasis. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2013;28(03):829-31.
 29. Xie XY. The study of syndrome manifestations characteristics of TCM in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Collection of dissertations of Guangzhou University of Chinese Medicine*. 2010.
 30. Textbook compilation committee of nationwide university of Korean medicine. Botany. Seoul:Younglimsa. 2008:222, 332, 346, 356, 578-81, 686.
 31. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to candida albicans in women with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol*. 1989;27(1):57-8.
 32. Waldman RH, Cruz JM, Rowe DS. Immunoglobulin levels and antibody to Candida albicans in human cervicovaginal secretions. *Clin Exp Immunol*. 1972;10(3):427-34.
 33. Carvalho LP, et al. Downregulation of IFN-gamma production in patients with recurrent vaginal candidiasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):102-5.
 34. Cenci E, et al. Interleukin-4 and interleukin-10 inhibit nitric oxide-dependent macrophage killing of candida albicans. *Eur J Immunol*. 1993;23(5):1034-8.
 35. Duerr A, et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):548-56.
 36. Fidel PL Jr. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(2):107-11.
 37. A Cassone. Vulvovaginal candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. 2015;122(6):785-94.