

자궁내막증의 한약 치료에 대한 동물 실험 연구 동향

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 부인과교실
이지영¹, 황덕상^{1,2}, 이진무^{1,2}, 이창훈^{1,2}, 장준복^{1,2}

ABSTRACT

Research Trends of Animal Experiment on the Herbal Medicine Treatment for Endometriosis

Ji-Young Lee¹, Deok-Sang Hwang^{1,2}, Jin-Moo Lee^{1,2},
Chang-Hoon Lee^{1,2}, Jun-Bock Jang^{1,2}

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

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

Objectives: The aim of this study is to investigate the research trends of animal experiment on the herbal medicine treatment for endometriosis over the past 10 years.

Methods: We searched the databases (Pubmed, Embase, Science-on) with terms as endometriosis, Korean medicine, herbal medicine and Chinese medicine. Among the results, we reviewed studies published from 2013 to 2022.

Results: 26 studies were selected and analyzed. 8 single herbs and 18 complex formula were used in these studies. The most commonly used herbal medicine for endometriosis was *Paeoniae Radix*. Each studies showed that herbal medicine had significant effect on treating endometriosis.

Conclusions: These results suggest that treating endometriosis with herbal material is effective in inhibiting ectopic lesion and angiogenesis, increasing pain threshold and apoptosis. Further research should be conducted to verify its therapeutic mechanisms and effectiveness.

Key Words: Endometriosis, Herbal Medicine, Animal Experiment, Research Trend

I. 서 론

자궁내막증은 자궁내막 조직이 자궁 이외의 부위에 부착되어 증식하는 질환이다. 호발 부위는 난소, 직장질증격, 자궁인대 등이며 직장이나 방광을 덮는 복막에도 잘 발생한다. 가임기 여성의 최대 10%에서 발생하는 매우 흔한 질환이며¹⁾ 미국에서는 만성 골반통 환자의 50% 이상, 불임여성의 30~40%에서 자궁내막증이 발견된다는 보고가 있었다²⁾. 2003년~2013년 국민건강보험공단 표본 코호트 자료에 따르면, 국내 자궁내막증 발생률은 15-19세 여성에서 2003년 1000명당 0.24명에서 2013년 1000명당 2.73명으로, 20-24세 여성에서 1000명당 1.29명에서 1000명당 2.71명으로 11년간 급격하게 증가하였다³⁾.

자궁내막증의 양의학적 치료로는 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 등의 기대요법, 호르몬제 등의 내과적 약물요법, 자궁내막증의 병변을 제거하는 수술요법 등이 있다⁴⁾. 최근 발표된 유럽 인간 생식 및 발생학 학회(ESHRE) 지침⁵⁾에서는 자궁내막증 관련 통증을 감소시키기 위하여 dienogest, Medroxyprogesterone Acetate(MPA) 등의 프로게스틴, leuprorelin acetate, tryptorelin 등의 Gonadotropin-releasing hormone(GnRH) agonist으로 대표되는 여성 호르몬 치료를 권장하고 있다. 프로게스틴은 프로게스테론 수용체에 결합하여 자궁 내막 세포사멸을 증가시키며 혈관신생을 억제시키는 효능이 있는 것으로 알려져 있으며, GnRH agonist는 Luteinizing hormone(LH), Follicle stimulating hormone(FSH) 등 성선 자극 호르몬의 분비를 억제하여 성호르몬의 혈중농도를 낮게 유지시킨다⁴⁾. 호르몬 요법은 자궁내막증 관

련 통증 치료에 효과적인 것으로 보고되었으나⁴⁾, 중단 시 일반적으로 통증 증상이 재발되는 경향이 있다⁶⁾. 또한, 장기적으로 호르몬 요법을 사용 시 난소 호르몬 결핍으로 인한 가성폐경 상태를 유발하여 골밀도 손실, 안면홍조, 월경불순 등의 부작용을 발생시킬 수 있고, 이에 대한 연구 또한 활발하게 이루어지고 있다⁶⁾. Dienogest는 비정상적인 자궁 출혈, 체중 증가, 두통, 우울한 기분 및 현기증을 유발한다고 보고되었다⁶⁾. MPA의 가장 흔한 부작용은 돌발출혈(breakthrough bleeding)과 반점이다. The US Food and Drug Administration(FDA)에서는 다른 적합한 치료 방법이 존재하지 않고 치료 기간이 2년 이내로 제한된 경우에만 Depo MPA 사용을 허가하였다⁷⁾. 테스토스테론 유도체 성분의 다나졸은 안드로겐과 관련된 다모증, 체중 증가, Low Density Lipoprotein(LDL) 증가 및 High Density Lipoprotein(HDL) 감소로 인한 지질 조절 장애 등의 부작용을 발생시킬 수 있다. 수술적 요법은 자궁내막증과 관련된 통증 완화에 효과적인 것으로 입증되었지만, 수술 후 45~70%의 경우에서 재발하는 것으로 보고되었다⁸⁾.

따라서 부작용을 최소한으로 하고, 재발 가능성이 낮은, 보완 대체 가능한 한방 치료법의 필요성이 대두되고 있다. Park 등⁹⁾의 증례 보고에서는 자궁내막증 수술 후 GnRH-agonist 투여 중인 환자에서 나타난 전신발한, 얼굴 화끈거림 등 저에스트로겐 부작용을 補虛湯 가감방 복용과 침 치료를 통해 개선하였던 사례가 보고되기도 하였다. 최근 5년 이내에 국내외에서 수행된 자궁내막증 한약치료에 관한 연구들은 Tang 등¹⁰⁾의 무작위 대

조근 실험 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)에 대한 체계적 문헌고찰, Dong 등¹¹⁾의 자궁내막증으로 발생한 불임 한약치료에 대한 체계적 문헌 고찰, Park 등¹²⁾의 자궁내막증 주기요법 임상 연구에 대한 고찰 등이 있었으나 분석 대상에 동물실험은 포함되지 않았다.

2022년에 국내에서 Song 등¹³⁾의 자궁내막증과 자궁내막증의 인삼 치료 효과에 대한 연구, Cho 등¹⁴⁾의 자궁내막증의 하고초 치료 효과에 대한 연구, 총 2편의 동물실험 연구가 발표되었다. 하지만 이 2편의 연구 이전까지 2010년 발표된 Lim 등¹⁵⁾의 자궁내막증의 補陽還五湯의 효과에 관한 연구 이후로 국내에서 발표된 자궁내막증에 관한 동물실험 논문은 없었다. 국외 논문 검색 결과 국외에서는 지속적으로 동물실험에 관한 연구가 진행되고 있었다. 이에 저자는 2013년부터 2022년까지 최근 10년 동안 국내외에 출간된 자궁내막증의 한약치료에 대한 동물실험 연구의 최신 동향을 분석하여 향후 임상 연구에 필요한 기초적 자료 제공에 도움이 되고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 문헌 검색

연구의 자료 검색은 2022년 10월 21일부터 10월 25일까지 진행하였고, 2013년 1월 1일부터 2022년 10월 20일까지 국내외 학술지에 발표된 논문을 대상으로 하였다. 언어는 국문, 영문으로 제한하였다. 논문을 검색하기 위한 데이터베이스로는 국내 문헌은 전통의학정보 포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술연구정보 서비스

(Research Information Sharing Service, RISS), 한국 전통지식포털, 한국 학술정보(Korean studies Information Service System, KISS), 과학기술지식 인프라(Science-on)를 이용하였고 국외 문헌은 Excerpta Medica dataBASE(EMBASE)와 Pubmed를 이용하였다.

국내 데이터베이스 검색어는 주제어 및 초록에서 '자궁내막증' 혹은 'Endometriosis'와 '한약', '한방' 혹은 'Korean Medicine', 'herbal Medicine', 'Chinese Medicine'을 연산자 AND로 조합한 결과를 사용하였다. 국외 데이터베이스에서는 'Endometriosis'와 'Korean Medicine', 'herbal Medicine', 'Chinese Medicine'를 연산자 AND로 조합하여 검색하였다.

국외 문헌은 Embase와 Pubmed 1차 검색 결과 방대한 양의 자료가 검색되었다. 정확한 선별을 위해 추가적인 제한을 두었다. Pubmed에서는 추가적으로 'rat'과 'mouse'를 연산자 AND로 조합하여 검색하였고, Embase에서는 검색어 설정에 in vivo, animal model, animal experiment 항목을 추가하여 검색하였다.

2. 자료추출

상기 검색 기준으로 추출된 논문은 총 1779편이었다. 이 중 논문 제목을 검토하여 동물 실험 연구가 아니거나 중복된 논문을 제외하여 40편의 논문을 선별하였다. 1차로 선정된 모든 논문의 초록을 읽고 자궁내막증이나 한약과 관련성이 없거나 주제에 맞지 않는 논문, 중재로 국내에서 사용되지 않는 약재를 이용한 논문을 제외하여 26편의 논문을 선정하였다. 최종적으로 국내 2편, 국외 24편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

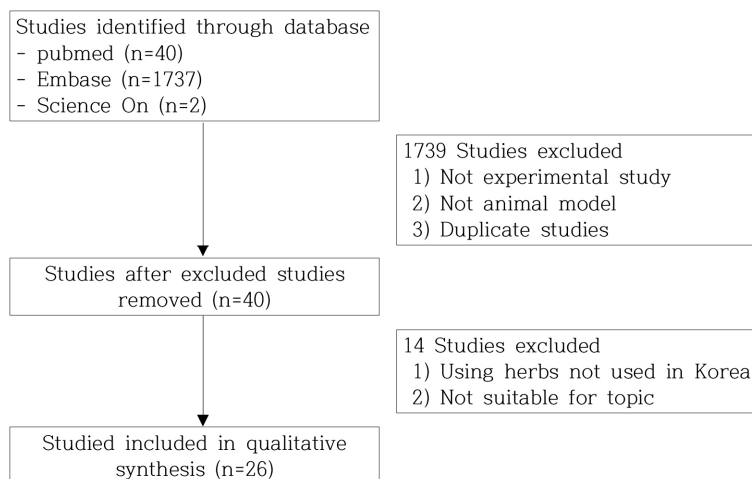


Fig. 1. Flow chart of study selection process.

1) 선정 기준

① 동물(mouse, rat)을 대상으로 한 실험연구 ② 대한민국약전/대한민국약전 외 한약(생약) 규격집에 수록되어 있는 한약을 중재로 이용한 경우

2) 배제 기준

① 실험연구가 아닌 경우 ② 대상이 사람인 경우 ③ 논문 주제가 약침인 경우

2. 자료분석

1) 연구 대상 동물 특성

선정된 논문의 연구 대상 동물은 mouse 또는 rat이었다(Table 1). 모든 논문에서 대상 동물의 종류를 밝혔다. 26편의 논문 중 5편은^{13,14,18,21,26)} mouse, 나머지 21편은 rat을 이용하여 연구를 수행하였다. mouse의 종류는 C57BL/6 3편^{13,14,18)}, BALB/c 2편^{21,26)}이었다. rat의 종류는 Wistar rat 2편^{27,28)}, SCID rat 1편³⁷⁾, Lewis rat 1편³⁹⁾을 제외한 나머지 17편의 논문에서 SD rat이 사용되었다. 자궁내막증에 관한 연구이므로 성별은 모두 암컷이었다. 연구 대상의 특성은 주령이나 체중으로 언급되었다. 13편의 논문에서 주령이 언급되었는데, 5주령 1편²¹⁾, 6주령 3편^{13,14,26)}, 6-7주령 1편¹⁸⁾, 6-8주령 5편^{16,19,24,25,37)}, 8주령 2편^{18,22)}, 8±1 주령 1편²⁰⁾이었다. 20편의 논문에서 동물의 체중이 언급되었고, 3편의 논문^{1,8,24)}을 제외하고 140-240 g에 분포하였다. 180-200 g을 사용한 논문이 3편^{23,31,36)}으로 가장 많았다. 연구 대상 동물의 수는 언급되지 않은 2편^{24,31)}의 논

Ⅲ. 결 과

1. 연구경향

선정된 논문 26편을 나라별로 분류해보면, 국내에서 수행된 연구는 2편^{13,14)}이었고, 국외 연구가 24편이었다. 이 중에 중국 논문이 21편으로 다수를 차지하였고, 대만 연구 1편¹⁸⁾, 일본 연구 2편^{22,26)}이 포함되었다. 선정된 논문을 출판연도를 기준으로 분석한 결과, 2022년도 6편^{13,14,16-9)}, 2021년도 1편²⁰⁾, 2020년도 5편²¹⁻⁵⁾, 2019년도 2편^{26,27)}, 2018년도 2편^{28,29)}, 2017년도 4편³⁰⁻³⁾, 2016년도 1편³⁴⁾, 2015년도 1편³⁵⁾, 2014년도 2편^{36,37)}, 2013년도 2편^{38,39)}이었다.

문을 제외하고, 평균 46.75마리였으며 30 마리 이하 6편^{13,14,16,22,23,25)}, 31~40마리 7 편^{17-9,20,28,29,33)}, 41~60마리 6편^{18,26,27,32,38,39)}, 61마리 이상 5편^{30,34-7)}이었다(Table 1).

2) 연구설계

한약 중재 기간은 언급되지 않은 1편²²⁾의 연구를 제외하고, 25편의 연구에서 언급하였으며, 14일~35일에 분포하였다(Table 1). 2주는 2편^{26,33)}, 3주는 7편^{14,23,24,31,32,34,38)}, 4주는 10편^{17,18,20,21,25,29,30,35,37,39)}, 30일은 4편^{16,19,28,36)}, 5주 1편²⁷⁾으로 4주 동안 한약 처치를 한 연구가 가장 많았다. 약물 중재 빈도는 4편^{1,5,9,12)}을 제외한 모든 논문에서 언급되었다. 이 중 일주일에 5일을 투여한 1편²⁾을 제외하고는 모두 매일 연속적으로 약물을 투여하였다. 하루 투약 횟수를 언급한 논문은 7편^{3,6,7,13,15,20,21)}이었다. 7편의 논문 중 하루 2번 투여한 1편²⁰⁾을 제외하고 모두 하루 1번씩 약물을 투여하였다. 중재 약물 복용량은 일일 복용량으로 표현한 연구가 3편으로 각각 20 mg/0.2 ml²⁶⁾, 1 mL²⁹⁾, 86.4 mg³⁹⁾으로

나타났다. 그 외의 연구에서는 대상 동물의 체중(kg) 대비 복용량을 언급하였다. 복용량은 체중 1 kg 당 0.6 mg부터 21 g 까지 다양하게 분포하였다(Table 1).

26편의 연구 중 양성대조군을 설정한 논문은 13편^{14,18,23,24,27,28,31-4,37-9)}이었다(Table 2). 이 중에서 세 가지 종류의 양성대조군을 설정한 논문 2편^{18,39)}, 두 가지 종류의 양성대조군을 설정한 논문 2편^{24,32)}이 있었다. 양성대조군으로 가장 많이 설정된 약물은 gestrinone으로, 5편의 논문^{18,24,31,32,38)}에서 사용되었으며 Medroxyprogesterone Acetate(MPA)와^{18,23)} danazol이^{27,28)} 각각 2편의 논문에서 사용되었다. 그 외 dienogest¹⁴⁾, Cyclooxygenase-2(COX-2) inhibitor인 celecoxib²⁴⁾, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2(VEGFR2) inhibitor인 API³²⁾, c-Jun N-terminal Kinase(JNK) inhibitor인 SP60015³³⁾, leuprorelin acetate³⁴⁾, tryptorelin³⁷⁾, aromatase inhibitor인 anastrozole³⁹⁾, loureirin A³⁹⁾, ginsenoside Re³⁹⁾가 각각 1번씩 사용되었다(Table 2).

Table 1. Data of Animal Model and Treatment in Study

1st author	Animal	Age (week)	Weight (g)	Size (n)	Treatment		
					Period (week)	Frequency	Dosage (/kg)
1 Song H (2022) ¹³⁾	C57BL/6 mice	6	20	20	30 (d)	-	200 mg/400 mg
2 Cho MK (2022) ¹⁴⁾	C57BL/6 mice	6	-	20	3	5 days/week	0.820 mg/4.100 mg
3 Gao Y (2022) ¹⁶⁾	SD* rats	6-8	200±20	20	30 (d)	once a day	4.05 g/8.10 g
4 Yue D (2022) ¹⁷⁾	SD rats	-	180-220	40	4	daily	0.55 g/1.1 g
5 Chen CC (2022) ¹⁸⁾	C57BL/6 mice	8	-	48	4	-	0.6 mg
6 Wang Y (2022) ¹⁹⁾	SD rats	-	-	40	30 (d)	once a day	20 mg
7 Zheng W (2021) ²⁰⁾	SD rats	8±1	220-230	40	4	once a day	0.5 g/1 g/2 g

8	Ke JY (2020) ²¹⁾	BALB/c mice	5	18-19	32	4	daily	10 mg/35 mg
9	Takeuchi A (2020) ²²⁾	SD rats	8	-	15	-	-	4 g
10	Chen ZZ (2020) ²³⁾	SD rats	-	180-200	30	3	daily	3 mg/12 mg
11	Zhuang M (2020) ²⁴⁾	SD rats	6-8	160-200	-	3	once a day	27.72 g
12	Cao Y (2020) ²⁵⁾	SD rats	6-8	-	24	4	daily	1.2 g/ BW [†] 300 g
13	Nagira K (2019) ²⁶⁾	BALB/c mice	6	-	44	2	once a day	20 mg/ 0.2 mL/d [‡]
14	Jin Y (2019) ²⁷⁾	Wistar rats	-	200-220	50	5	daily	200 mg/ 400 mg
15	Zhou J (2018) ²⁸⁾	Wistar rats	-	160±20	40	30 (d)	once a day	40 mg
16	Zhu G (2018) ²⁹⁾	SD rats	-	180-220	38	4	daily	1 mL/d
17	Chen ZZ (2017) ³⁰⁾	SD rats	-	190-230	72	4	daily	14 g/21 g
18	CAO Y (2017) ³¹⁾	SD rats	6-7	180-200	-	3	daily	5 mg/10 mg
19	Zhuang MF (2017) ³²⁾	SD rats	6-8	160-200	56	3	daily	27.72 g
20	Liang RN (2017) ³³⁾	SD rats	-	200±25	40	2	twice a day	18.2 g
21	ZHONG R (2016) ³⁴⁾	SD rats	-	220-240	70	3	once a day	18.2 g
22	YU J (2015) ³⁵⁾	SD rats	-	160-180	140	4	daily	80 mg
23	HU C (2014) ³⁶⁾	SD rats	-	180-200	65	30 (d)	daily	4.13 g/ 8.26 g/16.52 g
24	YUAN DP (2014) ³⁷⁾	SCID [§] rats	6-8	20-25	70	4	daily	2.5 mg/ 5 mg/10 mg
25	JIAO L (2013) ³⁸⁾	SD rats	-	200-220	48	3	daily	7.5 g/15 g
26	JIE Z (2013) ³⁹⁾	Lewis rats	-	180-230	60	4	daily	86.4 mg/d

*SD : sprague dawley, †BW : body weight, ‡d : day, §SCID : severe combined immunodeficiency

3. 결과분석

1) 자궁내막증 이소성(ectopic) 조직의 변화

26편의 연구 중 12편의 연구^{3,14,17,19,20,23,25,29,30,31,37,39)}에서 치료 전후의 이소성 조직의 크기(volume)을 평가지표로 사용하였다(Table 2). 13개 연구 모두에서 한약 처치 후 이소성 조직의 크기가 감소하였다. 5편의 연구^{16,18,24,32,34)}

에서 치료 전후의 이소성 조직의 억제율(inhibition rate)을 평가 지표로 사용하였다. 5편의 연구 모두에서 한약 처치 후 이소성 조직의 억제율이 증가하였다(Table 2). 각각 1편의 연구에서 이소성 조직의 수²⁷⁾ 또는 이소성 조직의 무게³⁵⁾를 평가 지표로 사용하였다. 2편의 연구^{21,26)}에서는 이소성 조직의 수와 무게를 함께 평가

지표로 활용하였다. 4편의 논문^{21,26,27,35)} 모두에서 한약 처치 후 이소성 조직의 무게 혹은 수가 감소하였다. 이 외에 자궁내막 조직의 cell proliferation index를 평가 지표로 사용한 논문이 1편 있었으며³³⁾, 한약은 이소성 조직에서 세포 증식을 억제하였다(Table 2).

3편의 연구^{18,24,32)}에서 gestrinone군의 이소성 병변 억제율이 한약 중재군보다 우수한 것으로 나타났다(Table 2). 반면에 Chen 등¹⁸⁾의 연구에서 MPA, visanne 단독

투여 시에는 한약 중재군의 억제율이 더 높은 것으로 보고되었고, 한약과 gestrione, MPA 각각을 병행 투여 시 오히려 이소성 병변 억제율이 감소하는 것으로 나타났다(Table 3). ZHONG 등³⁴⁾의 연구에서는 한약 중재 고용량 군에서 leuprorelin acetate군보다 이소성 병변 억제율이 우수한 것으로 보고하였다(Table 2). Jin 등²⁷⁾의 연구에서 한약중재군보다 danazol 군의 이소성 병변의 억제효과가 우수한 것으로 보고되었다(Table 2).

Table 2. Analysis of Effect on Ectopic Lesion in Study

1st author (year)	Intervention	Control	Results	
			Inhibition of ectopic lesion	Numerical values
Song H (2022) ¹³⁾	A : KRG-L* B : KRG-H*	C : model D : normal	Volume decreased in A, B.	
Gao Y (2022) ¹⁶⁾	A : GZFL*-L B : GZFL-H	C : DW [§] (model) D : DW (sham)	A, B inhibited ectopic lesion.	Inhibition rate (%) : B>A A : 27.20 B : 54.49
Yue D (2022) ¹⁷⁾	A : SXS -L B : SXS-H	C : DW (model) D : DW (sham)	Volume in A : 50% of C Volume in B : 30% of C	
Chen CC (2022) ¹⁸⁾	A : GZFL B : GZFL+Gestrinone C : GZFL+MPA [¶] D : GZFL+Visanne	E : Gestrinone F : MPA G : Visanne H : H20	A, B, C, E, G inhibited ectopic lesion.	Inhibition rate (%) : E>A>C>G>B A : 51.04 B : 36.03 C : 48 E : 52.68 G : 36.59
Zheng W (2021) ²⁰⁾	A : ELC** ⁻ L B : ELC-M** C : ELC-H	D : SC**	Volume decreased in B.	
Ke JY (2020) ²¹⁾	A : baicalein-L B : baicalein-H (daily) C : baicalein-H (on day 0)	D : NS ^{§§}	Weight and number of ectopic lesions decreased in A, B.	
Chen ZZ (2020) ²³⁾	A : Tanshinone IIA-L B : Tanshinone IIA-H	C : MPA D : CCS (sham) E : CCS (model)	Volume decreased in A, B, C.	Volume (mm ³) : C>B B : 67.34±8.75 → 34.33±13.03 C : 74.44±11.65 → 49.53±7.31
Zhuang M (2020) ²⁴⁾	A : CS ^{¶¶} B : Combination (CS+celecoxib)	C : celecoxib D : gestrinone E : normal F : ovariectomized G : model	Volume decreased in A, B, C, D.	Inhibition rate (%) : D>A>B A : 58.40±13.93 B : 52.65±8.66 C : 40.19±8.06 D : 61.36±8.09

Cao Y (2020) ²⁵⁾	A : SFZY***	B : NS (model) C : letrozole	Volume decreased in A, C.
Nagira K (2019) ²⁶⁾	A : TSS***	B : model C : normal	Number and weight decreased in A.
Jin Y (2019) ²⁷⁾	A : TQD***-L B : TQD-H	C : danazol D : model E : normal	Number decreased in A, B, C. number of lesion : D>C>A>B A : 14.5±1.4 B : 12.7±1.2 C : 16.4±1.3 D : 21.8±1.5
Zhu G (2018) ²⁹⁾	A : SZD§§§	B : NS (normal)	Volume decreased in A.
Chen ZZ (2017) ³⁰⁾	A : HYXZ -L B : HYXZ-M C : HYXZ-H	D : model (DDW***) E : normal (DDW)	Size decreased in C.
CAO Y (2017) ³¹⁾	A : Rg3****-L B : Rg3-H	C : gestrinone D : model E : ovariectomized	Volume decreased in A, B, C, E.
Zhuang MF (2017) ³²⁾	A : CS B : CS+API****	C : gestrinone D : API E : model F : ovariectomized G : normal (NS)	Volume decreased in A, C, D. Inhibition rate (%) : C>A>D A : 58.40±13.93 C : 61.36±8.09 D : 56.05±10.95
Liang RN (2017) ³³⁾	A : PCJNF*** B : PCJNF +SP60015§§§§	C : normal D : NS E : NS+SP60015	Cell proliferation index : D>B>A
ZHONG R (2016) ³⁴⁾	A : KTC -L B : KTC-H	C : leuprorelin acetate D : model E : sham	Inhibition rate (%) : B>C>A A : 51.50±21.90 B : 71.97±14.10 C : 65.60±23.30
YU J (2015) ³⁵⁾	A : puerarin-L B : puerarin-M C : puerarin-H	D : RLX**** E : CMC*****	Wet weight decreased in B, C, D (similar).
HU C (2014) ³⁶⁾	A : GZFL-L B : GZFL-M C : GZFL-H	D : Sanjie analgesic E : DW (sham) F : DW (model)	Volume : F>D>A>B>C
YUAN DP (2014) ³⁷⁾	A : shikonin-L B : shikonin-M C : shikonin-H	D : tryptorelin E : DMSO	Volume : A>D>B>C
JIE Z (2013) ³⁹⁾	A : SJZC****	B : ginsenoside Re C : anastrozole D : loureirin A E : normal (NS)	Volume : A<B<D<C

*KRG-L : Korean red ginseng-low dosage, †KRG-H : Korean red ginseng-high dosage, ‡GZFL : guizhi fuling decoction, §DW : distilled water, ||SXS : shixiao san, ¶MPA : medroxyprogesterone acetate, **ELC : eleng capsule, ††ELC-M : eleng capsule-middle dosage, ‡‡SC : sodium chloride, §§NS : normal selaine, |||CCS : carboxymethyl cellulose sodium, ¶¶CS : caulis sargentodoxae, ***SFZY : shaofu zhuyu decoction, †††TSS : tokishakuyakusan, ‡‡‡TQD : taoren quyu decoction, §§§SZD : shaofu zhuyu decoction, ||||HYXZ : hua yu xiao zheng decoction, ¶¶¶DDW : double distillez water, ****Rg3 : ginsenoside Rg3, ††††API : apatinib, ‡‡‡‡PCJNF : ping chong jiang ni formula, §§§§SP60015 : c-jun n-terminal kinase inhibitor, |||||KTC : kuntai capsule, ¶¶¶¶RLX : raloxifene hydrochloride, *****CMC : sodium carboxymethyl cellulose, †††††SJZTC : sanjie zhentong capsule

2) 항염증 작용과 혈관신생 억제의 효과
13편의 논문^{13,16,17-9,21,22,24-8,30,32,39}에서 VEGF
또는 IL-1 β TNF- α , IL-6 IL-1 등의 전
염증성 사이토카인을 지표로 하여 한약
중재가 자궁내막 환경의 염증과 혈관신
생에 미치는 영향을 조사하였다. 13개 논
문 모두에서 1개 이상의 지표들이 한약 중

재 이후 유의하게 감소하였다(Table 3).
2편의 연구^{18,32}에서 VEGF 감소 효과
는 gestrinone군보다 한약 중재군에서 더
효과적으로 나타났으며, 1편의 연구²⁵에
서 COX-2의 감소 효과는 letrozole군이
한약 중재군보다 더 우수하게 나타났다
(Table 3).

Table 3. Analysis of Effect on Inflammatory Factor and Angiogenesis in Study

1st author (year)	Intervention	Control	Effect on inflammatory factor and angiogenesis
Song H (2022) ¹³	A : KRG-L B : KRG-H	C : model D : normal	TLR5*, COX2*, VEGF* decreased in A, B.
Gao Y (2022) ¹⁶	A : GZFL-L B : GZFL-H	C : DW (model) D : DW (sham)	IL ^s -1 β , TNF ^l - α significantly decreased in A, B.
Yue D (2022) ¹⁷	A : SXS-L B : SXS-H	C : DW (model) D : DW (sham)	IL-1 β , TNF- α , IL-6 decreased in A, B.
Chen CC (2022) ¹⁸	A : GZFL B : GZFL+gestrinone C : GZFL+MPA D : GZFL+visanne	E : gestrinone F : MPA G : visanne H : H2O	VEGF decreasing rate (%) : A>E A : 39.66 B : 26.02 C : 21.05 D : 21.43 E : 36.35
Wang Y (2022) ¹⁹	A : curcumol	B : AG490 ^f C : sham D : model	TNF- α , IL-6 and IL-1 β decreased significantly in A.
Ke JY (2020) ²¹	A : baicalein-L B : baicalein-H (daily) C : baicalein-H (on day 0)	D : NS	Furin, act-MT1-MMP** decreased in A, B.
Takeuchi A (2020) ²²	A : TSS	B : normal	TSS and FA but not PA decreased IL-8 and VEGF.
Zhuang M (2020) ²⁴	A : CS B : combination (CS+celecoxib)	C : celecoxib D : gestrinone E : normal F : ovariectomized G : model	IL-6 : B<D<A TNF- α : B<D<A IL-1, IL-2 : B<A<D
Cao Y (2020) ²⁵	A : SFZY	B : NS (model) C : letrozole	COX-2 expression was significantly lower in A, C than B.
Nagira K (2019) ²⁶	A : TSS	B : model C : normal	IL-6 decreased in A.
Jin Y (2019) ²⁷	A : TQD-L B : TQD-H	C : danazol D : model E : normal	CA-125**, IL-13, IL-18, TNF- α decreased in A, B, C.
Zhou J (2018) ²⁸	A : GZFL	B : danazol C : NS (model) D : NS (normal)	VEGF significantly decreased in A, B.
Chen ZZ (2017) ³⁰	A : HYZX** ⁺ -L B : HYZX-M C : HYZX-H	D : model (DDW) E : normal (DDW)	VEGF, Ang-2 ^s significantly decreased in C.

Zhuang MF (2017) ³²⁾	A : CS B : CS+API	C : gestinone D : API E : model F : ovariectomized G : normal (NS)	VEGF, VEGFR2 decreased. (E>D>C>A)
ZHONG R (2016) ³⁴⁾	A : KTC-L B : KTC-H	C : leuprorelin acetate D : model E : sham	no significant change in CA-125, IL-6 and COX-2
YU J (2015) ³⁵⁾	A : puerarin-L B : puerarin-M C : puerarin-H	D : RLX E : CMC	COX-2 significantly decreased in B
JIAO L (2013) ³⁸⁾	A : XCHT -L B : XCHT-H	C : gestinone D : model (NS) E : sham (NS)	MMP-2 : C<B<D B : 0.72±0.31 C : 0.64±0.21 D : 1.24±0.35 MMP-9 : B<C<D B : 0.87±0.36 C : 0.99±0.34 D : 1.87±0.33
JIE Z (2013) ³⁹⁾	A : SJZTC	B : ginsenoside Re C : anastrozole D : loureirin A E : normal (NS)	VEGF, TNF-α decreased in A, B, C, D

*TLR5 : toll-like receptor 5, †Cox2 : cyclooxygenase-2, ‡VEGF : vascular endothelial growth factor, §IL : interleukin, ||TNF : tumor necrosis factor, ¶AG490 : janus kinase 2 specific antagonist, **act-MT1-MMP : activated-membrane-type 1 matrix metalloproteinase, ††CA-125 : cancer antigen-125, ‡‡HYXZ : hua yu xiao zheng decoction, §§Ang-2 : angiotensin-2, |||XCHT : xiaochaihu-tang

3) 통증 역치에 대한 효과

26개의 논문 중 4편의 논문^{16,17,23,26)}에서 처치 전과 처치 후의 통증 정도를 비교하였다. 통증 측정 방법은 3편의 논문^{16,23,26)}에서 hot plate test를 사용하였고 2편의 논문^{17,23)}에서 von frey test를 사용했으며 inflammatory pain test¹⁶⁾, tail-flick analgesia meter¹⁷⁾가 각각 1편의 논문에서 사용되었다. 4가지 연구 모두에서 대조군과 비교하였을 때 통증 역치가 유의하게 증가하였다(Table 4).

4) 세포사멸(apoptosis) 유도에 대한 효과

26개의 논문 중 8개의 논문에서 한약 중재의 세포 사멸에 대한 효과를 관찰하였다. 분석 방법으로는 5편의 논문^{20,29,31,34,36)}에서 Terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP Nick-End Labeling(TUNEL)

assay, 2편의 논문^{19,33)}에서 flow cytometric assay, 1편의 논문¹⁴⁾에서 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT) assay가 사용되었다(Table 5). 한약 중재 후 8개 논문 모두에서 세포사멸의 수, 영역, 사멸률, 사멸 지수 등 세포사멸의 지표가 향상되었다(Table 5).

CAO 등³¹⁾의 연구에서 자궁내막 이소성 병변의 사멸 지수는 gestinone군보다 한약중재군에서 더 높게 나타났다. Liang 등³³⁾의 연구에서 SP60015군보다 한약중재군에서 세포사멸률이 더 우수하게 보고되었다. ZHONG 등³⁴⁾의 연구에서 사멸세포의 수는 leuprorelin acetate군보다 한약 중재군에서 더 우수하게 나타났다(Table 5).

Table 4. Analysis of Pain Threshold in Study

1st author (year)	Measuring indicators	Result after herbal invention
Gao Y (2022) ¹⁶⁾	Hot plate test, inflammatory pain test	Pain threshold increased. [GZFL-L : 14.48s GZFL-H : 17.62s model : 14.35s] Writhing time decreased.
Yue D (2022) ¹⁷⁾	Von frey test, tail-flick analgesia meter	Paw withdrawal threshold and the time to occurrence of the tail-flick reflex increased.
Chen ZZ (2020) ²³⁾	Von frey test, hot plate test	Paw withdrawal threshold and pain threshold increased.
Nagira K (2019) ²⁶⁾	Hot plate test	Pain threshold increased. [normal : 3.4±0.4s TSS : 5.4±0.4s]

Table 5. Analysis of Apoptosis in Study

1st author (year)	Intervention	Control	Measuring indicators	
Cho MK (2022) ¹⁴⁾	A : PV*-L B : PV-H	C : dienogest D : normal	MTT [†] assay	apoptotic cell population significantly increased in B
Wang Y (2022) ¹⁹⁾	A : curcumol	B : AG490 C : sham D : model	FCM [‡] assay	apoptosis rate significantly increased in A.
Zheng W (2021) ²⁰⁾	A : ELC-L B : ELC-M C : ELC-H	D : SC	TUNEL [§] assay	apoptotic area significantly increased in B
Zhu G (2018) ²⁹⁾	A : SZD	B : NS (normal) C : gestrinone	TUNEL assay	apoptotic cell population in A.
CAO Y (2017) ³¹⁾	A : Rg3-L B : Rg3-H	D : model (CMC-Na) E : ovariectomized (CMC-Na)	TUNEL assay	apoptotic index of ectopic endometrial cells was higher in B than C. (B>C>A)
Liang RN (2017) ³³⁾	A : PCJNF B : PCJNF +SP60015	C : normal D : NS E : NS+SP60015	FCM assay	Apoptosis rate increased in A, B, E (A>B>E)
ZHONG R (2016) ³⁴⁾	A : KTC-L B : KTC-H	C : leuprorelin acetate D : model E : sham	TUNEL assay	the numbers of apoptotic cells significantly increased in A, B, C
HU C (2014) ³⁶⁾	A : GZFL-L B : GZFL-M C : GZFL-H	D : Sanjie capsule E : DW (sham) F : DW (model)	TUNEL assay	Bax (apoptosis-related genes) level D>C>B>A

*PV : prunella vulgaris, †MTT : 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, ‡FCM : flow cytometric, §TUNEL : terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick-end labeling

5) 한약 치료

26편의 문헌에서 총 47종류의 한약재가 사용되었다(Table 6). 8편의 연구^{13,14,21,23,31,32,35,37)}에서 단일 약재가 사용되었고 나머지 18편

에서는 복합 처방이 사용되었다. 복합 처방으로 2회이상 사용된 처방은 계지복령환(4회)^{16,18,28,36)}, Caulis sargentodoxae(2회)^{24,32)}, 당귀작약산(2회)^{22,26)} 소복측어탕(2회)^{25,29)}

이 있었다(Table 6). 각 연구에 사용된 한약재의 사용빈도를 조사한 결과 작약이 10회로 가장 많이 사용되었고, 육계와 복령이 각각 7회, 도인, 당귀, 포황이 각 6회, 목단피가 5회, 단삼, 천궁, 현호색, 오령지가 각각 4회, 혈갈, 황금, 수질이 각각 3회, 봉출, 계혈등, 인삼, 택사, 백출, 의

이인, 감초, 건강, 몰약, 하고초, 절패모, 소회향이 각각 2회, 삼릉, 자초, 모려, 구맥, 맥문동, 숙지황, 별갑, 지각, 반하, 향부자, 시호, 파극천, 대조, 편축, 황련, 대황, 삼칠근, 침향, 갈근, 생강, 익모초가 각각 1회 사용되었다(Table 7).

Table 6. Summary of Herbal Intervention in Study

No.	Simple (S)/ Complex (C)	Herb material
1 ¹³⁾	S	<i>Ginseng Radix</i>
2 ¹⁴⁾	S	<i>Prunellae Spica</i>
3 ¹⁶⁾	C	<i>Guizhifuling-wan (Cinnamomi Cortex Spissus, Poria Cocos, Moutan Cortex, Paeoniae Radix, Persicae Seme)</i>
4 ¹⁷⁾	C	<i>Shixiao-san (Pteropi Excrementum, Typhae Pollen)</i>
5 ¹⁸⁾	C	<i>Guizhifuling-wan (Cinnamomi Cortex Spissus, Poria Cocos, Moutan cortex, Paeoniae Radix, Persicae seme)</i>
7 ¹⁹⁾	S	<i>Zedoariae Rhizoma</i>
6 ²⁰⁾	C	<i>ELeng-capsule (Zedoariae Rhizoma, Sparganii Rhizoma, Salviae Miltiorrhizae Radix, Paeoniae Radix, Hirudo, Trionycis Carapax, Aurantii Fructus Pericarpium, Angelicae Gigantis Radix)</i>
8 ²¹⁾	S	<i>Scutellariae Radix</i>
9 ²²⁾	C	<i>Tokishakuyaku-san (Angelicae Gigantis Radix, Poria cocos, Cnidii Rhizoma, Alismatis rhizoma, Paeoniae Radix, Atractylodis Lancae Rhizome)</i>
10 ²³⁾	S	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>
11 ²⁴⁾	C	<i>Caulis Sargentodoxae (Spatholobi Caulis, Typhae Pollen, Ostreae Concha, Corydalis Tuber, Moutan Cortex, Persicae seme, Cyperi Rhizoma)</i>
12 ²⁵⁾	C	<i>Shaofuzhuyu-decoction (Foeniculi Fructus, Zingiberis Rhizoma, Corydalis Tuber, Myrrha, Cnidii Rhizoma, Angelicae Gigantis Radix, Paeoniae Radix, Cinnamomi Cortex Spissus, Typhae Pollen, Pteropi Excrementum)</i>
13 ²⁶⁾	C	<i>Tokishakuyaku-san (Angelicae Gigantis Radix, Poria cocos, Cnidii Rhizoma, Alismatis rhizoma, Paeoniae Radix, Atractylodis Lancae Rhizome)</i>
14 ²⁷⁾	C	<i>Taorenquyu-decoction (Persicae Seme, Salviae Miltiorrhizae Radix, Angelicae Gigantis Radix)</i>
15 ²⁸⁾	C	<i>Guizhifuling-wan (Cinnamomi Cortex Spissus, Poria Cocos, Moutan Cortex, Paeoniae Radix, Persicae Seme)</i>
16 ²⁹⁾	C	<i>Taorenquyu-decoction (Persicae Seme, Salviae Miltiorrhizae Radix, Angelicae Gigantis Radix)</i>
17 ³⁰⁾	C	<i>Yuxiao-zheng (Salviae Miltiorrhizae Radix, Morindae Radix, Notoginseng Radix, Coicis Semen, Fritillariae Thunbergii Bulbus, Prunellae Spica, Polygoni Avicularis Herba, Rhei Rhizoma L, Dianthi Herba, Corydalis Tuber, Hirudo, Typhae Pollen, Draconis Sanguis)</i>
18 ³¹⁾	S	<i>Ginseng Radix</i>
19 ³²⁾	C	<i>Caulis Sargentodoxae (Spatholobi Caulis, Typhae Pollen, Ostreae Concha, Corydalis Tuber, Moutan Cortex, Persicae Seme, Cyperi Rhizoma)</i>

20 ³³⁾	C	<i>Pingchongjiangni-formula (Cinnamomi Cortex Spissus, Draconis Sanguis, Pteropi Excrementum, Typhae Pollen, Aquilariae Resinatum Lignum, Hirudo, Ophiopogonis Radix, Glycyrrhizae Radix)</i>
21 ³⁴⁾	C	<i>Kuntai-capsule (Rehmanniae Radix Preparat, Scutellariae Radix, Coptidis Rhizom, Poria Cocos, Paeoniae Radix)</i>
22 ³⁵⁾	S	<i>Radix Puerariae</i>
23 ³⁶⁾	C	<i>Guizhifuling-wan (Cinnamomi Cortex Spissus, Poria Cocos, Moutan Cortex, Paeoniae Radix, Persicae Seme)</i>
24 ³⁷⁾	S	<i>Lithopermum Erythrorhizon</i>
25 ³⁸⁾	C	<i>Xiaochaihu-tang (Bupleuri Radix, Scutellariae Radix, Ginseng Radix, Pinelliae Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizom a Recens, Jujubae Fructus)</i>
26 ³⁹⁾	C	<i>Sanjiezhentong-capsule (Draconis Sanguis, Notoginseng Radix, Fritillariae Thunbergii Bulbus, Coicis Semen)</i>

Table 7. Frequency of Herbal Materials in Study

Frequency	Herbal material
10	<i>Paeoniae Radix</i>
7	<i>Cinnamomi Cortex Spissus, Poria cocos</i>
6	<i>Persicae seme, Angelicae Gigantis Radix, Typhae Pollen</i>
5	<i>Moutan Cortex</i>
4	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix, Cnidii Rhizoma, Corydalis Tuber, Pteropi Excrementum</i>
3	<i>Draconis Sanguis, Scutellariae Radix, Hirudo, Ginseng Radix</i>
2	<i>Zedoariae Rhizoma, Spatholobi Caulix, Alismatis rhizoma, Atractylodis lancae rhizome, Coicis Semen, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizoma, Myrrha, Prunellae Spica, Fritillariae Thunbergii Bulbus, Foeniculi Fructus</i>
1	<i>Sparganii Rhizoma, Lithopermum erythrorhizon, Ostreae Concha, Dianthi Herba, Ophiopogonis Radix, Rehmanniae Radix Preparat, Trionycis Carapax, Aurantii Fructus Pericarpium, Pinelliae Rhizoma, Cyperi Rhizoma, Bupleuri Radix, Morindae Radix, Jujubae Fructus, Polygoni Avicularis Herba, Coptidis Rhizoma, Rhei Rhizoma, Notoginseng Radix, Aquilariae Resinatum Lignum, Puerariae Radix, Zingiberis Rhizoma Recens, Angelicae Gigantis Radix</i>

IV. 고찰

최근 10년간 발표된 국내외 자궁내막 증의 한약치료에 관한 26편의 동물실험 논문을 대상으로 연구 경향, 연구 대상의 특성, 연구 설계, 중재 방법, 실험 결과, 한약처방의 효과에 관하여 분석하였다.

선정된 논문 26편 중 중국 논문이 21편으로 다수를 차지하였고, 국내 논문은 2편이었다. 연구 대상 동물로는 SD rat이 가장 많이 사용되었으며, 동물의 체중은 180-200 g 사이에 가장 많이 분포하였다. 한약 중재 기간은 4주 동안 처치를 한 연구가 10편

으로 가장 많았다. 이소성 병변의 변화에 대한 평가 지표로 병변의 크기, 무게, 억제율 등이 사용되었고, 항염증 작용과 혈관신생억제의 평가 지표로 전염증성 사이토카인과 VEGF의 수치가 측정되었다. 또한, 중재 전후의 통증 비교를 위해서 von frey test, hot plate test 등의 평가 방법이 사용되었다. 양방 호르몬 요법과의 비교에 있어서는 각 연구에서 다양한 결과가 도출되었다. 이소성 병변 억제율의 경우 3편의 연구^{18,24,32)}에서 gestrinone군이 한약중재군보다 더 높게 나타났으나, 각각 1편의 연구에서 MPA¹⁸⁾, visanne¹⁸⁾, leuprorelin

acetate³⁴), danazol²⁷)보다 한약의 이소성 병변 억제율이 더 높은 것으로 나타났다. 혈관신생 억제의 효과는 1편의 연구²⁵)에서 letrozole군이 한약중재군보다 더 우수하게 보고되었으나, 2편의 연구^{18,32})에서 gestrinone군보다 한약 중재군에서 더 효과적으로 보고되었다. 세포 사멸 유도 효과는 각각 1편의 연구에서 gestrinone군³¹), SP60015군³³), leuprorelin acetate군³⁴)보다 한약중재군에서 더 우수하게 나타났다.

연구에 사용된 한약재 중 3회 이상 사용된 약재를 분석해보면, 작약은 淸熱涼血, 補血, 육계는 溫裏, 복령은 利水退腫, 당귀는 補血, 목단피는 淸熱涼血, 황금은 淸熱燥濕, 포황은 化瘀止血, 도인, 단삼, 천궁, 오령지, 혈갈, 수질은 活血祛瘀의 효능이 있는 것으로 알려져 있다⁴⁰). 다빈도로 사용된 14가지 약재 중 6가지의 약재가 祛瘀, 化瘀하는 효능을 나타낸다. 이는 자궁내막증을 한의학적으로 瘀血, 癥瘕의 범주로 보는 기존의 관점과 일치한다. 자궁내막증의 임상증상인 월경 주기에 따른 골반 통증, 월경과다, 부정출혈 등은 한의학적으로 痛經, 崩漏, 月經不調 등의 범주와 연관 지을 수 있다. 본초 효능의 분석을 통해서 涼血, 破血, 活血, 祛瘀 등의 방법으로 자궁강 내의 혈행을 개선하고 자궁내막증의 증상을 경감시킬 수 있는 한약재들이 다수 사용된 것을 확인할 수 있었다.

가장 많이 사용된 처방은 계지복령환으로 4편의 논문에서 활용되었다. 이전의 연구에서 Jang 등⁴¹)은 실험연구의 분석을 통하여 계지복령환의 IL-6, IL-8, TNF- α 를 감소시키는 항염증 효과를 보고하였다. Park 등⁴²)의 증례 보고에서는 계지복령환의 자궁내막 용적과 VEGF를

감소시키는 효과가 확인되었다.

자궁내막증은 에스트로겐 의존성 질환으로 가임기 여성에게서 주로 발생한다. 현재까지 자궁내막증의 원인은 정확하게 밝혀지지 않았으며, 다양한 원인 가설이 존재한다²). 가임기 여성의 70~80%에서 생리혈의 역류가 발견되기 때문에 생리 기간 중 자궁내막조직의 이소성 착상으로 인해 발생한다는 가설이 대표적이다²). 면역학적 가설로는 복강내 대식세포, 사이토카인, 성장인자, 혈관생성인자의 증가, 자연살해세포의 활성 저하 등으로 인해 자궁 이외의 부위에 침입한 자궁내막 조직이 체내 면역반응을 통해 제거되지 않고 복강에 침윤하여 성장할 수 있는 환경이 조성된 경우에 자궁내막증이 진행될 수 있다²).

자궁내막의 혈관 생성 과정에 관여하는 인자 중 VEGF는 혈관 내피세포의 증식을 유발하는 성장인자이다. 수용체에 결합하여 혈관신생에 있어서 결정적인 역할을 한다⁴³). 역류된 월경혈 내 자궁내막세포의 비정상적인 혈관신생(angiogenesis) 혹은 비정상적인 세포증식이 자궁내막증 발병에 결정적인 인자라는 주장들이 제기되었고 관련된 연구들이 활발하게 이루어지고 있다⁴³).

세포사멸은 자궁내막의 기능 층에서 노화 세포를 제거함으로써 월경 주기 동안 세포 항상성을 유지하는 데 필수적인 요소이며 세포사멸의 감소 또한 자궁내막증의 원인이 될 수 있다³⁶). 26편의 동물실험 연구 분석을 통해 자궁내막증 쥐의 한약 투여가 자궁내막증의 이소성 병변의 크기를 감소시키는 효과를 확인하였다. 이러한 한약의 효과는 VEGF를 감소시켜 혈관신생을 억제하고 세포 사멸

을 증진시키는 메커니즘과 관련이 있는 것으로 보인다.

결론적으로 한약은 기존의 자궁내막증의 진행 정도를 늦추고 증상을 완화시킬 뿐만 아니라 자궁내막증을 유발하는 면역학적인 원인을 감소시켜 자궁내막증의 병변 발생을 억제하는 예방적 효과가 있는 것으로 생각된다. 하지만 논문에 포함된 연구들은 자궁내막증이 이미 유발된 쥐를 대상으로 시행되었기 때문에 한약의 예방적 효과에 대해서는 추가적인 논의가 필요할 것으로 보인다.

또한, 자궁내막 병변의 성장은 복강 내에서 interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor-alpha(TNF- α) 등의 전염증성 사이토카인, 성장인자의 농도를 증가시키며 염증 환경을 조성한다⁴⁴⁾. 염증반응은 말초 신경 민감성을 자극하여 신경인성 통증을 유발한다⁴⁵⁾. 기존의 국외 선행연구에서 자궁내막증의 신경인성 통증이 여성의 삶의 질을 저하시키는 것으로 보고되었다⁴⁶⁾. 26편의 동물실험 연구 분석을 통해 자궁내막증 쥐의 한약 투여가 전염증성 사이토카인들을 감소시켜 염증을 억제하며, 통증 역치를 증가시켜 통증 민감도를 저하시키는 효능을 확인하였다.

저자는 국내외 동물실험 연구 26편의 분석을 통하여 자궁내막증의 한약치료가 자궁내막증의 원인을 억제하고, 병변을 감소시키며 통증을 완화하는 효과적인 대안이 될 수 있음을 제시하였다. 자궁내막증 한약치료에 대한 국내 최초의 동물실험 연구 동향 논문으로, 향후 자궁내막증 치료의 한약 효능과 기전 연구를 진행하는 데 있어서 유용한 기초 자료가 될 수 있을 것으로 보인다. 다만 양방 호

르몬 요법과의 비교에 있어서 일관된 결과가 도출되지 않았기 때문에 명확한 결론을 내릴 수 없다는 한계점이 있었다. 1편의 연구¹⁸⁾에서 한약과 양약의 병행 투여 시 오히려 자궁내막증의 억제 효과가 감소한 것으로 나타났으며 이에 대해서 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

최근 10년 동안의 자궁내막증 한약치료에 대한 동물실험 연구 26편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내외 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 1779편이었고, 선별 과정을 통해 26편의 논문이 선정되었다. 이 중 국내 논문이 2편, 일본 논문이 2편, 대만 논문이 1편이었으며, 나머지 21편은 중국 논문이었다.
2. 연구 대상으로 Sprague Dawley을 가장 많이 사용하였고, 동물의 주령은 6-8주, 체중은 180-200 g 사이에 가장 많이 분포하였다.
3. 한약 중재 방법으로 총 47종류의 한약재가 사용되었고, 8편에서는 단일 약재가, 나머지 18편에서는 복합 처방이 사용되었다.
4. 가장 다용된 본초는 작약으로 10편의 논문에서 활용되었으며, 이어서 육계, 복령이 7회, 도인, 당귀, 포황이 6회, 목단피가 5회, 단삼, 천궁, 현호색, 오령지가 4회, 혈갈, 황금, 수질이 3회 사용되었다. 효능별로는 祛瘀, 化瘀하는 본초의 비중이 가장 높았다.
5. 가장 다용된 처방은 계지복령환으로

4편의 연구에서 사용되었으며, *Caulis sargentodoxae*, 당귀작약산, 소복축어탕이 각각 2편의 연구에서 사용되었다.

6. 모든 연구에서 이소성 병변의 감소, 항염증 작용과 혈관신생 억제, 자궁내막 조직의 세포사멸 유도, 통증 역치의 증가 4가지 측면 중 1가지 이상에서 한약 중재군의 유의한 효과가 관찰되었다.

Received : Jan 12, 2023

Revised : Jan 16, 2023

Accepted : Feb 24, 2023

References

1. McKinnon BD, et al. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(1):1-10.
2. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics & Gynecology Guidelines and Summary*. 5th Ed. Paju:Goonja Publisher. 2021:97-107.
3. Kim HK, et al. The estimated prevalence and incidence of endometriosis with the Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC): a national population-based study. *J Epidemiol.* 2021;31(12):593-600.
4. Capezzuoli T, et al. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102311.
5. Becker CM, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human reproduction open.* 2022;2022(2):hoac009.
6. Uludag SZ, et al. Dienogest Reduces Endometrioma Volume and Endometriosis-Related Pain Symptoms. *J Gynecol Obstet.* 2021;41(8):1246-51.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. ACOG Committee Opinion No. 415. *J Gynecol Obstet.* 2008; 112(3):727-30.
8. Kang AR, Shin JH. Medical therapy of endometriosis to reduce the risk of recurrence. *J Korean Obstet Gyneco.* 2009;52(11):1093-100.
9. Park HR, et al. Complex Korean Medicine Therapy for Hypoestrogenic Side Effects of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Administration to Postoperative Endometriosis Patient: A Case Report. *J Korean Obstet Gyneco.* 2018;31(4):188-96.
10. Tang X, et al. Chinese herbal compound prescription for Endometriosis: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(42):e22698.
11. Dong P, Ling L, Hu L. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine compound in treating infertility caused by endometriosis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):12631-42.
12. Park JK. A Study on the Clinical Study of Periodic Treatment of Endometriosis. *J Korean Obstet Gyneco.* 2020;33(2):112-23.
13. Song H, et al. Korean red ginseng attenuates Di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced inflammatory response in

- endometrial cancer cells and an endometriosis mouse model. *J Ginseng Res.* 2022;46(4):592-600.
14. Cho MK, et al. Water-Extracted *Prunella vulgaris* Alleviates Endometriosis by Reducing Aerobic Glycolysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:872810.
 15. Lim S, et al. Effects of Boyanghwano-Tang on the Development of Experimentally-induced Endometriosis in the Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2010;23(3):56-77.
 16. Gao Y, et al. Systemic pharmacological verification of Guizhi Fuling decoction in treating endometriosis-associated pain. *J Ethnopharmacol.* 2022;297:115540.
 17. Yue D, et al. Effect of Shixiao San on inflammatory factors and pain in rats with endometriosis. *J Ethnopharmacol.* 2022;290:115121.
 18. Chen CC, et al. Combinatory effects of current regimens and Guizhi Fuling Wan on the development of endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):70-4.
 19. Wang Y, et al. Curcumol Attenuates Endometriosis by Inhibiting the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Med Sci Monit.* 2022;28:e934914-1-13.
 20. Zheng W, et al. Exploration of the Modulatory Property Mechanism of ELeng Capsule in the Treatment of Endometriosis Using Transcriptomics Combined With Systems Network Pharmacology. *Front Pharmacol.* 2021;12:674874.
 21. Ke JY, et al. Baicalein inhibits FURIN-MT1-MMP-mediated invasion of ectopic endometrial stromal cells in endometriosis possibly by reducing the secretion of TGFβ1. *Am J Reprod Immunol.* 2020;85(3):e13344.
 22. Takeuchi A, et al. The effects of tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (kampo), ferulic acid and paeoniflorin, on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103104.
 23. Chen ZZ, Gong X. Tanshinone IIA contributes to the pathogenesis of endometriosis via renin angiotensin system by regulating the dorsal root ganglion axon sprouting. *Life Sci.* 2020;240:117085.
 24. Zhuang M, et al. Caulis Sargentodoxae Prescription Plays a Therapeutic Role with Decreased Inflammatory Cytokines in Peritoneal Fluid in the Rat Endometriosis Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:9627907.
 25. Cao Y, et al. Letrozole and the Traditional Chinese Medicine, Shaofu Zhuyu Decoction, Reduce Endometriotic Disease Progression in Rats: A Potential Role for Gut Microbiota. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:3687498.
 26. Nagira K, et al. Tokishakuyakusan, a Kampo medicine, attenuates endometriosis-like lesions and hyperalgesia in murine with endometriosis-like symptoms. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(5):e13182.
 27. Jin Y, Zheng JH. Effect of taoren-quyu decoction on endometriosis in rats.

- Trop J Pharm Res. 2019;18(5):1057-60.
28. Zhou J, Ding ZM, Hardiman PJ. Understanding the role of Gui-Zhi-Fu-Ling-Capsules(Chinese Medicine) for treatment of endometriosis in the rat model:Using NMR based metabolomics. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:9864963.
29. Zhu G, et al. Shaofu Zhuyu decoction regresses endometriotic lesions in a rat model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:3927096.
30. Chen ZZ, Gong X. Effect of Hua Yu Xiao Zheng decoction on the expression levels of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in rats with endometriosis. *Exp Ther Med.* 2017;14(6):5743-50.
31. Cao Y, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits angiogenesis in a rat model of endometriosis through the VEGFR-2-mediated PI3K /Akt/mTOR signaling pathway. *PloS One.* 2017;12(11):e0186520.
32. Zhuang MF, et al. Caulis sargentodoxae prescription inhibits angiogenesis-related cytokines in a rat endometriosis model. *Reprod Dev Med.* 2017;1(4):189-97.
33. Liang RN, et al. Ping-Chong-Jiang-Ni Formula Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of Human Ectopic Endometrial Stromal Cells in Endometriosis via the Activation of JNK Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:6489427.
34. Zhong R, et al. Kuntai capsule inhibited endometriosis via inducing apoptosis in a rat model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:5649169.
35. Yu J, et al. The effects and possible mechanisms of puerarin to treat endometriosis model rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:269138.
36. Hu C, et al. Guizhi fuling capsule, an ancient Chinese formula, attenuates endometriosis in rats via induction of apoptosis. *Climacteric.* 2014;17(4):410-6.
37. Yuan DP, et al. Shikonin reduces endometriosis by inhibiting RANTES secretion and mononuclear macrophage chemotaxis. *Exp Ther Med.* 2014;7(3):685-90.
38. Jiao L, et al. Effect of traditional Chinese medicine (Xiaochaihu Tang) on the expression of MMP-2 and MMP-9 in rats with endometriosis. *Exp Ther Med.* 2013;6(6):1385-9.
39. Jie Z, et al. Beneficial effects of the Chinese herbal medicine Sanjie Zhentong Capsule on experimental endometriosis in rats. *Chin J Nat Med.* 2013;11(6):666-72.
40. 全國韓醫科大學本草學共同教材編纂委員會. 本草學. 4th ED. Seoul:Young Lim Co. 2020:216-635.
41. Jang SB, et al. The analysis of the experimental research trend of efficacy of Gyejibokryeong-hwan. *J Korean Obstet Gynecol.* 2016;29(2):99-112.
42. Park KS. The efficacy and safety of Korean herbal medicine in a patient with endometrioma of the ovary: a case report. *Explore.* 2019;15(2):142-7.
-

43. Jeong CW, et al. VEGF Expression Patterns in Eutopic Endometrium of Patients with Endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2010;37(2):159-68.
44. McKinnon BD, et al. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(1):1-10.
45. Wheeler MA, et al. TNF- α /TNFR1 signaling is required for the development and function of primary nociceptors. *Neuron.* 2014;82(3):587-602.
46. Park JH, Yeongmi H. The Influence of Disease-related Characteristics and Symptom Stress on Endometriosis Quality of Life of Women with Endometriosis. *J Digital Convergence.* 2018;16(8):243-52.