

수술 후 발생한 유방암 연관 림프 부종(BCRL)에 대한 황기계지오물탕(黃芪桂枝五物湯)의 효과 : 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석

이영서, 김예슬, 김영균, 김경민
동의대학교 부속 한방병원 한방내과

Effect of *Hwanggigyejiomul-tang* on Postoperative Breast Cancer-related Lymphedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-analysis

Yeong-seo Lee, Ye-seul Kim, Young-kyun Kim, Kyoung-min Kim
Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University Korean Medical Hospital

ABSTRACT

Objectives: This study assessed the effectiveness of *Hwanggigyejiomul-tang* for postoperative breast cancer-related lymphedema (BCRL) by a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

Methods: A search was conducted using keywords such as "breast cancer", "lymphedema", "edema", "Huangqi Guizhi Wuwu decoction", "Huangqi Guizhi Wuwu tang", and "Hwanggigyejiomul tang" in 10 databases (PubMed, Cochrane, ScienceDirect, CNKI, CiNii, RISS, KISS, ScienceON, OASIS, DBpia) on February 11, 2024. There were no limits on the publication period and language, and the quality of the studies was evaluated using Cochrane's risk of bias tool. A meta-analysis was performed based on the outcome measurements, such as total effective rate (TER), increase in shoulder joint mobility (flexion, extension, abduction, adduction), Fugl-Meyer assessment (FMA), and visual analog scale (VAS) using Review Manager Web.

Results: Eleven RCTs were selected. The treatment group (*Hwanggigyejiomul-tang-gagambang* or *hapbang* with control group intervention) showed a more statistically significant effect compared with the control group (physical therapy or western medicine) in TER (upper limb circumference change), TER (upper limb edema grade change), increase in flexion angle, increase in extension angle, increase in adduction angle, FMA, and VAS.

Conclusions: *Hwanggigyejiomul-tang* is effective in treating postoperative BCRL. However, because of the low quality of the included studies, more clinical studies are required to increase the possibility of clinical use.

Key words: breast cancer, lymphedema, *Hwanggigyejiomul-tang*, systematic review, meta-analysis

1. 서론

전 세계적으로 여성에게 가장 흔하게 발생하는

암인 유방암은 2021년 국가암등록통계에 따르면, 한국에서도 여성 암 발생 빈도 중 1위이며 그 발생률이 1999년부터 최근 20여 년간 증가 추세를 보이고 있다^{1,2}. 유방암의 치료로는 외과적 수술, 방사선 치료, 항암화학요법 등이 병용되고 있으며, 이러한 치료 후에 통증, 감각장애, 운동 범위 제한, 근육 약화, 림프부종 등의 상지의 증상 및 피로, 오심 및

· 투고일: 2024.02.29, 심사일: 2024.04.01, 게재확정일: 2024.04.01
· 교신저자: 김경민 부산시 부산진구 양정로 62
동의대학교 부속 한방병원
TEL: 051-850-8622 FAX: 051-867-5162
E-mail: kusko@naver.com

구토, 불면, 안면홍조 등의 다양한 부작용 및 후유증이 남게 된다³⁻⁵.

이 중 유방암 연관 림프부종(Breast Cancer Related Lymphedema, 이하 BCRL)은 유방암 치료 후 5명 중 1명에게 나타날 만큼 대표적인 후유증인데, 이는 유방암 치료 후 림프절의 절제나 손상 후에 림프관의 배수가 원활하지 않아 림프액이 간질 조직에 축적되어 환측의 유방, 상지에 비정상적인 부종이 유발되는 것이며, 부종의 정도에 따라 통증, 압박감, 감각장애, 어깨관절 가동성 저하 등의 증상이 나타난다^{6,7}.

림프부종의 치료로는 림프배액마사지, 압박요법, 운동요법, 피부 관리 등의 생활관리, 항생제, 스테로이드, 벤조피론, 바이오플라보노이드, 비타민C 등의 약물치료, 림프-정맥 문합술, 림프-림프 문합술 등의 수술적 방법이 있다. 그러나 생활관리는 환자의 순응도에 따라 좌우되고, 중증의 BCRL에서는 덜 효과적이며, 약물치료나 수술적 치료는 근본 치료가 아니라는 한계점이 있어 한의 치료의 필요성이 대두되고 있다⁸⁻¹⁰.

한의학에서는 림프부종을 浮腫의 범주로 볼 수 있는데, 浮腫은 脾肺腎, 三焦의 不和로 발생하며, 그 치료로는 實證은 淸熱利水, 虛證은 補中, 行濕, 利小便의 치법을 사용한다¹¹. 謝江名¹²에 의하면, 수술 후 발생하는 BCRL은 氣血不足, 津液停聚, 氣滯血瘀로 인해 水濕이 內停하고 肌表로 흘러넘쳐 발생하고 脈庫, 水腫의 범주에 속하며, 그 치료는 活血化瘀, 補氣養血, 健脾利水 위주가 된다.

BCRL의 한의 치료에 관한 선행 연구로는 Park 등¹³의 BCRL에 대한 한약, 침, 뜸 등의 한의 치료를 주제로 한 체계적 문헌 고찰, Park 등¹⁴의 BCRL에 대한 침 치료 임상 연구에 관한 고찰, Kim 등¹⁵의 림프흡수마사지, 압박법, 복식호흡 등의 복합 치료와 동씨침, 木通大安湯, 뜸, 부항 등의 한의 치료를 병용하여 BCRL을 치료한 증례 논문, Jang 등¹⁶의 도침술과 정맥자락술로 BCRL을 치료한 증례 논문, Lee 등¹⁷의 오령산 투여를 통해 BCRL을 치료

한 증례 논문 등이 있으나, 전체적으로 연구 수가 부족할 뿐 아니라 연구 주제에 있어서 종합적인 한의 치료를 주제로 하였거나 침, 도침, 자락술 위주의 연구가 주를 이루고 있어 한약 치료에 대한 연구가 적은 편이다.

황기계지오물탕은 《金匱要略·血痹虛勞病脈證并治論》에 수록된 처방으로, 黃芪, 桂枝, 芍藥, 生薑, 大棗로 구성되어 益氣和營, 溫經通庫하는 효능이 있어 肌膚가 麻木不仁하고 脈이 微澀緊한 血庫證에 쓰는 처방이다¹⁸.

이러한 益氣和營, 溫經通庫하는 황기계지오물탕이 BCRL의 병리인 氣血不足, 津液停聚, 氣滯血瘀 등을 치료하는 데에 효과가 있을 것으로 보아, 본 연구에서는 BCRL에 대한 황기계지오물탕의 치료 효과를 확인하고 향후 임상에서 활용할 수 있는 근거를 마련하기 위해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 검색원 및 검색 방법

검색원으로는 국외 데이터베이스인 PubMed, Cochrane library, Science Direct, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), CiNii와 국내 데이터베이스인 Research Information Service System (RISS), Koreanstudies Information Service System (KISS), ScienceON, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System(OASIS), Dbpia를 이용하였다.

검색식은 'breast neoplasm', 'breast cancer', 'lymphedema', 'edema', '乳房癌', '乳腺癌', '乳癌', '유방암', '유암', '유선암', '부종', '림프', 'Huangqi Guizhi Wuwu decoction', 'Huangqi Guizhi Wuwu tang', 'Hwanggigyejiomul tang', '黃芪桂枝五物湯', '黃芪桂枝五物湯', '황기계지오물탕' 등의 키워드를 조합하여 구성하였다(Supplementary 1).

검색일은 2024년 2월 11일이며, 논문의 출판년도

와 언어에는 제한을 두지 않았다.

2. 연구 대상 선정 및 배제 기준

1) 연구 유형

무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trials, RCTs)만 포함하였다. 비무작위 대조군 연구(non-Randomized Controlled Trials, Non-RCTs), 단일군 전후 임상시험, 증례 보고, 동물이나 세포를 대상으로 한 실험 연구, 중설, 학위논문 등은 모두 배제하였다.

2) 연구 대상

수술 후 발생한 유방암 연관 림프 부종(BCRL) 환자를 대상으로 한 연구를 포함하였다. BCRL 외에 부종을 유발할 수 있는 심부 정맥 혈전증, 신장 기능장애 등을 합병하고 있는 경우와 심장, 간, 신장 및 기타 기질성 질환을 합병하고 있는 경우, 중앙 전이 환자, 임신부 및 수유 중인 환자 등을 포함한 연구는 제외시켰다. 성별은 여성을 대상으로 한 연구만 포함하였고 국적, 연령에는 제한을 두지 않았다.

3) 중재 방법

치료군의 중재로 황기계지오몰탕, 황기계지오몰탕을 기본으로 한 가감 및 합방을 경구 투여한 연구를 포함하였다. 경구 투여와 함께 첩부(貼敷), 열부(熱敷), 훈증(熏蒸) 등 외치법을 병용한 경우에도 포함시켰으나, 경구 투여하지 않고 외치법만 시행한 경우는 제외시켰다. 한약 치료 외에 침, 물리치료, 양약 등을 병용한 경우도 모두 포함시켰다. 황기계지오몰탕의 제형에는 제한을 두지 않았다.

대조군의 중재로 물리치료, 양약을 단독 사용 또는 병용한 연구를 포함하였다. 물리치료의 종류에는 제한을 두지 않아 열, 냉, 전기, 도수, 안마, 기능 훈련 등의 물리적인 방법들을 이용한 치료를 모두 포함하였다.

4) 결과 지표

결과 지표에는 제한을 두지 않고, BCRL에 대한 황기계지오몰탕의 치료 효과를 확인할 수 있는 지

표는 모두 포함하였다. 총유효율(Total Effective Rate, TER), 중의학 증상 점수(TCM Symptom Score, TSS), Disability of the Arm, Shoulder and Hand(DASH), Fugl-Meyer Assessment(FMA), 기능 점수 등의 상지 기능 평가 척도, 어깨 관절 활동도, 시각아날로그척도(Visual Analog Scale, VAS), Karnofsky Performance Status(KPS), World Health Organization Quality of Life-Brief version(WHOQOL-BREF), Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast(FACT-B), Short-Form 36(SF-36) 등의 삶의 질 척도 등을 포함하였다.

3. 문헌 선별

두 명의 독립된 연구자(LYS, KYS)가 국내의 데이터베이스에서 문헌을 검색하여 취합한 후 중복 문헌을 제거하고, 연구 대상 선정 및 배제 기준에 따라 1차로 제목과 초록을 보고 관련 없는 문헌을 배제하였다. 2차로 1차 선정된 문헌의 전문을 확인하여 적합하지 않은 문헌을 배제하여 최종 선별하였다. 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(KKM)의 자문을 통해 최종 선별하였다. 검색한 문헌은 Endnote X9를 사용하여 관리하였으며 프로그램의 기능을 이용하여 중복 문헌을 배제하였고, 수기 검토를 통해 중복 여부를 재확인하였다.

4. 자료 추출

두 명의 독립된 연구자(LYS, KYS)가 자료 추출 서식을 합의한 후 최종 선별된 문헌에서 자료를 추출하였다. 제1저자, 출판연도, 연구 참가자의 수, 연령 범위 및 평균연령, 부종 등급, 실험군(처방 구성과 용량, 복용횟수 등) 및 대조군의 중재방법(투여약물과 용량, 복용횟수 및 물리치료 종류와 소요시간, 치료횟수 등), 치료기간, 평가지표, 연구결과 등에 대한 정보를 추출하였다. 연구결과에서 치료군과 대조군 간에 비교 내용만을 추출하고 각군의 치료전후 비교 내용은 제외하였다. TSS의 경우, 개별 점수는 추출하지 않고 총 점수만을 추출

하였다. 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(KKM)의 자문을 통해 최종 추출하였다.

5. 비뿔림 위험 평가

최종 선별된 문헌의 연구의 질을 평가하기 위하여 NECA의 지침¹⁹에 따라 Cochrane's Risk of Bias (이하 RoB) 도구를 사용하여 비뿔림 위험을 평가하였다. RoB 도구는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 보고, 그 외 비뿔림의 7가지 항목에 대하여 각각 '비뿔림 위험 높음(High risk)', '비뿔림 위험 낮음(Low risk)', '비뿔림 위험 알 수 없음(Unclear risk)'로 평가한다.

비뿔림 위험 평가는 두 명의 독립된 연구자(LYS, KYS)가 수행하였으며, 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(KKM)의 자문을 통해 결정하였다. 비뿔림 위험 평가의 결과 합성 및 요약은 Review Manager(RevMan) web을 이용하였다.

6. 통계 분석

최종 선별된 문헌의 결과 합성 및 메타분석은 Review Manager(RevMan) web을 이용하였다. 동일한 결과변수 내에서 치료군과 대조군 간에 메타분석을 시행하였다.

이분형 변수에 속하는 TER은 상대위험도(Risk

Ratio, 이하 RR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, 이하 CI)으로 나타냈고, 연속형 변수에 속하는 TSS, DASH, FMA, 어깨 관절 활동도, VAS, KPS, WHOQOL-BREF, FACT-B, SF-36 등은 평균차(Mean Difference, 이하 MD)와 95% 신뢰구간으로 나타냈다.

연구의 이질성(heterogeneity)에 대한 기준은 I^2 test를 사용하여 평가하였다. I^2 값 50%를 기준으로 그 이상일 경우에는 통계학적으로 이질성이 높다고 판단하였다²⁰.

III. 연구 결과

1. 문헌 선정 결과

검색을 통해 총 227편의 문헌을 수집하였고, 이중 중복문헌 2편을 제외한 225편 문헌을 대상으로 검토하였다. 1차적으로 제목과 초록을 검토하여 무작위 대조군 연구가 아닌 논문, 유방암 수술 후 발생한 상지 부종 환자를 대상으로 하지 않은 논문, 황기계지오물탕을 중재로 사용하지 않은 논문 등을 제외하여 21편의 문헌이 선정되었다. 21편의 문헌 전문을 검토하여 무작위 대조군 연구가 아닌 논문 5편, 유방암 환자의 수족중후군, 말초신경병증 등을 대상으로 한 논문 4편, 실험군 중재로 황기계지오물탕을 경구 복용이 아닌 외치법로만 사용한 논문 1편 등을 제외하고 총 11편의 문헌이 선정되었다(Fig. 1).

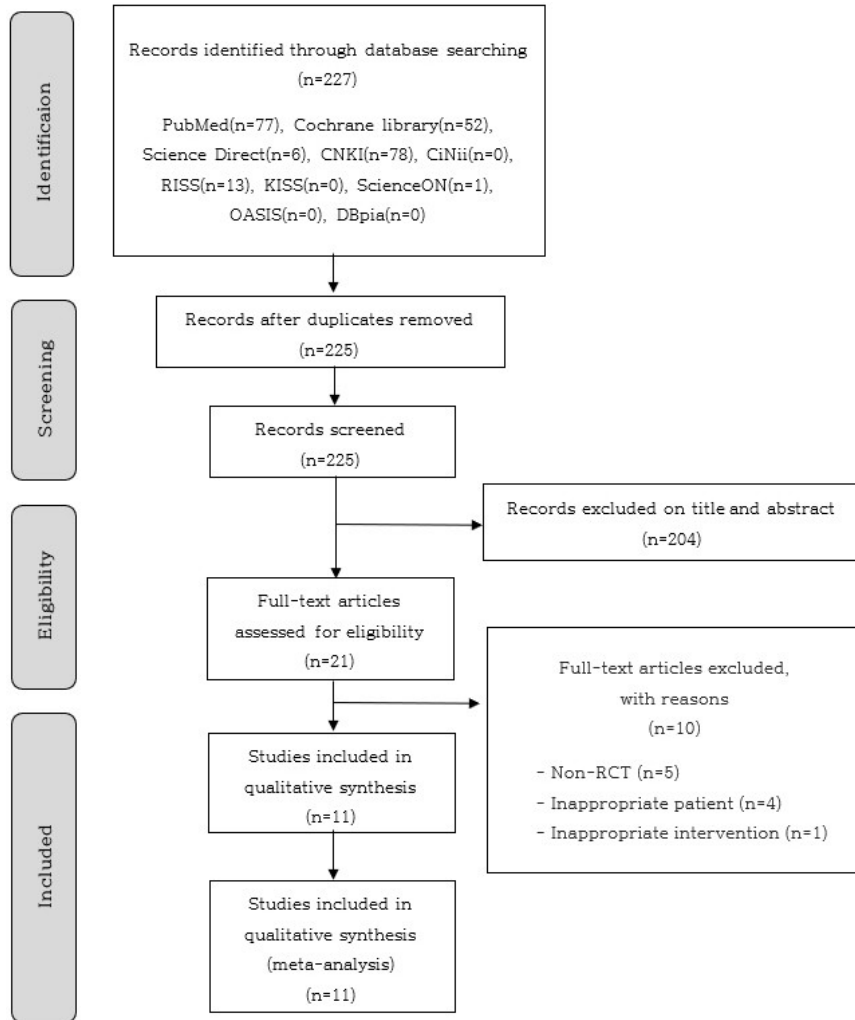


Fig. 1. Flow chart of selection process.

2. 문헌의 질 분석(Table 1, 2)

1) 문헌 정보

최종 선정된 11편²¹⁻³¹의 문헌은 모두 무작위 대조군 연구(RCTs)이며, 2010년에서 2023년 사이에 중국에서 출판되었다. 물리치료 혹은 양약과 병용된 황기계지오물탕 가감 및 합방의 수술 후 발생한 유방암 연관 림프 부종(BCRL)에 대한 치료 효과를 물리치료 혹은 양약과 비교한 연구들이다.

2) 진단기준

BCRL에 대한 진단기준을 명확하게 제시한 문헌은 3편^{23,28,29}이었다. 袁博 등²³에서는 '(추적 시 환측 상지 둘레 - 수술 전 환측 상지 둘레) - (추적 시 전측 상지 둘레 - 수술 전 전측 상지 둘레) > 2 cm : 상지 둘레 = 주두돌기의 10 cm 위, 5 cm 아래의 둘레'라고 언급하였고, 謝江名²⁸, 孔佑慶 등²⁹에서는 乳腺腫瘤學³²에 따라 '수술 후 환측의 팔 둘레 - 전측의 팔 둘레 > 2 cm'라고 언급하였다. 나머지 8편^{21,22,24-27,30,31}에서는 진단기준을 명확하게 제시하지

않았다.

3) 치료군 및 대조군

(1) 연구대상자의 특성 및 치료기간

연구대상자의 수는 37명에서 86명까지 분포하였으며 평균 64.9명이었다. 연구대상자의 평균연령을 언급하지 않은 문헌 2편^{21,25}을 제외하고 나머지 9편^{22-24,26-31}의 문헌에서 평균연령은 모두 40대와 50대에 분포하였다. 치료기간을 언급하지 않은 문헌 2편^{24,26}을 제외하고 나머지 9편^{21-23,25,27-31}의 문헌에서 치료기간은 14일에서 3달까지 다양했으며, 평균 27.1일이었다.

(2) 연구대상자의 부종 등급

연구대상자의 부종 등급에 대해 언급한 문헌은 총 5편^{22-24,26,27}으로, 5편의 평균 연구대상자 69명 중 경도(輕度) 29.4명, 중등도(中度) 24.6명, 중도(重度) 15명으로 분포하였다. 5편 중 부종 등급 기준에 대해 명확하게 언급한 문헌은 2편^{22,23}이었으며, 吳文通 등²²에서 '환측 상지 둘레-건측 상지 둘레 ≤ 3 cm'를 경도, '3 cm < 환측 상지 둘레-건측 상지 둘레 < 6 cm'를 중등도, '환측 상지 둘레-건측 상지 둘레 ≥ 6 cm'를 중도로 분류했다고 언급했고, 袁博 등²³에서 '환측 상지 둘레-건측 상지 둘레 < 3 cm'를 경도, '3 \leq 환측 상지 둘레-건측 상지 둘레 ≤ 5 cm'를 중등도, '환측 상지 둘레-건측 상지 둘레 > 5 cm'를 중도라고 언급하였다.

(3) 치료군의 중재

모든 문헌에서 치료군의 중재로 한약을 단독으로 사용하지 않았고, 물리치료, 양약 등 대조군의 중재를 기본적으로 시행하고 이에 추가하여 한약을 사용하였다. 또, 모든 문헌에서 한약을 경구 복용하였고, 3편^{21,25,29}의 문헌에서 외치법(熱敷, 온찜질)을 병용하였다.

사용한 한약으로는 황기계지오물탕 원방만을 사용한 문헌은 없었고, 모두 가감 혹은 합방하여 사용하였다. 8편^{21,23,25,26,28-31}에서 황기계지오물탕 가감방을 사용했으며, 3편^{22,24,27}에서 황기계지오물탕 합방을 사용하였다. Table 3에 각 문헌별 사

용된 처방 구성과 용량을 정리하였다.

증상에 따른 가감법이 기술된 문헌은 6편^{22,24,26,27,30,31}이었다. 腫脹이 심한 경우에는 木香, 鬱金을, 疼痛이 심한 경우에는 地龍, 全蠍, 蜈蚣 등을, 국부 열감에는 金銀花, 連翹를, 血瘀에는 丹參을, 氣陰虛에는 西洋參을 가하여 사용한다고 언급되었다. 또, 麻木이 심한 경우에는 黃芪를 60 g까지 늘려 대용량으로 사용하였다.

(4) 대조군의 중재

대조군의 중재로 물리치료, 양약이 단독 사용 또는 병용되었다. 물리치료만을 사용한 문헌이 9편^{22-27,29-31}, 양약만을 사용한 문헌이 1편²⁸, 물리치료와 양약이 병용된 문헌이 1편²¹이었다.

문헌에서 언급된 물리치료에는 공기압 치료, 기능 훈련, 안마, 압력 팔토시 착용, 온찜질 등이 있었다. 기능훈련에는 손가락 스트레칭(다섯 손가락으로 주먹을 세게 쥐고 다시 세게 펴기), 어깨 으쓱하기, 수건으로 등 문지르기, 벽타기(건측 상지를 곧게 펴서 들어올리고 벽에 밀착한 후, 환측 검지와 중지를 교대로 벽타기하여 아프지 않을 때까지 오르기), 한쪽 상지를 들고 팔꿈치를 굽혀 정수리를 넘겨서 반대쪽 귀를 잡기, 양측 팔을 들어 뒷목을 안은 후 양팔을 180°로 펼치기 등이 언급되었다.

사용된 양약으로는 Furosemide(呋塞米片), Spironolactone(螺內脂片), Diosmin(地奧司明)이 있었다. Furosemide는 루프 이뇨제 중 하나로, 헨레 고리의 상행 가지에서 Na 재흡수를 억제하여 이뇨 효과를 나타내고³³, Spironolactone은 알도스테론 길항 작용을 하는 이뇨제 중 하나이다³⁴. Diosmin은 감귤류와 운향과에서 흔히 발견되는 플라보노이드 계열의 천연 화합물로, 림프 배수를 개선하고 정맥 긴장도 및 탄력성을 증가시켜 만성 정맥 질환에 쓰이는 약물이다³⁵.

4) 결과 지표

결과 지표로 TER, 어깨 관절 활동도(Shoulder joint mobility), 기능을 평가하는 기능점수, DASH 및 FMA, TSS, 증상회복 시간, 상지 둘레 비율과 조직 수분 비율, VAS, 삶의 질을 평가하는 KPS,

WHOQOL-BREF, FACT-B 및 SF-36 등을 사용하였다.

(1) TER

TER은 모든 문헌에서 결과 지표로 사용되었다. TER은 부종의 치료 효과를 평가하는 지표로, 현효(顯效), 유효(有效), 무효(無效)의 3단계 또는 우량(優良), 양호(良好), 유효(有效), 무효(無效)의 4단계로 구분하여 부종의 치료 효과를 구분하고, 'TER=(顯效+有效) 사례 수/총 사례 수×100%' 또는 'TER=(優良+良好+有效) 사례 수/총 사례 수×100%'로 TER을 산출한다.

우량(優良), 양호(良好), 현효(顯效), 유효(有效), 무효(無效) 등의 기준에 있어서, 5편^{22,23,26,27,30}의 문헌에서는 부종의 등급을 나누고 등급 감소 정도에 따라 기준을 세워 TER을 산출하였고, 4편^{22,25,28,29}의 문헌에서는 상지 둘레의 감소 정도에 따라 기준을 세워 TER을 산출하였다. 또, VAS 감소 정도에 따라 TER을 산출한 문헌이 1편²², 치료 후 부종 소실 정도에 따라 기준을 세워 TER을 산출한 문헌이 1편³¹이었으며, 2편^{21,24}의 문헌에서는 기준에 대해 언급하지 않았다.

(2) 어깨 관절 활동도(Shoulder joint mobility)

어깨 관절 활동도는 총 5편^{22,24,26,29,31}의 문헌에서 사용되었다. 어깨 관절 활동도는 굴곡, 신전, 외전, 내전, 외회전, 내회전 등의 어깨 관절 움직임을 각도기로 측정하는 것으로, 5편의 문헌 중 3편^{22,24,31}의 문헌에서는 치료 후의 어깨 관절 활동도의 증가치를 사용하였고, 2편^{26,29}의 문헌에서는 치료 후의 어깨 관절 활동도 자체를 사용하였다.

(3) 상지 기능 평가

상지 기능을 평가하는 지표를 사용한 문헌은 총 5편^{23,27,28,30,31}이었다.

그 중 기능 점수(Function score)를 사용한 문헌이 2편^{23,27}이었는데, 그 중 袁博 등²³은 환지(患肢) 기능 점수라 하여 '환지 기능 점수=[환지 기능 활성 점수+상지 불편 점수-30]/1.2'로 점수가 높을수록 상지 기능이 나쁘다고 언급하였고, 刘柳²⁷는 상

지 기능 점수라 하여 굴곡, 신전, 외전, 내전 점수로 상지의 기능을 채점하고 점수가 높을수록 상지의 기능이 좋다고 언급하여 그 기준은 상이었다.

개인의 주관적인 상지 동작의 제약 및 상지의 하나 또는 여러 부위의 장애를 측정하기 위해 만들어졌으며, 점수가 높을수록 회복이 나쁜 것을 의미하는 평가도구인 DASH³⁶를 사용한 문헌은 1편²⁸이었다.

일반적으로 뇌졸중 환자의 사지 기능을 평가하는 데 사용되고 운동, 감각, 관절 운동 범위(ROM), 관절 통증의 네 가지 영역으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 사지 기능이 좋은 평가도구인 FMA³⁷를 사용한 문헌은 2편^{30,31}이었고, 2편 모두 상지에 해당하는 항목만 평가하였다.

(4) TSS

TSS는 총 3편^{24,25,29}의 문헌에서 사용되었다. TSS는 麻木, 腫脹, 疼痛, 少氣懶言, 頭暈目眩, 面色淡白, 活動時加劇, 自汗 등 림프부종의 중의학 진단인 氣虛血瘀水停 증상에 대한 점수이다. 3편^{24,25,29} 중 2편^{24,29}에서는 개별 증상별로 점수를 나타냈고, 1편²⁵에서는 총 합계 점수로 나타내었다.

(5) 삶의 질 평가

중양 환자의 기능적 상태를 0%(사망)에서 100%(증상 없음)까지 11단계로 평가하고³⁸, 삶의 질을 평가하는 데 가장 일반적으로 사용되는 척도 중 하나³⁹인 KPS를 사용한 문헌은 1편²⁵이었다.

WHOQOL-BREF를 사용한 문헌은 1편²⁷으로, 해당 문헌에서는 WHOQOL-BREF를 참고하여 신체 통증, 생리 기능, 정신 건강, 전반적인 건강의 4부분으로 구분하여 점수가 높을수록 삶의 질이 높은 것으로 평가하였다.

FACT-B를 사용한 문헌은 1편²⁸이었다. FACT-B는 유방암 환자의 삶의 질을 평가하기 위한 척도로, 신체적, 사회적, 정신적, 기능적 건강상태 등 일반적인 건강과 관련된 문항과 유방암에 대한 질병 특정 문항을 합쳐 총 37개의 질문으로 구성되어 있으며, 점수가 높을수록 삶의 질이 높다⁴⁰.

SF-36이 사용된 문헌은 1편³¹이었다. SF-36은 삶의 질을 측정하는 36개의 문항으로 구성되어 있으며, 신체적 기능, 사회적 기능, 신체적 역할 제한, 감정적 역할 제한, 정신 건강, 활력, 통증, 일반 건강의 8개 범주로 분류되는데⁴¹, 해당 논문에서는 치료 전후 환자의 사회적, 생리학적, 신체적, 정서적 기능으로 분류하여 결과를 나타냈고 점수가 높을수록 삶의 질이 높다.

(6) 기타

VAS가 사용된 문헌은 총 3편²⁹⁻³¹이었으며, 증상 회복시간은 1편²⁸의 문헌에서 사용되었다. 증상회복 시간은 환측 상지의 부종 소실 및 둘레 회복 시기가 사용되었다.

상지 둘레 비율과 조직 수분 비율은 1편²⁹의 문헌에서 사용되었으며, 인체 조직 구성 분석기의 세포외액 함량으로 수분을 측정하여 '수분(둘레 직경) 비율=환측 수분(둘레 직경) 값/건측 수분(둘레 직경) 값/건측 수분(둘레 직경)'으로 산출되었다.

5) 이상반응

이상반응에 대해 언급한 문헌은 2편^{25,28}이었다. 그 중 치료군과 대조군에서 모두 이상반응이 없었던 문헌이 1편²⁵, 치료군에서 이상반응이 없었고 대조군에서 오심, 구토가 1건 발생하였으나, 두 군의 이상반응 발생률이 통계적으로 유의한 차이가 없었던 문헌이 1편²⁸이었다. 나머지 9편^{21-24,26,27,29-31}의 문헌에서는 이상반응에 대해 언급하지 않았다.

Table 1. Summary of 11 Included Studies

First author (year)	Sample size 1) I 2) C	Age (range/average) 1) I 2) C	Edema grade (mild:moderate :severe) 1) I 2) C	Intervention (I)	Control intervention (C)	Treatment period
付焯 (2010)	1) 20 2) 18	Total 33~68	NR	HGOT* (po) +HGOT* (hot pack) +物理療法 (抬高上肢, 按摩) (qd)	Furosemide 20 mg +Spironolactone 40 mg +物理療法 (抬高上肢, 熱敷, 按摩) (qd)	3 months
吳文通 (2016)	1) 40 2) 40	1) 32~71/52.1±11.82 2) 30~75/48.6±10.91	1) 18:12:10 2) 16:15:9	HGOT+DJS (bid) +(C)	物理療法 (肢體氣壓療法 (qd, 15 min), 功能鍛鍊 (bid, 15~20 min))	4 weeks
袁博 (2017)	1) 40 2) 40	1) 57.9±5.8 2) 53.8±6.3	1) 17:11:12 2) 19:11:10	HGOT* (bid)+(C)	物理療法 (功能鍛鍊, 彈力套袖)	14 days
左軍 (2019)	1) 38 2) 37	1) 51.84±12.30 2) 52.39±11.94	1) 15:20:3 2) 16:18:3	HGOT+DJS (bid) +(C)	物理療法 (肢體氣壓療法 (qd, 15 min), 功能鍛鍊 (bid, 15~20 min))	NR
陽婷 (2019)	1) 19 2) 18	NR	NR	HGOT* (po) (tid) +HGOT* (hot pack) (qd, 30 min)+(C)	物理療法 (向心性按摩 (hs, 15 min), 壓力袖帶 (6~8 hour))	14 days
章震 (2020)	1) 19 2) 19	1) 28~66/45.7±8.2 2) 29~65/45.5±8.3	1) 9:6:4 2) 8:5:6	HGOT*+(C)	物理療法 (肢體氣壓療法 (qd, 15 min), 功能鍛鍊 (tid))	NR
劉柳 (2020)	1) 36 2) 36	1) 25~71/48.44±7.82 2) 25~68/48.26±7.75	1) 15:12:9 2) 14:13:9	HGOT+DJS (bid) +(C)	物理療法 (肢體氣壓療法 (qd, 15 min), 功能鍛鍊 (tid))	4 weeks
謝江名 (2021)	1) 43 2) 43	1) 35~71/54.19±6.08 2) 34~75/53.92±6.27	NR	HGOT* (bid)+(C)	Diosmin 0.9 g (bid)	28 days

孔佑虔 (2021)	1) 31 2) 31	1) 37~67/52.88±6.93 2) 37~66/52.79±6.91	NR	HGOT* (po) (bid) + HGOT* (hot pack) (qd, 25 min)+(C)	物理療法 (空氣波壓力循環 (qd, 30 min), 功能鍛鍊 (bid, 30 min), 向心行按摩 (hs, 20 min), 彈力套筒)	2 weeks
黃玉坤 (2022)	1) 43 2) 43	1) 28~66/47.42±6.61 2) 26~65/46.85±6.20	NR	HGOT* (bid)+(C)	物理療法 (功能鍛鍊) (bid or tid, 10~20 min)	2 weeks
馮沙 (2023)	1) 30 2) 30	1) 24~64/42.68±5.45 2) 24~64/42.75±5.58	NR	HGOT* (bid)+(C)	物理療法 (功能鍛鍊) (bid, 20 min)	2 weeks

I : intervention, C : control, NR : not reported, HGOT : *Hwanggigyejiomul-tang*, HGOT* : *Hwanggigyejiomul-tang-gagam*, DJS : *Dangguijakyak-san*, po : per os, qd : once a day, bid : twice a day, tid : three times a day, hs : 30 minutes before sleep, min : minutes

Table 2. Result of 11 Included Studies

First author (year)	Outcome measurement	Effective result
付焯 (2010)	1) TER	1) (I) 80% > (C) 55.6% (*)
吳文通 (2016)	1) TER (upper limb circumference change, upper limb edema grade change, VAS change) 2) Increase of shoulder joint mobility (flexion, extension, abduction, adduction)	1-1) TER (upper limb circumference change) : (I) 92.5% > (C) 75.0% (*) 1-2) TER (upper limb edema grade change) : (I) 75.0% > (C) 52.5% (*) 1-3) TER (VAS change) : (I) 77.5% > (C) 55.0% (*) 2) Total : (I) 40.8±1.6° > (C) 30.8±1.8° (**) 2-1) flexion : (I) 15.2±1.2° > (C) 10.0±0.9° (**) 2-2) extension : (I) 9.2±0.6° > (C) 7.5±1.1° (**) 2-3) abduction : (I) 5.9±1.0° < (C) 6.3±1.1° (P>0.05) 2-4) adduction : (I) 10.5±0.7° > (C) 7.0±0.7° (**)
袁博 (2017)	1) TER (upper limb edema grade change) 2) Involved upper limb function score	1) (I) 87.5% > (C) 65.0% (*) 2) (I) 23.3±6.1 < (C) 26.5±5.3 (*)
左軍 (2019)	1) TER 2) TSS (水腫, 疼痛, 麻木) 3) Increase of shoulder joint mobility (flexion, extension, abduction, adduction)	1) (I) 97.37% > (C) 83.78 (*) 2) (I) < (C) (*) 3-1) flexion : (I) 16.20±1.51° > (C) 10.95±1.69° (*) 3-2) extension : (I) 9.17±1.55° > (C) 6.98±1.69° (*) 3-3) abduction : (I) 6.00±1.22° > (C) 4.12±1.19° (*) 3-4) adduction : (I) 41.43±0.74° > (C) 31.56±0.58° (*)
陽婷 (2019)	1) TER (upper limb circumference change) 2) TSS (腫脹, 疼痛, 麻木, 痠軟乏力) 3) KPS	1) (I) 94.73% > (C) 83.33% (*) 2) (I) 4.44±3.10 < (C) 6.41±3.07 (*) 3) (I) 88.88±7.14 > (C) 83.16±7.82 (*)
章震 (2020)	1) TER (upper limb edema grade change) 2) Shoulder joint mobility (flexion, extension, abduction, adduction)	1) (I) 89.47% > (C) 57.89% (*) 2-1) flexion : (I) 15.4±1.3° > (C) 9.7±0.8° (**) 2-2) extension : (I) 9.4±0.7° > (C) 7.3±1.2° (**) 2-3) abduction : (I) 6.8±1.1° > (C) 5.1±0.5° (**) 2-4) adduction : (I) 10.6±0.5° > (C) 6.7±0.5° (**)

刘柳 (2020)	1) TER (upper limb edema grade change) 2) Upper limb function score 3) WHOQOL-BREF	1) (I) 94.44% > (C) 61.11% (**) 2-1) flexion : (I) 4.11±0.39 > (C) 3.47±0.55 (**) 2-2) extension : (I) 3.95±0.44 > (C) 3.26±0.60 (**) 2-3) abduction : (I) 4.25±0.32 > (C) 3.50±0.56 (**) 2-4) adduction : (I) 4.05±0.40 > (C) 3.44±0.52 (**) 3-1) physical pain : (I) 75.36±12.36 > (C) 68.39±14.25 (*) 3-2) physiological function : (I) 75.62±9.85 > (C) 69.15±13.14 (*) 3-3) psychological health : (I) 80.14±8.48 > (C) 72.48±9.56 (**) 3-4) general health : (I) 72.36±9.48 > (C) 65.17±13.23 (*)
谢江名 (2021)	1) TER (upper limb circumference change) 2) Time of symptom recovery (edema disappearance, circumference recovery) 3) DASH 4) FACT-B	1) (I) 95.35% > (C) 79.07% (*) 2-1) Time of edema disappearance : (I) 11.59±1.36d < (C) 15.61±2.13d (**) 2-2) Time of circumference recovery : (I) 13.63±1.98d < (C) 19.34±2.24d (**) 3) (I) 35.09±4.43 < (C) 53.34±6.14 (*) 4) (I) 113.82±14.17 > (C) 93.18±10.28 (*)
孔佑虔 (2021)	1) TER (upper limb circumference change) 2) TSS (麻木, 腫脹, 局部疼痛且痛處固定, 拒按, 少氣懶言, 頭暈目眩, 面色淡白, 活動時加劇, 自汗) 3) Circumference of the edema 4) VAS 5) Circumference ratio 6) Tissue moisture ratio 7) Shoulder joint mobility (flexion, extension, abduction, adduction, external rotation, internal rotation)	1) (I) 96.77% > (C) 77.42% (*) 2) (I) < (C) (*) 3) (I) < (C) (*) 4) (I) 0.65±0.21 < (C) 0.98±0.23 (*) 5) (I) 7.08±0.47 < (C) 9.83±0.43 (*) 6) (I) 3.82±0.41 < (C) 5.21±0.39 (*) 7-1) flexion : (I) 90.48±4.48° > (C) 83.29±4.42° (*) 7-2) extension : (I) 46.12±3.27° > (C) 42.29±3.24° (*) 7-3) abduction : (I) 152.83±9.73° > (C) 139.84±8.73° (*) 7-4) adduction : (I) 35.93±5.98° > (C) 31.09±5.03° (*) 7-5) external rotation : (I) 64.39±3.78° > (C) 56.93±3.89° (*) 7-6) internal rotation : (I) 59.74±3.32° > (C) 51.29±3.29° (*)
黃玉坤 (2022)	1) TER (upper limb edema grade change) 2) VAS 3) FMA-U	1) (I) 95.35% > (C) 81.40% (*) 2) (I) 2.80±0.19 < (C) 3.46±0.22 (**) 3) (I) 75.27±7.19 > (C) 61.46±7.22(**)

	1) (I) 96.67% > (C) 66.67% (**)
	2) (I) 2.74±0.16 < (C) 3.45±0.21 (*)
	3) (I) 75.25±7.18 > (C) 61.41±7.14 (*)
	4-1) physiological function :
	(I) 78.54±1.36 > (C) 62.22±1.34 (*)
	4-2) social function : (I) 78.46±6.67 > (C) 60.71±2.39 (*)
	4-3) physical function : (I) 75.42±2.65 > (C) 58.46±6.23 (*)
	4-4) psychological function :
	(I) 74.46±2.57 > (C) 64.58±2.35 (*)
1) TER (upper limb edema loss)	5-1) flexion : (I) 15.14±1.16° > (C) 9.98±0.87° (*)
2) VAS	5-2) extension : (I) 9.17±0.58° > (C) 7.49±1.08° (*)
3) FMA-U	5-3) abduction : (I) 6.59±0.68° > (C) 5.87±0.97° (*)
4) SF-36	5-4) adduction : (I) 30.77±1.79° > (C) 10.45±1.56° (*)
5) Increase of shoulder joint mobility (flexion, extension, abduction, adduction)	

I : intervention, C : control, TER : total effective rate, VAS : visual analog scale, TSS : TCM symptom score, KPS : karnofsky performance status, WHOQOL-BREF : world health organization quality of life-brief version, DASH : disability of the arm, shoulder and hand, FACT-B : functional assessment of cancer therapy-breast, FMA-U : fugl-meyer assessment-upper limb, SF-36 : short-form 36, * : P<0.05, ** : P<0.01

Table 3. Composition of *Hwanggiyegijomul-tang*, *Hwanggiyegijomul-tang-gagam* used in 11 Included Studies

First author (year)	Basic medicinal herbs	Additional medicinal herbs
付焯 (2010)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 15 g, Zingiberis Rhizoma (生薑) 10 g, Zizyphi Fructus (大棗) 10枚	Angelicae Sinensis Radix (當歸) 10 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 15 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 15 g, Mori Ramulus (桑枝) 10 g, Gleditsiae Spina (皂角刺) 15 g, Cyathulae Radix (川牛膝) 10 g, Liquidambaris Fructus (路路通) 10 g, Spatholobi Caulis (鷄血藤) 15 g, Pheretima (地龍) 10 g, Zaocys dumnades (烏梢蛇) 1條
吳文通 (2016)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 10 g, Zingiberis Rhizoma (生薑) 10 g, Zizyphi Fructus (大棗) 20 g	Angelicae Sinensis Radix (當歸) 10 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 10 g, Poria (Hoelen) (茯苓) 15 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g
袁博 (2017)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g	Persicae Semen (桃仁) 10 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 10 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 15 g, Lobeliae Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 5 g
左軍 (2019)	Astragali Radix (黃芪) 9 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 9 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 9 g, Zingiberis Rhizoma (生薑) 18 g, Zizyphi Fructus (大棗) 20 g	Angelicae Sinensis Radix (當歸) 9 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 48 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 12 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 24 g
陽婷 (2019)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 10 g	Angelicae Sinensis Radix (當歸) 10 g, Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Hirudo (水蛭) 10 g, Curcumae Longae Rhizoma (薑黃) 10 g, Mori Ramulus (桑枝) 15 g, Lycopi Herba (澤蘭) 10 g

章震 (2020)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g	Persicae Semen (桃仁) 10 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 15 g, Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g,	Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 10 g, Lobeliae Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 5 g
刘柳 (2020)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g, Zingiberis Rhizoma (生薑) 15 g, Zizyphi Fructus (大棗) 2枚	Angelicae Sinensis Radix (當歸) 15 g, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 15 g, Poria (Hoelen) (茯苓) 15 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 15 g	Cnidii Rhizoma (川芎) 15 g, Poria (Hoelen) (茯苓) 15 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 15 g
谢江名 (2021)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g	Persicae Semen (桃仁) 10 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 15 g, Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g,	Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 10 g, Lobeliae Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 5 g
孔佑虔 (2021)	Astragali Radix (黃芪) 25 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 8 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g	Persicae Semen (桃仁) 10 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 15 g, Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g, Hirudo (水蛭) 12 g, Curcumae Longae Rhizoma (薑黃) 12 g,	Cnidii Rhizoma (川芎) 12 g, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 10 g, Lobeliae Chinensis Herba (半邊蓮) 18 g, Hirudo (水蛭) 12 g, Curcumae Longae Rhizoma (薑黃) 12 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 5 g
黃玉坤 (2022)	Astragali Radix (黃芪) 30 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 15 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15 g	Persicae Semen (桃仁) 10 g, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 10 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 15 g, Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g,	Cnidii Rhizoma (川芎) 10 g, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 10 g, Lobeliae Chinensis Herba (半邊蓮) 15 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 5 g
冯沙 (2023)	Astragali Radix (黃芪) 25 g, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10 g, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 10 g, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 10 g	Persicae Semen (桃仁) 6 g, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 8 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 12 g, Chinensis Herba (半邊蓮) 12 g,	Cnidii Rhizoma (川芎) 8 g, Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) 12 g, Lobeliae Chinensis Herba (半邊蓮) 12 g, Glycyrrhizae Radix (甘草) 6 g

3. 비뚤림 위험 평가(Fig. 2)

1) 무작위 배정순서 생성

11편의 연구 중 무작위 배정순서 방법에 대해 언급한 연구는 7편^{23,24,27-31}으로, 제비뽑기를 사용했다고 밝힌 연구 2편^{24,27}, 난수표를 사용했다고 밝힌 연구 5편^{23,28-31}에 대해서 Low risk로 평가하였다. 나머지 4편^{21,22,25,26}에서는 무작위 배정순서 방법에 대해 명확히 제시하지 않았으므로 Unclear risk로 평가하였다.

2) 배정순서 은폐

1편²²의 연구에서 밀봉된 봉투를 사용하여 배정순서를 은폐하였다고 하여 Low risk로 평가하였으며, 나머지 10편^{21,23-31}의 연구에서는 배정순서 은폐에 대하여 언급하지 않았으므로 Unclear risk로 평

가하였다.

3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림

1편²⁷의 연구에서 맹검법을 시행했다고 하여 Low risk로 평가하였으며, 나머지 10편^{21-26,28-31}의 연구에서 연구 참여자와 연구자의 눈가림에 대하여 언급하지 않았으므로 Unclear risk로 평가하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림

모든 연구에서 결과 평가의 눈가림에 대하여 언급하지 않았으므로 Unclear risk로 평가하였다.

5) 불충분한 결과 자료

모든 연구에서 탈락자에 대한 직접적인 언급은 없었으나, 연구 시작시의 연구대상자 수와 결과분석 시의 연구대상자 수가 같아 결측치가 없으므로 Low risk로 평가하였다.

6) 선택적 보고

모든 연구에서 프로토콜에 대해 언급하지 않았고, 프로토콜의 비풀림 정도를 판단할 근거가 충분하지 못하여 Unclear risk로 평가하였다.

7) 그 외 비풀림

모든 연구에서 추가 비풀림 가능성에 대한 여지가 있으나 비풀림의 위험이 어느 정도일지 평가할

만한 근거가 충분하지 못하여 Unclear risk로 평가하였다.

8) 출판 비풀림

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁴²에 근거하여 각각의 메타 분석에 포함된 연구가 10개 이상이 되지 않으므로 출판 편향을 확인하기 위한 Funnel plot은 시행되지 않았다.

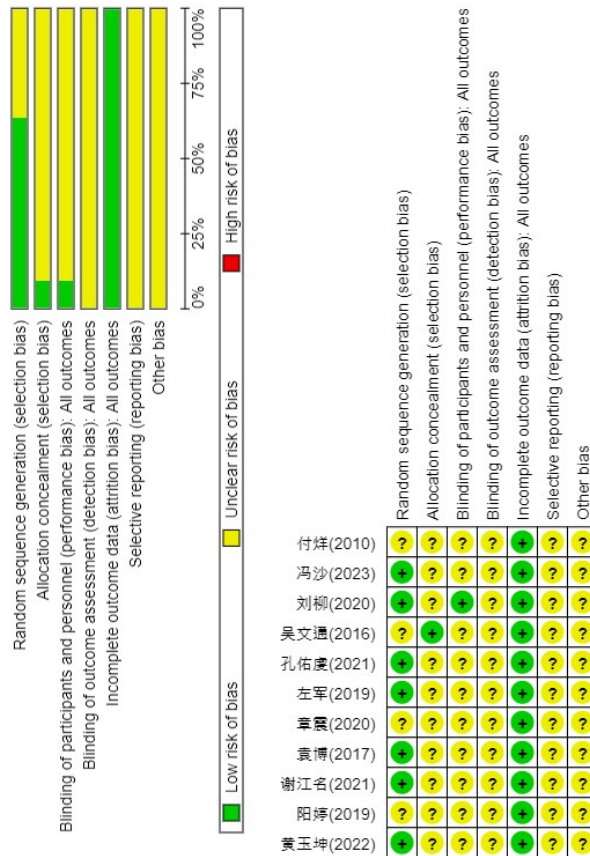


Fig. 2. Graph and summary of risk of bias.

4. 메타분석

각 결과 지표별로 나누어 물리치료 또는 양약과 병용된 황기계지오몰탕 가감 및 합방을 사용한 치료군과 물리치료 또는 양약을 사용한 대조군을 비교하여 메타분석을 진행하였다.

1) TER

동일한 기준을 사용한 논문에 대하여 메타분석을 시행하기 위해, 상지 통증의 감소 정도에 따라 TER을 계산한 문헌과 부종 등급 감소 정도에 따라 TER을 계산한 문헌을 나누어 메타 분석을 시

행하였다.

상지 둘레의 감소 정도에 따라 TER을 계산한 문헌 4편^{22,25,28,29}을 대상으로 메타분석 한 결과, 황기계지오물탕 가감방 또는 합방+물리치료 또는 양약을 사용한 치료군은 물리치료 또는 양약을 사용한 대조군에 비해 TER이 1.21배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(RR : 1.21, 95% CI 1.10~1.33, P=0.0001). I²=0%로 문헌들 간의 이질

성은 낮았다(Fig. 3-1).

부종 등급 감소 정도에 따라 TER을 계산한 문헌 5편^{22,23,26,27,30}을 대상으로 메타분석 한 결과, 황기계지오물탕 가감방 또는 합방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 TER이 1.33배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(RR : 1.33, 95% CI 1.17~1.51, P<0.0001). I²=18%로 문헌들 간의 이질성은 낮았다(Fig. 3-2).

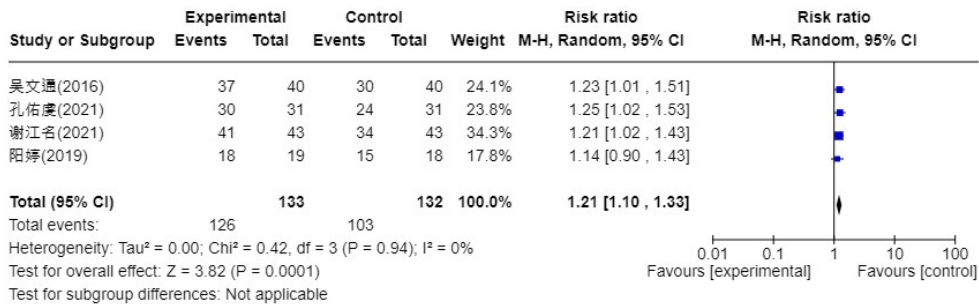


Fig. 3-1. Result of meta-analysis for total effective rate (upper limb circumference change).

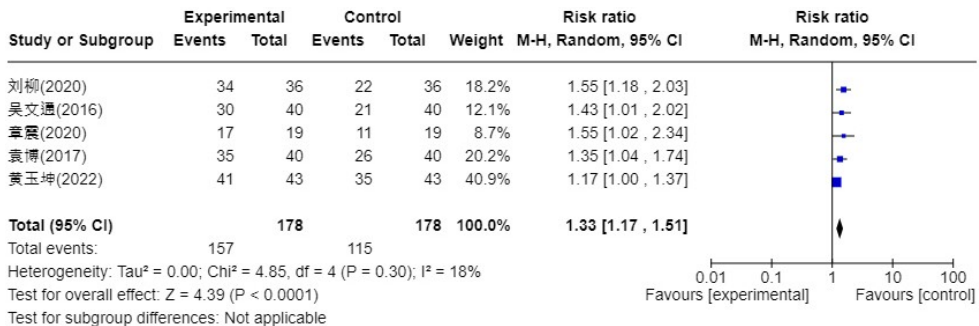


Fig. 3-2. Result of meta-analysis for total effective rate (upper limb edema grade change).

2) 어깨 관절 활동도

어깨 관절 활동도의 증가치를 사용한 문헌 3편^{22,24,31}에 대하여 메타분석을 진행하였다.

굴곡 각도 증가치에 대하여 메타분석 결과, 황기계지오물탕 가감방 또는 합방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 굴곡 각도 증가치가 5.19° 높게 나타나 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(MD : 5.19, 95% CI 4.88~5.51,

P<0.00001). I²=0%로 문헌들 간의 이질성은 낮았다(Fig. 4-1).

신전 각도 증가치에 대하여 메타분석 결과, 황기계지오물탕 가감방 또는 합방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 신전 각도 증가치가 1.76° 높게 나타나 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(MD : 1.76, 95% CI 1.49~2.03, P<0.00001). I²=0%로 문헌들 간의 이질성은 낮았다

다(Fig. 4-2).

외전 각도 증가치에 대하여 메타분석 결과, 황기 계지오물탕 가감방 또는 합방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 외전 각도 증가치가 0.73° 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(MD : 0.73, 95% CI -0.49~1.94, P=0.24). I²=95%로 문헌들 간의 이질성은 높았다(Fig. 4-3).

내전 각도 증가치에 대하여 메타분석 결과, 황기 계지오물탕 가감방 또는 합방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 내전 각도 증가치가 11.22° 높게 나타나 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(MD : 11.22, 95% CI 4.43~18.00, P=0.001). I²=100%로 문헌들 간의 이질성은 높았다(Fig. 4-4).

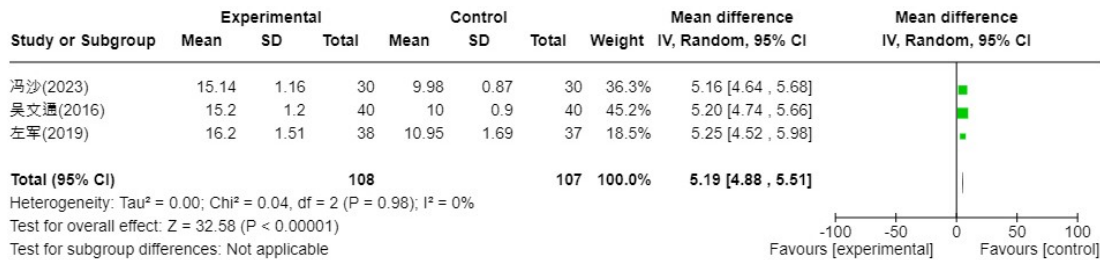


Fig. 4-1. Result of meta-analysis for increase in flexion angle.

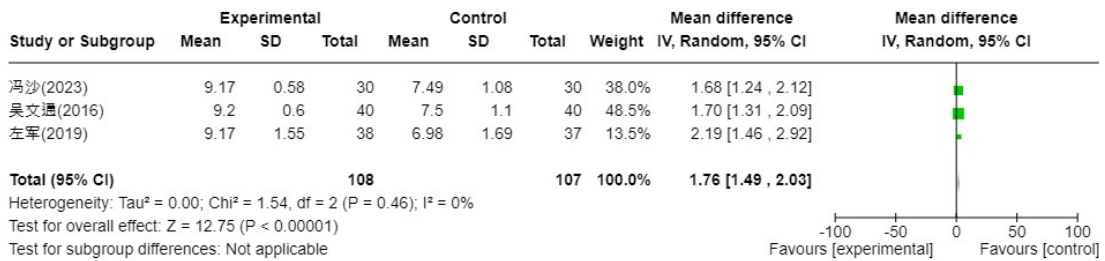


Fig. 4-2. Result of meta-analysis for increase in extension angle.

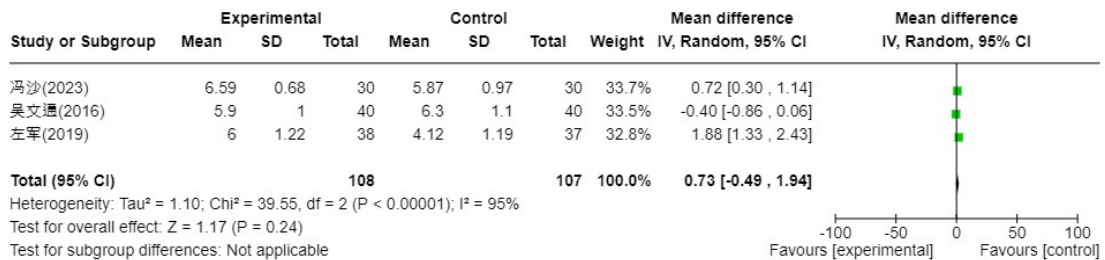


Fig. 4-3. Result of meta-analysis for increase in abduction angle.

수술 후 발생한 유방암 연관 림프 부종(BCRL)에 대한 황기계지오물탕(黃芪桂枝五物湯)의 효과 : 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석

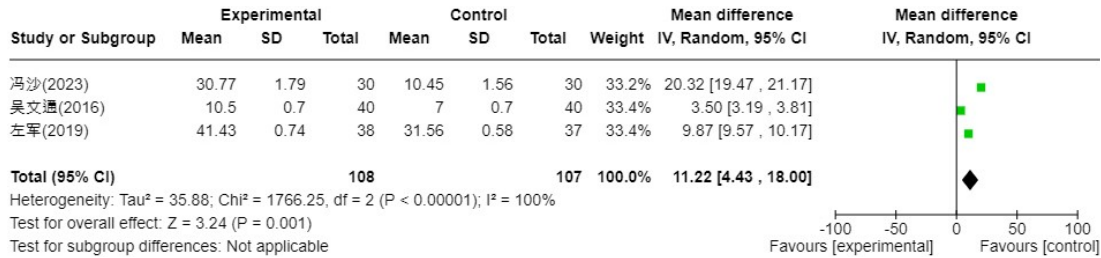


Fig. 4-4. Result of meta-analysis for increase in adduction angle.

3) FMA

FMA를 결과 지표로 사용한 문헌 2편^{30,31}에 대하여 메타분석을 진행하였다.

메타분석 결과, 황기계지오물탕 가감방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 FMA-U 점수가 평균 13.82점 높게 분석되어 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(MD : 13.82, 95% CI 11.49~16.15, P<0.00001). I²=0%로 문헌들 간의 이질성은 낮았다(Fig. 5).

4) VAS

VAS를 결과 지표로 사용한 문헌 3편²⁹⁻³¹에 대하여 메타분석을 진행하였다.

메타분석 결과, 황기계지오물탕 가감방+물리치료를 사용한 치료군은 물리치료를 사용한 대조군에 비해 VAS 점수가 평균 0.57점 낮게 분석되어 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(MD : -0.57, 95% CI -0.79~-0.35, P<0.00001). I²=93%로 문헌들 간의 이질성은 높았다(Fig. 6).

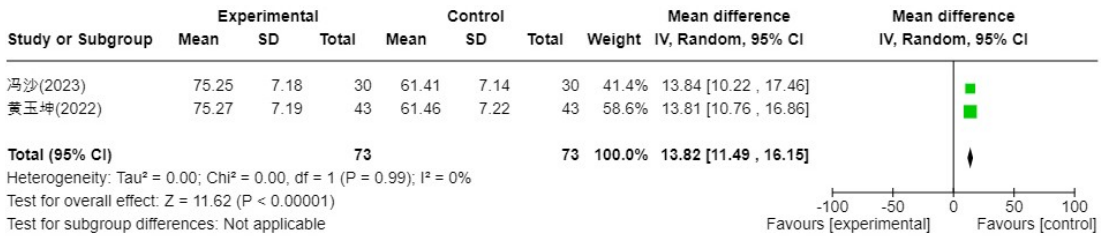


Fig. 5. Result of meta-analysis for Fugl-Meyer assessment.

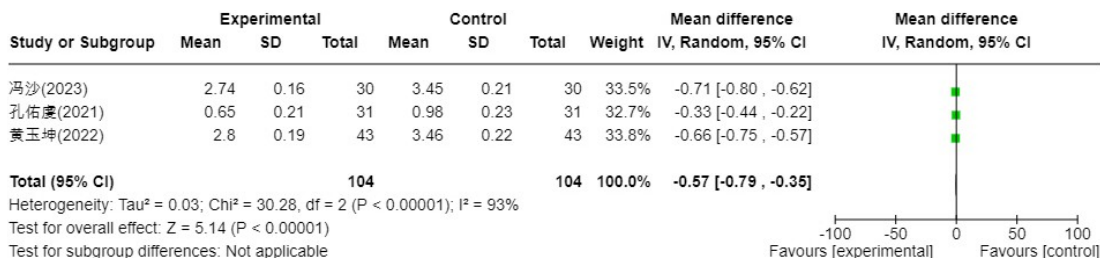


Fig. 6. Result of meta-analysis for visual analog scale.

IV. 고찰

림프부종은 비정상적인 림프액 순환으로 인해 간질 조직에 단백질이 풍부한 림프액이 축적되는 질환으로¹⁶, 그 원인에 따라 원발성과 이차성으로 나눌 수 있다. 원발성 림프부종은 선천적인 림프계의 발달 결함으로 인해 드물게 발생하나, 이차성 림프부종은 악성 종양, 방사선 또는 수술 치료, 외상, 기타 염증 등으로 인해 비교적 빈번한 빈도로 발생한다¹⁵.

BCRL은 액와림프절 절제술 또는 국소 림프절 방사선 치료 등의 유방암 치료 후 발생하는 이차성 림프부종 중 하나로⁶, DiSipio 등의 연구⁴³에 의하면, 유방암 치료 후 BCRL의 추정 발생률은 21.4%로, 유방암 환자 5명 중 1명에게 영향을 미치는 광범위한 문제이다.

BCRL에 대한 정확한 진단 기준은 확립되어 있지 않으나 임상적으로 환측의 상지 둘레와 건측의 상지 둘레의 차이가 2 cm 이상이면 진단할 수 있고⁴⁴, BCRL의 위험요인으로는 액와림프절 절제술(ALND), 국소 림프절 방사선 치료(RLNR) 외에, 진단시의 높은 BMI 및 치료 중이나 치료 후의 잦은 체중 변동, 무증상 부종, 수술 후 3개월 이내에 3~5%의 팔 부피 증가, 수술 후 3개월 이후에 5~10% 팔 부피 증가, 봉와직염 감염 등이 있다⁶.

국제 림프학 협회에서 제시한 림프부종의 병기 분류에 의하면 1기부터 3기까지 병기를 분류할 수 있는데, 단계가 진행될수록 비가역적인 상태로 바뀌므로 림프부종은 초기에 관리가 필요한 질환이다^{17,45}. 또한, 상지 둘레 증가, 상지 감각 변화, 어깨 관절 기능 저하, 감염, 상처 치유 지연 등의 신체적 상태뿐만 아니라, 우울, 부적응, 낮은 사회적 지지 및 자존감 저하와 같은 심리, 사회적 문제까지 야기하여 전반적인 삶의 질을 저하시킬 수 있으므로 더욱이 적절한 치료가 필요한 질환이다^{17,46}.

BCRL의 치료로는 비수술적 방법과 수술적 방법이 있는데, 비수술적 방법에는 diosmin, rutin,

hesperidin 등의 benzopyrones제제, furosemide와 같은 이뇨제, 항생제, 스테로이드 등의 약물요법과 림프배액마사지, 압박요법, 운동요법, 향기요법, 감염 예방을 위한 피부 관리 등의 복합 생활관리가 있으며, 비수술적 방법으로 회복이 힘든 경우 림프-정맥 문합술, 림프-림프 문합술, 배출관 삽입술 등의 림프액을 배액시키기 위한 수술, 피부 이식술, 피하지방조직 및 섬유화조직 흡입술 등의 수술적 방법을 사용한다^{8,9}.

한편, 한의학에서 림프부종은 포괄적으로 浮腫의 범주로 볼 수 있는데, 浮腫은 진액의 수포과정에 관여하는 脾의 散精, 肺의 宣發肅降, 腎의 蒸騰氣化, 三焦의 氣化작용의 협조가 깨지면서 발생한다⁴⁷. 《東醫寶鑑》에서 이러한 浮腫의 治法으로 補中, 行濕, 利小便을 제시하였고, 辛한 것으로 糶고 苦한 것으로 泄하며 淡한 것으로 滲利한다 하였으며, 通치방으로 加減胃茶湯, 四苓五皮湯, 藿香湯, 實脾飲, 枕香琥珀丸, 三仁元, 椒茱元, 海金沙散 등을 제시하였다⁴⁸.

수술 후 발생하는 BCRL에 대하여 吳文通 등²²은 수술 후 陽氣가 허약해져 津液을 운행시키지 못하여 상지에 부종이 발생하며, 氣爲血之師이므로 氣가 허하면 血의 흐름도 무력해지고 津血同源이므로 津液의 운행이 원활하지 않으면 血의 운행이 원활하지 않아 최종적으로 상지의 氣血津液의 흐름이 막히게 되어 不通則痛하여 통증까지 나타나고, 치료는 健脾益氣, 利水活血해야 한다고 하였다. 또, Alem 등⁴⁹은 BCRL의 주된 한의학적 원인은 수술 후 상지 부위의 경락이 막혀 기혈 순환에 영향을 미치고 이로 인해 국소 피부 아래 체액이 정체 및 축적된다 하였다. 이로 보아, BCRL의 병리는 단순히 津液이 정체된 상태만을 나타내는 것이 아니라 수술 후 氣血不足, 그로 인해 발생하는 氣滯血瘀의 상태까지 내포하고 있음을 알 수 있다.

BCRL의 한약 치료에 대한 연구를 살펴보면, Park 등¹³에서 주로 사용된 약재는 桃仁, 紅花, 水蛭, 當歸 등의 活血去瘀藥과 川芎, 木香 등의 理氣

藥, 金銀花, 蓮翹 등의 清熱解毒藥이었으며, 그 중 가장 많이 쓰인 약재는 當歸였다. 이 외에 木通大安湯¹⁵과 五苓散¹⁷을 활용하여 BCRL을 치료한 증례가 있었다.

黃芪, 桂枝, 芍藥, 生薑, 大棗로 구성되어 있는 황기계지오물탕은 血庫를 치료하는 처방이다. 처방 구성을 살펴보면 黃芪는 益氣實衛, 桂枝는 溫經通陽, 芍藥은 和營養血하는데 黃芪와 桂枝가 배오되어 補氣通陽, 黃芪와 芍藥이 배오되어 益氣和營, 桂枝와 芍藥이 배오되어 調和營衛 효능이 나타나고, 生薑과 大棗는 調和營衛, 補脾和中 효능이 나타난다. 이러한 구성약물들이 통합적으로 益氣和營, 溫經通陽하는 공효를 나타내어 營衛氣血不足, 血行不暢으로 인한 血庫證을 치료하게 된다¹⁸. 황기계지오물탕이 營衛氣血不足, 血行不暢의 상태를 치료한다는 점에서 BCRL의 병리인 氣血不足, 津液停聚, 氣滯血瘀를 개선할 수 있을 것으로 보고 본 연구를 진행하였다.

또, 황기계지오물탕의 활용에 대한 기존 연구로 Jo 등⁵⁰의 삼출을 주소로 한 습진 환자를 황기계지오물탕으로 치료한 증례 보고, Kim 등⁵¹의 血行 장애의 일종인 고지혈증에 대한 황기계지오물탕 치료 효과를 실험적으로 보고한 논문 등이 있었으며, 이들 연구는 황기계지오물탕이 濕의 상태, 血行不暢 개선의 효과를 나타냄을 시사하여 본 연구를 시행할 수 있는 근거가 되었다.

황기계지오물탕의 주요 구성 약재의 약리학적인 효능을 살펴보면, 황기는 NF- κ B 경로를 억제하고, 대식세포에서 NO와 사이토카인 IL-1 β , TNF- α , IL-6 및 IFN- γ 와 같은 염증 매개체의 생성을 억제함으로써 항염증의 약리 효과, Akt 인산화 및 PDE3B와의 결합을 촉진하여 지방 cAMP의 축적을 감소시킴으로써 지방 축적 억제의 약리 효과를 가진다⁵². 작약은 iNOS, COX-2, MMP의 과잉 생산과 NF- κ B 활성화를 억제함으로써 항염증의 약리 효과, APTT, PT, TT를 연장시키고, 혈소판 부착률과 혈청 내 TXB2의 양을 감소시키고, 6-keto-PGF1 α

의 양을 증가시키고, 혈소판 eNOS 및 p-eNOS 단백질의 발현 수준을 상향 조절함으로써 혈액의 미세순환 개선 약리 효과를 가진다⁵³. Chiu 등⁵⁴은 칼리코신 성분이 풍부한 황기와 갈산 성분이 풍부한 작약을 함께 사용하면, 항염증 및 항섬유증 효과를 나타내어 림프 흐름을 촉진한다고 하였다. 계지는 coumarin 성분이 식세포작용, 단백질 분해를 자극하여 손상된 조직에서 단백질과 부종액을 제거함으로써 항염증 특성을 나타내며 부종 치료에 도움이 된다^{55,56}. 생강은 COX-2 및 iNOS와 IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α 의 발현을 감소시키고 대식세포 및 호중구 수를 감소시킴으로써 항염증 효과를 나타낸다⁵⁷. 이러한 황기계지오물탕을 구성하는 약재들의 약리 효과들이 림프액 저류, 염증 세포 침윤, 지질 침착, 주변 조직의 섬유화 등의 병리학적인 상태를 내포하고 있는 림프부종⁵⁸을 개선할 수 있어 황기계지오물탕의 BCRL에 대한 치료 효과를 뒷받침한다.

본 연구에서는 수술 후 발생한 유방암 연관 림프부종(BCRL)에 대한 황기계지오물탕의 임상적 치료 효과를 확인하기 위해 중국에서 출판된 11편²¹⁻³¹의 RCT 연구를 대상으로 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다.

11편의 연구는 치료군의 중재에 따라 황기계지오물탕 가감방을 사용한 연구^{21,23,25,26,28-31}와 황기계지오물탕+당귀작약산의 합방을 사용한 연구^{22,24,27}로 나눌 수 있었다. 대조군의 중재에 따라서는 물리치료를 단독 사용한 연구^{22-27,29-31}, 양약을 단독 사용한 연구²⁸, 물리치료와 양약을 병용한 연구²¹로 나눌 수 있었다. 사용된 물리치료에는 공기압 치료, 기능 훈련, 안마, 압력 팔토시 착용, 온찜질 등이 있었고, 양약은 Furosemide, Spironolactone, Diosmin이 있었다. 사용된 결과 지표로는 TER, 어깨 관절 활동도, 기능을 평가하는 기능점수, DASH 및 FMA, TSS, 증상회복 시간, 상지 둘레 비율과 조직 수분 비율, VAS, 삶의 질을 평가하는 KPS, WHOQOL-BREF, FACT-B 및 SF-36 등이 있었고, 吳文通

등²²의 외전 각도 증가치($p > 0.05$)를 제외하고 각 지표에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의한 치료 효과를 나타내었다($p < 0.05$ or $p < 0.01$).

메타분석은 각 결과 지표별로 물리치료 또는 양약과 병용된 황기계지오물탕 가감 및 합방을 사용한 치료군과 물리치료 또는 양약을 사용한 대조군을 비교하여 시행하였다. 메타분석 결과, 치료군은 대조군에 비해 상지 둘째의 감소 정도를 기준으로 산출한 TER(RR : 1.21, 95% CI 1.10~1.33, $P = 0.0001$), 부종 등급 감소 정도를 기준으로 산출한 TER(RR : 1.33, 95% CI 1.17~1.51, $P < 0.0001$), 어깨 관절 굴곡 각도 증가치(MD : 5.19, 95% CI 4.88~5.51, $P < 0.00001$), 신전 각도 증가치(MD : 1.76, 95% CI 1.49~2.03, $P < 0.00001$), 내전 각도 증가치(MD : 11.22, 95% CI 4.43~18.00, $P = 0.001$), FMA(MD : 13.82, 95% CI 11.49~16.15, $P < 0.00001$), VAS(MD : -0.57, 95% CI -0.79~-0.35, $P < 0.00001$)에 대하여 통계적으로 유의한 효과를 나타내었다. 외전 각도 증가치에 있어서는 치료군이 대조군에 비해 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(MD : 0.73, 95% CI -0.49~1.94, $P = 0.24$). 연구의 이질성은 TER, 굴곡 각도 증가치, 신전 각도 증가치, FMA에 대한 메타분석에서 낮게 나타났으며, 외전 각도 증가치, 내전 각도 증가치, VAS의 메타분석에서 높게 나타났다. 메타분석의 결과로 보아, 기존의 물리치료 또는 양약치료를 사용할 때에 비해 황기계지오물탕 가감방 및 합방 치료를 함께 할 때 BCRL의 치료 효과가 더 높다는 것을 확인할 수 있었다.

한편, 본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 포함된 연구 수가 11편으로 적고 연구대상자 수도 평균 64.9명으로 충분하지 않아 연구 결과의 정밀성이 떨어지고, 포함된 연구들 모두 중국에서 출판되고 중국어로 기술되었기 때문에 위치 비뮌림, 언어 비뮌림 등 보고 비뮌림의 가능성을 배제할 수 없다. 또한 BCRL에 대한 진단기준을 명확하게 제시한 연구가 단 3편으로, 진단기준에 대해 자세하고

명확하게 기술되어 있지 않았던 점에서 한계가 있어 향후 이 점을 보완해야 할 것으로 보인다. 둘째, 치료군의 중재에 있어 황기계지오물탕 원방을 사용한 연구가 없고 모두 가감방 및 합방을 사용하여 원방의 효과를 확인할 수 없었으며, 모든 연구의 치료군의 중재가 대조군의 중재를 기본으로 하고 추가적으로 황기계지오물탕 가감방 및 합방을 사용했기에 황기계지오물탕 가감방 및 합방의 단독 치료 효과를 확인할 수 없었다. 셋째, 결과지표에 있어 TER의 산출기준이 연구마다 상이했던 점, 어깨 관절 활동도의 증가치를 언급한 연구와 어깨 관절 활동도 자체를 언급한 연구로 나뉘었던 점, 기능 점수의 산출기준이 연구마다 상이했던 점 등 동일한 기준에 따른 결과지표를 사용하지 않았던 점에서 한계가 있어 향후 보완할 필요가 있다. 넷째, 비뮌림 평가에 있어 배정순서 은폐에 대하여 언급한 연구가 단 1편인 점, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 시행된 연구가 단 1편인 점, 모든 연구에서 결과 평가에 대한 눈가림과 프로토콜에 대해 언급한 연구가 없는 점 등 비뮌림 위험 평가 시 불확실하다고 평가되는 항목이 많아 연구의 질이 낮았다. 다섯째, 결과지표별로 메타분석을 시행했으나, 같은 결과지표를 공유하는 문헌 수가 적어 메타분석 대상 연구 수가 적었고, 외전 각도 증가치, 내전 각도 증가치, VAS에 대하여 한 메타분석의 경우 연구의 이질성이 높게 나타났다는 점에서 한계가 있었다.

이러한 한계점이 있음에도, 본 연구에서 시행한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과 황기계지오물탕 가감방 및 합방이 수술 후 발생한 BCRL에 유의한 효과가 있음을 확인하였고, 임상적 활용에 대한 근거를 마련했다는 점에서 그 의의가 있다. 향후 상기 언급된 한계점을 보완하여 추가적으로 더 높은 근거 수준을 가진 연구들이 진행될 필요가 있다고 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 황기계지오물탕의 수술 후 발생한 유방암 연관 부종(BCRL)에 대한 치료 효과를 확인하기 위해 11편의 RCTs를 분석한 결과, 물리치료 또는 약물을 투여한 대조군에 비해 대조군의 치료에 황기계지오물탕 가감 및 합방을 병용한 치료군이 TER, 어깨 관절 활동도 증가치, FMA, VAS에 있어 통계적으로 유의한 결과를 나타내 황기계지오물탕의 수술 후 발생한 유방암 연관 부종(BCRL) 치료 효과를 확인할 수 있었다. 그러나 포함된 연구 및 연구 대상자 수가 적은 점, BCRL의 진단기준 및 결과 지표에 대한 기준이 명확하지 않았던 점, 비플립 위험이 불확실하게 평가된 항목이 많다는 점, 메타분석이 진행된 연구가 적었던 점 등에서 한계점이 있어 향후 이 점을 보완할 필요가 있다.

참고문헌

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *A Cancer Journal for Clinicians* 2014;64(1):9-29.
2. National Cancer Center_Cancer registration Statistics. <https://www.data.go.kr>
3. Chun MS, Moon SM, Lee HJ, Lee EH, Song YS, Chung YS, et al. Arm Morbidity after Breast Cancer Treatments and Analysis of Related Factors. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2005; 23(1):32-42.
4. Kim SD, Kwag EB, Yang MX, Yoo HS. Efficacy and Safety of Ginger on the Side Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):11267.
5. Lee YJ, Lee SY, Jung YH, Lee SY, Jang JB, Hwang DS. A Review on Randomized Controlled

- Clinical Study on Acupuncture Treatment of Breast Cancer Patients. *J Korean Obstet Gynecol* 2016;29(1):78-91.
6. Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, Daniell KM, Taghian AG. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surg* 2018;7(4):379-403.
7. Chowdhry M, Rozen WM, Griffiths M. Lymphatic mapping and preoperative imaging in the management of post-mastectomy lymphoedema. *Gland Surg* 2016;5(2):187-96.
8. Yang GH, Shim JY. The diagnosis and treatment of lymphedema. *Journal of Korean Medical Association* 2013;56(12):1115-22.
9. Yeom CH. The Update Treatment of Lymphedema. *Kwandong Medical Journal* 2004;8(2):59-67.
10. Bao T, Iris Zhi W, Vertosick EA, Li QS, DeRito J, Vickers A, et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170(1):77-87.
11. 杜鎬京. 東醫醫系學(上). Seoul: 東洋醫學研究院: 1993, p. 411, 430-1, 435, 439, 449, 451.
12. 王磊, 李有怀, 唐铁雷, 杨文强. 参芪利水汤联合按摩手法在乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者中的应用效果探析. *四川中医* 2019;37(1):158-60.
13. Park CR, Lee GY, Son CG, Cho JH, Lee NH. The Effect of Traditional Medicine for Lymphedema in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *J. Int. Korean Med* 2019;40(3):343-55.
14. Park KD, Hwang SI, Park JK, Yoon YJ. A Review on Clinical Studies of Acupuncture Treatment for Breast Cancer-Related Lymphedema. *J Korean Obstet Gynecol* 2019;32(3):102-15.
15. Kim EG, Yoon EH, Song SC, Lee SN, Hwang MS. A Case Report of lymphedema due to axillary lymph node dissection. *The Journal of*

- the Korea Institute of Oriental Medical Informatics* 2008;14(2):95-103.
16. Jang EH, Kim SY, Kim HS, Kim SC. Acupotomy and venesection in Upper Limb Lymphedema and Peripheral neuropathy following Breast Cancer Surgery. *Journal of Pharmacopuncture* 2009;12(4):119-26.
 17. Lee JY, Chae J, Jung YH, Lee SK, Jung HS. Two Cases of Cancer-induced Lymphedema Patients Treated with Oryongsan. *Korean J Orient Int Med* 2013;34(3):322-8.
 18. 韓醫科大學 方劑學教授 方劑學. Seoul: Yeongnimsa; 1999, p. 255-7.
 19. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, et al. NECA's Guidance for Undertaking Systematic Reviews and Meta-analyses for Intervention. Seoul: National Evidence-based Health care Collaborating Agency; 2011, p. 1-287.
 20. Lee JY. Meta-analysis. *J Korean Endocrinolog* 2008;23(6):361-78.
 21. 付焯. 黄芪桂枝五物汤加减治疗乳腺癌术后同侧上肢水肿疗效观察. *JOURNAL OF LIAONING UNIVERSITY OF TCM* 2010;12(5):180.
 22. 吴文通, 王芳, 钱尤. 黄芪桂枝五物汤合当归芍药散治疗乳腺癌术后上肢水肿 80例. *浙江中西医结合杂志* 2016;26(2):130-1.
 23. 袁博, 胡金辉, 刘涛. 黄芪桂枝五物汤加减治疗乳腺癌术后上肢水肿的临床观察. *湖南中医药大学学报* 2017;37(4):420-2.
 24. 左军. 黄芪桂枝五物汤合当归芍药散治疗乳腺癌术后上肢水肿 75例. *世界最新医学信息文摘* 2019;19(48):330-1.
 25. 阳婷, 何赛群, 王瑞雪, 石颖. 益气活血法治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿疗效观察. *内蒙古中医* 2019;38(10):18-9.
 26. 章震. 黄芪桂枝五物汤加减对术后并发上肢水肿的乳腺癌患者进行治疗的效果. *实用妇科内分泌电子杂志* 2020;7(14):10, 23.
 27. 刘柳. 探讨黄芪桂枝五物汤合当归芍药散治疗乳腺癌根治术后上肢水肿的临床效果. *实用中西医结合临床* 2020;20(15):37-8.
 28. 谢江名. 黄芪桂枝五物汤辩证内服联合地奥司明治疗乳腺癌患者术后上肢肿胀的效果. *慢性病学杂志* 2021;22(10):1520-2.
 29. 孔佑虔, 王小玉, 宋爱英. 加减黄芪桂枝五物汤治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者肢体肿胀程度的疗效观察. *世界中西医结合杂志* 2021;16(11):2083-7.
 30. 黄玉坤. 黄芪桂枝五物汤配合物理疗法治疗乳腺癌术后上肢水肿临床观察. *中国中医药现代远程教育* 2022;20(11):80-1, 101.
 31. 冯沙, 杨帆. 黄芪桂枝五物汤配合物理疗法治疗乳腺癌术后上肢水肿的临床效果观察. *大医生* 2023;8(1):89-91.
 32. 张保宁. 乳腺肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社; 2013, p. 56.
 33. Wang B, Sansom SC. Potassium-sparing effects of furosemide in mice on high-potassium diets. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316(5):F970-3.
 34. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008;31(4):153-8.
 35. Feldo M, Wójciak-Kosior M, Sowa I, Kocki J, Bogucki J, Zubilewicz T, et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. *Molecules* 2019;24(18):3316.
 36. Kim KS, Jang KU. Determining the Degree of Disability in Workers with Upper Limb Musculoskeletal Disorders using DASH. *Journal of the Ergonomics Society of Korea* 2010;29(3):311-20.
 37. Kim TL, Hwang SH, Lee WJ, Hwang JW, Cho I, Kim EH, et al. The Korean Version of

- the Fugl-Meyer Assessment: Reliability and Validity Evaluation. *Ann Rehabil Med* 2021; 45(2):83-98.
38. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;13:72.
 39. Gunawan PY, Islam AA, July J, Patellongi I, Nasrum M, Aninditha T. Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(11):3387-92.
 40. Ursini LA, Nuzzo M, Rosa C, DI Guglielmo FC, DI Tommaso M, Trignani M, et al. Quality of Life in Early Breast Cancer Patients: A Prospective Observational Study Using the FACT-B Questionnaire. *In Vivo* 2021;35(3):1821-8.
 41. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.
 42. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <https://handbook-5-1.cochrane.org>
 43. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(6):500-15.
 44. Meek AG. Breast Radiotherapy and Lymphedema. *Cancer Suppl* 1998;83(12):2788-97.
 45. Casley-Smith JR. Modern Treatment of Lymphoedema. *Mod Med Aust* 2002;5:70-83.
 46. Park JH. Comparisons of Physiological and Psychosocial Symptoms for Breast Cancer Patients with and without Lymphedema. *The Journal of Korean Academic Society of Adult Nursing* 2006;18(3):357-66.
 47. Professors of Korean Medical Physiology. *Oriental Medical Physiology*. Seoul: Jipmoondang; 2008, p. 157-8.
 48. 許浚 東醫寶鑑 新增版. Seoul: Namsandang; 2003, p. 405-7, 759-62.
 49. Alem M, Gurgel MSC. Acupuncture in the rehabilitation of women after breast cancer surgery-a case series. *Acupuncture in Medicine* 2008;26(2):86-93.
 50. Jo HR, Kim NE, Hwangbo M, Jee SY. 23 Cases of Eczema with Oozing treated by Hwanggigyejomul-tang. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2017;30(2):126-34.
 51. Kim KM, Jeong GS, Kim YG, Kwon JN. Effects of Whanggikyejomul-tang on the Hyperlipidemia in Rats Induced by Triton WR-1339. *Korean J Oriental Medical Physiology & Pathology* 2001;15(4):531-6.
 52. Dong M, Li J, Yang D, Li M, Wei J. Biosynthesis and Pharmacological Activities of Flavonoids, Triterpene Saponins and Polysaccharides Derived from *Astragalus membranaceus*. *Molecules* 2023; 28(13):5018.
 53. Tan YQ, Chen HW, Li J, Wu QJ. Efficacy, Chemical Constituents, and Pharmacological Actions of *Radix Paeoniae Rubra* and *Radix Paeoniae Alba*. *Front Pharmacol* 2020;11:1054.
 54. Chiu TW, Kong SL, Cheng KF, Leung PC. Treatment of Post-mastectomy Lymphedema with Herbal Medicine : An Innovative Pilot Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8(6):e2915.
 55. 本草學共同教材 編纂委員會. 本草學. Seoul: Yeongnimsa; 2004, p. 154.
 56. Piller NB. A comparison of the effectiveness of some anti-inflammatory drugs on thermal oedema. *Br J Exp Pathol* 1975;56(6):554-60.

57. Li X, Ao M, Zhang C, Fan S, Chen Z, Yu L. Zingiberis Rhizoma Recens : A Review of Its Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:6668990.
58. Luo Y, Zhao L, Liu NF. Effects of the Traditional Chinese Medical Prescription Linba Fang as a Treatment for Lymphedema. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020:8889460.

수술 후 발생한 유방암 연관 림프 부종(BCRL)에 대한 황기계지오물탕(黃芪桂枝五物湯)의 효과 : 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석

【Supplementary 1】 Search terms and search formula used in database

Database	Search formula	Results
PubMed	(Breast Neoplasms[mh] OR breast cancer[tiab] OR Breast Cancer Lymphedema[mh] OR Lymphedema[mh] OR Edema[mh]) AND (黃芪桂枝五物湯[tiab] OR Huangqi Guizhi Wuwu decoction[tiab] OR Huangqi Guizhi Wuwu tang[tiab] OR Hwanggigyejiomul tang[tiab])	77
Cochrane library	(breast neoplasm OR breast cancer OR lymphedema OR edema) AND (黃芪桂枝五物湯 OR Huangqi Guizhi Wuwu decoction OR Huangqi Guizhi Wuwu tang OR Hwanggigyejiomul tang)	52
Science Direct	(breast neoplasm OR breast cancer OR lymphedema OR edema) AND (黃芪桂枝五物湯 OR Huangqi Guizhi Wuwu decoction OR Huangqi Guizhi Wuwu tang OR Hwanggigyejiomul tang)	6
CNKI	((SU = 乳房癌+乳腺癌+乳癌+breastneoplasm+breast cancer+lymphedema+edema) OR (TI = 乳房癌+乳腺癌+乳癌+breastneoplasm+breast cancer+lymphedema+edema) OR (AB = 乳房癌+乳腺癌+乳癌+breastneoplasm+breast cancer+lymphedema+edema)) AND ((SU = 黃芪桂枝五物湯+黃耆桂枝五物湯+黃芪桂枝五物汤+Huangqi Guizhi Wuwu decoction+Huangqi Guizhi Wuwu tang+Hwanggigyejiomul tang) OR (TI = 黃芪桂枝五物湯+黃耆桂枝五物湯+黃芪桂枝五物汤+Huangqi Guizhi Wuwu decoction+Huangqi Guizhi Wuwu tang+Hwanggigyejiomul tang) OR (AB = 黃芪桂枝五物湯+黃耆桂枝五物湯+黃芪桂枝五物汤+Huangqi Guizhi Wuwu decoction+Huangqi Guizhi Wuwu tang+Hwanggigyejiomul tang))	78
CiNii	(乳房癌 OR 乳腺癌 OR 乳癌 OR breastneoplasm OR breast cancer OR 乳がん OR lymphedema OR 림프浮腫 OR edema) AND (黃芪桂枝五物湯 OR 黃耆桂枝五物湯 OR 黃芪桂枝五物汤 OR Huangqi Guizhi Wuwu decoction OR Huangqi Guizhi Wuwu tang OR Hwanggigyejiomul tang)	0
RISS	(유방암 유암 유선암 유관암 소엽암 암부종 림프)AND 황기계지오물탕	13
KISS	(유방암 유암 유선암 유관암 소엽암 암부종 림프)AND 황기계지오물탕	0
ScienceON	(유방암 유암 유선암 유관암 소엽암 암부종 림프)AND 황기계지오물탕	1
OASIS	(유방암 유암 유선암 유관암 소엽암 암부종 림프)AND 황기계지오물탕	0
DBpia	(유방암 유암 유선암 유관암 소엽암 암부종 림프)AND 황기계지오물탕	0