

원형탈모증에 대한 한약의 효과: 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

홍예나 · 이동근 · 손변우³ · 유선애^{1,*}

¹동의대학교 한의과대학 한방소아과학교실, ²동의대학교 한의과대학 침구학교실,

³동의대학교 한의과대학 한방내과학교실

Abstract

Effect of Herbal Medicine on Alopecia Areata : A Systematic Review and Meta-analysis

Hong Ye Na¹ · Lee Dong Geun² · Son Byun Woo³ · Yu Sun Ae^{1,*}

¹Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Dongeui University

²Department of Acupuncture and Moxibustion, College of Korean Medicine, Dongeui University

³Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dongeui University

Objective

This study aimed to evaluate the effect of herbal medicines on alopecia areata (AA).

Methods

We searched 10 Korean, English, Japanese, and Chinese databases for studies published until April 3, 2024. Randomized controlled trials (RCTs) assessing the effect of herbal medicines on AA were included. The Cochrane risk of bias tool was used to evaluate the quality of the studies. A meta-analysis was conducted according to outcome measurements, such as total effective rate (TER), full recovery rate, and recurrence rate, using the Review Manager software.

Results

Seventeen RCTs were included in this study, and the TER in the treatment group was 1.48 times higher than that in the control group [Risk ratio (RR): 1.48, 95% confidence interval (CI): 1.40~1.55, $I^2 = 43%$]. The full recovery rate was 2.25 times higher in the treatment group [RR: 2.25, 95% CI: 1.62~3.12, $I^2 = 53%$], and the recurrence rate was 0.22 times lower, than that of the control group [RR: 0.22, 95% CI: 0.070~0.68, $I^2 = 0%$]. Four studies reported that there were no adverse events. Four studies reported mild gastric discomfort, a mild increase in alanine aminotransferase (ALT), and constipation in the treatment group.

Conclusions

Our meta-analysis showed that herbal medicines are significantly effective in treating AA. However, owing to the low quality of the included studies, future clinical studies are required to determine their potential for clinical applications.

Key words: Alopecia areata, Herbal medicines, Systematic review, Meta-analysis

• Received: July 22, 2024 • Revised: August 13, 2024 • Accepted: August 15, 2024

*Corresponding Author: Yu Sun Ae

Department of Pediatrics, Dongeui University Oriental Medicine Hospital, 62

Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, 614-851, Republic of Korea

Tel: +82-51-850-8680, Fax: +82-51-850-8744

E-mail: kumgye@deu.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

원형탈모증 (Alopecia areata)은 갑자기 모발이 다양한 크기의 원형 또는 타원형으로 빠지는 질환으로 전체 인구의 2% 정도에서 발생하는 비교적 흔한 탈모 질환이다. 정확한 원인은 불분명하나, 일종의 자가면역 질환으로 여겨지고 있다^{1,2)}. 보통 1~3개의 탈모반이 생기며 두부에 호발하고, 탈모반은 모발이 완전히 소실되지만 피부 변화를 동반하지 않는 것이 특징이다. 10~42%에서 원형탈모증의 가족력이 있고, 모든 연령에서 나타날 수 있으며, 소아의 경우 전체 원형탈모증 환자의 약 20% 정도로 드물지 않게 발생한다^{2,4)}. 치료로는 스테로이드가 국소 도포 및 주사가 가장 흔하게 사용된다. 탈모반의 크기가 광범위하거나 병변이 전신인 경우에는 경구 투여하거나 정맥 주사 요법을 시행하지만⁵⁾, 아직까지 치료법에 대한 근거가 충분하지 않은 실정이다⁶⁾.

한의학에서 모발은 '肝藏血 髮爲血之餘, 腎主骨 其榮在髮'라고 하여, 원형탈모증의 발생 기전을 血이 虛하여 氣를 따라서 피부를 營養하지 못하거나 혹은 情志가 抑鬱하고 肝氣鬱結하거나, 過勞하여 皮로가 쌓여서 心脾를 傷하여 生化之原을 損傷시켜 발생한 것으로 설명한다⁷⁾. 원형탈모증은 油風의 범주에 속하는데, 斑禿, 鬼舐頭, 鬼剃頭 등으로도 불리며, 肝腎不足, 血熱生風, 瘀血阻絡 등으로 변증하여 침 요법, 한약 요법, 약침 요법, 부항 요법, 자락 요법, 매선 요법 등 다양한 방법으로 치료한다^{7,8)}.

현재 원형탈모증에 대한 국내 연구로는 김⁹⁾ 등의 봉약침과 홍화약침을 사용하여 치료한 증례 연구, 최¹⁰⁾ 등의 침과 가감화중환(加減和中丸)을 사용하여 치료한 증례 연구 등 증례 연구 위주의 논문들이 지속적으로 발표되고 있으나, 한의 치료에 대한 임상 및 분석 연구는 미비한 실정이다.

이에 본 연구에서는 원형탈모증의 한약 치료의 효과와 안전성을 평가하여 향후 임상에서 원형탈모증의 한약 치료를 적용하는 근거를 마련하기 위해 무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trials, 이하 RCTs)를 수집하고 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하여 의미 있는 결과를 얻어 보고하는 바이다.

II. Materials & Methods

1. 데이터베이스 및 논문 검색방법

검색원으로는 영문 데이터베이스인 Pubmed, Cochrane library, Embase, 일본 데이터베이스인 Citation Information by NII (CiNii), 중국 데이터베이스인 China National Knowledge Infrastructure (CNKI), 한국 데이터베이스인 Korean studies Information Service System (KISS), Research Information Service System (RISS), ScienceON, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), Korea Citation Index (KCI)의 총 10개 데이터베이스를 이용하였다.

검색 키워드는 국가별 검색원의 특성에 따라 해당 언어의 키워드를 사용하여 검색하였다(Table 1). 영문 데이터베이스에서 'alopecia areata', 'Medicine, Chinese Traditional', 'herb*', 'decoction', 'tang', 'powder', 'pill', 'capsule'을 조합하여 사용하였다.

중국 데이터베이스에서는 '斑禿', '油風', '圓形脱发', '中医药', '中医', '中西医结合', '中药', '汤', '丸', '散', '饮', '颗粒', '胶囊'을 추가로 조합하여 검색하였다.

일본 데이터베이스에서는 영문 검색 키워드에 더하여 '円形脱毛', '漢方薬', '錠剤', '粉末', '煎じ薬', 'カプセル'을 조합하여 검색하였다.

한국 데이터베이스에서는 영문 검색 키워드에 더하여 '원형탈모', '한약', '한방', '한의학', '생약', '탕약'을 조합하여 검색하였다.

검색일은 2024년 4월 3일이며, 논문의 출판년도와 언어에는 제한을 두지 않았다.

2. 문헌 선정 및 배제 기준

1) 문헌 선정 기준

- (1) 원형탈모에 대하여 경구 한약 치료를 주 치료방법으로 시행하여 임상적 유효성을 평가한 연구(치료군의 한약형태에는 제한을 두지 않았으며, 경구 한약과 동일한 한약으로 외세치료의 경우 포함하였음)

(2) RCTs

2) 문헌 배제 기준

- (1) 치료군에서 경구 한약 치료 이외의 한방 치료를 병용한 경우 [단, 생강 외찰(外擦)한 경우는 예외]

- (2) 대조군에서 한약 치료를 병용한 경우 [단, 생강 외찰 (外擦)한 경우는 예외]
- (3) 치료군에서 단미제제로 치료를 한 경우
- (4) 치료군에서 양방 치료 (물리 치료 포함)를 병용한 경우
- (5) 비무작위 대조군 연구 (non-Randomized Controlled Trials, Non-RCTs), 동물 및 세포를 대상으로 한 실험 연구, 증례 보고, 단일군 전후 임상시험, 중설, 학위논문 등

3. 문헌 선별

독립된 두 명의 연구자 (HYN, LDG)가 문헌 검색 및 선별 과정에 참여하였다. 국내외 데이터베이스에서 검색된 문헌을 취합하여 중복문헌을 제거한 뒤, 문헌 선정 기준 및 배제 기준에 따라 1차적으로 논문의 제목 (Title)과 초록 (Abstract)을 토대로 문헌을 선별하였다. 이후 2차적으로 1차 선정된 문헌의 전문을 검토하여 최종적으로 문헌을 선별하였다. 두 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제 3의 연구자 (YSA)의 자문을 통해 최종 선별하였다.

검색한 문헌은 Endnote X9 프로그램으로 관리하였으며, 프로그램의 기능을 이용하여 중복 문헌을 배제하였고, 수기 검토를 통해 중복 여부를 재확인하였다.

4. 자료 추출

두 명의 독립된 연구자 (HYN, LDG)가 자료 추출 서식을 합의한 후 최종 선별된 문헌에서 자료 추출하였다. 제1저자, 출판연도, 진단 기준, 대상자 선정 기준 및 배제 기준, 연구 참가자의 수, 연구 참가자의 성별 및 평균연령, 이환기간, 치료군과 대조군의 중재방법 (투여 약물, 약물의 용량, 구성 성분, 복용 횟수 등), 치료기간, 평가지표, 연구결과, 이상반응 등에 대한 정보를 추출하였다. 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제 3의 연구자 (YSA)의 자문을 통해 최종 선별하였다.

자료 추출 시, 연구 결과에서 치료군과 대조군 간에 비교 내용만을 추출하고 각 군의 치료 전후 비교 내용은 제외하였다.

5. 비뚤림 위험 평가

최종 선별된 문헌의 연구의 질을 평가하기 위하여 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (이하 NECA)의 지침¹¹⁾에 따라 Cochrane's Risk of Bias

(이하 RoB) 2.0 도구를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. RoB 2.0 도구는 무작위 배정 과정에서 생기는 비뚤림 (Bias arising from the randomization process), 의도한 중재에서 이탈로 인한 비뚤림 (Bias due to deviations from intended interventions), 중재결과 자료의 결측으로 인한 비뚤림 (Bias due to missing outcome data), 중재결과 측정의 비뚤림 (Bias in measurement of the outcome), 보고된 연구결과 선택의 비뚤림 (Bias in selection of the reported result)의 5가지 항목에 대하여 각각 '비뚤림 위험 높음 (High risk)', '비뚤림 위험 어느 정도 있음 (some concerns)', '비뚤림 위험 낮음 (Low risk)'으로 평가한다.

비뚤림 위험 평가는 독립된 두 명의 연구자 (HYN, LDG)가 수행하였으며, 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제 3의 연구자 (YSA)의 자문을 통해 결정하였다.

6. 통계 분석

최종 선별된 문헌의 결과 합성 및 메타분석은 Review Manager (이하 RevMan) web을 이용하였다. 동일한 결과변수 내에서 치료군과 대조군 간에 메타분석을 시행하였다. 결과 변수가 동일하지 않더라도 자료 변환을 통해 동일한 결과변수를 얻을 수 있는 경우, 동일한 결과 변수에 포함시켜 메타분석을 시행하였다.

이분형 변수에 속하는 총유효율 (Total Effective Rate, 이하 TER), 치유율 (Full recovery rate, 治愈率, 痊愈率), 재발률 (Recurrence rate)은 상대위험도 (Risk Ratio, 이하 RR)와 95% 신뢰구간 (Confidence interval, 이하 CI)으로 나타냈다.

연구의 이질성 (heterogeneity)에 대한 기준은 I^2 test를 사용하여 평가하였다. I^2 값 50%를 기준으로 그 이상일 경우에는 통계학적으로 이질성이 높다고 판단하였다¹²⁾.

III. Results

1. 문헌 선정 결과

검색을 통해 총 1093편의 논문이 검색되었다. 이 중 중복논문 87편을 제외한 1006편 논문의 제목 (Title)과 초록 (Abstract)을 검토하여 RCTs가 아닌 논문, 원형 탈모증 환자를 대상으로 하지 않은 논문, 한약 치료를 중재로 사용하지 않은 논문, 한약 치료의 형태가 2가지

이상인 논문, 대조군에서 한약 치료를 병용한 논문, 치료군에서 양방 치료를 병용한 논문, 치료군에서 단미 제제로 치료한 논문 등을 제외하여 1차적으로 131편의 논문이 선정되었다. 131편의 논문 전문을 검토하여 RCTs가 아닌 논문 66편, 치료군에서 한약 치료 이외의 한방 치료를 병용하였거나, 양방 치료 (물리 치료 포함) 를 병용한 경우, 대조군에서 한약 치료를 병용한 경우 등 부적합한 중재를 사용한 논문 42편, 중복된 논문 2편, 원문을 구할 수 없는 논문 4편 등을 제외하고 총 17편¹³⁻²⁹⁾의 논문이 선정되었다. 선정된 17편¹³⁻²⁹⁾의 논문을 대상으로 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 진행하였다 (Figure 1).

2. 포함된 연구의 특성

최종 선정된 17편¹³⁻²⁹⁾의 문헌을 분석하여 요약하였다 (Table 2).

1) 문헌 정보

최종 선정된 17편¹³⁻²⁹⁾의 논문은 모두 중국에서 1998년에서 2020년 사이에 출판된 RCTs로, 원형탈모증에 ‘한약 치료군과 ‘양약 대조군을 비교하는 연구가 11편

^{13,14,16,20,21,23-28)}, ‘한약을 내복과 외세한 치료군과 ‘양약 대조군을 비교한 연구가 1편¹⁷⁾, 그리고 나머지 5편^{15,18,19,22,29)}의 연구는 ‘한약 + 생강 외찰 치료군과 ‘양약 + 생강 외찰 대조군을 비교한 연구들이었다.

2) 진단 기준

원형탈모증의 진단 기준을 제시한 연구는 총 14편^{13,14,16-18,20-23,25-29)}이었다. 진단 기준을 제시한 14편^{13,14,16-18,20-23,25-29)}의 연구 중 4편^{13,18,22,23)}의 연구에서는 세부적인 진단 기준을 언급하였지만 출처를 밝히지 않았다. 진단 기준의 출처를 밝힌 10편^{14,16,17,20,21,25-29)}의 연구 중에서 《中药新药临床研究指导原则》의 진단 기준을 따른 3편^{14,20,28)}의 연구, 《临床疾病诊断依据治愈好转标准》의 진단 기준을 따른 2편^{16,17)}의 연구, 《皮肤性病学》의 진단 기준을 따른 2편^{21,25)}의 연구, 《中国临床皮肤病学》의 진단 기준을 따른 2편^{26,27)}의 연구, 그리고 《中国临床皮肤病学》과 《中医皮肤科常见病诊疗指南》의 진단 기준을 함께 따른 1편²⁹⁾의 연구가 있었다.

3편^{15,19,24)}의 연구에서 명확한 진단 기준을 밝히지 않았는데, 그 중 2편^{15,19)}의 연구에서 연구 대상이 원형

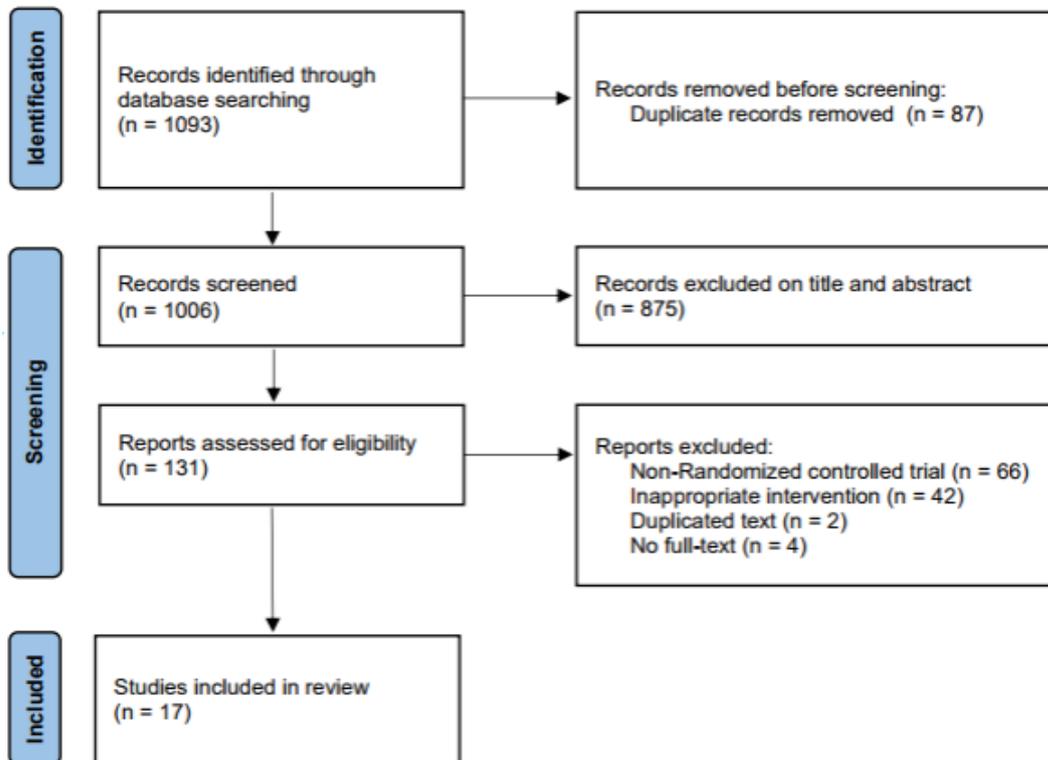


Figure 1. Flow chart of study selection process

탈모증 환자라는 것 외의 진단 기준에 대해서는 언급하지 않았고, 1편²⁴⁾의 연구에서는 연구 대상이 진단 기준에 적합한 원형탈모증 환자라고 언급하였으나, 진단 기준의 출처 및 진단 기준에 대한 직접적인 언급은 없었다.

3) 대상자 선정 기준 및 배제 기준

7편^{13-17,19,27)}의 연구에서 범발성탈모증 (普禿, Alopecia universalis)과 전두탈모증 (全禿, Alopecia totalis)을 대상자 선정 기준에 포함하였고, 4편^{20,21,24,28)}의 연구에서는 대상자 선정 기준으로 범발성탈모증과 전두탈모증에 대한 언급이 없었다.

5편^{18,22,23,26,29)}의 연구에서 범발성탈모증과 전두탈모증을 대상자 배제 기준으로 포함하였으며, 1편²⁵⁾의 연구에서는 전두탈모증을 대상자 배제 기준으로 포함하였다.

4) 치료군 및 대조군

(1) 연구 대상자 수

연구 대상자 수는 최소 50명에서 최대 630명이었으며, 이 중 100명 이상을 대상으로 한 연구가 6편^{13,14,20,22,23,25)}이었고, 17편¹³⁻²⁹⁾의 총 연구 대상자는 2391명으로 결측값을 제외하고 2383명의 결과지표를 확인하였다.

(2) 연구 대상자 연령

소아만을 대상으로 한 연구는 3편^{16,19,26)}, 성인만을 대상으로 한 연구는 5편^{13,14,17,28,29)}, 소아와 성인을 대상으로 한 연구는 9편^{15,18,20-25,27)}이었다.

(3) 중재 방법

모든 연구에서 치료군은 한약을 경구 복용하였고, 대조군은 양약을 경구 복용하였다. 1편¹⁷⁾의 연구에서는 치료군에서 동일 한약으로 경구 및 외세 (外洗)법을 사용하였고, 5편^{15,18,19,20,29)}의 연구에서는 모든 대상자에게 생강 외찰 (外擦)을 추가 시행하였다.

사용한 양약으로는 Cystine, Vitamin B (Vitamin B6 포함), Vitamin E, Zinc gluconate, Prednisone, Oryzanol, Compound glycyrrhizin이 있었다. 가장 많이 사용된 Cystine은 12편^{13-17,19-21,23,25,28,29)}의 연구에서 사용되었으며, Vitamin B (Vitamin B6 포함)은 8편^{13-15,20,23,25,28,29)}의 연구에서 사용되었다. Vitamin E는 3편¹³⁻¹⁵⁾의 연구에서 사용되었고, Zinc gluconate^{16,17)}, Prednisone^{18,22)},

Oryzanol^{21,24)}, Compound glycyrrhizin^{26,27)}은 각각 2편의 연구에서 사용되었다.

16편^{13-24,26-29)}의 연구에서 사용된 한약 처방은 재발탕 (再發湯)^{13,14)}, 양혈발생탕 (養血發生湯)¹⁵⁾, 양혈산어구풍탕가감 (養血散瘀驅風湯加減)¹⁶⁾, 보신활혈구풍탕 (補腎活血驅風湯)¹⁷⁾, 양혈활혈탕 (養血活血湯)¹⁸⁾, 삼기생발탕 (參芪生發湯)¹⁹⁾, 양혈생발환 (養血生發丸)^{20,23)}, 신응양진단 (神應養真丹)²¹⁾, 보신활혈탕 (補腎活血湯)²²⁾, 정오교낭 (精烏膠囊)²⁴⁾, 복령생발탕 (茯苓生發湯)²⁶⁾, 보간익신활혈방 (補肝益腎活血方)²⁷⁾, 칠보미염단 (七寶美髯丹)²⁸⁾, 소요산합도홍사물탕가감 (逍遙散合桃紅四物湯加減)²⁹⁾으로 14개의 처방이 사용되었다. 2편^{13,14)}의 연구에서 재발탕 (再發湯)을 사용하였고, 2편^{20,23)}의 연구에서 양혈생발환 (養血生發丸)을 사용하였다.

나머지 1편²⁵⁾의 연구에서는 肝郁血瘀型, 氣血兩虛型, 肝腎虧虛型으로 변증하여 변증별 한약을 처방하였다고 보고하였다. 치료군에서 사용된 한약 처방과 구성 내용은 다음과 같다 (Table 3).

17편¹³⁻²⁹⁾의 연구에서 사용된 처방의 구성 약재를 분석한 결과, 다빈도 본초는 당귀 (*Angelicae gigantis radix*, 當歸)가 17회로 가장 많았고, 하수오 (*Polygoni multiflori radix*, 何首烏)가 14회, 그 다음으로 천궁 (*Cnidii rhizoma*, 川芎), 구기자 (*Lycii fructus*, 枸杞子)가 10회로 많았다 (Table 4).

구성 약재 중 태자삼 (*Pseudostellariae radix*, 太子參)과 흑두 (*Glycine semen nigra*, 黑豆)를 제외하고 60가지의 구성 약재를 <本草學>³⁰⁾ 목차에 따라 분류하여 분석하였다. 보혈약 (補血藥)이 45회로 가장 많았고, 보음약 (補陰藥)이 34회, 활혈거어약 (活血祛瘀藥)이 30회, 보기약 (補氣藥)이 26회, 보양약 (補陽藥)이 12회 순으로 많았다 (Table 5).

연령별 구성 약재 비교를 위하여, 소아 원형탈모증을 대상으로 한 연구와 성인 원형탈모증을 대상으로 한 연구 별로 구성 약재를 분석하였다. 소아 원형탈모증을 대상으로 한 3편^{16,19,26)}의 연구에서는 보음약 (補陰藥)이 7회로 가장 많았고, 보혈약 (補血藥)이 6회, 보기약 (補氣藥)이 5회, 활혈거어약 (活血祛瘀藥)이 4회 순으로 많았다. 한편, 성인 원형탈모증을 대상으로 한 5편^{13,14,17,28,29)}의 연구에서는 활혈거어약 (活血祛瘀藥)이 12회로 가장 많았고, 보혈약 (補血藥)이 10회, 보음약 (補陰藥)이 6회, 보양약 (補陽藥)이 4회 순으로 많았다 (Table 5).

Table 1. Search Terms and Search Formula Used in Database

Database	Search Formula
CNKI	(SU = 'alopecia areata' + '斑秃' + '油風' + '圓形脫發') AND (SU = '中醫藥' + '中醫' + '中西醫結合' + '中藥' + '湯' + '丸' + '散' + '飲' + '方' + '劑' + '膠囊' + '傳統中國醫學' + 'prescription' + 'decoction' + 'tang' + 'powder' + 'pill' + 'capsule' - 'external' - 'acupuncture' - 'needle') NOT (SU = '經驗' + 'experience') OR ((TI = 'alopecia areata' + '斑秃' + '油風' + '圓形脫發') AND (TI = '中醫藥' + '中醫' + '中西醫結合' + '中藥' + '湯' + '丸' + '散' + '飲' + '方' + '劑' + '膠囊' + '傳統中國醫學' + 'prescription' + 'decoction' + 'tang' + 'powder' + 'pill' + 'capsule' - 'external' - 'acupuncture' - 'needle') NOT (TI = '經驗' + 'experience')) OR ((AB = 'alopecia areata' + '斑秃' + '油風' + '圓形脫發') AND (AB = '中醫藥' + '中醫' + '中西醫結合' + '中藥' + '湯' + '丸' + '散' + '飲' + '方' + '劑' + '膠囊' + '傳統中國醫學' + 'prescription' + 'decoction' + 'tang' + 'powder' + 'pill' + 'capsule' - 'external' - 'acupuncture' - 'needle') NOT (TI = '經驗' + 'experience'))
Pubmed	(alopecia areata[mh]) AND (Medicine, Chinese Traditional[mh] OR herb*[tiab] OR decoction[tiab] OR powder[tiab] OR pill[tiab] OR capsule[tiab])
Embase	('alopecia areata/exp) AND ('Medicine, Chinese Traditional'/exp OR 'decoction' OR 'herbal medicine' OR 'powder' OR 'pill' OR 'capsule')
Cochrane	(alopecia areata) AND (Medicine, Chinese Traditional OR herbal medicine OR decoction OR powder OR pill OR capsule)
RISS	(원형탈모) AND (한약한방한의약생약탕약)
KISS	원형탈모
OASIS	원형탈모
ScienceON	원형탈모
KCI	(원형탈모) AND (한약한방한의약생약탕약)
CiNii	(円形脱毛 OR alopecia areata) AND (traditional medicine OR herbal medicine OR pill OR powder OR decoction OR tang OR capsule OR 漢方藥 OR 煎じ藥 OR カプセル)

CNKI: China national knowledge infrastructure, SU: subject, TI: title, AB: abstract, RISS: research information service system, KISS: Korean studies information service system, OASIS: oriental medicine advanced searching integrated system, mh: medical subject headings, tiab: title/abstract, exp: explosion, KCI: Korea citation index, CiNii: citation information by NII

Table 2. Summary of the Included Studies

First author (year)	Sample size (T:C)	Sex (M:F)		Intervention	Treatment duration	Outcome measurement	Results	Adverse events (n)
		Age (year) (Average)	Duration of disease (Average)					
Zhou (1998)	244:228	Total: 296:176		T: Zaila decoction. Po.	≥ 45d	1) TER (%)	1) T: 96.4* C: 61.3	NR
		Total: 20-50 (25~35 years old was the most common)		C: Cystine 100 mg, Po, Tid. Vit. B ₆ 20 mg, Po, Tid. Vit, E 50 mg, Po, Tid.				
		Total: 1m~8yr						
Zhou (2000)	326:304	Total: 430:200		T: Zaila decoction. Po.	30d	1) TER (%)	1) T: 96.9* C: 61.2	NR
		Total: 20~50		C: Cystine 100 mg, Po, Tid. Vit. B ₆ 20 mg, Po, Tid. Vit, E 50 mg, Po, Tid.				
		Total: 1m~5yr						
Cao (2001)	40:38	Total: 44:34		T: Nutrition-blood and Culturing-hair decoction. Po, Bid + Ginger external rub. Tid	3m	1) TER (%) 2) Full recovery rate (%)	1) T: 87.5* C: 68.4 2) T: 67.5* C: 42.1	1) Mild gastric discomfort T: 3 / C: 2
		Total: 14~65 (35)		C: Cystine 100 mg, Po, Tid. Vit. B ₆ 20 mg, Po, Tid. Vit, E 100 mg, Po, Qd. + Ginger external rub. Tid				
		Total: 3d~3yr						
Liu (2006)	30:25	T: 17:13 C: 14:11		T: Yangxue Sanyu Qufeng decoction. Po.	1m	1) TER (%) 2) Full recovery rate (%)	1) T: 93.3* C: 64.0 2) T: 56.7* C: 12.0	NR
		T: 6~13 C: 7~14						
		T: 6m~ ≥ 5yr C: 6m~ ≥ 5yr		C: Cystine 25~50 mg, Po, Tid. Zinc gluconate 10 mg, Po, Tid.				
Zhang (2006)	32:30	T: 17:15 C: 16:14		T: Bushen Huoxue Qufeng decoction. Po, Bid. + Washing	30d	1) TER (%)	1) T: 96.88* C: 76.67	NR
		T: 20~47 C: 21~49						
		T: 6m~ ≥ 5yr C: 6m~ ≥ 5yr		C: Cystine 100 mg, Po, Tid. Zinc gluconate 20 mg, Po, Tid.				
Xie (2006)	46:40	T: 24:22 C: 19:21		T: Yangxue Huoxue tang. Po, Bid. + Ginger external rub. Tid.	3m	1) TER (%) 2) Recurrence rate (After 1yr) (%)	1) T: 91.3* C: 75.0 2) T: 8.57* C: 30.77	None
		T: 12~60 (29.4) C: 13~56 (28.8)		C: Prednisone 15 mg, Po, Qd. (After 2 months, it was reduced by 2.5~10 mg per week)				
		T: 7d~11yr (8m) C: 11d~10yr (7.4m)		+ Ginger external rub. Tid				

First author (year)	Sample size (T:C)	Sex (M:F)		Intervention	Treatment duration	Outcome measurement	Results	Adverse events (n)
		Age (year) (Average)	Duration of disease (Average)					
Zhang (2009)	40:40	Total: 46:34	Total: 6~14	T: Shenqi Shengfa decoction. Po, Tid.	8wk	1) TER (%)	1) T: 90.0 [†] C: 55.0	None
				+ Ginger external rub. Bid				
				C: Cystine 50 mg. Po, Tid. + Ginger external rub. Bid.				
Wu (2011)	90:70	Total: 52:38 C: 38:32	T: 16~53 (32) C: 16~50 (29)	T: Yangxue Shengfa pill, 6~9 g. Po, Tid.	2m	1) TER (%) 2) Full recovery rate (%)	1) T: 93.33* C: 22.86 1) T: 66.67* C: 2.86	NR
				C: Cystine 100 mg. Po, Tid. Vit B ₆ 20 mg. Po, Tid.				
Gu (2012)	30:30	Total: 16:14 C: 14:16	T: 17~38 (27.694 ± 4.833) C: 18~39 (27.864 ± 4.863)	T: Shenyng Yangzhen pill. Po	30d	1) TER (%) 2) Full recovery rate (%)	1) T: 96.67 [§] C: 83.33 2) T: 83.33 [†] C: 33.33	NR
				C: Cystine 100mg. Po, Tid. Oryzanol 10mg Po, Tid.				
Wu (2013)	57:51	Total: 38:70	Total: 15~45 (30)	T: Bushen Huoxue decoction. Po, Bid.	3m	1) TER (%)	1) T: 87.72* C: 54.9	None
				+ Ginger external rub. Tid				
				C: Prednisone 15 mg. Po, Qd. (After 2 months, it was reduced by 2.5~10 mg per week) + Ginger external rub. Tid				
Yu (2013)	90:70	Total: 52:38 C: 38:32	T: 16~53 (32) C: 16~50 (29)	T: Yangxue Shengfa pill, 6 g. Po, Tid.	2m	1) TER (%) 2) Full recovery rate (%) 3) AA hair growth rate and 2) hair pulling test	1) T: 93.33 [†] C: 22.86 2) T: 66.67 [†] C: 2.86 3) Hair growth rate : T > C Hair pulling test : T < C	NR
				C: Cystine 100 mg. Po, Tid. Vit. B ₆ 20 mg. Po, Tid.				
Zhao (2013)	30:26	Total: 12:18 C: 10:16	T: 16~62 (30.57 ± 11.08) C: 18~65 (31.26 ± 12.31)	T: Jingwu Capsule, 6 Cap. Po, Tid.	3m	1) TER (%)	1) T: 93.5* C: 61.5	1) Mild gastric discomfort T: 2 / C: 0 2) Itchiness of the skin T: 0 / C: 1
				C: Oryzanol 20 mg. Po, Tid.				

First author (year)	Sample size (T:C)	Sex (M:F)		Intervention	Treatment duration	Outcome measurement	Results	Adverse events (n)
		Age (year) (Average)						
		Duration of disease (Average)						
Zhou (2014)	70:70	T: 37:33 C: 34:36	T: 15~55 C: 16~54	T: Herbal medicine by dialectic, 180 mL, Po, Tid. C: Cystine 100 mg, Po, Tid. Vit. B 20 mg, Po, Tid.	12wk	1) TER (%) 1) T: 92.9* LSBS : 93.1 DQB : 94.4 LKD : 91.3 C: 68.6	NR	
Tang (2016)	31:29	T: 17:14 C: 15:14	T: 5~12 (8.16) C: 4~12 (8.38)	T: Fuling Shengfa decoction, 100 mL, Po, Bid. C: Compound glycyrrhizin. Po. ≤ 8yr old: 1 Tab, Bid. ≥ 8yr old: 1 Tab, Tid.	2m	1) TER (%) 2) Recurrence rate (after 2m) (%) 1) T: 83.9* C: 58.6 2) T: 0* C: 17.6	NR	
Wang (2018)	25:25	T: 12:13 C: 12:13	T: (33.24 ± 11.77) C: (34.08 ± 10.09)	T: Bugan Yishen Huoxue decoction, 200 mL, Po, Bid. C: Compound glycyrrhizin. Po. Adult: 50 mg, Tid. Pediatrics: 25 mg, Tid.	12wk	1) Curative effect (n) 2) SALT (Differences before and after treatment) 3) Comparison of CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cell levels 1) T* / C - Cured: 3 / 0 - Significantly effective: 17 / 2 - Ineffective: 4 / 14 - Ineffective: 1 / 9 2) T: 56.40 ± 21.05* C: 27.96 ± 12.84 3) Before → After T: 3.99 ± 0.67 → 7.64 ± 0.86* C: 4.28 ± 0.55 → 4.97 ± 0.51	1) Mild increase in ALT T: 1 / C: 0 2) Mild lower extremity edema T: 0 / C: 1	
Tang (2018)	33:33	T: 16:17 C: 18:15	T: 18~56 (31) C: 19~58 (37)	T: Qibao Meiran pill, Po, Bid. C: Cystine 100 mg, Po, Tid. Vit. B ₆ 20 mg, Po, Tid.	2m	1) TER (%) 2) Comparison of T cell subsets 1) T: 87.88* C: 66.67 2) Before → After CD4 ⁺ T: 34.88 ± 2.22 → 38.96 ± 1.87* C: 34.96 ± 2.50 → 35.68 ± 1.54 CD8 ⁺ T: 45.58 ± 2.04 → 35.21 ± 2.34* C: 44.91 ± 2.06 → 44.12 ± 2.46 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T: 0.48 ± 0.18 → 1.86 ± 0.26* C: 0.52 ± 0.22 → 0.54 ± 0.21	1) Mild gastric discomfort T: 3 / C: 4 2) Constipation T: 4 / C: 2	

First author (year)	Sample size (T:C)	Sex (M:F)		Intervention	Treatment duration	Outcome measurement	Results	Adverse events (n)
		Age (year) (Average)	Duration of disease (Average)					
Liu (2020)	30:30	T: 18:12	T: Xiaoyaosan combined with Taohong Siwu tang.	8wk	1) TER (%)	1) T: 96.70* C: 76.70		None
		C: 16:14	Po, Bid.					
		Total: 18-60	+ Ginger external rub.					
		T: (36.7)	3-4 times/d					
		C: (38.5)	C: Cystine 100 mg. Po, Tid.					
			Vit. B ₆ 20 mg. Po, Tid.					
			+ Ginger external rub.					
			3-4 times/d					
			NR					

T: Treatment group, C: Control group, M: Male, F: Female, TER: Total effective rate, NR: Non-reported, Qd: Quaque die, Bid: Bis in die, Tid: Ter in die, n: Number, d: Day, wk: Week, m: Month, yr: Year, * : P < 0.05, † : P < 0.01, ‡ : P < 0.001, § : P > 0.05, ¶ : P-value is no reported, Vit.: Vitamin, AA: Alopecia areata, SALT: Severity of alopecia tool, Alanine aminotransferase: ALT, CD: Cluster of differentiation, Cap: Capsule, Tab: Tablet, Po: Per os, LSBS: Liver stagnation and blood stasis type, DQB: Deficiency of qi and blood type, LKD: Liver and kidney deficiency type

Table 3. Herbal Medicine of Treatment Group

First author (year)	Herbal medicines
Zhou (1998)	[Zaifa decoction (再發湯)] <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Ecliptae herba</i> (旱蓮草), <i>Ephedrae herba</i> (麻黃)
Zhou (2000)	[Zaifa decoction (再發湯)] <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Ecliptae herba</i> (旱蓮草), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Arctrylidis rhizoma alba</i> (白朮), <i>Ephedrae herba</i> (麻黃), <i>Gastrodiae rhizoma</i> (天麻)
Cao (2001)	[Nutriton-blood and Culturing-hair decoction (養血發生湯)] <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Gastrodiae rhizoma</i> (天麻), <i>Cimicifugae rhizoma</i> (升麻), <i>Astragali radix</i> (黃芪), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏)
Liu (2006)	[Yangxue Sanyu Qufeng decoction (自擬養血散瘀驅風湯加減)] <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Ligustri fructus</i> (枸杞子), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Dipsaci radix</i> (續斷), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Spatholobi caulis</i> (雞血藤), <i>Notoginseng radix et rhizoma</i> (田七), <i>Scolopendra</i> (蜈蚣)
Zhang (2006)	[Bushen Huoxue Qufeng decoction (自擬補腎活血驅風湯)] <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Carthami flos</i> (紅花), <i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Eucommiae cortex</i> (杜仲), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Spatholobi caulis</i> (雞血藤), <i>Scolopendra</i> (蜈蚣)
Xie (2006)	[Yangxue Huoxue tang (養活血湯)] <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Poria sclerotium</i> (茯苓), <i>Rehmanniae radix</i> (生地黃), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Carthami flos</i> (紅花), <i>Gleditsiae spina</i> (皂角刺), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
Zhang (2009)	[Shenqi Shengfa decoction (參芪生發湯)] <i>Pseudostellariae radix</i> (太子參), <i>Astragali radix</i> (黃芪), <i>Arctrylolis rhizoma alba</i> (白朮), <i>Spatholobi caulis</i> (雞血藤), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Dioscoreae rhizoma</i> (山藥), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Zizyphi semen</i> (酸棗仁), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
Wu (2011)	[Yangxue Shengfa pill (養血生發丸)] <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Ligustri fructus</i> (女貞子), <i>Codonopsis pilosulae radix</i> (黨參), <i>Thujae semen</i> (柏子仁), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Rehmanniae radix</i> (生地黃), <i>Mori folium</i> (桑葉), <i>Tribuli fructus</i> (白蒺藜), <i>Angelicae dahuricae radix</i> (白芷), <i>Glycine semen nigra</i> (黑豆), <i>Sesami semen nigra</i> (黑芝麻), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
Gu (2012)	[Shenying Yangzhen pill (神應養真丹)] <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Gastrodiae rhizoma</i> (天麻), <i>Ostreici seu notopterygii radix et rhizoma</i> (羌活), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Chaenomeles fructus</i> (木瓜), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子)
Wu (2013)	[Bushen Huoxue decoction (補腎活血湯)] <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Poria sclerotium</i> (茯苓), <i>Rehmanniae radix</i> (生地黃), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Corni fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscoreae rhizoma</i> (山藥), <i>Codonopsis pilosulae radix</i> (黨參), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Bupleuri radix</i> (柴胡), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Carthami flos</i> (紅花), <i>Gleditsiae spina</i> (皂角刺), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
Yu	[Yangxue Shengfa pill (養血生發丸)]

First author (year)	Herbal medicines
(2013)	<i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Ligustri fructus</i> (女貞子), <i>Codonopsis pilosulae radix</i> (黨參), <i>Thujae semen</i> (柏子仁), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Rehmanniae radix</i> (生地黃), <i>Mori folium</i> (桑葉), <i>Tribuli fructus</i> (白蒺藜), <i>Angelicae dahuricae radix</i> (白芷), <i>Glycine semen nigra</i> (黑豆), <i>Sesami semen nigra</i> (黑芝麻), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
Zhao (2013)	[Jingyu capsule (精烏膠囊)] <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Ligustri fructus</i> (女貞子), <i>Ecliptae herba</i> (旱蓮草)
Zhou (2014)	[Herbal medicine by dialectic] Liver stagnation and blood stasis type (肝郁血瘀型) (n=29) : <i>Bupleuri radix</i> (柴胡), <i>Cyperii rhizoma</i> (香附子), <i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Carthami flos</i> (紅花), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Moutan radcis cortex</i> (牡丹皮), <i>Citri unshius pericarpium</i> (陳皮), <i>Corydalis tuber</i> (玄胡索), <i>Atractylodis rhizoma alba</i> (白朮), <i>Poria sclerotium</i> (茯苓), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Thujae orientalis folium</i> (側柏葉), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草) Deficiency of qi and blood type (氣血兩虛型) (n=18) : <i>Astragali radix</i> (黃芪), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Codonopsis pilosulae radix</i> (黨參), <i>Atractylodis rhizoma alba</i> (白朮), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Schisandrae fructus</i> (五味子), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Cimicifugae rhizoma</i> (升麻), <i>Citri unshius pericarpium</i> (陳皮), <i>Thujae orientalis folium</i> (側柏葉), <i>Zingiberis rhizoma recens</i> (生薑), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草) Liver and kidney deficiency type (肝腎虧虛型) (n=23) : <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Psoraleae semen</i> (補骨脂), <i>Eucommiae cortex</i> (杜仲), <i>Epimedii herba</i> (淫羊藿), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Rubi fructus</i> (覆盆子), <i>Ligustri fructus</i> (女貞子), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Thujae orientalis folium</i> (側柏葉), <i>Corni fructus</i> (山茱萸), <i>Dioscoreae rhizoma</i> (山藥), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
Tang (2016)	[Fuling Shengfa decoction (茯苓生發湯)] <i>Poria sclerotium</i> (茯苓), <i>Citri unshius pericarpium</i> (陳皮), <i>Dioscoreae rhizoma</i> (山藥), <i>Dendrobii caulis</i> (石斛), <i>Hordei fructus germinatus</i> (麥芽), <i>Crataegi fructus</i> (山楂), <i>Galli gigeriae endothelium corneum</i> (鷄內金), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Mori folium</i> (桑葉), <i>Thujae orientalis folium</i> (側柏葉), <i>Thujae semen</i> (柏子仁), <i>Polygoni multiflori caulis</i> (夜交藤), <i>Nelumbinis plumula</i> (蓮子心), <i>Magnoliae cortex</i> (厚朴), <i>Bupleuri radix</i> (柴胡)
Wang (2018)	[Bugan Yishen Huoxue decoction (補肝益腎活血方)] <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Paeoniae radix rubra</i> (赤芍藥), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Ligustri fructus</i> (女貞子), <i>Ecliptae herba</i> (旱蓮草), <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃), <i>Cnidii rhizoma</i> (川芎)
Tang (2018)	[Qibao meiran pills (七寶美髯丹)] <i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏), <i>Achyranthis radix</i> (牛膝), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Psoraleae semen</i> (補骨脂), <i>Poria sclerotium</i> (茯苓)
Liu (2020)	[Xiaoyaosan combined with Taohong Siwu tang (逍遙散合桃紅四物湯加減)] <i>Bupleuri radix</i> (柴胡), <i>Citri unshius pericarpium</i> (陳皮), <i>Gardeniae fructus</i> (梔子), <i>Atractylodis rhizoma alba</i> (白朮), <i>Paeoniae radix rubra</i> (赤芍藥), <i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Poria sclerotium</i> (茯苓), <i>Rehmanniae radix</i> (生地黃), <i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸), <i>Spatholobi caulis</i> (獨活), <i>Carthami flos</i> (紅花), <i>Carthami semen</i> (薏苡仁), <i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)

n: Number

Table 4. Frequency of Herbal Medicine

Frequency	Herb
17	<i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸)
14	<i>Polygoni multiflori radix</i> (何首烏)
10	<i>Cnidii rhizoma</i> (川芎), <i>Lycii fructus</i> (枸杞子)
9	<i>Glycyrrhizae radix et rhizoma</i> (甘草)
8	<i>Rehmanniae radix preparata</i> (熟地黃)
6	<i>Salviae miltiorrhizae radix</i> (丹參), <i>Paeoniae radix alba</i> (白芍藥), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Ligustri fructus</i> (女貞子), <i>Mori fructus</i> (桑椹子), <i>Poria sclerotium</i> (茯苓)
5	<i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Atractylodis rhizoma alba</i> (白朮), <i>Carthami flos</i> (紅花), <i>Rehmanniae radix</i> (生地黃), <i>Codonopsis pilosulae radix</i> (黨參)
4	<i>Eclipsae herba</i> (旱蓮草), <i>Spatholobi caulis</i> (鵝血藤), <i>Dioscoreae rhizoma</i> (山藥), <i>Bupleuri radix</i> (柴胡), <i>Citri unshius pericarpium</i> (陳皮), <i>Thujae orientalis folium</i> (側柏葉)
3	<i>Gastrodiae rhizoma</i> (天麻), <i>Astragali radix</i> (黃芪), <i>Thujae semen</i> (柏子仁), <i>Mori folium</i> (桑葉)
2	<i>Ephedrae herba</i> (麻黃), <i>Cimicifugae rhizoma</i> (升麻), <i>Scolopendra</i> (蜈蚣), <i>Eucommiae cortex</i> (杜仲), <i>Gleditsiae spina</i> (皂角刺), <i>Zizyphi semen</i> (酸棗仁), <i>Tribuli fructus</i> (白蒺藜), <i>Angelicae dahuricae radix</i> (白芷), <i>Glycine semen nigra</i> (黑豆), <i>Sesami semen nigra</i> (黑芝麻), <i>Corni fructus</i> (山茱萸), <i>Psoraleae semen</i> (補骨脂), <i>Paeoniae radix rubra</i> (赤芍藥)
1	<i>Dipsaci radix</i> (續斷), <i>Notoginseng radix et rhizoma</i> (田七), <i>Pseudostellariae radix</i> (太子參), <i>Osterici seu notopterygii radix et rhizoma</i> (羌活), <i>Chaenomelis fructus</i> (木瓜), <i>Cyperii rhizoma</i> (香附子), <i>Moutan radialis cortex</i> (牡丹皮), <i>Corydalis tuber</i> (玄胡索), <i>Schisandrae fructus</i> (五味子), <i>Zingiberis rhizoma recens</i> (生薑), <i>Epimedii herba</i> (淫羊藿), <i>Rubi fructus</i> (覆盆子), <i>Dendrobii caulis</i> (石斛), <i>Hordei fructus germinatus</i> (麥芽), <i>Crataegi fructus</i> (山楂), <i>Galli gigeriae endothelium comeum</i> (鷄內金), <i>Polygoni multiflori caulis</i> (夜交藤), <i>Nelumbinis plumula</i> (蓮子心), <i>Magnoliae cortex</i> (厚朴), <i>Achyranthis radix</i> (牛膝), <i>Gardeniae fructus</i> (梔子), <i>Persicae semen</i> (桃仁)

Table 5. Ranking Top 5 of Herbal Medicine Frequency According to (Herbology)

Ranking	Total	Frequency(n)	Pediatric	Frequency(n)	Adult	Frequency(n)
1	Blood-replenishing med. (補血藥)	45	Yin-nourishing med. (補陰藥)	7	Blood activating and blood-stasis-removing med. (活血祛瘀藥)	12
2	Yin-nourishing med. (補陰藥)	34	Blood-replenishing med. (補血藥)	6	Blood-replenishing med. (補血藥)	10
3	Blood activating and blood-stasis-removing med. (活血祛瘀藥)	30	Ki-tonifying med. (補氣藥)	5	Yin-nourishing med. (補陰藥)	6
4	Ki-tonifying med. (補氣藥)	26	Blood activating and blood-stasis-removing med. (活血祛瘀藥)	4	Yang-tonifying med. (補陽藥)	4
5	Yang-tonifying med. (補陽藥)	12	Mind-calming med. (安神藥) Digestive med. (消食藥)	3	Ki-tonifying med. (補氣藥)	3

n: Number, med.: Medicine

(4) 치료 기간

치료 기간은 최소 1달 (또는 30일)부터 최대 3달까지로 나타났으며, 1달 (또는 30일)로 설정한 연구가 4편^{14,16,17,21)}, 8주가 2편^{19,29)}, 2달이 4편^{20,21,26,28)}, 12주가 2편^{25,27)}, 3달이 4편^{15,18,22,24)}이었다. 1편¹³⁾의 연구에서는 치료 기간을 45일 이상으로 보고하였다.

(5) 평가 지표

최종 선정된 17편의 연구 중 16편^{13-26,28,29)}의 연구에서 TER이 평가 지표로 사용되었고, 치유율은 5편^{15,16,20,21,23)}의 연구에서 사용되었다. 2편^{17,26)}의 연구에서 재발률을 평가 지표로 사용하였고, 1편²³⁾의 연구에서 모발 성장 정도와 모발 당김 검사를 평가 지표로 사용하였다. 또한 1편²⁷⁾의 연구에서 Severity of alopecia tool (이하 SALT) scale을 평가 지표로 사용하였으며, 2편^{27,28)}의 연구에서 혈청학적 평가 지표를 사용하였다.

TER은 원형탈모증의 임상 증상 개선 정도를 평가한 것으로, 痊愈, 显效, 有效, 无效의 4단계 또는 痊愈, 好转, 无效의 3단계로 원형탈모증 치료 효과를 평가하여 显效 또는 有效 이상의 비율을 TER로 나타낸다. TER을 평가 지표로 사용한 16편^{13-26,28,29)}의 연구에서 치료 효과 평가 기준을 명시하였고, 그 중 7편^{16,17,19,20,23,24,28)}의 연구에서 치료 효과 평가 기준의 명확한 출처를 밝혔다. 7편^{16,17,19,20,23,24,28)}의 연구 중 《临床疾病诊断依据治愈好转标准》의 기준을 따른 연구는 2편^{16,17)}, 《现代皮肤性病学》의 기준을 따른 연구는 1편¹⁹⁾, 《中药新药临床研究指导原则》의 기준을 따른 연구는 3편^{20,23,24)}, 《中国中西医结合学会皮肤性病学会》의 기준을 따른 연구는 1편²⁸⁾이었다. 2편^{27,29)}의 연구에서는 SALT scale 점수를 사용하여 痊愈, 显效, 有效, 无效의 4단계로 치료 효과를 평가하였지만, 제시한 평가 기준은 상이하였다. TER을 평가하지 않은 1편²⁷⁾의 연구에서는 치료 효과를 痊愈, 显效, 有效, 无效의 4단계로 평가하였지만, TER에 대한 산정 방법은 언급하지 않았다.

치유율을 평가 지표로 사용한 5편^{15,16,20,21,23)}의 연구에서는 '치유율 = 痊愈/총 표본 크기 × 100'으로 계산해 치유율 결과값을 산출하였다.

재발률을 평가 지표로 사용한 2편^{18,26)}의 연구 중 1편¹⁸⁾의 연구에서는 치료 효과가 痊愈한 대상자들을 대상으로 '재발률 = 재발/痊愈 × 100'으로 산정하여 1년

후의 재발률을 산출하였다. 또 다른 1편²⁶⁾의 연구에서는 치료 효과가 痊愈, 显效한 대상자를 대상으로 '재발률 = 재발/(痊愈 + 显效) × 100'으로 산정하여 2개월 후의 재발률을 산출하였다.

모발 성장 정도와 모발 당김 검사를 평가 지표로 사용한 1편²⁵⁾의 연구에서는 모발 성장 정도와 모발 당김 검사에 대한 구체적인 평가 기준에 대해 언급하지 않았다.

SALT scale³¹⁾은 원형탈모증 환자의 피부 병변의 부위, 중증도, 임상 유효성을 평가하는 도구로, 두정부는 40 (10, 10, 10, 10)%, 측두부는 각각 18 (5, 4, 4, 5)%, 후두부는 24 (6, 6, 6, 6)가 되도록 두피를 4개의 구역으로 나누고, 각 구역은 두 개의 수평선과 수직선을 통해 4개의 작은 영역으로 나눈다. 각 4개의 작은 영역은 두정부는 10점씩, 후두부는 6점씩, 측두부는 좌 (左)에서 우 (右)로, 위 (上)에서 아래 (下) 순서로 5, 4, 4, 5점씩 산정하여 4개의 구역 점수를 모두 더하여 결과값을 산출하였다.

혈청학적 평가 지표를 사용한 2편^{27,28)}의 연구에서는 T cell의 세포표면항원무리 (Cluster of differentiation, 이하 CD)를 평가 지표로 사용하였는데, 그 종류는 차이가 있었다. 1편²⁷⁾의 연구에서는 CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell을 평가 지표로 사용하였고, 1편²⁸⁾의 연구에서는 CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺를 평가 지표로 사용하였다.

3. 치료 효과 분석

1) TER

TER을 평가 지표로 사용한 16편^{13-26,28,29)}의 연구에 대하여 메타분석을 시행하였다. 메타분석 결과, 한약을 사용한 치료군은 양약을 사용한 대조군에 비해 TER이 1.61배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었으나, 문헌들 간의 이질성은 매우 높았다 (RR: 1.61, 95% CI: 1.53~1.70, I² = 81%, P < 0.00001) (Figure 2). 이질성이 높은 원인이 2편^{20,24)}의 연구에서 대조군의 TER이 나머지 연구에 비해 현저히 낮은 결과로 인한 것으로 사료되어 2편^{20,24)}의 연구를 제외하고 메타분석을 다시 시행하였다. 메타분석 결과, 한약을 사용한 치료군은 양약을 사용한 대조군에 비해 TER이 1.48배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었으나, 문헌들 간의 이질성은 낮았다 (RR: 1.48, 95% CI: 1.40~1.55, I² = 43%, P < 0.00001) (Figure 3). 출판

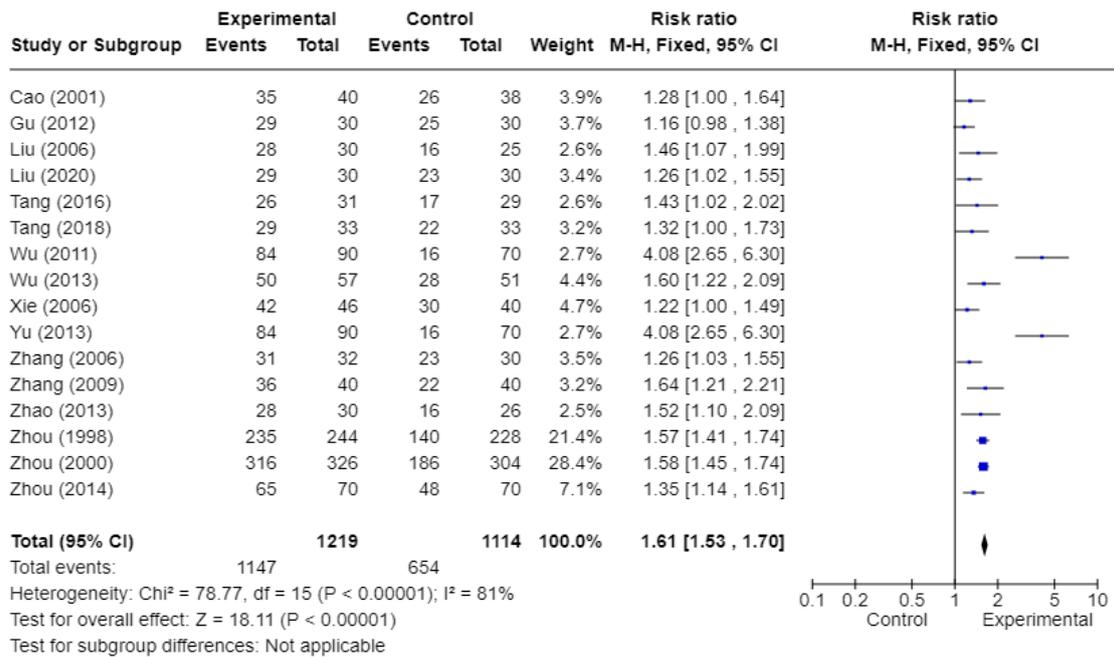


Figure 2. Forest plot of total effective rate

CI: confidence interval

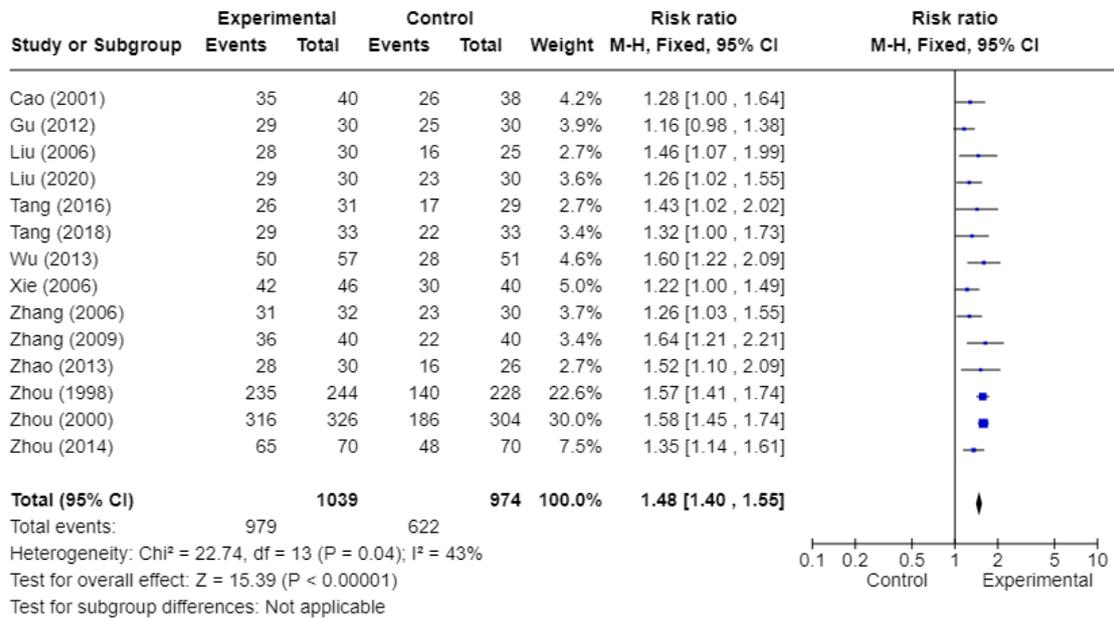


Figure 3. Forest plot of total effective rate except for 2 trials

CI: confidence interval

편향을 평가하기 위해 funnel plots를 사용하였으며, 좌우 비대칭적인 모습을 보여 출판 편향의 가능성이 있었다 (Figure 4).

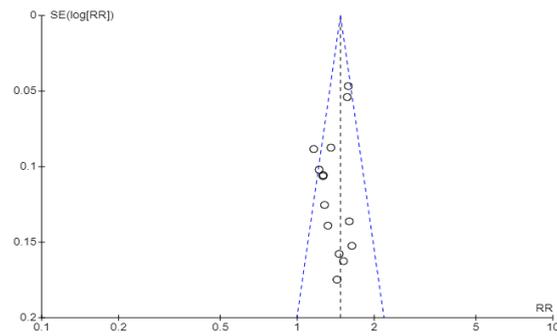


Figure 4. Funnel plots

2) 치유율

치유율을 평가 지표로 사용한 5편^{15,16,20,21,23}의 연구에 대하여 메타분석을 시행하였다. 메타분석 결과, 한약을 사용한 치료군이 양약을 사용한 대조군에 비해 치유율이 5.02배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었으나, 문헌들 간의 이질성은 매우 높았다 (RR: 5.02, 95% CI: 3.60~7.02, $I^2 = 91%$, $P < 0.00001$) (Figure 5) 이질성이 높은 원인이 2편^{20,24}의 연구에서 대조군의

치유율이 나머지 연구에 비해 현저히 낮은 결과로 인한 것으로 사료되어 2편^{20,24}의 연구를 제외하고 메타분석을 다시 시행하였다. 메타분석 결과, 한약을 사용한 치료군이 양약을 사용한 대조군에 비해 치유율이 2.25배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었으나, 문헌들 간의 이질성은 다소 높았다 (RR: 2.25, 95% CI: 1.62~3.12, $I^2 = 53%$, $P < 0.00001$) (Figure 6).

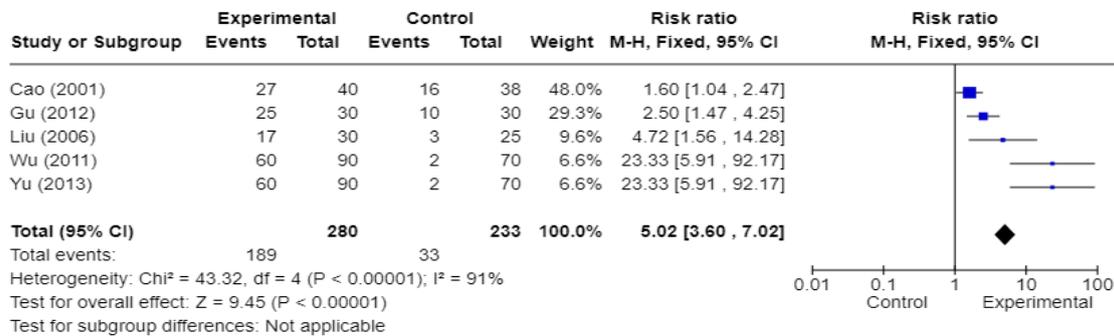


Figure 5. Forest plot of full recovery rate

CI: confidence interval

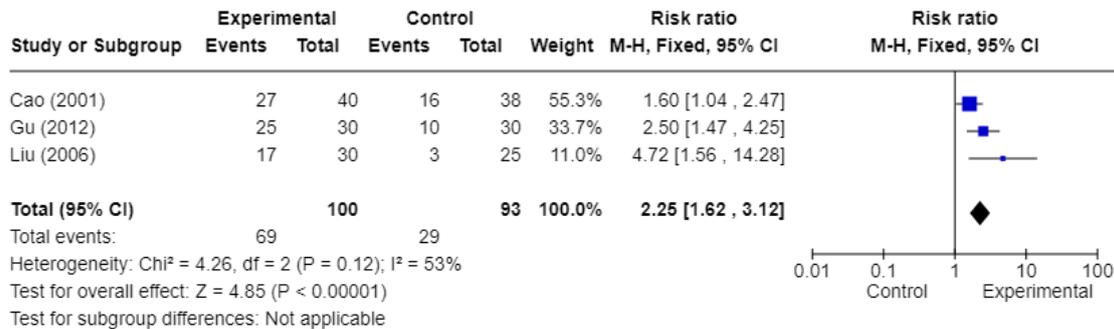


Figure 6. Forest plot of full recovery rate except for 2 trials

CI: confidence interval

3) 재발률

재발률을 평가 지표로 사용한 2편^{18,26)}의 연구에 대하여 메타분석을 시행하였다. 메타분석 결과, 한약을 사용한 치료군이 양약을 사용한 대조군에 비해 재발률이 0.22배 낮아 통계적으로 유의한 결과를 나타내었고, 문헌들 간의 이질성은 매우 낮았다 (RR: 0.22, 95% CI: 0.070~0.68, $I^2 = 0\%$, $P = 0.008$) (Figure 7).

4) 모발 성장 정도와 모발 당김 검사

모발 성장 정도와 모발 당김 검사를 평가 지표로 사용한 1편²³⁾의 연구에서는 치료군의 모발 성장이 대조군에 비해 좋았고, 모발 성장 속도가 대조군에 비해 빠르며, 모발 당김 검사상 치료군이 대조군보다 낮았다고 보고하였지만, 구체적인 평가 기준 및 결과 수치에 대한 언급은 없었다.

5) SALT scale

SALT scale을 평가 지표로 사용한 1편²⁷⁾의 연구에서 치료 전과 후의 SALT 점수 차이가 치료군이 대조군에 비해 높았으며, 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다 ($P < 0.05$).

6) 혈청학적 검사

혈청학적 검사를 평가 지표로 사용한 2편^{27,28)}의 연구 중 1편²⁷⁾의 연구에서는 CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell이 치료군이 대조군에 비해 높았으며, 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다 ($P < 0.05$). CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺를 평가 지표로 사용한 1편²⁸⁾의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺가 유의하게 높았으며, CD8⁺은 유의하게 낮았다 ($P < 0.05$).

4. 안전성

포함된 연구 중 9편^{13,14,16,17,20,21,23,25,26)}의 연구에서 이상 반응에 대해서 별도로 언급하지 않았다. 8편^{15,18,19,22,24,27-29)}의 연구에서 이상 반응에 대하여 언급하였는데, 그 중 4편^{15,24,27,28)}의 연구에서는 치료군과 대조군에서 모두 이상 반응이 나타났다고 보고하였고, 나머지 4편^{18,19,22,29)}의 연구에서 임상시험기간 동안 이상 반응이 없었다고 보고하였다. 치료군의 이상 반응 증상은 위부 불편감, 일시적 Alanine aminotransferase (이하 ALT) 상승, 변비가 보고되었고, 대조군의 이상 반응 증상은 위부 불편감, 피부 소양감, 일시적 하지 부종, 변비가 보고되었다. 보고된 모든 이상 반응 증상은 경미하거나 치료에 영향을 미치지 않았다고 보고하였고, 중대한 이상 반응에 대한 보고는 없었다.

5. 비뚤림 위험 평가

1) 무작위 배정 과정에서 생기는 비뚤림

17편¹³⁻²⁹⁾의 연구 중 무작위 배정순서 방법으로 난수표를 사용했다고 밝힌 연구는 1편²⁵⁾에 대해서 Low risk로 평가하였고, 치료순서에 따른 무작위 배정순서 방법을 사용했다고 밝힌 연구 2편^{24,27)}에 대해서 High risk로 평가하였다. 나머지 14편^{13-23,26,28,29)}의 연구에서는 무작위 배정순서 방법에 대해 명확히 밝히지 않았으며, 모든 연구에서 배정순서 은폐에 대하여 언급하지 않아 some concerns로 평가하였다 (Figure 8, Figure 9).

2) 의도한 중재에서 이탈로 인한 비뚤림

16편^{13-16,18-29)}의 연구에서는 연구 참여자와 연구자의 눈가림에 대하여 언급하지 않았지만, 양약과 한약의 형태 차이로 인해 눈가림이 불가능할 것으로 생각되어

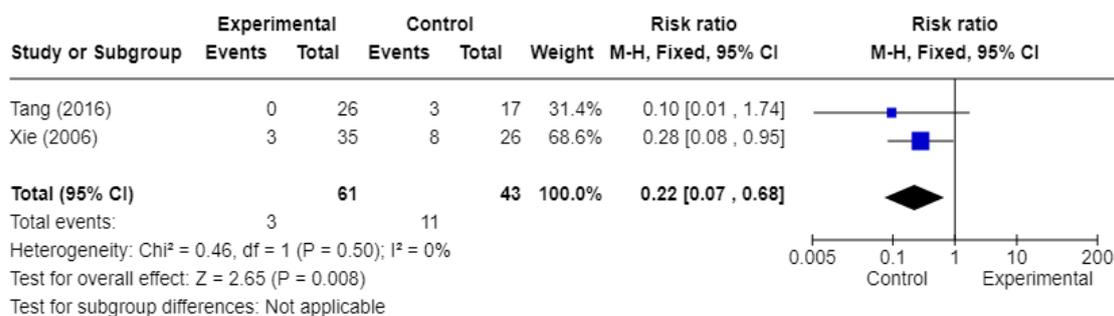


Figure 7. Forest plot of recurrence rate

CI: confidence interval

Some concerns로 평가하였다. 1편¹⁷⁾의 연구에서 단일 맹검법을 시행했다고 하여 Low risk로 평가하였다 (Figure 8, Figure 9).

연구에서 탈락자에 대한 직접적인 언급은 없었으나, 연구 시작 시의 연구 대상자 수와 결과 분석 시의 연구 대상자 수가 동일하므로 Low risk로 평가하였다 (Figure 8, Figure 9).

3) 중재결과 자료의 결측으로 인한 비뚤림

1편²⁷⁾의 연구에서 개인사정으로 8명의 결측치가 발생하였다고 보고하였으나 중재결과 자료의 결측으로 인해 비뚤림이 일어나지 않는다는 근거를 제시하지 않았으므로 Some concerns로 평가하였다. 16편^{13-26,28,29)}의

4) 중재결과 측정의 비뚤림

모든 연구에서 결과 평가자의 눈가림에 대한 언급이 없었으나, 모든 연구의 중재결과는 임상진찰결과가 포함 되므로 Some concerns로 평가하였다 (Figure 8, Figure 9).

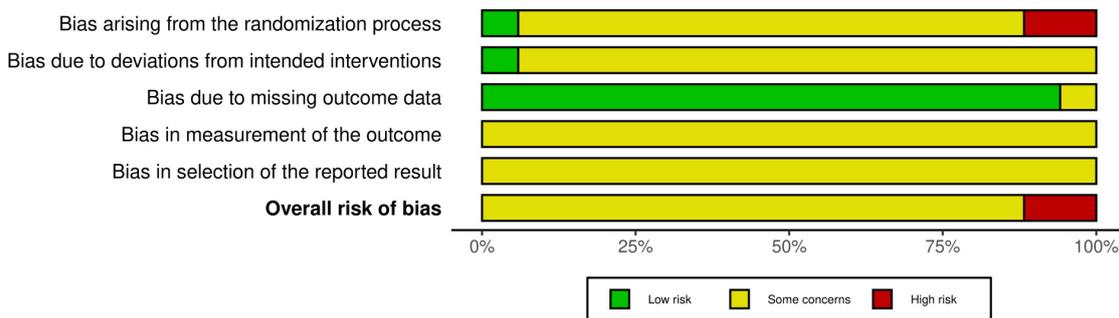


Figure 8. Risk of bias graph

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Cao (2001)	-	-	+	-	-	-
Gu (2012)	-	-	+	-	-	-
Liu (2006)	-	-	+	-	-	-
Liu (2020)	-	-	+	-	-	-
Tang (2016)	-	-	+	-	-	-
Tang (2018)	X	-	+	-	-	X
Wang (2018)	-	-	-	-	-	-
Wu (2011)	-	-	+	-	-	-
Wu (2013)	-	-	+	-	-	-
Xie (2006)	-	-	+	-	-	-
Yu (2013)	-	-	+	-	-	-
Zhang (2006)	-	+	+	-	-	-
Zhang (2009)	-	-	+	-	-	-
Zhao (2013)	X	-	+	-	-	X
Zhou (1998)	-	-	+	-	-	-
Zhou (2000)	-	-	+	-	-	-
Zhou (2014)	+	-	+	-	-	-

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 X High
 - Some concerns
 + Low

Figure 9. Risk of bias table

5) 보고된 연구결과 선택의 비돌림

모든 연구에서 프로토콜에 대한 언급이 없어 연구 결과 선택의 비돌림에 대해 Some concerns로 평가하였다 (Figure 8, Figure 9).

IV. Discussion

원형탈모증은 자가면역기전에 의해 발생하는 비반흔성 탈모질환으로, 흔히 두피에 하나 또는 여러 개의 원형 또는 타원형의 탈모반이 발생하는 질환이다. 탈모의 정도 및 부위에 따라 두피 전체의 모발이 소실된 경우를 전두탈모증 (Alopecia totalis, 全禿), 두피뿐만 아니라 전신의 모발의 소실을 보이는 경우를 범발성탈모증 (Alopecia universalis, 普禿) 등으로 분류할 수 있다. 주로 10~30세 사이에서 발생하며, 20세 이전에 발생하는 경우가 60% 정도이다^{2,4)}. 탈모반의 크기가 작거나 수가 적을 경우 80%에서 자연 회복될 수 있으나, 탈모반의 수가 많거나 탈모범위가 넓은 전두탈모증, 범발성탈모증 등은 예후가 불량하며, 또한 소아에서 발생하는 경우에는 성인보다 예후가 불량한 것으로 알려져 있다³²⁾.

원형탈모증의 치료로는 스테로이드 치료 (국소 도포 및 주사, 전신투여), 미녹시딜 도포, Dipencyprone (DPCP), Squaric acid dibutyl ester (SADBE), Psoralen and Ultraviolet A (PUVA), Cyclosporine 등이 사용되고 있으나, 부작용으로 두피 모낭염, 피부 위축, 접촉피부염, 국소 다모증, 경부림프절 종창 등을 야기할 수 있다³³⁾.

한의학에서 원형탈모증을 圓形脫髮, 斑禿, 油風 등으로 명명하고 있으며, 그 원인을 肝腎不足, 血虛風燥, 氣滯血瘀 등으로 인한 氣血循環障礙로 보고, 內服藥, 外治藥과 耳鍼, 梅花鍼, 體鍼, 灸 등 다양한 방법으로 치료한다⁷⁾.

건강보험심사평가원의 보건의료 빅데이터 개방 시스템에 따르면, 원형탈모증 (L63) 환자수가 2014년부터 2023년까지 최근 10년간 159,352명에서 178,009명으로 점진적인 증가 추이를 보이고 있다³⁴⁾. Toussi A 등의 연구³⁵⁾에 따르면, 원형탈모증 환자의 경우 Health-related quality of life (HRQoL)가 저하되고, 대조군에 비해 더 높은 비율로 우울감과 불안을 경험하며, 대조군보다 두 배 정도의 비율로 스트레스를 받는다고

보고하였다.

이와 같이 원형탈모증은 환자의 삶의 질과 심리사회적으로 크게 영향을 줄 수 있는 질환이지만, 아직까지 근거수준이 높은 치료법이 없는 실정이다⁶⁾. 원형탈모증에 대한 한의학 연구 또한 증례 연구는 지속적으로 보고되고 있으며, 원형탈모증에 대한 매화침³⁶⁾, 침치료³⁷⁾, 뜸치료³⁸⁾ 등의 효과에 대한 체계적 문헌 고찰이나 메타분석 연구들이 보고되었으나, 그 수가 적어 관련 임상 및 분석 연구는 부족한 실정이다.

한편 원형탈모증은 모든 연령에서 나타날 수 있으며, 소아에서도 드물지 않게 발생하는 질환이나, 기존에 보고된 연구들은 주로 침습적인 치료 방법에 대한 것으로, 소아의 경우, 침습적인 치료에 대해 거부하는 경우가 많다. 다양한 연령에서 두루 사용할 수 있는 비침습적인 치료 방법 중 대표적으로 한약 치료가 있으나, 이에 대한 분석 연구는 더욱이 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 원형탈모증의 한약 치료에 대한 RCTs를 수집하여 임상적으로 활용할 수 있는 근거를 제시하고자 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 진행하였다.

총 10개의 한국어, 영어, 중국어 및 일본어 데이터베이스를 기반으로 검색 엔진이 제공하는 최초 개시일 부터 2024년 4월 3일까지 출판된 원형탈모증에 대한 한약 치료 효과를 평가한 RCTs를 포괄적으로 검색하였으며, 총 17개¹³⁻²⁹⁾의 연구가 선정되었다. 이 중 ‘한약 치료군과 ‘양약’ 대조군을 비교하는 연구가 11편^{13,14,16,20,21,23-28)}, ‘한약을 내복과 외세한 치료군과 ‘양약’ 대조군을 비교한 연구가 1편¹⁷⁾, 그리고 ‘한약 + 생강 외찰’ 치료군과 ‘양약 + 생강 외찰’ 대조군을 비교한 연구가 5편^{15,18,19,22,29)}이었다. 모든 연구는 중국에서 시행되었다.

치료군에서 사용된 한약의 종류와 형태는 다양하였는데, 재발탕 (再發湯)^{13,14)}, 양혈생발환 (養血生發丸)^{20,23)}은 각각 2편의 연구에서 사용되었으며, 양혈발생탕 (養血發生湯)¹⁵⁾, 양혈산어구풍탕가감 (養血散瘀驅風湯加減)¹⁶⁾, 보신활혈구풍탕 (補腎活血驅風湯)¹⁷⁾, 양혈활혈탕 (養血活血湯)¹⁸⁾, 삼기생발탕 (參芪生發湯)¹⁹⁾, 신응양진단 (神應養真丹)²¹⁾, 보신활혈탕 (補腎活血湯)²²⁾, 정오교낭 (精烏膠囊)²⁴⁾, 복령생발탕 (茯苓生發湯)²⁶⁾, 보간익신활혈방 (補肝益腎活血方)²⁷⁾, 칠보미염단 (七寶美髯丹)²⁸⁾, 소요산합도홍사물탕가감 (逍遙散合桃紅四物湯加減)²⁹⁾은 각각 1편의 연구에서 사용되었다. 1편²⁵⁾의 연구에서는 肝郁血瘀型, 氣血兩虛型,

肝腎虧虛型으로 변증하여 변증별 한약을 처방하였다고 보고하였다.

한약의 다빈도 구성 약제를 살펴보면, 당귀 (*Angelicae gigantis radix*, 當歸)가 17회로 최다빈도로 사용되었고, 그 다음으로 하수오 (*Polygoni multiflori radix*, 何首烏), 천궁 (*Cnidii rhizoma*, 川芎)과 구기자 (*Lycii fructus*, 枸杞子) 순으로 많았다. <本草學>³⁰⁾ 목차에 의거하여 구성 약제를 분류하여 살펴보면, 보혈약 (補血藥)이 45회로 가장 많았고, 그 다음으로 보음약 (補陰藥), 활혈거어약 (活血祛瘀藥), 보기약 (補氣藥), 보양약 (補陽藥) 순으로 많았다.

또한 연령별 구성 약제 비교를 위하여, 소아만을 대상으로 한 3편^{17,20,27)}의 연구와 성인만을 대상으로 한 5편^{13,14,17,28,29)}의 연구를 비교 분석하였다. 소아만을 대상으로 한 연구에서는 보음약 (補陰藥)이 7회로 가장 많았고, 그 다음으로 보혈약 (補血藥), 보기약 (補氣藥), 활혈거어약 (活血祛瘀藥) 순으로 많았다. 한편, 성인만을 대상으로 한 연구에서는 활혈거어약 (活血祛瘀藥)이 12회로 가장 많았으며, 그 다음으로 보혈약 (補血藥), 보음약 (補陰藥), 보양약 (補陽藥) 순으로 많았다. 한의학적으로 원형탈모증은 肝腎虧虛, 陰血不足으로 인해 발생하는데, 氣爲血之師로 氣血兩虛하여 모공이 늘어나 風邪가 들어 血燥하여 머리카락이 탈락되는 것으로, 크게 氣血虛弱, 氣滯血瘀, 血熱風燥, 肝腎不足으로 변증되며^{19,26)}, 변증에 따라 益氣補血, 活血化瘀 疏通經絡, 清熱涼血 滋養肝腎, 補肝益腎 滋養精血 등의 치료법이 적용된다⁸⁾. 湯勇 등의 연구²⁶⁾에 따르면, 성인의 원형탈모증 원인으로 걱정, 피로, 과도한 압박감, 밤샘, 부적절한 업무 및 휴식과 더 관련되어 있는 경우가 많으나, 소아의 경우, 걱정, 피로, 과도한 압박감, 밤샘 등의 이유로 탈모가 발생하는 경우는 적으며, 간식을 많이 먹거나, 편식하는 등 잘못된 식습관에 의해 脾胃가 상하는 것과 더 관련되어 있다고 설명하였다. 脾는 運化를 담당하는데 (脾主運化), 脾胃가 손상되면 영양과 기혈이 공급 및 순환되지 못하여 원형탈모증이 생길 수 있다고 설명하였다. 또한 张志忠¹⁹⁾의 연구에 따르면, 소아의 원형 탈모증은 정서적 불안정, 공포, 스트레스, 낮은 면역 기능으로 인해 발생하는 경우가 많다고 보고하였다. 이에 따라, 소아의 경우에는 성인과 달리 血虛, 陰虛, 氣虛 치료 중점으로 보혈약 (補血藥), 보음약 (補陰藥), 보기약 (補氣藥)이 다빈도로 사용되었으며, 성인의 경우에는 血瘀, 氣滯, 血虛 치료 중심으로 활혈거어약 (活血祛瘀藥)과 보혈약 (補

血藥)이 다빈도로 사용된 것으로 생각된다.

5편^{15,18,19,20,29)}의 연구에서 모든 대상자에게 생강 외찰 (外擦)을 추가 시행하였는데, 생강은 味辛性溫하며, 국소적으로 바르면 活血化瘀하여, 국소 미세 순환을 개선하고, 두피의 신진 대사를 촉진하여 새로운 모발의 재생을 촉진한다고 설명하였다^{19,29)}. Prie 등의 연구³⁹⁾에 따르면, 항산화 보호 결합이나 반응성 산소 종 (Reactive oxygen species, ROS)의 과장된 발현이 산화 스트레스 상태로 이어진다고 보고하였으며, 이는 원형탈모증과 같은 많은 염증성 피부 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다고 설명하였다. 또한 이와 관련하여 Abbas 등의 임상 시험 연구⁴⁰⁾에 따르면, 원형탈모증 환자는 관련된 혈액 세포의 산화제/항산화제 상태가 현저히 손상되어 있는데, 생강이 함유된 500mg 캡슐을 60일 동안 매일 섭취한 결과, 적혈구와 림프구의 항산화 상태가 상당히 개선되었다고 보고하였다.

평가지표로는 원형탈모증 임상 증상 개선 정도에 따른 TER, 치유율, 재발률, 모발 성장 정도와 모발 당김 검사, SALT scale, 혈액검사상 CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell과 CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺를 사용하였다.

원형탈모증의 발병 기전은 아직 불분명하며, 혈청학적 소견에 대한 보고는 다양한데, 대개 T세포에 의해 매개되는 자가면역질환으로 알려져 있다. Zhou 등의 연구⁴¹⁾에 따르면, 원형탈모증의 발병은 CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell의 발현수준 이상과 관련이 있으며, 이는 자신의 모낭이 공격하는 림프구에 대한 억제작용을 감소시켜 모낭 림프구의 증식, 세포용해 활성을 유발하여 결국 원형탈모증 환자의 모낭에 퇴행성 변화가 일어나게 된다고 설명하였다. 또한 CD4, CD8 T세포 및 이들의 사이토카인의 교대가 탈모의 주요 원인이라는 가설을 뒷받침하는 연구들이 지속적으로 보고되고 있는데⁴²⁾, Guo 등의 연구⁴³⁾에서는 CD8⁺ T세포는 모낭 내 영역을 공격하는 반면, CD4⁺ T세포와 자연 살해 세포 (Natural Killer cell, NK cell)는 모낭의 바깥쪽 뿌리 덮개 주위에 축적된다고 설명하였다. Younes 등의 연구⁴⁴⁾에서는, CD4 T세포 및 CD8 T세포는 건강한 대조군에 비해 원형탈모증 환자의 말초 혈액에서 빈도가 적었으며, CD4:CD8 T세포 비율은 증가하였다고 보고하였다. 하지만 일부 연구에서는 원형탈모증 환자의 림프구수가 정상군에 비해 높게 나타났다고 보고하기도 했으며^{45,46)}, 원형 탈모증 환자의 CD4⁺ T세포가 정상 대조군에 비해 유의하게 낮은 반면, CD8⁺ T세포는

정상 대조군에 비해 유의하게 높았다고 보고하였다⁴⁷⁾. 이와 같이, 원형탈모증의 발병 기전에 대해 많은 연구가 보고되고 있지만, 연구 간의 결과가 다양하여, 원형탈모증의 발병 기전에 대한 연구가 지속적으로 필요할 것으로 생각된다.

TER을 평가 지표로 사용한 16편^{13-26,28,29)}의 연구에서 치료군이 대조군에 비해 높았고, 15편^{13-20,22-26,28,29)}의 연구에서 유의한 결과로 보고하였다. 치유율을 평가 지표로 사용한 5편^{15,16,20,21,23)}의 연구에서 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다고 보고하였다. 재발률을 평가 지표로 사용한 2편^{18,26)}의 연구에서 치료군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다고 보고하였다.

TER, 치유율, 재발률에 대한 메타분석 결과, 치료군은 대조군에 비해 TER이 1.61배 유의하게 높았으나, 문헌들 간의 이질성은 높았는데 (RR: 1.61, 95% CI: 1.53~1.70, $I^2 = 81%$, $P < 0.00001$), 이는 2편^{20,24)}의 연구에서 대조군의 TER이 나머지 연구에 비해 현저히 낮은 결과로 인한 것으로 사료되어 2편^{20,24)}의 연구를 제외하고 메타분석을 시행한 결과, 치료군이 대조군에 비해 TER이 1.48배 높으며 통계적으로 유의한 차이가 나타났고, 이질성 또한 낮았다 (RR: 1.48, 95% CI: 1.40~1.55, $I^2 = 43%$, $P < 0.00001$). 또한 치유율이 치료군이 양약 대조군에 비해 5.02배 유의하게 높았으나, 문헌들 간의 이질성은 높았는데 (RR: 5.02, 95% CI: 3.60~7.02, $I^2 = 91%$, $P < 0.00001$), TER과 상동한 이유로 문헌들 간의 이질성이 높은 것으로 사료된다. 이에 마찬가지로 2편^{20,24)}의 연구를 제외하고 메타분석을 시행하였는데, 그 결과 치료군이 대조군에 비해 치유율이 2.25배 높고 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으나, 문헌들 간의 이질성은 다소 높았다 (RR: 2.25, 95% CI: 1.62~3.12, $I^2 = 53%$, $P < 0.00001$). TER과 치유율의 이질성이 높았던 이유로 연구 간의 평가 기준이 일관되지 않았으며, 명확하지 않은 기준으로 주관적인 평가가 개입될 가능성에 인한 것으로 생각된다. 재발률은 평가 시기가 달랐으나 치료군이 대조군에 비해 재발률이 0.22배 유의하게 낮았고, 문헌들 간의 이질성도 매우 낮았다 (RR: 0.22, 95% CI: 0.070~0.68, $I^2 = 0%$, $P = 0.008$).

안전성에 대해서는 이상 반응 발생 여부로 평가하였는데, 총 17편¹³⁻²⁹⁾의 연구 중 8편^{15,18,19,22,24,27-29)}의 연구에서만 이상 반응에 대하여 언급하였는데, 그 중 4편^{18,19,22,29)}의 연구에서는 모든 대상자에서 이상 반응이 발생하지 않았다고 보고하였다. 보고된 이상 반응 증

상으로는 치료군에서 위부 불편감, 일시적 ALT 상승, 변비 증상이 나타났으며, 대조군에서 위부 불편감, 피부 소양감, 일시적 하지 부종, 변비 증상이 나타났고, 보고된 모든 이상 반응 증상들은 경미하거나 치료에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 하지만 이상반응을 보고한 문헌의 개수가 적어 본 연구에서 한약 치료의 안전성을 단정하기에 다소 어려움이 있으며, 추후 보다 많은 연구에서 이상반응에 대한 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 선정된 연구 수가 다소 적었다. 비록 17편¹³⁻²⁹⁾의 연구가 선정되었고, TER을 평가 지표로 사용한 연구는 16편^{13-26,28,29)}에 달하였으나, TER을 제외한 치유율, 재발률을 평가 지표로 사용한 연구는 각각 5편^{15,16,20,21,23)}, 2편^{18,26)}뿐이었으며, 나머지 평가 지표에 대하여 연구 수가 적어 메타분석이 불가하였다. 또한 이상 반응을 보고한 연구가 적어 한약 치료의 안전성을 단정하기에 어려움이 있다. 둘째, 본 연구에 선정된 모든 연구가 중국에서 출판된 논문으로 지역적인 편향이 있었다는 점이다. 셋째, 본 연구의 대조군 중재 선정 기준이 원형탈모증의 보편적인 치료 방법인 스테로이드 국소 도포 또는 주사가 아닌 경구 양약 복용인 점이다. 넷째, 연구마다 원형탈모증의 진단 기준과 평가 지표가 다양하였고, 같은 평가 지표를 사용하더라도 세부적인 기준에 차이가 있었으며, 주관적인 평가 지표가 포함되었다. 다섯째, 선정된 연구 중 비뚤림 위험이 불확실한 연구가 많았다. 배정 순서 은폐, 결과 평가에 대한 눈가림에 대해 언급한 연구가 없었다. 또한 본 연구에 포함된 연구들은 주로 탕약 형태의 한약을 사용한 무작위 대조군 연구로 대조군이 모두 양약이기 때문에 제형 차이로 인해 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 어려울 것으로 생각된다.

본 연구는 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 원형탈모증에 대해 경구 한약치료가 양약치료보다 유의한 효과가 있는 것을 확인하였다. 따라서 임상에서 원형탈모증 치료에 한약사용을 고려할 수 있는 근거를 마련했다는 점에서 의의가 있다. 추후 위에서 언급된 한계점들을 보완한 근거 수준이 높은 임상 연구들이 수행되어야 할 것으로 보인다.

V. Conclusion

국내외 데이터베이스를 검색하여 원형탈모증에 대한 한약 치료의 효과를 연구한 17편의 RCTs를 검토하였으며, 그 결과는 다음과 같다.

1. 한약 치료군은 양약 대조군에 비해 TER, 치유율이 통계적으로 유의하게 높았고, 재발률은 통계적으로 유의하게 낮았다.
2. 한약의 다빈도 본초는 당귀(當歸)가 17회, 하수오(何首烏)가 14회, 천궁(川芎), 구기자(枸杞子)가 10회로 많았다.
3. <本草學>³⁰⁾ 목차에 따른 분류 상 보혈약(補血藥)이 45회, 보음약(補陰藥)이 34회, 활혈거어약(活血祛瘀藥)이 30회로 많았다. 연령별로 다빈도 본초를 살펴보면, 소아만을 대상으로 한 연구에서는 보음약(補陰藥)이 7회, 보혈약(補血藥)이 6회로 많았고, 성인만을 대상으로 한 연구에서는 활혈거어약(活血祛瘀藥)이 12회, 보혈약(補血藥)이 10회로 많았다.
4. 이상반응을 보고한 8편^{15,18,19,20,24,27-29)}의 연구 중 4편^{18,19,22,29)}의 연구에서는 모든 대상자에서 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였고, 나머지 4편^{15,24,27,28)}의 연구에서는 치료군에서 위부 불편감, 일시적 ALT 상승, 변비 증상이 나타났으며, 대조군에서 위부 불편감, 피부 소양감, 일시적 하지 부종, 변비 증상이 나타났다고 보고하였으나, 자료 부족의 한계로 한약 치료의 안전성을 단정하기에 다소 어려움이 있어 결과 해석에 있어 주의가 필요하다.

VI. References

1. Department of Pediatrics, Nationwide Korean Medicine College. Pediatrics of Korean medicine. 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2020:889-91.
2. The Society of Korean Medicine Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology. Surgery & Dermatology of Korean Medicine Vol2. Dermatology of Korean Medicine. Paju: Globooks. 2022:308-13.
3. Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine. Severance manual of pediatrics. 4th ed. Seoul: Yonsei University College Publishing Center. 2013:814.
4. Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. J Invest Dermatol. 1991;96(5):68S.
5. Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? J Dermatol Sci. 2017;86(1):3-12.
6. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16(2):4.
7. Kim NU, Roh SS. A literatual studies on the yupung. The Journal of oriental medical surgery, ophthalmology & otolaryngology. 1998;11(1):162-79.
8. Lee YJ. A bibliographical study of oriental medical records on alopecia. J Korean Orient Med. 1995;16(1):141-59.
9. Kim KW, Seo JC, Lee KM, Lim SC, Jung TY, Han SW. A case of alopecia areata treated with bee venom and carthami flos herbal acupuncture. J Pharmacopuncture. 2004;7(2):91-6.
10. Choi SB, Kang JA, Lee JH. Five cases of severe alopecia areata treated with gagamhwajung-hwan. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2017;30(3):239-49.
11. Kim SY, Park DA, Seo HJ, Shin SS, Lee SJ, Lee M, Jang BH, Cha YJ, Choi IS, Park KI. Health technology assessment methodology:systematic review. National Evidence based Healthcare Collaborating Agency. 1st ed. Seoul. 2020:85-96.
12. Lee JY. Meta-analysis. Endocrinol Metab. 2008;23(6):361-78.
13. Zhou LX. Observation on the therapeutic effect of Zaifa decoction in treating 244 cases of alopecia areata. Fujian Journal of TCM. 1998;29(2):8.
14. Zhou LX. 326 Cases of alopecia areata treated with Zaifa decoction. Fujian Journal of TCM. 2000;31(6):31-2.
15. Cao SF. The effective study of the Nutrition-blood and Culturing-hair decoction treating alopecia areata. Chin J Aesthet Med. 2001;10(4):293-4.
16. Liu M. Treating alopecia areata in children with Yangxue Sanyu Qufeng decoction. Medicine Industry Information. 2006;3(11):27-8.

17. Zhang L. 32 Cases of Alopecia areata treated with self-made Bushen Huoxue Qufeng decoction. *Fujian Journal of TCM*. 2006;37(1):34-5.
18. Xie SQ, Liao WQ. Observation on therapeutic effects of alopecia areata with Yangxue Huoxue tang. *Chin J Derm Venerol*. 2006;20(2):106-7.
19. Zhang ZZ. Clinical observation on the therapeutic effect of Shenqi Shengfa decoction in treating alopecia areata in children. *China Modern Doctor*. 2009;47(14):69.
20. Wu WJ. Yangxue Shengfa pill to treat alopecia areata hair growth (liver and kidney deficiency card). *J Liaoning Univ TCM*. 2011;13(5):199-200.
21. Gu H. Clinical observation on 30 cases of alopecia areata treated with Shenying Yangzhen pill. *Journal of TCM*. 2012;44(11):44.
22. Wu GC, Yang XH. Clinical observation on treating alopecia areata with the Bushen Huoxue decoction. *CJCM*. 2013;5(16):74-5.
23. Yu HB. Clinical observation on the treatment of alopecia areata (liver and kidney insufficiency syndrome) with Yangxue Shengfa Pills. *Hubei J TCM*. 2013;35(2):52-3.
24. Zhao HZ, Tu HH. 30 cases of alopecia areata treated with Jingwu capsule. *Chin Med Mod Distance Edu of China*. 2013;11(3):34-5.
25. Zhou FB, Chen MN, Du CC. Observation on the therapeutic effect of 70 cases of alopecia areata treated by TCM differentiation of syndromes. *Chin J Convalescent Med*. 2014;23(7):610-1.
26. Tang Y, Lu ZW. Clinical observation on the treatment of alopecia areata in children with Fuling Shengfa decoction. *Res Integr Tradit Chin and West Med*. 2016;8(4):197-8.
27. Wang JF, Liu QT, Wu L, Zhang HY, Liu TF. Clinical observation of Liver-tonifying, Kidney-nourishing, and Blood-activating method in treatment of moderate-to-severe alopecia areata. *J Anhui Univ Chinese MED*. 2018;37(2):22-5.
28. Tang YJ, Zhong WH, Luo WF, Mo HF, Peng GY. Clinical efficacy of Qibao Meiran pills in treatment of alopecia areata: An analysis of 33 cases. *Hunan J Tradit Chin Med*. 2018;34(9):19-21.
29. Liu F, Liu Q. Observation on the therapeutic effect of Xiaoyaosan combined with Taohong Siwutang on alopecia areata. *Elec J Clin Med Lit*. 2020;7(50):140-2.
30. National Korean medicine university joint textbook compilation committee. *Herbology*. 3rd ed. Seoul: Yeong Lim Sa Publishing Co. 2016:10-6.
31. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D. National alopecia Areata Foundation ; Alopecia areata investigational assessment guidelines—Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):440-7.
32. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(6):482-5.
33. Lee Y. Diagnosis and treatment of alopecia areata. *J Korean Med Assoc*. 2016;59(11):866-71.
34. Health Insurance Review & Assessment Service. Statistics by subdivision of diseases [Internet]. Healthcare Bigdata Hub; 2015 [Updated 2024 Feb 20, cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfoTab2.do>.
35. Toussi A, Barton VR, Le ST, Agbai ON, Kiuru M. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):162-75.
36. Yuan HX, Chen L. Meta analysis of domestic plum-blossom needle for alopecia areata. *Med Inform*. 2020;33(18):66-72.
37. Shi LJ, Zheng CH. Meta analysis of acupuncture in treating alopecia areata. *Res Integr Tradit Chin and West Med*. 2017;9(4):193-5.
38. Dai T, Song NJ, Xu J, Sun XY, Li FL, Li X, Li B. Meta analysis of the add-on effect of combined fire needle on alopecia areata. *Chin J Gen Pract*. 2020;18(10):1750-2,1796.
39. Prie BE, Voiculescu VM, Ionescu-Bozdog OB, Petrutescu B, Iosif L, Gaman LE, Clatici VG, Stoian I, Giurcaneanu C. Oxidative stress and alopecia areata. *J Med Life*. 2015;8(Spec Issue):43-6.
40. Abbas AN. Ginger (*Zingiber officinale* (L.) Rosc) improves oxidative stress and trace elements status in patients with alopecia areata. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(11):1555-60.

41. Zhou GM, Ma XH. Effect of Shenyinyangzhen pellet on serum and CD4⁺, CD25⁺ T cell culture supernatant IL-10 levels in patients with alopecia areata. *Hubei J TCM*. 2016;38(8):12-4.
42. Islam N, Leung PS, Huntley AC, Gershwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):81-9.
43. Guo H, Cheng Y, Shapiro J, McElwee K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1335-51.
44. Younes AK, Hammad R, Othman M, Sobhy A. CD4, CD8 and natural killer cells are depressed in patients with alopecia areata: their association with disease activity. *BMC Immunol*. 2022;23(1):13.
45. Qin YJ, Pan AP, Huang XQ. Observation on the effect of Yangzhen pills combined with Shengfa tincture on immune function in patients with alopecia areata. *J Sichuan of TCM*. 2004;22(8):78-9.
46. Huang WN, Hou XZ, Lao HQ, Lu HM, Xu X. Studies on the relationship between T lymphocyte subtypes and alopecia areata. *South Chin J Derm Venereol*. 2007;14(4):208-10.
47. Pei HL. Study of peripheral blood T lymphocyte subpopulation in patients with alopecia areata. *China Prac Med*. 2010;5(8):57-8.