

슬관절 전치환술 후 재활 환자에게 시행한 한의 치료의 안전성: 후향적 차트 리뷰

주성준*,†1 · 승혜빈†1 · 이정민† · 임정태*,§

원광대학교 대학원 한의학과 진단학교실*, 동신한방병원 한방재활의학과†, 동신한방병원 한방부인과†, 원광대학교
한 의과대학 한국전통의학연구소§

The Safety of Korean Medicine on Patients after Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Chart Review

Sungjun Joo, K.M.D., M.S.*,†1, Hyebin Seung, K.M.D.†1, Jungmin Lee, K.M.D., Ph.D.†,
Jungtae Leem, K.M.D., Ph.D.*,§

Department of Diagnostics, College of Korean Medicine, Wonkwang University*, Department of Korean Rehabilitation Medicine,
Dong-Shin Korean Medicine Hospital†, Department of Korean Gynecology Medicine, Dong-Shin Korean Medicine Hospital†,
Research Center of Traditional Korean Medicine, College of Korean Medicine, Wonkwang University§

¹These authors contributed equally
to this work.

This research was supported by the Bio&Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (No. RS-2023-00261934). This research was also supported by a grant of the Korea Health Technology Project through the Korea Health Industry Development Institute, funded by the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (grant no. RS-2023-KH138802)

RECEIVED September 19, 2024

REVISED September 26, 2024

ACCEPTED September 27, 2024

CORRESPONDING TO

Jungmin Lee, Department of Korean Rehabilitation Medicine, Dong-Shin Korean Medicine Hospital, 351 Omok-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07999, Korea

TEL (02) 2640-2700

FAX (02) 2640-2727

E-mail mogli01@hanmail.net

Jungtae Leem, Department of Diagnostics, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea

TEL (063) 850-6914

FAX (063) 850-7324

E-mail julcho@naver.com

Copyright © 2024 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study aimed to evaluate the safety of Korean medicine treatments, including herbal medicine, for patients undergoing rehabilitation after total knee arthroplasty through a retrospective analysis of adverse events and blood test results.

Methods Medical records of 22 patients who received Korean medicine treatments after total knee arthroplasty at a Korean medicine hospital between July 2017 and April 2022 were retrospectively reviewed. Adverse events were assessed using Common Terminology Criteria for Adverse Events and World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre causality assessment system. Blood test results before and after herbal medicine administration were compared using the Wilcoxon signed-rank test.

Results Among 41 adverse events reported during 623 days of hospitalization, 40 were mild or moderate. 4 adverse events were assessed as possibly related to Korean medicine treatments, all of which improved with appropriate management of Korean medicine. Blood tests showed no drug-induced liver injury or kidney damage caused by Korean medicine treatments, including herbal medicine. There were no significant internal medical adverse reactions observed in the blood tests.

Conclusions Korean medicine treatments, including herbal medicine, appear to be relatively safe for rehabilitation after total knee arthroplasty when administered under proper medical supervision. (**J Korean Med Rehabil 2024;34(4):153-168**)

Key words Total knee arthroplasty, Korean traditional medicine, Herbal medicine, Drug-related side effects and adverse reactions, Rehabilitation

서론»»»»

골관절염(osteoarthritis, OA)은 퇴행성 변화 등으로 관절 조직에 분자생물학적 이상이 발생하여 야기되는 연골 분해, 골 형성, 관절 염증 및 정상 기능 상실과 같은 해부학적, 생리적 이상으로 정의되며, 특히 무릎 골관절염은 엉덩관절 골관절염과 더불어 가장 흔하다¹⁾. 한국에서 방사선학적으로 진단된 무릎 골관절염의 유병률(prevalence)은 35.1%로 흔한 정형외과적 질환 중 하나이다²⁾. 한국에서는 전체 인구의 약 4%인 200만 명이 치료를 받고 있는 것으로 알려져 있다³⁾.

국제 골관절염 연구학회(OA research society international)⁴⁾, 미국 대학 류마티스 관절염 재단(American college of rheumatology/arthritis foundation)⁵⁾, 미국 정형외과 학회(American academy of orthopaedic surgeons)⁶⁾의 가이드라인에 따르면, 무릎 골관절염 치료에는 운동 치료, 체중 조절, 국소 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 경구 복용, 관절 내 코르티코스테로이드(corticosteroid) 주사 등의 치료가 권고된다. 하지만 보존적 치료로 성과를 얻지 못한 경우 무릎 골관절염 환자의 통증 감소, 기능 장애 최소화, 삶의 질 개선 등을 위해 수술적 치료가 시행된다⁷⁾. 슬관절 전치환술(total knee arthroplasty, TKA)은 무릎 골관절염 환자 치료에 전세계적으로 가장 많이 시행되는 수술 중 하나이다^{8,9)}. 2011년에서 2018년까지 TKA를 받은 환자 수는 한국에서 10만 명 당 44.3명에서 62.8명으로 증가했고¹⁰⁾, 2030년까지 TKA 시술 횟수는 최대 91% 증가할 것으로 예측된다¹¹⁾.

TKA 이후 재활치료는 통증 감소, 신체 기능 회복 및 일상 생활로의 복귀에 중요한 것으로 알려져 있다¹²⁾. 물리치료(physiotherapy), 전기 자극 치료(electric muscle stimulation), 능동적 운동 재활(active exercise), 지속적 수동 운동 장치(continuous passive motion, CPM) 등 다양한 재활 치료 방법이 연구되고 있으나¹³⁾, TKA 환자를 위한 최적의 재활 프로토콜 빈도, 기간 또는 강도에 대한 명확한 합의는 없는 상황이다¹⁴⁾. 기존의 표준적인 재활 치료에도 불구하고 수술 1년 후 평가에서 수술 전에 비하여 유의한 기능 향상이 없었다는 결과가 보고된 바 있으며¹⁵⁾, 더딘 기능 회복을 보이거나 지속적인 통증

호소를 하는 경우도 존재하여 TKA 환자의 재활 치료에 대안적 치료법이 필요하다.

한편, 침, 뜸, 부항, 한약, 추나 등 한의학적 치료 또한 TKA 환자의 재활에 많이 활용되고 있다¹⁶⁾. 체계적 문헌고찰 연구¹⁷⁾에 따르면 한의 치료와 CPM 병행치료가 CPM 단독 치료에 비해 통증 감소 및 기능 회복에 효과적이었다. 개별 한의 치료에 대하여 살펴보면, 한약 치료의 TKA 환자에 대한 기능 회복¹⁸⁻²⁰⁾과 통증 개선^{21,22)}의 유의한 효과를 보고한 무작위 대조군 연구가 보고되었다. 8편의 무작위 대조군 연구를 분석한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구²³⁾에 따르면 한약 치료는 TKA 후 통증 개선 및 관절기능 회복 측면에서 유의한 효과가 있었다. 뜸 치료의 통증 개선에 대한 효과를 확인한 무작위 대조군 연구²⁴⁾도 보고된 바 있으며, 침 치료 또한 TKA 환자의 통증 개선에 유의한 효과를 확인한 무작위 대조군 연구^{25,26)}가 보고되었다. 이와 같이 TKA 환자의 재활 치료에 대한 한의 치료의 효과는 다양한 연구를 통해 확인되고 있다.

그럼에도 불구하고 명확한 근거 없이 형성된 한의 치료에 대한 부정적인 시각으로 인해, 환자의 의료 선택권과 효과적인 재활 치료의 기회를 제한하는 일이 발생하고 있다. 이를 해결하기 위해 TKA 환자에 대한 한의 치료의 안전성 연구가 추가적으로 필요한 상황이다. TKA 환자에게 한약 치료를 시행한 3편의 무작위 대조군 연구^{22,27,28)}에서는 심각한 이상반응이 발생하지 않거나 실험군과 대조군에서 이상반응 발생 비율에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 그러나 이 연구들은 무작위 대조군 연구 환경에서의 부작용에 대한 연구로, 실제 임상 현장에서 TKA 환자들의 한의 치료에 따른 안전성 및 이상반응 사례에 대한 연구는 드물다. 따라서 본 연구에서는 TKA 후 한약 치료를 포함한 한의 치료를 병행한 환자 중 한약 복용 전과 후에 혈액 검사를 시행한 환자의 후향적 차트 리뷰를 통해 그 안전성을 살펴보고자 한다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 대상

2017년 7월부터 2022년 4월까지 동신한방병원에 입원한 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 해당 환자가 입원 기간 동안 작성된 입원 기록지, 경과 기록지, 간호 기록지, 처방전에서 데이터를 수집하였다.

연구 기간 동안 환자의 정보는 익명 처리 후 기밀로 유지되었으며, 필수적인 연구자 외에는 환자의 의무기록을 열람하지 않았다. 본 연구는 원광대학교 생명윤리위원회의 승인을 받아 이루어졌다(연구 승인 번호 WKIRB-202409-BM-057).

1) 포함 기준

- (1) TKA 수술일로부터 4주 이내에 동신한방병원에서 입원치료를 시작한 환자
- (2) 한국표준질병사인분류(Korean standard classification of disease)에 따라 무릎관절증(M17) 및 그 하위 분류 진단 또는 수술후 회복기(Z54.0)로 진단받은 환자

- (3) 입원기간 중 한약을 복용한 환자(한약은 탕약, 환산제, 고제 등 제형에 상관없이 경구로 투여하는 약으로 정의하며, 외용제는 미포함)
- (4) 한약 치료 전후로 혈액검사를 시행한 환자

2) 배제 기준

- (1) 혈액검사 시점이 다음을 충족하지 못하는 경우
 - ① 한약 복용 전 또는 최초 복용일로부터 24시간 이내에 시행한 혈액검사(복용 전 혈액검사)
 - ② 3일 이상 한약 복용 후 시행한 혈액검사(복용 후 혈액검사)
- (2) 입원 기간 중 퇴원 후 재입원한 환자
- (3) 한약 복용 기간이 7일 이하인 환자

2. 연구 방법

본 연구는 포함 배제 기준에 따라 선정된 22명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다(Fig. 1).

1) 이상 반응

본 연구에서 이상 반응(adverse event, AE)은 입원 기간 중 환자가 호소한 모든 증상을 대상으로 하였다. AE

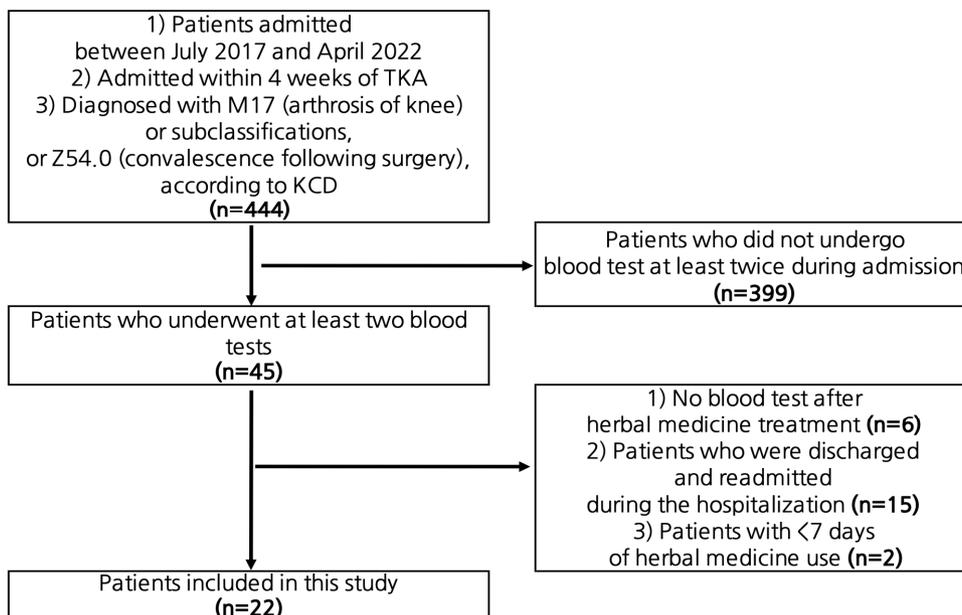


Fig. 1. Flow chart of included patients. TKA: total knee arthroplasty, KCD: Korean standard classification of disease.

는 초진 기록지, 경과 기록지, 간호 기록지, 퇴원 기록지 등의 의무기록과 혈액검사, 소변검사 등의 검사 기록을 바탕으로 조사하였다. AE의 빈도(frequency)는 각 AE의 종류에 따라 기술적으로 서술하였다. AE의 중증도(severity)는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading scale version 5.0²⁹⁾을 사용하여 분석하고, 한의 치료와 AE의 인과성(causality)은 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) causality assessment system³⁰⁾을 활용하여 평가했다.

2) 평가 지표

혈액검사 결과는 전혈구검사(complete blood cell, CBC)의 백혈구(white blood cell, WBC), 적혈구(red blood cell, RBC), 헤모글로빈(hemoglobin, Hb), 혈소판(platelet) 수치와 혈액화학검사(blood chemistry, BC)의 총 단백질(total protein), 알부민(albumin), 아스파테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP), 감마-글루타밀 전이효소(gamma-glutamyl transferase, GGT), 혈중 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈중 크레아티닌(serum creatinine) 항목을 분석하였다. 추가로 전해질 검사(electrolyte)로 나트륨(sodium), 칼륨(potassium), 염소(chloride) 이온을 분석하여, 한약을 복용한 환자의 간 기능과 신장 기능을 확인하였다.

3) 통계적 분석

분석 대상 환자의 일반적 정보에 대하여 연속형 변수는 평균과 표준편차, 범주형 변수는 빈도와 비율 등으로 기술적으로 분석하였다. TKA 환자의 한약 복용 전과 후의 혈액검사 결과는 각각의 평균 및 표준편차를 제시하였으며, 각 시점별로 참고치 안에 있었던 환자의 비율과 참고치 밖의 수치를 보인 환자의 비율을 기술적으로 서술하였다. 그리고 한약 복용 전과 한약 복용 후에 유의한 수치 변화가 있는지 검정통계를 시행하였는데, 비모수적 방법인 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed-rank test)을 시행하였다. 검정통계는 R (version 4.3.3, R Foundation)을 이용하였다.

결과»»»»

1. 환자의 일반적 특성

총 22명의 대상자 중, 여성이 21명으로 나타나 남성보다 많은 분포를 보였다. 평균 연령은 74.1세로, 최소 연령은 65세, 최고 연령은 84세였다. 환자들은 평균 28.3일간 입원 치료를 받았으며, 본 연구에는 총 623일간의 입원 치료 기간 동안 발생한 의무기록이 분석에 포함되었다. 환자들은 평균적으로 TKA 수술로부터 9.7일 이후에 입원하여 입원 치료 중 평균 15.5일 동안 한약을 복용하였고, 한약 복용 전과 복용 후 혈액검사는 평균적으로 23.2일 간격으로 시행되었다. 한약 복용 전 혈액검사는 수술일로부터 평균 10.8일 후에 시행되었다. 입원 기간 동안 모든 환자에게 침 치료 시에 전침 치료를 같이 시행하였다. 그 외에도 약침(18.2%), 뜸(86.4%), 건식부항(50%), 습식부항(40.9%) 치료도 함께 이루어졌다. 사용된 외용제는 한방과스와 치자대황산이었으며, 5명(22.7%)에게 처방되었다. 동반 이환 질환 중 가장 비율이 높은 것은 빈혈(95.5%)로 나타났고, 고혈압(68.2%), 이상지질혈증(59.1%)이 그 뒤를 이었다. 대상 환자 중 21명(95.5%)은 트라마돌과 NSAID 복합 경구약을 복용하였고, NSAID 단일 경구약 또는 젤(gel) 형태의 외용약을 병용한 환자는 18명(81.8%)으로 그 뒤를 이었다 (Table 1).

2. 이상 반응의 빈도

환자 22명의 입원 기간 동안 발생한 AE는 총 41건으로 확인되었다. 가장 빈번한 것은 수술 부위 통증과 같은 사지부 통증(pain in extremity, 6건)이었고, 불면(insomnia, 4건), 변비(constipation, 3건)와 기침(cough, 3건)이 그 뒤를 이었다. 가장 중증도가 높은 AE는 척추 골절(spinal fracture, 1건)로 극심한 통증(severe back pain)과 통증 조절을 위한 입원(hospitalization indicated for pain control)이 필요하여 3등급(중중이거나 의학적으로 유의하나, 생명에 위협이 되지 않는)으로 분류되었다. 하지만, 정확한 발병 시점을 확인할 수 없는 요통으로 시행한 요추 방사선 검사 상 흉추 12번 압박골절 진단을 받아

Table I. General Characteristics of Included Patients

Characteristics (n=22)	Value*
Sex	
Male	1 (4.5%)
Female	21 (95.5%)
Age (year)	74.1±5.59
60~69	7 (31.8%)
70~79	13 (59.1%)
80~89	2 (9.1%)
Duration of hospitalization (day)	28.3±5.20
14~20	1 (4.5%)
21~27	6 (27.3%)
28~34	11 (50.0%)
35~41	4 (18.2%)
Interval between operation date and admission date (day)	9.7±3.60
Interval between operation date and pre-herbal medicine administration blood test (day)	10.8±6.46
Interval between pre- and post-herbal medicine administration blood test (day)	23.2±7.01
Duration of herbal medicine treatment (day)	15.5±4.35
7~13	7 (31.8%)
14~20	11 (50.0%)
21~27	4 (18.2%)
Duration of acupuncture treatment (day)	15.6±5.84
7~13	12 (54.5%)
14~20	5 (22.7%)
21~27	4 (18.2%)
28~34	1 (4.5%)
Number of patients by treatment type	
Herbal medicine	22 (100%)
Acupuncture	22 (100%)
Electroacupuncture	22 (100 %)
Pharmacopuncture	4 (18.2%)
Moxibustion	19 (86.4%)
Wet cupping	11 (50%)
Dry cupping	9 (40.9%)
Herbal external preparation	5 (22.7%)
Number of treatment sessions for patients under each therapy	
Acupuncture	21.4±10.41
Electroacupuncture	15.8±6.50
Pharmacopuncture	10.0±5.29
Moxibustion	20.6±9.74
Wet cupping	9.5±5.16
Dry cupping	10.7±8.63
Herbal external preparation	3.4±2.70

Table I. Continued

Characteristics (n=22)	Value*
Comorbidities	
Anemia	21 (95.5%)
Hypertension	15 (68.2%)
Dyslipidemia	13 (59.1%)
Diabetes	5 (22.7%)
Insomnia	5 (22.7%)
Depression or anxiety	5 (22.7%)
Osteoporosis or osteopenia	4 (18.2%)
Cardiovascular disease	3 (13.6%)
Cancer	2 (9.1%)
Obesity	2 (9.1%)
Chronic kidney disease	1 (4.5%)
Hepatitis, liver cirrhosis or positive on HBsAg	1 (4.5%)
Number of patients who received concurrent analgesics during hospitalization	
Opioid analgesics (patch)	17 (77.3%)
Opioid analgesics (oral)	1 (4.5%)
Tramadol (injection)	17 (77.3%)
Tramadol and NSAIDs combination formulation (oral)	21(95.5%)
Acetaminophen (oral)	9 (40.9%)
NSAIDs (patch)	16 (72.7%)
NSAIDs (gel)	18 (81.8%)
NSAIDs (oral)	18 (81.8%)

HBsAg: hepatitis B surface antigen, NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug.

*Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

한의 치료와 인과성은 낮음(unlikely)로 분류되었다. 그 외의 40건의 AE는 모두 1등급(경증) 또는 2등급(중등증)으로 나타났다(Table II).

3. 한의 치료의 인과성이 가능함(possible) 등급 이상의 반응

41건의 AE에 대하여 시간적 선후 관계, 용량 반응 관계, 재현성 등을 바탕으로 WHO-UMC causality assessment system³⁰⁾을 이용해 평가한 결과, 가능함(possible) 인과성을 나타낸 AE는 3명의 환자에서 발생한 4건으로, 나머지 37건은 가능성 낮음(unlikely)으로 나타났다. 4건의 인과성은 모두 가능함(possible)에 해당하여, 가능성 높음(probable/likely) 또는 확실함(certain)으로 확인된 AE는 없었다(Table III).

68세의 남성 환자는 TKA 11일 후 한방병원에서 입원치료를 시작하였다. 고혈압, 당뇨 등의 기저질환 치료를 위해 furosemide 20 mg를 포함한 고혈압 치료제, 당뇨 치료제를 복용하고 있었다. 한약 치료(당귀활혈탕, *Dangguihwallyul-tang*)를 시작(입원 13일 차)한 후 4일 뒤(입원 17일 차)에 소변 불리(urinary retention) 증상을 호소하여 오림산(*Orim-san*)을 처방 받았다. 오림산(*Orim-san*) 복용 후 해당 증상은 다소 호전되었으나, 입원 21일 차에 동일한 증상을 추가적으로 호소하여, 오령산(*Oryeong-san*)을 처방 받았고 다음날 해당 증상은 소실되었다. 한약 복용과 시간적 선후관계는 있었으나, 소변 불리를 유발할 수 있는 것으로 알려진³¹⁾ NSAID와 같은 약물을 복용하고 있어 해당 약물로 인한 발생 가능성은 배제할 수 없었다. 또, 한약 치료 중단 이후에 소실되었는지 확인할 수 없었기 때문에, 인과성은 가능함(possible)으로 판

정하였다.

67세의 여성 환자는 TKA 7일 후 한방병원에 입원하였으며 기저질환으로 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증을 가지고 있어 자가약을 복용하고 있었다. 수술 이후 통증 조절을 위해 마약성 진통제 패치(buprenorphine 5 mg)를 부착하고 있었다. 입원 3일 차에 변비 증상을 호소하여 양약 처치를 받았고, 처치 후에도 증상이 호전되지 않아 4일 차부터 14일 차까지는 규칙적으로 agiocur pregranules, magnesium hydroxide 성분의 경구용 양약을 처방받았다. 15일 차에 동 증상에 관하여 한약 치료(방기복령탕, *Bangkibokryeong-tang*)를 시작하였다. 입원 16일 차에 다량의 대변을 보았으나, 설사 증상은 호소하지 않았다. 입원 23일 차에 수회의 구토와 설사 증상을 호

소하여 한약 복용을 중단하였고, 25일 차 아침에 설사 증상도 개선되었다. 25일 차 점심부터 오령산(*Oryeong-san*)과 반하사심탕(*Banhasasim-tang*)을 처방하였으며, 저녁부터 기존 한약을 다시 복용하였다. 구토 및 설사 증상과 한약 치료의 시간적 선후 관계는 있으나, 입원 직후부터 마약성 진통제 사용으로 인한 변비와 오심과 같은 소화기계 증상을 호소하여 양약을 복용하고 있었다. 또, 증상 호전 후 한약을 다시 복용하였을 때 해당 증상이 다시 발생하지 않은 점을 바탕으로 인과성은 가능함(possible)으로 분류되었다.

69세의 여성 환자는 TKA 10일 후 한방병원에 입원하였고, 약 20년 전부터 위장 장애 증상으로 치료를 받아온 기왕력이 있었다. 위장 장애 증상 치료를 위해 입원

Table II. Number of Adverse Events

Type of AEs (n=41)	Severity of AEs* (number of patients)	Causality assessment of KM treatment for AEs
Anal hemorrhage	Grade 2, moderate (1)	1 unlikely
Constipation	Grade 1, mild (3)	3 unlikely
Cough	Grade 2, moderate (3)	3 unlikely
Diarrhea	Grade 2, moderate (1)	1 possible
Dizziness	Grade 1, mild (2)	2 unlikely
Dyspepsia	Grade 1, mild (2)	2 unlikely
	Grade 2, moderate (2)	2 unlikely
Fatigue	Grade 1, mild (2)	2 unlikely
	Grade 2, moderate (1)	1 unlikely
Flu like symptoms	Grade 2, moderate (1)	1 unlikely
Hyperhidrosis	Grade 1, mild (1)	1 unlikely
Insomnia	Grade 2, moderate (4)	4 unlikely
Muscle cramp	Grade 2, moderate (1)	1 unlikely
Nausea	Grade 1, mild (1)	1 possible
Pain in extremity	Grade 2, moderate (6)	6 unlikely
Pruritus	Grade 1, mild (2)	2 unlikely
Sore throat	Grade 2, moderate (2)	2 unlikely
Spinal fracture	Grade 3, severe or medically significant but not immediately life-threatening (1)	1 unlikely
Urinary retention	Grade 1, mild (1)	1 possible
Urine discoloration	Grade 1, mild (1)	1 unlikely
Vomiting	Grade 1, mild (1)	1 unlikely
	Grade 2, moderate (2)	1 possible 1 unlikely

AE: adverse event, KM: Korean medicine.

*The severity of AEs was evaluated using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading scale version 5.0²⁹.

Table III. Detailed Description of Adverse Events Assessed with a Causality Higher than Possible

Type of AEs (severity of AEs [‡])	Patient information (sex, age, types of Korean medicine treatment)	Detailed description of AEs [†]	Causality of Korean medicine treatment for AEs [*]
Urinary retention (grade 1, mild)	Male, 68, CRT, MA, EA, Mox, Cup, PA, HM (<i>Dangguihwallyul-tang</i> [<i>Dangguihuoxie-tang</i> , 當歸活血湯], <i>Galgeunhaegi-tang</i> [<i>Gegenjieji-tang</i> , 葛根解肌湯], <i>Dojokganggi-tang</i> [<i>Daochijiangqi-tang</i> , 導赤降氣湯], <i>Gagambogollwan</i> [<i>Jiajianbugu-wan</i> , 加減補骨丸], <i>Orim-san</i> [<i>Wulin-san</i> , 五淋散], <i>Eulja-tang</i> [<i>Yizi-tang</i> , 乙字湯], <i>Oryeong-san</i> [<i>Wuling-san</i> , 五苓散], <i>Bojungggi-tang</i> [<i>Buzhongyiqi-tang</i> , 補中益氣湯], <i>Gyejigayonggolmoryeo-tang</i> [<i>Guizhijialonggumuli-tang</i> , 桂枝加龍骨牡蛎湯], <i>Hyeonggaeyeongyo-tang</i> [<i>Jingjilianqiao-tang</i> , 荊芥連翹湯])	Day 4: started Korean medicine treatment without herbal medicine Day 13: started herbal medicine treatment Day 17: complained urinary retention→prescribed <i>Orim-san</i> (<i>Wulin-san</i> , 五淋散) Day 21: complained urinary retention→prescribed <i>Oryeong-san</i> (<i>Wuling-san</i> , 五苓散) Day 22: symptom of urinary retention disappeared	Possible
Vomiting (grade 2, moderate) and diarrhea (grade 2, moderate)	Female, 67, CRT, MA, EA, Mox, Cup, HM (<i>Yeonggyegamjo-tang</i> [<i>Lingguiganzao-tang</i> , 苓桂甘棗湯], <i>Banhasasim-hap-oryeong-san</i> [<i>Banxiaxixin-he-wuling-san</i> , 半夏瀉心湯合五苓散], <i>Bangkibokryeong-tang</i> [<i>Fangjifuling-tang</i> , 防己茯苓湯], <i>Hyangsayangui-tang</i> [<i>Xiangshayangwei-tang</i> , 香砂養胃湯], <i>Gamiondam-tang</i> [<i>Jiaweiwendan-tang</i> , 加味溫膽湯], <i>Sanjoin-tang</i> [<i>Suanzaoren-tang</i> , 酸棗仁湯], <i>Oryeong-san</i> [<i>Wuling-san</i> , 五苓散], <i>Shihogayonggolmoryo-tang</i> [<i>Chaihujialonggumuli-tang</i> , 柴胡加龍骨牡蛎湯], <i>Anjung-san</i> [<i>Anzhong-san</i> , 安中散])	Day 3: complained constipation→prescribed magnesium hydroxide 1000 mg and <i>agiocur</i> pregranules 4.08 g until Day 15 Day 15: started Korean medicine treatment with herbal medicine Day 23: complained vomiting (two times) and diarrhea (five times)→discontinued herbal medicine and prescribed <i>Banhasasim-tang</i> (<i>Banxiaxixin-tang</i> , 半夏瀉心湯) Day 25: symptoms of vomiting and diarrhea improved→ <i>Oryeong-san</i> (<i>Wuling-san</i> , 五苓散) and <i>Banhasasim-tang</i> (<i>Banxiaxixin-tang</i> , 半夏瀉心湯)	Possible
Nausea (grade 2, moderate)	Female, 69, CRT, MA, EA, Mox, Cup, HM (<i>Yangji-tang</i> [<i>Liangzhi-tang</i> , 良枳湯], <i>Daehangpoong-tang</i> [<i>Dafangfeng-tang</i> , 大防風湯], <i>Banhabaekchulcheonma-tang</i> [<i>Banxiabaizhutianma-tang</i> , 半夏白朮天麻湯], <i>Banhasasim-tang</i> [<i>Banxiaxixin-tang</i> , 半夏瀉心湯], <i>Hyangsapyeongwi-san</i> [<i>Xiangshapingwei-san</i> , 香砂平胃散])	Day 1: complained chronic (symptom had started more than 20 years ago) gastric discomfort including dyspepsia and nausea→prescribed <i>Banhasasim-tang</i> (<i>Banxiaxixin-tang</i> , 半夏瀉心湯) Day 2: started herbal medicine treatment Day 5: started acupuncture treatment Day 5: complained nausea and vomiting→prescribed mosapride citrate hydrate 5.29 mg Day 6: nausea persist→discontinued acetaminophen 650 mg, tramadol hydrochloride 75 mg (oral medication) and metoclopramide 10 mg/2 ml (injection) Day 9: nausea persist→prescribed mosapride citrate hydrate 5.29 mg Day 10: herbal medicine changed from <i>Banhasasim-tang</i> to <i>Hyangsapyeongwi-san</i> (<i>Xiangshapingwei-san</i> , 香砂平胃散) Day 13: prescribed metoclopramide 3.84 mg (three tablets per day) for nausea Day 24: complained nausea after administration of herbal medicine→herbal medicine changed from <i>Yangji-tang</i> (<i>Liangzhi-tang</i> , 良枳湯) to <i>Banhabaekchulcheonma-tang</i> (<i>Banxiabaizhutianma-tang</i> , 半夏白朮天麻湯) Day 25: symptoms of nausea improved	Possible

AE: adverse event, CRT: conventional rehabilitation treatment such as continuous passive motion, MA: manual acupuncture, EA: electroacupuncture, Mox: moxibustion, Cup: cupping treatment, PA: pharmacopuncture, HM: herbal medicine.

[‡]The severity of AEs was evaluated using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading scale version 5.0²⁹⁾. The causality of Korean medicine treatment for AEs was assessed using World Health Organisation-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) causality assessment system³⁰⁾. [†]The days mentioned in the ‘detailed description of AEs’ are calculated with day 1 being the date of admission to the Korean medicine hospital.

1일 차부터 반하사심탕(*Banhasasim-tang*)을 복용하였다. 한약 복용 후 입원 5일 차에 오심 증상을 동반한 구토 증상을 보였고, mosapride citrate hydrate를 처방받아 복용하였으나 6일 차에도 호전을 보이지 않아 acetaminophen과 tramadol hydrochloride 복합 경구약을 중단하고 metoclopramide 10 mg/2 ml 주사제를 처방받았다. 오심은 지속되어 9일 차에도 또 다시 mosapride citrate hydrate를, 입원 13일 차부터 15일 차까지는 metoclopramide를 처방받았다. 이후 지속적인 증상 호소는 보이지 않다가 입원 24일 차에 한약 복용 후 오심 증상을 호소하여 처방한 한약을 양지탕(*Yangji-tang*)에서 반하백출천마탕(*Banhabaekchulcheonma-tang*)으로 변경하였다. 한약 변경 이후에는 해당 증상의 호전을 보였다. 한약 복용과 시간적 선후관계는 있으나, 20년 이상 지속된 위장 장애로 인한 가능성을 배제할 수 없었던 점 등을 바탕으로, 인과성은 가능함(possible)으로 판정되었다.

나머지 37건의 AE는 시간적 선후관계, 임상적 연관성, 알려진 이상반응 유발 가능성 등을 고려하였을 때, AE에 대한 한의 치료의 인과성이 가능성 낮음(unlikely)으로 판단된다.

4. 한약 치료 전후의 혈액검사 결과

한약 복용 전과 복용 후의 혈액검사 결과를 비교했을 때, CBC 항목에서는 WBC와 혈소판 수치는 유의하게 감소한 반면, RBC와 Hb 수치는 유의하게 증가했다.

간 기능을 나타내는 혈액검사 항목 중, 복용 전에 참고치 내에 있었으나 복용 후에 참고치 밖의 수치를 보인 환자는 ALP가 2명(참고치 104~338 U/L; 346 U/L, 416 U/L), ALT가 1명(참고치 5~40 U/L, 46 U/L)으로 나타났다. 총 단백, 알부민, AST, 총 빌리루빈, GGT 항목에서는 없었다. ALP와 ALT가 동시에 참고치 밖으로 변화한 환자는 없었다. 간 효소(liver enzyme) 수치가 참고치 상한선보다 2배 이상 높아 약인성 간 손상(drug-induced liver injury)을 의심해볼 수 있는 환자는 1명이었으나, 한약 복용 전 혈액검사에서도 해당 소견을 보여 한약으로 인한 약인성 간 손상은 배제되었다.

신장 기능을 나타내는 혈액검사 항목으로는 BUN, 크레아티닌 항목이 있었고, 1명의 환자가 BUN 수치에서 한약 복용 전 참고치 범위(8~20 mg/dl)에 있었으나 복용 후 참고치 밖의 수치(20.1 mg/dl)를 보였다.

전해질 항목에서는 나트륨, 칼륨, 염소 이온 수치 모두 복용 전과 복용 후에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table IV, Appendix I, II).

Table IV. Comparison of Blood Test Parameters Before and after Herbal Medicine Administration

Parameters (number of patients)	Reference value of each parameters (unit)	Pre-herbal medicine administration (mean±SD)	Post-herbal medicine administration (mean±SD)	Difference between pre- and post-herbal medicine administration	Proportion of patients who shifted from within reference range before administration to outside reference range after administration	p-value*
WBC (21)	4.0~10.0 (10 ³ /μl)	8.00±2.18	6.92±1.60	-1.07	1 (4.8%)	0.01 [†]
RBC (21)	3.93~5.22 (10 ⁶ /μl) for female 4.63~6.08 (10 ⁶ /μl) for male	3.45±0.50	3.90±0.48	0.45	0 (0%)	<0.01 [†]
Hb (21)	11.2~15.7 (g/dl) for female 13.7~17.5 (g/dl) for male	10.19±1.47	11.70±1.42	1.52	0 (0%)	<0.01 [†]
Platelet (21)	150~450 (10 ³ /μl)	397.00±89.05	301.10±90.77	-95.90	2 (9.5%)	<0.01 [†]
Total protein (21)	6.0~8.3 (g/dl)	6.34±0.42	6.79±0.46	0.45	0 (0%)	<0.01 [†]
Albumin (22)	3.3~5.2 (g/dl)	3.63±0.28	3.90±0.19	0.27	0 (0%)	<0.01 [†]
ALP (21)	104~338 (U/L)	277.24±131.25	310.19±130.60	32.95	2 (9.5%)	0.03 [†]
AST (22)	5~40 (U/L)	29.27±13.03	22.09±5.85	-7.18	0 (0%)	0.01 [†]
ALT (22)	5~40 (U/L)	15.27±7.99	17.14±7.68	1.86	1 (4.5%)	0.10
Total bilirubin (22)	0.2~1.2 (mg/dl)	0.82±0.25	0.53±0.14	-0.29	0 (0%)	<0.01 [†]
GGT (7)	5~52 (U/L)	91.14±90.07	47.86±42.14	-43.29	0 (0%)	0.02 [†]

Table IV. Continued

Parameters (number of patients)	Reference value of each parameters (unit)	Pre-herbal medicine administration (mean±SD)	Post-herbal medicine administration (mean±SD)	Difference between pre- and post-herbal medicine administration	Proportion of patients who shifted from within reference range before administration to outside reference range after administration	p-value*
BUN (22)	8~20 (mg/dl)	19.58±5.19	16.19±3.96	-3.39	1 (4.5%)	<0.01 [†]
Creatinine (22)	0.6~1.3 (mg/dl)	0.79±0.28	0.84±0.27	0.05	0 (0%)	0.06
Sodium (21)	135~145 (mmol/L)	140.86±3.54	141.33±3.40	0.48	0 (0%)	0.35
Potassium (21)	3.5~5.0 (mmol/L)	4.30±0.46	4.31±0.45	0.01	2 (9.5%)	0.95
Chloride (21)	98~110 (mmol/L)	103.76±3.92	104.52±4.12	0.76	2 (9.5%)	0.10

SD: standard deviation, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

*The p-values were calculated using the Wilcoxon signed-rank test to compare each parameter pre- and post-herbal medicine administration. † p<0.05 means there are statistically significant difference between pre-herbal medicine administration and post-herbal medicine administration.

고찰

본 연구에서는 TKA 후 재활 환자 22명의 입원기간 중 발생한 AE를 조사하여 한약 치료를 포함한 한의 치료의 안전성을 살펴보았다. 그 결과, 총 623일의 입원기간 동안 41건의 AE가 발생하였다. 그 중, 1건을 제외한 40건은 경증(grade 1, mild) 또는 중등증(grade 2, moderate)으로 비교적 중증도가 낮은 AE였다. 3명의 환자에게 발생한 4건을 제외한 38건은 한약 치료 전에도 호소하는 등 한의 치료와 인과성이 비교적 낮은 AE로 나타났다.

한약 치료 시작 후 혈액검사 결과가 참고치 내에서 참고치 밖으로 변화한 환자는 각 항목에 따라 최대 2명(9.5%)이 있었는데, 실제 수치 및 관련 타 항목을 확인한 결과 한약 복용으로 인해 약인성 간 손상 또는 신장 손상 등의 소견이 나타난 경우는 한 건도 없었다. 또, 수술부위 감염³²⁾ 등 TKA의 심각한 합병증 또는 그로 인한 재수술이 발생한 환자도 없었다. 나트륨, 칼륨, 염소 이온 수치의 경우 한약 복용 전과 복용 후 수치에 유의한 통계적 차이가 없는 것으로 확인되었다.

41건의 AE 중, 한의 치료의 인과성이 가능함(possible)으로 분류된 AE는 4건, 가능성 낮음(unlikely)로 분류된 AE는 37건이었다. 소변불리(urinary retention) 증상을 보인 뒤 한약 치료로 호전된 68세 남성 환자의 경우, 증상 호소 시점 이전에 당귀활혈탕(Dangguihwallyul-tang)을 복용하였는데, 당귀활혈탕(Dangguihwallyul-tang)이 소

변불리 증상을 유발할 수 있다는 선행연구나 한의학적 또는 서양의학적 기전이 현재까지 밝혀진 바 없다. 또, 환자의 나이와 성별을 고려하면 국내 60대 남성에서 발병률이 25.2%에 달하고³³⁾, 소변 불리 증상의 가장 흔한 원인으로 알려진³⁴⁾ 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia)의 가능성도 있다. 구토와 설사 증상을 호소한 67세 여성 환자는 한의 치료 시작 전에 변비 증상을 호소하여 양약 처치를 받는 등 관련 소화기 증상을 지속적으로 호소하였고, 오령산(Oryeong-san) 및 반하사심탕(Banhasasim-tang) 등의 한약 치료 후 호전되었다. 오심 증상을 호소한 69세 여성 환자는 20년 이상 경과한 소화기계 기저 질환을 가지고 있었다. 입원 기간 중 오심 증상을 호소하여 해당 증상을 유발할 수 있는 아세트아미노펜(acetaminophen) 및 트라마돌(tramadol)과 같은 양약을 중단하고, 증상을 개선할 수 있는 양약(mosapride citrate hydrate, metoclopramide)을 처방받았다. 하지만 증상이 지속되어 향사평위산(Hyangsapyeongwi-san), 반하백출천마탕(Banhabaekchulcheonma-tang)과 같은 한약 치료를 받은 뒤 호전되었다. 따라서, 본 연구에서 확인한 AE는 중증도 측면에서 1건을 제외하고 모두 경증 또는 중등증에 해당하였으며, 한의 치료와의 인과성에 있어서는 모두 가능성 높음(probable/likely)이상을 나타내지 않았다. 또한 발생한 AE는 한의 치료를 통해 호전된 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해 한의 치료로 인한 AE의 발생은 매우 드물며, 설령 한의 치료로 발생한 AE 일지라도 증상에 따른 한의사의 적절한 의학적 조치 및

경과관찰이 이루어진다면 문제가 없을 것으로 보인다.

본 연구에서는 의무기록을 토대로 한 AE뿐만 아니라 한약 복용 전후의 혈액검사 결과에 대해서도 확인하였다. 22명의 환자 중 한약 치료 후 임상적으로 유의한 간 기능 또는 신장 기능 이상이 새로 발생한 환자는 없었으며, 한약을 7일 이상 복용한 후에 혈액검사를 시행한 19명의 환자로서만 좁혀서 봤을 때에도 유의한 간 기능 및 신장 기능 손상은 확인되지 않았다. 이는 기존에 발표된 입원 환자에 대한 한약 안전성 연구 결과와 유사한 결과를 보였다. 6,894명의 근골격계 증상으로 입원한 환자를 대상으로 한약 치료 전과 치료 후 간 기능 검사(liver function test) 결과를 비교한 연구³⁵⁾에서는 입원 당시 정상 간 기능 수치를 보인 4,769명 중 0.6%에 해당하는 27명만이 퇴원 시 간 기능 이상 소견을 보였다.

본 연구에서는 한약 치료 전과 치료 후 CBC 검사와 ALT, 크레아티닌을 제외한 모든 BC 검사 항목에서 통계적으로 유의한 변화가 있었다. WBC와 혈소판, AST의 감소는 수술 이후 회복으로 인한 자연스러운 경과로 볼 수 있으며, RBC와 Hb의 증가는 포함 환자 중 95.5%(21명)이 동반 이환 질환으로 가지고 있던 빈혈의 치료 결과로 볼 수 있다. 한약 복용 후 BUN 상승(참고치 8~20 mg/dl; 복용 전 9.1 mg/dl, 복용 후 20.1 mg/dl)을 보인 4.5%(1명)의 경우, 혈청 크레아티닌(참고치 0.6~1.3 mg/dl; 복용 전 0.7 mg/dl, 복용 후 1.0 mg/dl)은 참고치 이내에서 유지되었고, 신기능 저하와 관련된 증상을 호소하지 않아, 신장 손상 가능성을 배제하였다. 그 외에 약인성 간 손상 또는 신장 손상 소견이 나타난 환자는 없었다. 이것은 유방암 환자 30명³⁶⁾, 만성 비부비동염 환자 85명³⁷⁾, 파킨슨병 환자 144명³⁸⁾을 대상으로 한약 치료를 실시한 무작위 대조군 연구에서 간 기능 또는 신장 기능과 관련된 혈액학적 이상 소견이 나타나지 않은 것과 동일한 맥락이다. 한약 치료를 받은 그룹이 활성 대조군(active control) 그룹에 비해 유의하게 AE 발생률이 낮고, 플라시보 그룹에 비해 AE 발생률에 차이가 없었다는 메타 분석 연구³⁹⁾ 결과와 같이, TKA 후 환자의 재활치료에도 한약 치료를 포함한 한의 치료의 안전성을 확인할 수 있었다. 따라서, 선행 연구¹⁷⁻²³⁾에서 한의 치료의 효과성이 확인된 만큼, 한의사를 포함한 의료진의 적절한 경과관찰과 함께 TKA 후 재활 환자에게 한약 치료를 포함한 한의 치료를 적극적으로 시행해볼 수 있다.

본 연구는 무작위 대조군 연구와 같은 통제된 환경이 아닌, 실제 임상 현장의 데이터(real world data)를 활용하여, TKA 후 환자의 한의 치료에 대한 안전성을 확인했다. 한약 복용 전과 복용 후의 혈액검사 수치를 비교하여 내과적 안전성을 확인하였으며, 의료진의 상시 관리하에 치료가 진행된 입원기간 중 발생한 모든 AE를 후향적 차트리뷰 방법론을 적용하여 간호기록지, 입원 기록지, 퇴원기록지, 검사결과, 진단명 등 가능한 모든 정보를 통해 확인하였다. 그리고 단일 한의 치료가 아닌 뜸, 부항, 한약, 침 등의 복합 한의 치료를 기존 서양의학적 재활치료(conventional rehabilitation treatment)에 병행하여 받은 환자를 대상으로 분석하여, 이에 대한 안전성을 확인할 수 있었다.

하지만 본 연구에서는 퇴원 후 지속적인 추적 관찰이 이루어지지 않았고 혈액검사까지의 한약 복용 기간이 비교적 짧았기 때문에, 추후 AE 발생 및 예후에 대한 장기 추적관찰이 포함된 연구가 필요하다. 또, 본 연구는 입원 환자만 대상으로 분석했기 때문에, 중증도 및 치료 기간이나 횟수 등에 차이가 있는 외래 환자를 대상으로 한 연구도 필요할 것이다. 선정배제 기준에 따라 22명의 환자만 포함되어, 비교적 수가 적었다. 따라서 추후 다기관에서 충분한 환자가 포함된 연구가 필요하다. TKA 후 환자의 8.7%에서 나트륨 수치 이상이, 3.8%에서 칼륨 수치 이상이 있었다는 보고⁴⁰⁾가 있으나, 본 연구에서는 한약 치료가 TKA 후 환자의 전해질 수치에 영향을 미치지 않은 것으로 확인되었다. 관련하여 한약 치료 등의 한의 치료가 수술 후 재활 환자의 전해질 수치에 미치는 영향에 대한 전향적인 추가 연구가 필요하다.

TKA 후 재활 환자에게 양약을 포함한 서양의학적 치료와 한약 치료를 포함한 한의학적 치료를 병용하는 것은 AE 발생 가능성과 인과성이 낮으며, 발생한 AE 중증도가 경미함을 확인하였다. 또한 혈액검사를 통해 확인할 수 있는 간 기능, 신장 기능, 전해질 수치 등에서도 병용치료가 내과적인 AE를 유발하지 않았음을 본 연구를 통해 확인할 수 있었다. 따라서, 한의사의 지속적인 진료와 혈액검사 등을 통한 경과관찰이 이루어진다면 TKA 후 한의학적 재활치료는 비교적 안전하다고 판단된다. 다만, 본 연구에서 포함된 환자의 수가 적고, 한약 복용 일수가 약 2주 내외로 비교적 짧아, 한약의 장기 복용에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 장기적

추적관찰을 포함한 전향적인 연구가 필요하다.

결론»»»»

본 연구에서는 TKA 후 한약 치료를 포함한 한의 치료를 받은 22명의 환자를 대상으로 AE를 분석하여 안전성을 평가하였다. 총 623일의 입원 기간 동안 41건의 AE가 발생했으며, 중증도 측면에서 이 중 40건은 경증 또는 중등증에 해당하였다. 한의 치료와 인과성이 가능함(possible) 이상으로 분류된 AE는 3명에서 4건이었으나, 이들은 모두 한약 치료 후 호전되었다. 혈액검사 결과, 약인성 간 손상이나 신장 손상 소견을 보인 환자는 없었다. 따라서 TKA 후 재활 환자에게 한의사의 경과 관찰 하에 이뤄지는 한약 치료를 포함한 한의 치료는 비교적 안전하다고 할 수 있다.

References»»»»

1. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA*. 2021;325(6):568-78.
2. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. The prevalence of and demographic factors associated with radiographic knee osteoarthritis in Korean adults aged ≥ 50 years: The 2010-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230613.
3. Park HR, Cho SK, Im SG, Jung SY, Kim D, Jang EJ, Sung YK. Treatment patterns of knee osteoarthritis patients in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019;34(5):1145-53.
4. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bemell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(11):1578-89.
5. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh

- CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(2):149-62.
6. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, Matzkin EG, Manner PA, Mooar P, Schousboe JT, Stovitz S, Sanders JO, Bozic KJ, Goldberg MJ, Martin WR 3rd, Cummins DS, Donnelly P, Woznica A, Gross L; American Academy of Orthopaedic Surgeons. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2013;95(20):1885-6.
7. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2619.
8. Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, Baron JA, Wright J, Losina E. Epidemiology of total knee replacement in the United States medicare population. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2005;87(6):1222-8.
9. Canovas F, Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research: OTSR*. 2018;104(1S):S41-6.
10. Kim YB, Choi HS, Kang EM, Park S, Seo GW, Chun DI, Min TH. Trends of total knee arthroplasty according to age structural changes in Korea from 2011 to 2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(24):13397.
11. Kim TW, Kang SB, Chang CB, Moon SY, Lee YK, Koo KH. Current trends and projected burden of primary and revision total knee arthroplasty in Korea between 2010 and 2030. *The Journal of Arthroplasty*. 2021;36(1):93-101.
12. Oatis CA, Li W, DiRusso JM, Hoover MJ, Johnston KK, Butz MK, Phillips AL, Nanovic KM, Cummings EC, Rosal MC, Ayers DC, Franklin PD. Variations in delivery and exercise content of physical therapy rehabilitation following total knee replacement surgery: a cross-sectional observation study. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2014;Suppl 5:002.
13. Konnyu KJ, Thoma LM, Cao W, Aaron RK, Panagiotou OA, Bhuma MR, Adam GP, Balk EM, Pinto D. Rehabilitation for total knee arthroplasty: a systematic review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2023;102(1):19-33.
14. Mistry JB, Elmallah RD, Bhavne A, Chughtai M, Cherian JJ, McGinn T, Harwin SF, Mont MA. Rehabilitative guidelines after total knee arthroplasty: a review. *The*

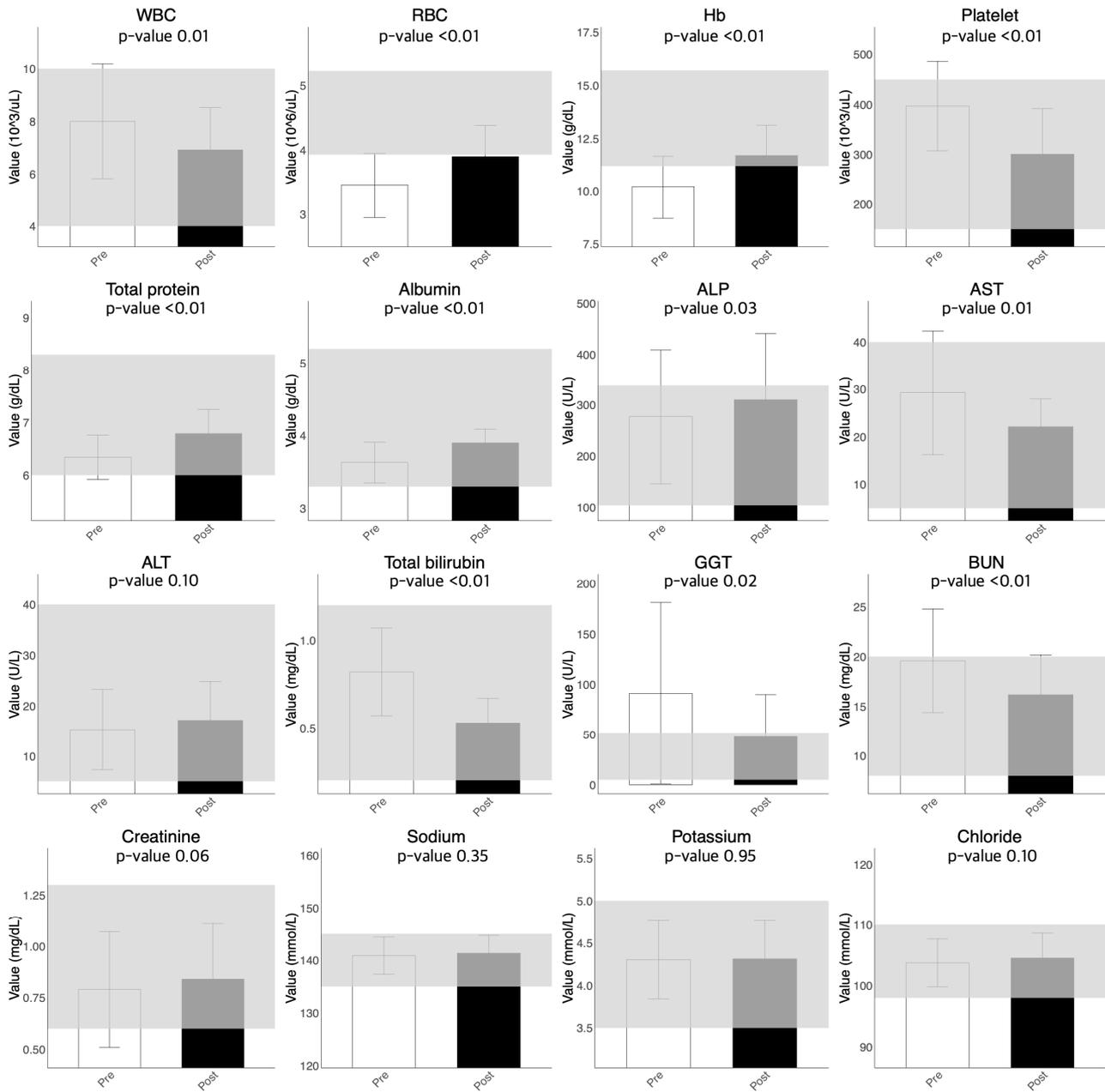
- Journal of Knee Surgery. 2016;29(3):201-17.
15. Franklin PD, Li W, Ayers DC. The Chitranjan Ranawat award: functional outcome after total knee replacement varies with patient attributes. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008;466(11):2597-604.
 16. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean medicine clinical practice guideline for post-operative treatment of total knee arthroplasty. Gyeongsan:National Institute for Korean Medicine Development. 2021.
 17. Ha HJ, Oh MS. A systemic review of Korean medical treatment combined with continuous passive motion therapy on the knee joint postoperative rehabilitation. *J Korean Med Rehabil*. 2017;27(3):33-45.
 18. Zhu XF. Clinical observation on 60 cases of patients after total knee replacement treated with self-prepared Shujing Huoxue Tongluo decoction combined with CPM machine exercise. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*. 2015;22(5):568.
 19. Yang Y, Zhao LH, Huang J. Study on the clinical efficacy of knee replacement combined with traditional Chinese medicine therapy for knee osteoarthritis. *Chinese Journal of Osteoporosis*. 2016;22(7):837-42.
 20. Guo ZZ, Zhang N, Cheng Y, Lu L, Duan XL. Effect of Yiqi Huoxue decoction on early recovery after total knee replacement. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*. 2016;9(10):67-8.
 21. Jun Y, Zujian L, Tao J, Guihong L, Keyuan X. Effect of traditional Chinese medicine combined with multimodal analgesia on total knee arthroplasty pain. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*. 2017;37(10):1116-20.
 22. Jin R, Liu Y, Yao Y, Liu Y, Tao HQ, Du SS, Chen H, Liu J. Rehabilitation satisfaction of Taohong Siwu decoction combined with acupoint moxibustion applied in older adults after total knee arthroplasty. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2018;22(27):4271-6.
 23. Lee SJ, Ko YM, Park JS, Park TY, Lee JH, Cho JH, Hwang EH, Kim KJ, Choi MY, Song YK. Effects of herbal medicine after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Rehabil*. 2021;31(4):35-47.
 24. Ju CJ, Zhou X, Dong CC, Lin LQ, Liu HN, Hou Y. Clinical observation of warm moxibustion therapy to improve quadriceps weakness after total knee arthroplasty. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2019;39(3):276-9.
 25. Chen CC, Yang CC, Hu CC, Shih HN, Chang YH, Hsieh PH. Acupuncture for pain relief after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2015;40(1):31-6.
 26. Mayoral O, Salvat I, Martín MT, Martín S, Santiago J, Cotarelo J, Rodríguez C. Efficacy of myofascial trigger point dry needling in the prevention of pain after total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:694941.
 27. Yi J, Liang Z, Jiang T, Liang G, Xu K. Effect of traditional Chinese medicine combined with multimodal analgesia on total knee arthroplasty pain. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*. 2017;37(10):1116-20.
 28. Xu H, Zhang HN, Wang CY, Lv CY, Yin ZY, Wang YZ. Local phonophoresis of traditional Chinese herbs: a good assistant for analgesia after total knee arthroplasty. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(8):12426-32.
 29. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 [Internet]. US Department of Health and Human Services; 2017 [cited 2024 Sep 19]. Available from: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
 30. World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment [Internet]. Uppsala Monitoring Centre; 2018 [cited 2024 Sep 19]. Available from: URL: <http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.
 31. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Safety*. 2008;31(5):373-88.
 32. Pitta M, Esposito CI, Li Z, Lee YY, Wright TM, Padgett DE. Failure after modern total knee arthroplasty: a prospective study of 18,065 knees. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(2):407-14.
 33. Go TH, Kim HS, Kang DR, Jung JH, Kwon SW, Kim SC, Song JM, Chung HC, Kho SB. The benign prostatic hyperplasia incidence rate in Korea: using National Health Insurance Service data. *Journal of Health Informatics and Statistics*. 2018;43(3):217-22.
 34. Selius BA, Subedi R. Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. *American Family Physician*. 2008;77(5):643-50.
 35. Lee J, Shin JS, Kim MR, Byun JH, Lee SY, Shin YS, Kim H, Byung Park K, Shin BC, Lee MS, Ha IH. Liver enzyme abnormalities in taking traditional herbal medicine in Korea: a retrospective large sample cohort study of musculoskeletal disorder patients. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;169:407-12.
 36. Zhu ZY, Xue JX, Yu LX, Bian WH, Zhang YF, Sohn KC, Shin IH, Yao C. Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical

- trial. *Current Oncology*. 2018;25(6):e507-15.
37. Li J, Zheng C, Lin H, Yang C, Gu S, Wang Y, Duan H. Effect of Zhu-yuan decoction in patients with chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;38(1):83-8.
38. Ye Q, Chen X, Hu Y, Zhou J, Gao C, Liu Z. Shudi Pingchan decoction combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of Parkinson's disease with sleep disorders. *Traditional Medicine and Modern Medicine*. 2020;3(2):85-92.
39. Lee HG, Jeong H, Kwon CY, Kim KH, Sung SH, Han JE, Park M, Jang S. Adverse events of herbal decoction: a systematic review and meta-analysis over past 10 years. *Complementary Therapies in Medicine*. 2024;83:103057.
40. Naathan H, Ilo K, Berber R, Matar HE, Bloch B. Are postoperative blood tests always required after lower limb arthroplasty? *Bone & Joint Open*. 2023;4(5):357-62.

Appendix I. Blood Test Results and AEs of Each Included Patients

Patient number	WBC		RBC		Hb		Platelet		ALP		AST		ALT		Total bilirubin		GGT		BUN		Creatinine		Sodium		Potassium		Chloride		Type and severity of AEs		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post			
Reference range	4.0-10.0 (10 ³ /μL)	3.93-5.22 (10 ³ /μL)	11.2-15.7 (10 ⁶ /μL)	150-450 (10 ³ /μL)	104-338 (U/L)	5-40 (U/L)	5-40 (U/L)	0.2-1.2 (mg/dL)	5-52 (U/L)	8-20 (mg/dL)	0.6-1.3 (mg/dL)	135-145 (mmol/L)	3.5-5.0 (mmol/L)	98-110 (mmol/L)																	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dyspepsia (grade 2)	
2	5.14	5.4	3.54	4.4	10.6	12.5	242	265	135	183	21	7	14	0.7	0.7	-	-	-	-	16.1	13.1	0.6	0.6	138	131	4.1	4.1	100 [†]	97 [†]	Constipation (grade 1)	
3	5.1	4.9	3.4	3.59	10.1	10.6	281	279	315 [†]	346 [†]	21	19	11	0.4	0.3	31	29	31.4	26.3	19	1.9	145	144	4.8	4.8	110	109	109	98	Pain in extremity (grade 2)	
4	8.8	5.7	3.57	3.97	10.1	11.4	399	212	339	487	28	23	20	1.1	0.6	64	25	16.6	12.1	16.6	0.7	132	137	4	4.1	96	98	98	98	Dyspepsia (grade 1), urine discoloration (grade 1)	
5	10.8	8.8	3.15	3.77	9.6	11.5	383	279	382	411	21	23	10	1.1	0.7	39	32	24.1	17	1.1	1	134	135	5.5	4.6	98 [†]	97 [†]	97 [†]	97 [†]	Urinary retention (grade 1), dyspepsia (grade 2), hyperhidrosis (grade 1), fatigue (grade 2), spinal fracture (grade 3)	
6	10.4	9.7	3.03	4.22	8.8	12.4	398	323	475	317	62	27	46	15	0.9	0.4	268	71	13.8	11.7	0.7	0.9	138	141	4.1	3.8	98	100	-		
7	8.7	7	2.57	2.93	7	7.9	428 [†]	567 [†]	166	196	56	17	13	0.5	0.6	29	23	17.8	17.7	17.8	0.8	140	142	4.7	4.7	108	108	108	108	Dyspepsia (grade 1), dizziness (grade 1), insomnia (grade 2), anal hemorrhage (grade 2), cough (grade 2), pain in extremity (grade 2)	
8	9.3	8.5	3.64	3.94	11.3	12.4	651	424	319	315	27	17	13	11	0.6	0.4	48	20	12.5	11.3	0.7	0.7	140	143	4.3	3.7	102	105	102	105	Insomnia (grade 2), vomiting (grade 2), diarrhea (grade 2)
9	8.1	5.9	3.11	3.45	9.7	11.1	450	339	680	741	45	40	24 [†]	46 [†]	0.7	0.4	159	135	27.8	18.4	0.8	0.7	144	145	4.3	4.7	106	110	106	110	Constipation (grade 1), pruritus (grade 1), insomnia (grade 2)
10	7.4	6.6	4.28	4.39	12.9	13.5	432	316	287	252	18	15	17	16	0.6	0.5	-	-	25.3	16.1	0.7	0.7	145	141	5.1	4.8	104	104	104	104	Pain in extremity (grade 2), pruritus (grade 1)
11	8.7	7.6	4.14	4.76	12.2	14.4	450	254	206	184	22	24	12	17	0.8	0.6	-	-	23.1	12	0.7	0.6	143	141	3.6	3.5	103	101	-		
12	6.4	5.7	3.26	3.99	9.8	12.3	314	224	301	329	26	20	14	17	0.9	0.7	-	-	20.4	14.2	0.9	0.8	139	144	3.8	4	108	110	-		
13	8	6.3	3.66	3.7	11.1	11.5	382	252	207	300	17	21	9	17	0.6	0.6	-	-	18.4	16.5	0.7	0.8	143	145	4.5	4.2	107	107	107	107	Sore throat (grade 2), insomnia (grade 2)
14	8.9	6.9	3.22	3.74	9.2	11.3	455	315	191	224	39	25	16	14	1.1	0.5	-	-	20	11.4	0.7	0.8	144	145	4.3	4	103	105	103	105	Constipation (grade 1), vomiting (grade 1), cough (grade 2)
15	9 [†]	10.5 [†]	3.1	3.67	9.2	11.3	440	303	245	305	25	23	11	12	0.9	0.5	-	-	9.1 [†]	20.1 [†]	0.7	1	144	141	4.3 [†]	5.1 [†]	110	107	-		
16	4.8	5.9	3.58	3.2	10.3	9.5	507	322	401	210	48	28	15	11	0.6	0.4	-	-	18.5	15.5	0.8	0.8	142	142	4.7	4.2	105	107	105	107	Muscle cramp (grade 2), flu like symptoms (grade 2), pain in extremity (grade 2)
17	6	6.5	2.58	3.54	7.9	11.4	325 [†]	100 [†]	134	156	26	23	11	16	1.4	0.7	-	-	21.9	21.3	0.8	0.9	142	143	3.9	4.4	106	106	106	106	Cough (grade 2)
18	12.1	9.4	3.79	4.01	9.9	11.3	356	294	177	221	33	19	9	13	0.9	0.5	-	-	20.5	15.1	0.7	0.7	140	141	3.9	4.4	102	104	102	104	Pain in extremity (grade 2)
19	10.2	6.5	4.37	4.76	12.1	13.4	435	329	275 [†]	416 [†]	22	15	13	12	0.6	0.5	-	-	18.8	12.9	0.6	0.7	140	141	3.9	4.1	102	104	-		
20	4.8	4.8	3.84	4.06	11.7	12.5	353	248	267	330	19	22	13	13	0.8	0.5	-	-	21	16.3	0.7	0.7	145	143	4	3.8	106	110	-		
21	9.9	7.1	3.79	4.4	11.5	13	375	404	159	260	32	31	20	27	0.8	0.8	-	-	13.2	18.4	0.9	1	138	141	4.2	4.5	100	102	100	102	Nausea (grade 2), fatigue (grade 1), dizziness (grade 1), pain in extremity (grade 2), vomiting (grade 2), sore throat (grade 1), fatigue (grade 1)
22	5.4	5.7	2.9	3.47	8.9	10.6	281	274	161	331	12	18	16	14	1.2	0.5	-	-	23.6	22.9	0.7	0.9	142	142	4.4 [†]	5.1 [†]	105	104	-		

Values below the reference range are indicated in blue, while those above are shown in red.
 AE: adverse event, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.
[†]Patient number 5, the sole male among 22 subjects, had reference ranges of 4.63-6.08 (10⁶/μL) for RBC and 13.7-17.5 (g/dL) for Hb applied. ^{*}Patients whose values shifted from within to outside the reference range after herbal medicine administration.



Appendix II Comparison of blood test parameters pre-and post-herbal medicine administration. Gray zone indicates the reference range for each test item. WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.