한방안이비인후피부과학회지 제30권 제3호(2017년 8월)
J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol 2017;30(3):1-19
pISSN 1738-6640 eISSN 2234-4020
http://www.ood.or.kr
http://dx.doi.org/10.6114/jkood.2017.30.3.001

Original Article / 원저

건선의 한약치료 효과에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타 분석

류덕현[1)] · 류덕선[2)] · 노석선[1)*]
[1)] 대전대학교 한의과대학 안이비인후피부과
[2)] 순천향대학교 의료과학대학 임상병리학과

Efficacy of Herbal Medicines for the Treatment of Psoriasis : Systematic Review and Meta-analysis

Deok-Hyun Ryu[1)] · Deok-Seon Ryu[2)] · Seok-Sun Roh[1)]*
[1)] Dept. of Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, College of Oriental Medicine, Daejeon University
[2)] Dept. of Biomedical Laboratory Science, Soonchunhyang University

Abstract

Objectives : This study aimed to validate the effect of herbal medicine intervention to relieve the symptoms of psoriasis using systematic review and meta-analysis and provide the newest reason of effectiveness of Korean medicine to psoriasis.

Methods : Data were collected through electronic database including Pubmed, Cochrane CENTRAL, NDSL OASIS, Koreantk. Two experts assessed risk of bias of randomized controlled trials by Cochrane group's Risk of Bias tool after searching, reviewing and selecting papers. Data were analyzed using Review Manager(RevMan) 5.3 and Comprehensive Meta Analysis 2.0.

Results : Total number of selected trials was 16 randomized controlled trials. This study evaluated the risk of bias and effectiveness of herbal medicine to psoriasis. There were high frequency uncertain in selection bias, performance bias and detection bias. In this meta-analysis, Korean medicine treatment was more effective than western medicine (ES:0.507, 95%CI:0.147-0.867) and placebo (ES:0.955, 95%CI:0.598-1.312).

Conclusions : Herbal medicine intervention can be an effective for treatment in psoriasis. But enhancing levels of evidence, we must try to accumulate clinical researches of herbal medicine to psoriasis in Korea.

Key words : Psoriasis; Herbal medicine; Systematic review; Meta-analysis

© 2017 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology
This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/license/by-nc/3.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Ⅰ. 서 론

건선은 임상적으로 은백색 인설이 덮인 홍반성 구진과 판을 특징으로 하는 만성 염증성 피부질환이다[1]. 일종의 유전적인 전신적 염증성 만성 질환으로 환경적 요인에 의해 영향을 받을 수 있는 질환이다[2]. 형태별로는 판상 건선, 물방울양 건선, 농포성 건선, 건선성 홍피증으로 나누고 부위별로는 두부 건선, 손발바닥 건선, 간찰부 건선, 성기부 건선, 점막, 손발톱 건선으로 나눌 수 있다[3].

유럽건선학회의 가이드라인에 의하면 양방치료는 중등도 및 병변부위, 삶의 질에 미치는 영향 등을 고려하여 적합한 치료를 적용하는데 크게 국소치료, 광치료, 전신치료로 분류할 수 있다[4]. 건선의 치료법에 대해 양방의학에서는 많은 임상 연구가 이루어져 왔으며 이에 따라 다양한 치료법이 개발되어 치료에 적용되고 있다. 그러나 이 중 효과와 부작용면에서 완벽한 치료법은 아직 없으며 특히 만성질환인 건선의 장기간 치료 시 부작용에 대한 부담이 크다고 할 수 있다[5].

이러한 이유로 건선에 대한 보완대체요법도 널리 사용되어지고 있는 것으로 나타났다. 국내 연구진이 2010년에 발표한 연구에 따르면 건선 환자의 43.7%는 보완대체요법을 경험한 적이 있으며 이 중 31.0%는 한방 치료를 가장 많이 이용했다[6]. 이렇게 건선 환자들이 한방 치료를 많이 이용하고 있으나 이에 대한 연구는 부족한 실정이다. 국내의 건선에 대한 한방 치료의 무작위배정 비교임상시험 연구는 한 편도 없고 비무작위 연구도 몇 편 없으며 대부분은 증례보고 형태의 연구물이다. 이마저도 침 혹은 한약만 사용하거나 한약을 사용한 경우에도 캡슐제제나 단일 약물만 사용하는 등 실제 임상에서 건선에 대해 다양한 치료를 복합적으로 받을 때의 경과를 반영하기에는 어려움이 있다[7].

이러한 임상연구는 근거중심 의학적 측면에서 공정성과 타당성을 인정받아야 한다. 최근 한의학계에서도 근거중심의학의 일환으로 여러 질환에서 침이나 한약의 효과에 대한 체계적 문헌고찰이 이루어지고 있다[8-11]. 체계적 문헌 고찰이란 현존하는 방대한 정보들 가운데 질문에 적합한 연구를 파악하고 검색하여 그 질적 수준에 대해 비평하고 통합된 결론을 제공하는 객관적이고 정확한 방법이다[12]. 메타분석은 분석들의 분석(analysis of analyses)을 한다는 의미로, 낱낱의 연구 결과들을 통합하기 위해 개별적 연구나 결과들을 통계적 방법을 사용하여 분석하는 것을 말한다[13].

따라서 본 논문에서는 건선 환자에서 한약의 치료효과를 입증한 임상연구 논문에 대하여 체계적 문헌고찰과 메타 분석을 통하여 건선의 한약 치료의 효과성에 대해 최신의 근거를 제공하고자 한다.

Ⅱ. 연구대상 및 방법

1. 선정기준

연구대상의 선정 기준은 2000년 이후의 연구이며 사람을 대상으로 한 무작위 연구(randomized controlled trial, RCT)를 포함하였다. 또한 건선(psoriasis)으로 진단된 환자를 대상으로 한 연구를 포함하였으며, 한약을 중재로 사용하여 건선 환자를 치료한 연구를 모두 포함하였다.

2. 정보원 및 검색전략

1) Pubmed

검색어 : (("clinical trial[Publication Type]) AND "english"[Language]) AND psoriasis [MeSH] AND

Corresponding author : Seok-sun Roh, (34929) Korean medicine Hospital of Daejeon university, 176-9, Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon, South Korea
Tel : 042)229-6815, Fax : 042-254-3403,
E-mail : rssdr@hanmail.net
●Recieved 2017/6/16 ●Revised 2017/7/28 ●Accepted 2017/8/4

("complementary medicine" OR "complementary alternative medicine" OR "herb" OR "herbal" OR "herbal medicine" OR "botanical" OR "traditional chinese medicine" OR "TCM" OR "CAM" OR "Korean medicine" OR "kampo medicine" OR "plant extract" OR "medicinal plant")

검색일 : 2017.3.15

2) Cochrane library

검색어 : ("psoriasis" AND ("medicine, traditional" OR "herbal medicine" OR "plant extracts" OR "plant, medicinal"))

검색일 : 2017.3.15

3) 국가과학기술정보센터(NDSL), 오아시스(oasis), 한국전통지식포털(Koreantk)

검색어 : 건선

검색일 : 2017.3.15

3. 문헌선택

독립된 두 명의 연구자가 제목(title)과 초록(abstract)을 검토하여 보고 대상, 중재 및 연구구조상 관련 없는 논문들을 1차로 배제하고, 선정된 논문에 대하여 원문을 확보하여 다시 한 번 추가적인 정보를 얻어 포함기준에 맞지 않는 논문들을 제외하였다. 의견이 일치하지 않을 경우 두 명의 연구자간 합의 또는 제3의 연구자의 자문을 얻어 최종 포함여부를 결정하였다.

4. 자료수집 과정 및 추출항목

먼저 무작위로 3편의 문헌을 선정하여 두 명의 연구자가 독립적으로 평가하고 자료를 추출한 뒤 필요한 범위를 확정하였다. 이에 따라 연구의 구조와 크기, 연구의 대상, 진단명, 중재, 결과, 유효성 및 안전성에 대한 정보를 추출하였다.

5. 문헌의 비뚤림 위험

비뚤림 위험 평가 도구들은 크게 척도(scale) 도구와 점검목록(checklist) 도구로 구분할 수 있는데, 척도도구는 점수의 의미가 불확실하며 척도 종류에 따라 결과가 달라지는 문제가 있다. 점검목록 도구는 비뚤림 위험의 특정 영역을 만족하는지 여부에 대하여 개별적으로 평가하는 것으로 무작위배정 비교임상시험의 비뚤림 위험 평가는 코크란 그룹의 Risk of bias(RoB) 도구를 사용하였다[14]. 결과 합성은 Review Manager(RevMan) 5.3을 이용하였다.

코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of bias, RoB) : RoB 도구는 체크리스트 방식과 영역평가 방식의 결합된 형태를 갖추고 있으며, 문항을 단순화한 반면에 같은 문항에 대한 주관적이거나 자의적인 답변의 가능성을 최소화하고 평가자의 연구방법론에 대한 이해도와 숙련도에 따른 평가결과의 변동을 최소화하기 위한 노력을 기울여 만들어진 도구이다. 각 문항에 대하여 문헌의 본문에 어떠한 내용이 있는지에 따라 비뚤림 위험이 "높음(high risk of bias)", "낮음(low risk of bias)"으로 판정할지에 대해 비교적 구체적인 기술과 가이드라인이 제시되어 있어 사용이 용이하다. 무작위배정 비교임상시험에서의 비뚤림 종류는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 결과확인 비뚤림, 탈락 비뚤림, 보고 비뚤림의 다섯 가지이다. RoB 도구는 이러한 비뚤림을 평가하기 위해 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자·연구자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 타당도를 위협하는 다른 잠재적 비뚤림 위험의 7가지 영역으로 평가한다(Table 1)[15].

6. 자료 분석

본 연구의 분석대상 연구물은 총 16편이었다. 이 중 한약치료군 대 양약대조군의 효과크기를 검증한 연구물은 총 4편, 한약치료군 대 위약대조군의 효과

Table 1. Risk of Bias Tool

Bias	Judgement	Criteria
Random sequence generation	Low	The investigators describe a randomo component in the sequence generation process.
	High	The investigators describe a non-random component in the sequence generation process.
	Unclear	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Allocation concealment	Low	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment, or an equivalent method.
	High	Participants and investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias.
	Unclear	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Blinding of participants and personnel	Low	Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
	High	No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
	Unclear	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Blinding of outcome assessment	Low	Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
	High	No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
	Unclear	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Incomplete outcome data	Low	No missing outcome data or reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome.
	High	Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome or potentially inappropriate application of simple imputation.
	Unclear	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Selective reporting	Low	The study protocol is available and all of the study's pre-specified outcomes have been reported in the pre-specified way.
	High	Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported or the study report fails to include results for a key outcome.
	Unclear	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Other bias	Low	The study appears to be free of other sources of bias.
	High	There is at least one important risk of bias. For example, the study: Had a potential source of bias related to the specific study design used; or Has been claimed to have been fraudulent; or Had some other problem.
	Unclear	There may be a risk of bias, but there is either: Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.

Table 2. Analysis of the Randomized Controlled Trials

Author (Year)	Diagnosis	Sample size (T/C)	Treatment group	Control group	Treatment period	Outcomes	Results	Safety
Lin et al (2008)	plaque psoriasis	34 (17/17)	the active formulation was applied to 1 side	the vehicle base to the oppsite side	12 weeks	1) sum of scaling, erythema, and induration scores 2) plaque area percentage	1) p〈0.01 6.3(T) vs 12.8(C) 2) p〈0.01 38.5%(T) vs 90%(C)	slight itching (n=4)
LI et al (2008)	blood-heat type psoriasis vulgaris	58 (30/28)	Qing zhu Liang xue decoction (QZLXD)	氨肽素 (Ampeptide 0.2g)	4 weeks	1) PASI 2) DLQI 3) VEGF	1) p〈0.05 2) p〈0.05 3) no significant difference	-
Ho et al (2009)	plaque psoriasis	61 (20/21/20)	Methotrexate (methotrexate 2.5-5㎎) TCM	Placebo	6 months	1) PASI 2) PGA 3) PDI	methotrexate 〉 placebo 〉 TCM	methotrexate : nausea, vomiting, increased li ver enzyme levels TCM : infections, gastrointestinal side effects, a few developed ab normalities in liver function placebo : infections, increased liver enzymes
ZHANG et al (2009)	psoriasis of blood-heat syndrome (P-BH)	80 (39/41)	Chinese herbal medicine + acitretin capsule (acitretin 10㎎)	Chinese herbal medicine	8 weeks	PASI	P〈0.01	all patients of Group A : dryness in mouth, eye and cheilitis, dry itching skin, des quamation in the palms and plantar areas Mild liver function abnormality (n=2)
ZHOU et al (2009)	psoriasis vulgaris	100 (51/49)	New pulian ointment	Placebo	4 weeks	1) PASI 2) Improvement in various aspects of skin lesion 3) Score of itching	1) p〈0.0001 2) p〈0.01 3) no significant difference	No AEs

Table 2. 계속

Author (Year)	Diagnosis	Sample size (T/C)	Treatment group	Control group	Treatment period	Outcomes	Results	Safety
LU et al (2012)	psoriasis vulgaris	84 (43/41)	Yin xie ling formula + auricular therapy	Yin xie ling formula	8 weeks	1) PASI 2) DLQI 3) VAS, SDS, SAS	1) T〉C 2) DLQI decreased in both groups 3) there were no significant differences between the two groups in SDS, SAS and VAS	No adverse reaction
Lin et al (2012)	plaque psoriasis	38	Refined ointment	Crude ointment	8 weeks	PSI, photographs	both showed significant improvement	itching sensation (8:11) erythematous changes (1:3)
Lin et al (2014)	Psoriatic nails	31 (R16/L15)	Lindioil	Olive oil	24 weeks	1) NAPSI 2) SGA 3) PGA	1) p〈0.0001 2) p〈0.001 3) p〈0.001	No AEs or sever AEs
Antiga et al (2015)	plaque psoriasis	63 (31/32)	Topical methylprednisolone + Meriva (curcumin)	Topical methylprednisolone + placebo	12 weeks	1) PASI, PASI50, PASI75, PASI90, PASI100 2) cytokine analysis	1) p〈0.05 2) p〈0.05	diarrhoea (n=1) eruption on the face (n=1) nausea (n=1)
CARRION-GUTIERREZ et al (2015)	plaque psoriasis	21 (11/10)	VLRT	VLST	10 weeks	1) PGA 2) BSA 3) PASI	1) p〈0.01 2) T〉C 3) T〉C	-
Lin et al (2015)	Psoriatic nails	33 (R18/L15)	Lindioil	Calcipotriol (Calcipotriol 0.05㎖/drop)	24 weeks	NAPSI	p〈0.001	irritation (2:10) no serious adverse effects
Yan et al (2015)	plaque psoriasis	100 (50/50)	SDRG	dimeticone /placebo	8 weeks	1) TSS 2) IGA 3) GSAI	1) p〈0.01 2) p〈0.01 3) p〈0.01	No severe advers eevents mild worsening in the dimeticone group (n=2)

Table 2. 계속

Author (Year)	Diagnosis	Sample size (T/C)	Treatment group	Control group	Treatment period	Outcomes	Results	Safety
Wu et al (2015)	psoriasis vulgaris	115 (58/57)	Tripterygium wilfordii Hook F	aciterin (acitretin 30㎎)	8 weeks	PASI, PASI25, PASI50, PASI75, PASI90	T>C	No serious AEs More AEs : acitretin(78.1%) vs TwHF(43.6%)
Yao et al (2016)	psoriasis vulgaris	18 (8/10)	PSORI-CM01	placebo	12 weeks	1) PASI 2) repalse time interval 3) BSA 4) DLQI	1) PASI50 : 86%(T) vs 17%(C) 2) repalse time interval : 6(T) vs 4.42(C) 3) p=0.610 4) p=0.411	No serious AEs lower limb erythema and burning heat sensation (n=3) edema (n=1)
Sha et al (2016)	psoriasis vulgaris	72 (37/35)	Qing zhu Liang xue decoction + acitretin	acitretin (acitretin 30㎎)	8 weeks	1) PASI 2) DLQI 3) serum levels	1) p<0.05 2) p<0.05 3) p<0.05	No serious AEs dyslipidemia (n=3) drylips (n=2) pruritus (n=3) musclepain (n=3)
WANG et al (2016)	blood-heat syndrome psoriasis vulgaris	96 (49/47)	`Qing zhu Liang xue decoction + tazarotenegel	Qing zhu Liang xue decoction	2 months	1) PASI 2) DLQI 3) serum levels	1) p=0.041 2) p=0.039 3) TNF-α (p=0.035) IL-8 (p=0.033) IL-22 (p=0.028)	-

T : treatment group, C : control group, AE : adverse effect

검증한 연구물은 총 5편으로 Comprehensive Meta Analysis 2.0 프로그램을 이용하여 분석하였다.

1) 동질성 검증

연구 간 이질성을 정량적으로 분석하는 방법으로 I^2 값을 사용하였는데 이는 연구의 수나 효과크기의 종류에 영향을 받지 않고 이질성을 정량적으로 표시하며 I^2 가 0%인 경우는 이질성이 없는 상태이고 I^2 가 클수록 이질성은 증가한다. I^2 값이 25%이면 낮은 수준, 50%이면 중간, 75%이면 높은 수준이라고 해석하며 모형 선택 시의 기준 값으로는 I^2=50%가 주로 이용된다.

2) 메타분석의 통계분석

연속형 자료의 메타분석을 위해서는 각 군의 대상자 수, 측정변수의 평균값 및 표준편차가 필요한데 모든 연구에서 동일한 척도를 사용한 경우에 평균차(mean difference, MD)를 사용하고, 연구마다 다른 척도를 사용하였을 경우에 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 사용한다. 따라서 본 논문에서는 Cohen(1988)의 표준화된 평균차 효과크기를 산출하여 그 의미를 해석하였다.

3) 출판편향

메타분석 연구에서 출판된 연구물의 경우 출판되지 않은 연구물보다 효과크기가 과추정되는 경향성이 있기 때문에 출판편향이 있는지 여부를 분석하게 된다. 출판편향과 관련된 위험을 분석하는 방법은 출판된 연구 결과와 출판되지 않은 연구결과를 비교하는 것으로 가장 많이 사용되는 방법은 '깔대기 그림(funnel plot)'을 분석하는 것이다. funnel plot은 연구결과의 정확도가 연구대상자의 규모가 커질수록 증가한다는 사실에 기초한 산포도인데, 연구대상자 규모가 작은 연구들이 넓게 퍼져있고 대상자 수가 많을수록 좁게 퍼져 있는 모양이 이상적인 깔대기 그림의 모양이다. 만약 규모가 작거나 큰 연구들 간의 결과에 차이가 없다면 깔대기 그림의 모양은 깔대기를 엎어놓은 모양과 비슷하게 된다. 반대로 결과가 상이하다면 깔대기 모양은 비뚤어지고 그 차이는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보인 작은 규모의 연구들에 대한 출판편향이 있는 근거라고 해석될 수 있다[12].

Ⅲ. 결 과

1. 연구 선택

검색을 통해 Pubmed에서 19편, Cochrane library에서 80편, NDSL에서 144편, OASIS에서 26편, Koreantk에서 65편이 검색되어, 중복된 문헌을 제외하고 총 218편의 문헌이 검색되었다. 독립된 두 명의 연구자가 1차로 제목(title)과 초록(abstract)을 보고 연구설계, 대상 및 중재에서 관련 없는 논문을 배제하여 55편의 문헌이 선정되었다. 선정된 논문에 대하여 원문을 확보하여 다시 한 번 추가적인 정보를 얻어 포함기준에 맞지 않은 문헌을 제외하였다. 증례보고와 전후연구를 포함한 비무작위 연구가 39편으로 제외되어 최종적으로 무작위배정 비교임상시험 연구 16편이 최종분석에 사용되었다(Fig. 1).

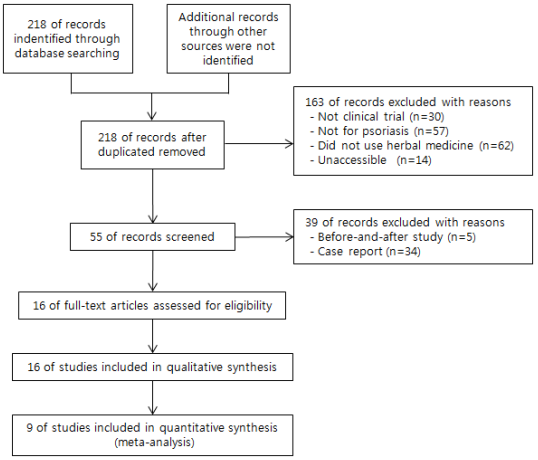

Fig. 1. Flow diagram of the study

2. 문헌의 일반적인 경향성

중국에서 수행된 연구가 제일 많았고(n=10), 대만(n=4), 이탈리아(n=1), 스페인(n=1) 순서로 많았다. 연구설계, 연구대상, 중재 및 결과변수에 대해 다음에 서술하였다(Table 2).

1) 연구설계

무작위배정 비교임상시험 연구 16편 중 한약치료군과 위약대조군의 비교 연구가 가장 높은 빈도를 차지했으며(n=5)[16-20], 한약치료군과 양약대조군의 비교 연구(n=4)[21-24], 한약과 기타 치료 병용군과 한약 단독 대조군의 비교 연구(n=3)[25-27], 한약과 양약 병용 치료군과 양약 단독 대조군의 비교 연구(n=2)[28-29], 한약과 양약 병용 치료군과 한약 단독 대조군의 비교 연구(n=1)[30]가 있었다. 또한 정제한 한약치료군과 기존의 한약대조군을 비교한 연구가 1편[31] 있었다.

2) 대상

연구 대상자 수는 18명부터 115명까지 다양했으며 평균 62.75명이었다. 피부건선으로 진단받은 환자를 대상으로 한 연구가 14편이었고 손톱건선으로 진단받은 환자를 대상으로 한 연구가 2편이었다.

3) 중재

치료기간은 4주에서 6개월까지 분포하였다. 한약의 제형으로 보면 단일 한약제제가 7편, 복합제제가 9편이었고 복용 형태로 보면 외용이 6편, 내복이 10편이었다. 사용된 한약의 처방이나 약재 구성 등에 대하여는 아래에서 따로 다룰 것이다. 한약과 양약의 비교 연구(n=4)에서 쓰인 양약은 calcipotriol, acitretin, ampeptide, methotrexate가 있었고 한약과 기타 치료의 병용 연구(n=3)에서는 이침(auricular therapy), visible light, tazarotene gel을 병용하였다.

4) 결과변수

주 측정 결과변수는 건선 증상 정도를 측정하기 위해 1978년에 Fredriksson과 Petterson에 의하여 고안된 PASI(Psoriasis Area and Severity Index)가 가장 많았고 그 외에도 NAPSI(Nail Psoriasis Severity Index), TSS(Total Severity Score, sum of erythema, scaling, and plaque elevation), PDI(Psoriasis Disability Index), IGA(Investigator Global Assessment), SGA(Subject Global Assessment), PGA(Physician Global Assessment), BSA(Body Surface Assessment) 등의 결과변수가 사용되었다.

3. 문헌의 비뚤림 위험

무작위배정 비교임상시험 연구 16편에 대하여 RoB를 수행하였다.

'무작위 배정순서 생성' 항목은 대상군이 동전, 주사위 던지기, 난수표, 컴퓨터 등의 적절한 무작위 배정순서 생성을 통해 모든 군이 동일한 중재를 받아야 비뚤림 위험이 낮음으로 평가할 수 있는데, 난수표나 컴퓨터를 이용하여 무작위 순서를 생성한 연구가 10편이었고 나머지 6편은 '무작위로 배정했다'는 표현은 있으나 순서 생성 방법에 대한 구체적인 언급이 없으므로 불확실로 평가되었다.

'배정순서 은폐 항목'은 무작위 배정순서 생성이 잘 이루어졌다고 해도 배정순서 은폐가 제대로 이루어지지 않으면 그 순서를 예측할 수 있어 비뚤림 위험이 커지므로 매우 중요하다. 두 편의 연구가 난수 또는 무작위배정순서가 기재된 표를 이용한 무작위 이행을 하여 비뚤림 위험이 높은 것으로 나타났고 6편의 연구에서는 언급이 없어 불확실로 평가되었다.

'연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림'이나 '결과평가에 대한 눈가림'은 눈가림이 제대로 시행되지 않으면 비교군의 기대 부족, 중재군간 다른 행동 등의 차이로 연구 결과에 영향을 줄 수 있으므로 참여자,

연구자, 결과평가자에 대한 눈가림이 적절하게 시행되어야 하는데 10편의 연구에서 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났고 언급이 없는 6편은 불확실로 처리하였다.

'불완전한 결과자료' 항목은 결과자료가 연구 중 탈락되거나 분석 중 배제되면 탈락 비뚤림 가능성이 높아지므로 탈락이유와 탈락의 수를 모두 보고하였을 경우 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가한다. 결측치에 대한 언급이 없는 한 편의 연구를 제외하고는 모두 결측치와 이유를 명확히 밝혀 비뚤림 위험이 낮았다.

'선택적 결과보고' 항목은 논문에서 일부 결과를 선택적으로 누락 혹은 선택하거나, 동일한 자료에서 일부 분석만 보고할 경우 비뚤림이 발생할 수 있으므로 프로토콜이 있으면 프로토콜의 결과와 논문의 결과를 비교하고, 프로토콜이 없으면 방법에 있는 결과와 보고된 결과를 비교하여 판단할 수 있다. 프로토콜에 대한 언급이 없는 두 편의 연구를 제외하고는 선택적 보고의 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가되었다.

'그 외 비뚤림'은 다른 영역에서 평가하지 못한 문제점으로 인해 발생한 비뚤림인데 특정 연구 설계와 관련된 잠재적 비뚤림이나 연구수행에 부정이 있었다는 주장이 제기되었을 때, 또는 기타 다른 문제점을 가지고 있을 때 '높음'으로 판단한다. 특히 연구비 지원이 있을 경우 비뚤림 위험이 발생할 수 있는데 연구비 지원이 없거나, 있어도 정부과제인 경우에는 '낮음'으로 평가하였는데 2편이 있었고 기업의 지원을 받거나 한 명 이상의 저자가 기업에 소속된 경우, 혹은 연구비 지원의 주체가 실험에 직접 참여한 경우는 '높음'으로 평가하였는데 2편이 있었다. 그 외 논문들에서는 연구비 지원에 대한 언급이 없어 '불확실'로 처리하였다(Fig. 2).

4. 유효성

본 연구의 분석대상 무작위배정 비교임상시험 연구물은 총 16편이었다. 이 중 한약치료군과 양약대조군을 비교한 연구 4편, 한약치료군과 위약대조군을 비교한 연구 5편을 메타분석에 포함하였다.

1) 한약치료군 vs 양약대조군

모두 4편의 RCT가 한약치료를 단독으로 시행하여 양약대조군과 그 효과를 비교하였는데, Li 등의

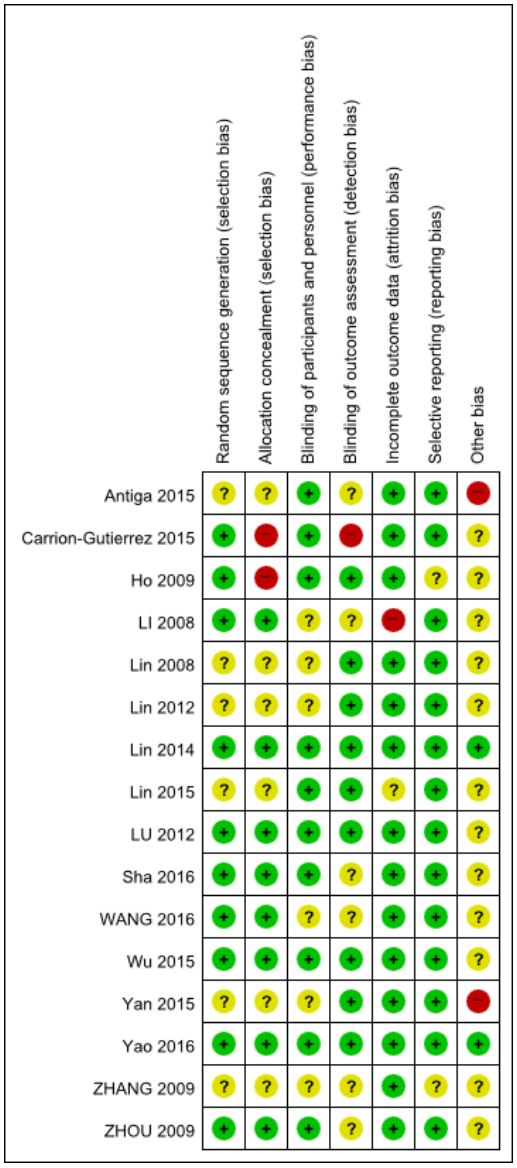

Fig. 2. Risk of bias summary

논문[21]에서 4주 후에 PASI 점수에서 한약치료가 양약치료에 비해 더욱 효과가 있다는 결과를 나타내었고($p<0.05$), Lin 등의 논문[22]에서는 24주 후의 NAPSI 점수에서 한약치료가 양약치료에 비해 더욱 효과가 있었다($p<0.001$). Wu 등의 논문[23]에서는 2주, 4주, 8주 후에 PASI 점수를 측정하였는데 4주의 몸통부분의 PASI 점수에서 양약대조군에 비해 효과가 있었고($p=0.026$), Ho 등의 논문[24]에서는 6개월 후의 PASI 점수에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 결과를 나타내지 않았다($p>0.05$).

① 전체효과크기

본 연구에서는 먼저 한약치료군 대 양약대조군의 효과크기를 검증하였다. 효과성 검증을 위하여 먼저 동질성 검정을 실시하였다. 그 결과 이질성은 $Q(3)=11.276$, $p<0.1$ 수준에서 유의한 것으로 분석되어 개별 연구의 효과크기가 이질성이 있는 것으로 나타났다. 이질성의 정도를 분석한 결과 본 연구의 이질성이 높은 것으로 분석되었다($I^2=73.394$). 따라서 랜덤효과 모형을 사용하여 안정적인 결과를 도출하고자 하였다.

본 연구에서 한약치료군 대 양약대조군의 효과성 연구를 위하여 표준화된 평균차 효과크기를 산출하였다. 표준화된 평균차 효과크기를 산출한 결과, 프로그램의 전체 효과크기는 0.507이었고, 95% 신뢰구간은 0.147-0.867이었다.

Cohen(1988)은 0.3은 작은 효과크기, 0.5는 중간 효과크기, 0.8이상은 큰 효과크기를 기준으로 표준화된 평균차 효과크기 의미를 해석한다[32]. 본 연구에서는 한약치료군 대 양약대조군의 평균차 효과크기가 0.507로 나타나 양약과 비교하여 한약이 효과적인 것으로 분석되었으며 효과크기의 수준은 중간 수준의 효과가 있는 것으로 분석되었다. 또한 신뢰구간이 0을 포함하지 않으므로 이러한 효과크기는 통계적으로 유의미한 것으로 분석되었다(Table 3).

Forest plot을 산출하여 개별 연구물의 효과크기 및 통계치를 산출하고 효과크기의 분포를 분석하였다(Fig. 3).

② 출판편향 검증

본 연구에서 출판편향을 검증하기 위하여 funnel plot을 산출한 결과, 출판편향이 없는 것을 예측할 수 있다(Fig. 4). 아울러 추가적인 출판편향 검증을 위하여 Begg과 Mazumdar(1994)의 Kendall's tau 검증을 실시하였다. Begg과 Mazumdar(1994)는 개

Table 3. Size of the Summary Effect : Herbal Medicine Group vs Western Medicine Group.

K	ES	SE	95% CI		p-value
			Lower limit	Upper limit	
4	0.507	0.184	0.147	0.867	0.006

K : effect size numbers of each study, ES : effect size, SE : standard error, 95% CI : 95% confidence interval

Table 4. Size of the Summary Effect : Herbal Medicine Group vs Placebo Group

K	ES	SE	95% CI		p-value
			Lower limit	Upper limit	
5	0.955	0.182	0.598	1.312	0.000

K : effect size numbers of each study, ES : effect size, SE : standard error, 95% CI : 95% confidence interval

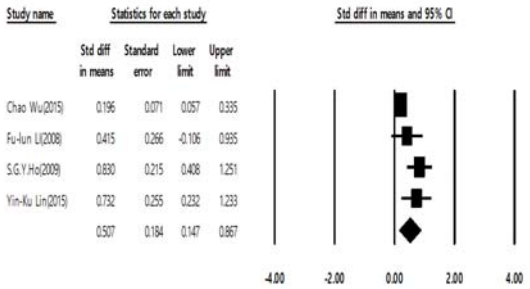

Fig. 3. Forest plot : Herbal medicine group vs Western medicine group

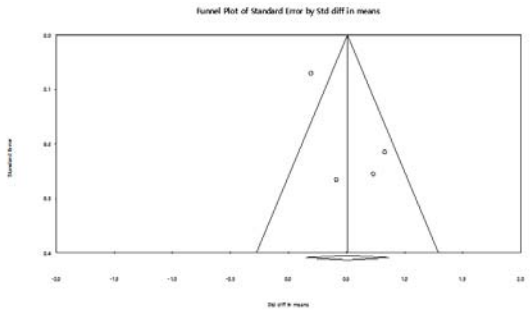

Fig. 4. Funnel plot : Herbal medicine group vs Western medicine group

별 효과크기와 표준오차 간의 순위상관(rank-correlation)을 통해 출판편향을 확인하는 방법을 제시하였다. 출판편향이 없는 경우, 효과크기와 표준오차와의 상관관계는 유의하지 않다[33]. 본 연구에서 분석결과, 유의한 상관관계가 존재한다고 보기는 어려웠다(τ =-0.300, p〉.05).

2) 한약치료군 vs 위약대조군

모두 5편의 RCT가 한약치료를 단독으로 시행하여 위약대조군과 그 효과를 비교하였는데, Yan 등의 논문[16]에서 8주 후에 TSS 점수를 비교한 결과 한약치료군에서 위약대조군에 비해 더욱 효과가 있었고(p〈0.001), Lin 등의 논문[20]에서 12주 후의 NAPSI 점수에서 한약치료가 위약치료군보다 더 효과가 있었다(p〈0.0001). Lin 등의 논문[17]에서 12주 후의 sum of scaling, erythema, and induration 점수에서 한약치료군에서 더 효과가 있었으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었고, Zhou 등의 논문[18]에서도 4주 후의 PASI 점수에서 한약치료군에서 더 큰 감소는 있었으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. Yao 등의 논문[19]에서는 12주 후의 PASI-50과 재발에서 한약치료군에서 더 유의한 효과는 있었으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.119).

① 전체효과크기

본 연구에서는 다음으로 한약치료군 대 위약대조군의 효과크기를 검증하였다. 효과성 검증을 위하여 먼저 동질성 검정을 실시하였다. 그 결과 이질성은 Q(4)=23.680, p〈0.1 수준에서 유의한 것으로 분석되어 개별연구의 효과크기가 이질성이 있는 것으로 나타났다. 이질성의 정도를 분석한 결과 본 연구의 이질성이 높은 것으로 분석되었다(I^2=83.108). 따라서 랜덤효과 모형을 사용하여 안정적인 결과를 도출하고자 하였다.

본 연구에서 한약치료군 대 위약대조군의 효과성 연구를 위하여 표준화된 평균차 효과크기를 산출한 결과, 프로그램의 전체 효과크기는 0.955였고, 95% 신뢰구간은 0.598-1.312였다. 본 연구에서는 한약치료군 대 위약대조군의 평균차 효과크기가 0.955로 나타나 Cohen의 해석에 따라 한약이 효과적인 것으로 분석되었으며 효과크기의 수준은 0.8을 상회하는 높은 수준의 효과가 있는 것으로 분석되었다. 또한 신뢰구간이 0을 포함하지 않으므로 이러한 효과크기는 통계적으로 유의미한 것으로 분석되었다(Table 4).

Forest plot을 산출하여 개별 연구물의 효과크기 및 통계치를 산출하고 효과크기의 분포를 분석하였다(Fig. 5).

② 출판편향 검증

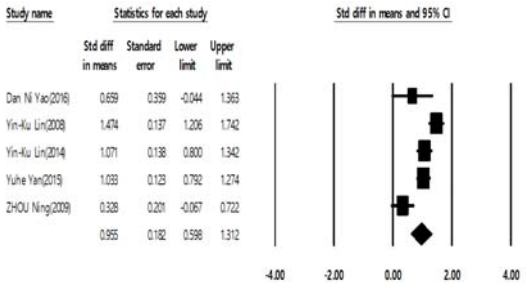

Fig. 5. Forest plot : Herbal medicine group vs Placebo group

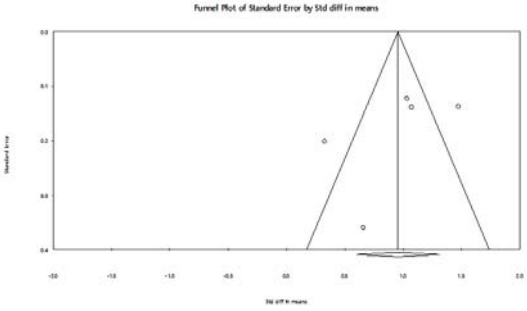

Fig. 6. Funnel plot : Herbal medicine group vs Placebo group

본 연구에서 출판편향을 검증하기 위하여 funnel plot을 산출한 결과, 출판편향이 없는 것을 예측할 수 있다(Fig. 6).

아울러 추가적인 출판편향 검증을 위하여 Begg과 Mazumdar(1994)의 Kendall's tau 검증을 실시하였다. 본 연구에서 분석결과, 유의한 상관관계가 존재한다고 보기는 어려웠다(τ =-0.300, p〉.05).

5. 안전성

본 연구에서 분석의 대상으로 한 16편의 연구 중 부작용 여부에 대한 언급이 없는 연구가 3편 있었다. 부작용 여부를 언급한 13편의 연구 중 3편에서는 부작용이 전혀 발생하지 않았다고 보고하였고 대부분의 연구에서 심각한 부작용은 보이지 않았다(Table 2). 특히 한약치료군과 양약대조군을 비교한 4편의 연구 중 부작용을 언급하지 않은 1편을 제외하고 3편에서는 한약치료군과 양약대조군의 부작용 발생 비율이 각각 6.1%:30.3%, 30%:65%, 43.6%:78.1%로 한약치료군에서 더 낮은 것으로 나타났다. 한약치료군에서의 부작용에는 감염, 소화불량, 간수치 이상, 짜증, 여성에서의 월경부조, 구강건조, 하지부종 등이 있었으나 심각한 부작용은 없었다.

Ⅳ. 고 찰

건선은 구진과 은백색 인설이 특징인 피부질환으로 다양한 임상증상을 보이면서 호전과 악화를 반복하는 만성 염증성 질환이다. 병인은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 여러 연구를 통해 유전적 감수성, 신경펩티드, 진피 혈관이나 표피의 운동성 이상, 생화학적 요인 등 다양한 원인이 관여할 것으로 생각되고 있다[34]. 한의학에서는 건선을 白疕, 乾癬, 風癬 등으로 언급하며 病因에 있어서는 血熱, 血燥, 血瘀, 血虛, 肝腎不足, 衝任不調 등의 內因과 風(毒)邪, 風寒, 風熱, 風濕, 寒濕, 濕熱, 熱毒邪 등의 外因을 제시하였다[35]. 치법은 원인에 따른 변증을 통하여 淸熱凉血(血熱), 養血潤燥(血燥), 活血去瘀(血瘀), 凉血去風(風邪), 去風散寒(風寒), 淸熱去風(風熱), 去風利濕(風濕) 등이 제시되었다[36].

서양의학에서 건선의 치료는 중증도에 따라 국소치료제를 사용하거나 전신요법, 광선요법 등을 병용하며 특히 전신요법은 약물을 바꾸어가며 사용하는 순환요법을 권장하는데 약물의 부작용을 줄이기 위한 목적이 있다[37]. 전신요법은 주로 면역 조절 및 억제 작용이 있는 Retinoid, Cycloporine, Methotrexate (MTX), Steroid 등이 사용되며 간장 및 신장 독성을 초래할 수 있고 구순염, 피부건조, 소양증 등의 부작용을 초래할 수 있어 일시적으로만 사용해야 한다. 최근에는 건선의 발생기전에 근거하여 T세포 활

성화에 영향을 미치는 면역생물학제제가 개발되어 사용되나, 부작용으로 다양한 감염질환이 발생할 수 있으므로 연구가 더 필요한 실정이다[38]. 또한 만성 재발성 경과를 취하는 건선은 이환된 체표면적보다는 삶의 질의 측정이 건선의 중증도를 더 잘 반영한다는 보고가 있을 만큼 건선 환자에 대한 삶의 질의 중요성이 점점 증가하고 있으므로 건선에 효과가 있는 한의학적 치료 방법의 개발은 중요한 의미가 있다[39].

따라서 본 논문에서는 건선의 한약 치료 효과의 최신 근거를 제시하고 연구의 질을 평가하기 위하여 국내외 건선 환자에서 한약의 치료효과를 입증한 임상연구 논문에 대하여 Risk of Bias(RoB) 도구를 이용하여 비뚤림 위험을 평가하고 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하였다.

국내외 5개의 전자데이터베이스를 이용하여 검색한 결과 2000년 이후부터 현재까지 중복을 제외한 총 218편의 논문이 검색되었으며 그 중에서 건선 환자에 대한 한약제제 연구로 55편이 선정되었고 비무작위 연구를 제외하고 최종적으로 16편의 논문이 선정되었는데 그 중 한약치료군과 양약대조군을 비교한 연구 4편, 한약치료군과 위약대조군을 비교한 연구 5편을 메타분석에 포함하였다. 본 연구에 나타난 연구대상 논문의 특성과 비뚤림 위험 평가 그리고 건선에 대한 한약의 치료효과 메타분석 결과는 다음과 같다.

첫 번째로 대상 연구의 특성에 대한 분석 결과, 모든 논문이 중국이나 대만 등 해외에서 출간된 논문이고 국내의 무작위배정과 비무작위배정 비교임상시험을 포함한 비교연구는 단 한 건도 보고되지 않았다. 최근에 국내 학회지에 수록된 건선에 대한 한의학 연구로는 소수의 문헌적 고찰[40]과 실험연구[41]가 있었고 대부분은 임상 치험례를 보고한 것이 많았다[42]. 따라서 이러한 연구가 실제 임상에서 치료로 이어지기 위해서는 국내에서도 비교임상시험 연구가 활발히 이루어져야 하겠다.

두 번째는 비뚤림 위험 평가의 배정순서 은폐 항목에서 2편이 비뚤림 위험이 높고 6편이 언급이 없어 불확실로 나타났는데 이는 선택 비뚤림의 잠재적인 위험이 크다고 할 수 있다. 따라서 연구 설계 단계에서부터 무작위 배정 방법과 배정순서 은폐 방법을 구체적으로 계획하고 명시하는 노력이 필요하겠다. 또한 연구 참여자와 연구자, 결과 평가자의 눈가림에 대한 언급이 없는 논문이 각각 6편씩 있었는데 눈가림이 적절하게 이루어지지 않으면 이는 결과에 영향을 줄 수 있으므로 연구에 참여하는 전원의 눈가림 여부와 그 과정을 논문에 명시해야 할 것이다. 그리고 결측치와 그 이유, 또는 부작용에 대해서도 논문에 정확히 언급하는 노력이 필요하다.

세 번째는 메타분석 결과에서 분석 논문들 간의 이질성이 높게 나타났는데 그 원인을 찾기 위해 하위군 분석(subgroup analysis)을 실시하였다. 한약치료군과 양약대조군의 한약의 제형에 따른 효과크기는 단일약물인 경우 0.239로 나타나 낮은 수준인 것으로 분석되었으며 복합약물인 경우 0.671로 나타나 중상 수준의 비교적 높은 효과크기를 보이는 것으로 분석되었다. 이와 같은 결과를 통하여 한약제의 형태가 단일인 경우보다 복합인 경우 더욱 효과크기가 높은 것을 확인할 수 있었다. 또한 집단 간 이질성을 살펴본 결과, $Q(1)=5.263$, $p<0.1$로 나타나 집단 간 평균효과 크기의 차이가 통계적으로 유의미한 것으로 분석되었다. 한약의 복용형태에 따라서는 내복인 경우의 효과크기가 0.287로 나타나 0.3 이하 수준인 것으로 분석되었으며 외용인 경우는 0.733으로 나타나 중상 수준의 비교적 높은 효과크기를 보이는 것으로 분석되었다. 이와 같은 결과를 통하여 한약재의 복용형태가 내복인 경우보다 한약재의 형태가 외용인 경우 더욱 효과크기가 높은 것을 확인할 수 있다. 한편 집단 간 이질성을 살펴본 결과, $Q(1)= 2.452$, $p>0.05$로 나타나 집단 간 평균효과 크기의 차이가 유의미하지 않은 것으로 나타났다. 한약치료군과 위약대조군의 한약의 제형에 따른

효과크기를 분석한 결과, 단일약물인 경우의 효과크기가 1.276으로 나타나 높은 수준인 것으로 분석되었으며 복합약물인 경우의 효과크기가 0.827로 나타나 마찬가지로 높은 효과크기를 보이는 것으로 분석되었다. 집단 간 이질성을 살펴본 결과, Q(1)=6.766, p〈0.01로 나타나 집단 간 평균효과 크기의 차이가 통계적으로 유의미한 것으로 분석되었다. 한약의 복용 형태에 따른 효과크기를 분석한 결과, 내복인 경우의 효과크기가 0.662로 나타나 중상 수준인 것으로 분석되었으나 효과크기수가 2에 불과하며 신뢰구간이 0을 포함하므로 이러한 효과크기는 통계적으로 유의미하지 않은 것으로 분석되었다. 한편 외용인 경우의 효과크기가 1.113으로 나타나 0.8 이상의 높은 효과크기를 보이는 것으로 분석되었다. 또한 이러한 효과크기는 신뢰구간이 0을 포함하지 않으므로 통계적으로 유의미한 것으로 나타났다. 이와 같은 결과를 통하여 한약재의 복용형태가 내복인 경우보다 한약재의 형태가 외용인 경우 더욱 효과크기가 높은 것을 확인할 수 있다. 집단 간 이질성을 살펴본 결과, Q(1)=1.133, p〉0.05로 나타나 집단 간 평균효과 크기의 차이가 유의미하지 않은 것으로 나타났다. 따라서 분석 논문들 간의 이질성이 높게 나타난 원인은 건선 치료에 사용되는 한약의 종류, 제형, 복용형태 등에 대한 고려를 하기에는 연구논문의 수가 부족했기 때문으로 분석되며, 이는 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 또한 각 연구마다 중재 시간, 횟수, 부위, 결과변수 등에 차이가 있어 이를 통합하여 표준화한 지침이 필요할 것으로 사료된다. 효과크기를 보면 한약이 위약이나 양약보다 효과가 있다는 결론이 나왔지만 일반화하기에는 논문의 편수가 부족하여 추후에 지속적으로 연구 결과를 축적하고 반복연구로 건선에 대한 한약의 효과성을 입증할 필요가 있다.

본 연구는 건선 환자를 대상으로 한 한약 치료 임상연구 논문의 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 실시하였으나 전자 데이터베이스 검색만 하였으므로 일부 연구가 누락되었을 가능성이 있고, 비뚤림 위험 평가에서는 정확한 기술이 없을 경우 불확실로 처리하여 실제 연구 방법의 항목이 수행되었는지 여부는 정확하게 반영하지 못하는 한계점이 있다. 또한 메타분석 대상 논문의 편수가 적어 건선에 대한 한약의 효과를 입증하기에는 부족한 면이 있다. 그러나 이러한 한계에도 불구하고 본 연구는 건선에 대하여 최초로 한약의 치료효과에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하여 한약과 관련된 중재법에 대해 연구된 최신의 근거를 정리하고 종합하였다는데 그 의의가 있다. 향후 본 연구를 바탕으로 국내에서도 건선에 대한 한의학적 치료법을 적용한 임상 연구들이 활발해 지고 나아가 임상 연구들의 연구 질이 향상되는 계기가 되기를 기대해 본다.

Ⅴ. 결 론

본 연구는 메타분석을 이용하여 건선에 대한 한약 치료의 효과 크기를 산출하여 한의학적 방법으로 건선을 효율적으로 치료할 수 있는 근거를 마련하고자 2000년 이후로 국내외에서 발표된 건선에 대한 한약 치료 임상 연구 논문을 체계적으로 고찰하였고 이를 바탕으로 다음과 같은 결론을 내렸다.

1. 2000년 이후부터 2017년 현재까지 국내외 건선 임상연구를 대상으로 하였고 중재로는 내복과 외용, 단일과 복합제제를 포함한 한약으로 검색한 결과 총 16편의 무작위배정 비교임상시험이 있었다.
2. 비뚤림 위험 평가에서는 무작위배정의 방법이 언급되지 않은 논문이 6편 있었고 배정순서 은폐 항목에서는 두 편의 연구가 난수 또는 무작위배정순서가 기재된 표를 이용한 무작위 이행을 하여 비뚤림 위험이 높은 것으로 나타났으며 6편의 연구에서는 언급이 없었다. 연구 참여자, 연구자

에 대한 눈가림이나 결과평가에 대한 눈가림은 6편의 연구에서 언급이 없는 것은 '불확실'로 처리하였다. 결측치에 대한 언급이 없는 한 편의 연구를 제외하고는 모두 결측치와 이유를 명확히 밝혀 비뚤림 위험이 낮았으며 프로토콜에 대한 언급이 없는 두 편의 연구를 제외하고는 선택적 보고의 비뚤림 위험이 낮았다.

3. 한약치료군과 양약대조군을 비교한 연구 4편, 한약치료군과 위약대조군을 비교한 연구 5편을 메타분석에 포함하였다. 한약치료군 대 양약대조군의 표준화된 평균차 효과크기를 산출한 결과, 프로그램의 전체 효과크기는 0.507이었고, 95% 신뢰구간은 0.147-0.867이었다. 또한 한약치료군 대 위약대조군의 표준화된 평균차 효과크기를 산출한 결과, 프로그램의 전체 효과크기는 0.955였고, 95% 신뢰구간은 0.598-1.312였다.
4. 16편의 연구 중 부작용 여부에 대한 언급이 없는 연구가 3편있었다. 부작용 여부를 언급한 13편의 연구 중 3편에서는 부작용이 전혀 발생하지 않았다고 보고하였고 대부분의 연구에서 심각한 부작용은 보이지 않았다.
5. 건선에 대한 국내 한의학계의 임상 연구 논문이 부족한데 지속적으로 연구 결과를 축적하고 반복 연구로 건선에 대한 한약의 효과성을 입증할 필요가 있다.

References

1. Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissueresident immune cells in psoriasis. Trends Immunol. 2007;28(2):51-7.
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis : Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):826-50.
3. Kim GJ. Classifications and symptoms of psoriasis. Update in Dermatol. 2003;1(4):8-12.
4. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2009;23:5-70.
5. Kim MH, Lee BC, Yun YH, Choi IH. Traditional Korean Medicine Treatment for Psoriasis Vulgaris: Retrospective Chart Review. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2013;26(1):97-103.
6. Kim JY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Kim TH, Jun JB. An Investigation on the Use of Complementary and Alternative Medicine for Psoriasis. Korean J Dermatol. 2010;48(6):494-502.
7. Brian HM, Anthony LZ, Wenyu Z, Chuan-jian L, Shiqiang D, Charlie CL. Oral herbal medicines for psoriasis: a review of clinical studies. Chin J Interg Med. 2012;18:172-8.
8. Kim SH, Hwang DS, Lee JM, Lee GS, Lee CH, Jang JB. Recent Acupuncture Therapy for Polycystic Ovary Syndromes : Systematic Review. J Korean Obstet Gynecol. 2014;27(2):71-82.
9. Park TH, Oh CG, Park YR, Yang SB, Kim JH. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials on Acupuncture for Shoulder Pain Based on Jadad Scale and

revised STRICTA recommendations. Korean J Acupunct. 2012;29(1):93-107.

10. Gwon YJ, Jo HY, Hwang UW, Jo SH. A Systematic Review of Clinical Studies for Herbal Medicine of Dementia - based on Korean Literature -. J Orient Neuropsychiatry. 2010;21(4):151-61.
11. Lee DH, Lee JH, Oh YY, Kim NG. Protocol developing : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Tinnitus - a Focus on Methods of Outcome Measurement. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2009;22(2):186-91.
12. Health Insurance Reviews & Assessment Service. HIRA's guideline for undertaking systematic reviews. Introduction. 2013.
13. Oh SS. Theory and Practice of meta-analysis. 1st ed. Seoul:Press in University of Kunkuk. 2002:16,124.
14. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Suh HS. NECA's guidance for undertaking systematic review and meta-analyses for intervention. 2011:64.
15. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Suh HS. NECA's guidance for undertaking systematic review and meta-analyses for intervention. 2011:65.
16. Yan Y, Liu W, Andres P, Pernin C, Chantalat L, Briantatis P, et al. Exploratory Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Topical Traditional Chinese Herbal Medicine in Psoriasis Vulgaris. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:719641.
17. Lin YK, Chang CJ, Chang YC, Wang WR, Chang SC, Pang JH. Clinical Assessment of Patients With Recalcitrant Psoriasis in a Randomized, Observer-Blind, Vehicle-Controlled Trial Using Indigo Naturalis. Arch Dermatol. 2008;144(11);1457-64.
18. Zhou N, Bai YP, Man XH, Zhang YB, Kong YH, Ju H, et al. Effect of New Pulian Ointment in Treating Psoriasis of Blood-Heat Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Chin J Integr Med. 2009;15(6):409-14.
19. Yao DN, Lu CJ, Wen ZH, Yan YH, Xuan ML, Li XY, et al. Oral PSORI-CM01, a Chinese herbal formula, plus topical sequential therapy for moderate-to-severe psoriasis vulgaris: pilot study for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Yao et al Trials. 2016;17:140.
20. Lin YK, See LC, Huang YH, Chang YC, Tsou TC, Lin TY, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil(Lindioil) in treating nail psoriasis : A randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. J phymed. 2014;21:1015-20.
21. Li FL, Li B, Xu R, Song X, Yu Y, Xu ZC. Qingzhu Liangxue Decoction in treatment of blood-heat type psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. J Chin Integr Med. 2008;6(6):586-90.
22. Lin YK, Chang YC, Hui CY, See LC, Chang CJ, Yang CH, et al. A Chinese Herb, Indigo Naturalis, Extracted in Oil(Lindioil) Used Topically to Treat Psoriasis Nails: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2015;151(6):672-4.
23. Wu C, Jin HZ, Shu D, Li F, He CX, Qiao J, et al. Efficacy and Safety of Tripterygium wilfordii Hook F Versus Acitretin in

Moderate to Severe Psoriasis Vulgaris: A Randomized Clinical Trial. Chin Med J. 2015;128(4):443-9.

24. Ho SGY, Yeung CK, Chan HHL. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. Clin Exp Dermatol. 2009;35:717-22.
25. Lu CJ, Xiang Y, Xie XL, Xuan ML, He ZH. A Randomized Controlled Single-Bling Clinical Trial on 84 Outpatients with Psoriasis Vulgaris by Auricular Therapy Combined with Optimized Yinxieling Formula. Chin J Integr Med. 2012;18 (3):186-91.
26. Carrion-Gutierrez M, Ramirez-Bosca A, Navarro-Lopez V, Martinez-Andres A, Asin-Llorca M, Bernd A, et al. Effects of Curcuma extract and visible light on adults with plaque psoriasis. Eur J Dermatol. 2015;25(3):240-6.
27. Wang J, Xu R, Li B. Observation on the efficacy of modified Qingzhu Liangxue decoction plus tazarotene gel for the treatment of blood-heat syndrome psoriasis vulgaris. J Shanghai Jiao Tong Univ. 2016;36(11):1610-2.
28. Sha H, Guo S, Liu Y, Zhao J. Combination of Qingzhu Liangxue Decoction and acitretin on the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. Int J Clin Exp Med. 2016;9(4):7256-64.
29. Antiga E, Bonciolini V, Vopli W, Bianco ED, Caproni M. Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. BioMed Res Int. 2015;2015:283634.
30. Zhang LX, Bai YP, Song ph, You LP, Yang DQ. Effect of Chinese Herbal Medicine Combined with Acitretin Capsule in Treating Psoriasis of Blood-Heat Syndrome Type. Chin J Integr Med. 2009;15(2):141-4.
31. Lin YK, See LC, Huang YH, Chang YC, Tsou TC, Leu YL, et al. Comparison of Refined and Crude Indigo Naturalis Ointment in Treating Psoriasis: Randomized, Observer-Blind, Controlled, Intrapatient Trial. ARCH Dermatol. 2012;148(3):397-400.
32. Cohen J. Statistical power for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.
33. Begg C B, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics. 1994;50(4): 1088-101.
34. Nickoloff BJ. The Immunologic and genetic basis of psoriasis. Arch Dermatol. 1998;135: 1104-10.
35. Kim NK, Hwang CY, Lim GS. The oriental and occidental bibliographic study of psoriasis. J Orient Med Surge Ophthalmol Otrolaryngol. 1999;12(1):154-78.
36. Park OS, Kim YB. One case report of Expoliative Dermatitis due to Psoriasis. J Orient Med Surge Ophthalmol Otrolaryngol. 2004;17(3):131-7.
37. Weinstein GD, White GM. An apporach to the treatment of medorate to severe psoriasis with rotational therapy. J Am Acad Dermatol. 1993;28(3):454-9.

38. KIDA Textbook Editing Broad. Dermatology. 5th ed. Seoul;Ryo Moon Gak. 2008;241-51.
39. Gupta MA, Gupta AK. Quality of life of psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14:241-2.
40. Han JM, Yoon HJ, Ko WS. Literature review of the Korean medicinal approaches to immunohistochemical research on psoriasis. J Korean Med Ophthalmol Otrolaryngol Dermatol. 2014;27(4):87-100.
41. Lee KH, Rho SS. Research of experimental kamidangkwieumja in psoriasis. J Orient Med Surge Ophthalmol Otrolaryngol. 1999;12(1):113-42.
42. Hong SH. Reviewing research on Korean medical treatment of psoriasis. J Korean Med Ophthalmol Otrolaryngol Dermatol. 2013;26(4):26-42.