

다낭성 난소 증후군을 이환하는 난임 환자에서 통합 의학 치료의 효과 : 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

부산대학교 한방병원 한방부인과
배주은, 박경덕, 윤영진

ABSTRACT

The Effect of Integrated Medicine for Polycystic Ovary Syndrome Subfertility Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ju-Eun Bae, Kyung-Dug Park, Young-Jin Yoon
Dept. of Korean OB & GY, School of Korean Medicine, Pusan National University

Objectives: The purpose of this study is to investigate the effect on both herbal medicine periodic therapy and western medicine for polycystic ovary syndrome subfertility.

Methods: We searched 8 electronic databases and search keywords were 'PCOS' and 'periodic therapy' or 'cyclic treatment'. We included randomized controlled clinical trials (RCTs) using the periodic therapy combined western medicine for PCOS patients.

Results: We selected 8 studies. In studies, there were three studies in which the menstrual cycle was divided into 2 periods, one study divided into 3 periods, and four study divided into 4 periods. The meta-analysis of the 7 trials indicated that pregnancy rates integrated clomiphene and periodic therapy were higher than clomiphene alone.

Conclusions: The periodic therapy combined western medicine for PCOS subfertility patients seems to improve pregnancy rates from this research. However, this result should be taken cautiously by unclear risk of bias. It would be necessary to fulfill further clinical study with herbal medicine periodic therapy on PCOS in Korean medicine to establish standard evidence of them.

Key Words: Poly Cystic Ovary Syndrome (PCOS), Periodic Therapy, Integrated Medicine, Clomiphene, Subfertility

“이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음”
“This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University”

I. 서 론

다낭성 난소 증후군(Poly cystic ovary syndrome, PCOS)은 1935년 stein과 leventhal에 의해 처음으로 보고된 질환으로, 무월경, 다모증, 비만 및 특징적인 다낭성 난소의 소견을 보이고, 특히 희발 배란 및 무배란과 같은 배란장애가 중요한 특징적 증상 중 하나인데, 이런 다낭성 난소 증후군은 가임 여성의 5~10%에서 나타나고, 무배란성 불임의 가장 흔한 원인이다¹⁾.

다낭성 난소 증후군의 임상 증상 및 검사소견이 매우 다양하므로 진단 기준도 견해의 차이를 많이 보여 왔으나 2003년 ASRM/ESHRE Rotterdam 회의를 통해 다음과 같은 진단 기준이 설정되었다. ① oligo and/or anovulation ② hyperandrogenism with clinical and/or biochemical evidence ③ PCO morphology 중 2개 이상을 만족시키면서 비정상적인 선천성부신 과증식과 같은 다른 병인의 배제시 진단을 할 수 있다²⁾.

다낭성 난소 증후군의 진단 기준에 대해서는 이렇게 어느 정도의 의견의 일치를 이루었지만 이환된 불임 여성에 대한 적절한 치료방법은 아직 명확히 정립되어 있지 않다. 배란 유도를 위해 클로미펜(clomiphene citrate), 인슐린 반응 개선제(insulin sensitizer), 생식샘자극호르몬(gonadotropin)과 같은 배란 유도제 또는 수술적인 방법을 사용 할 수 있으며 배란 유도만으로 임신이 되지 않거나 다른 불임의 원인이 있는 경우에는 인공수정 시술이나 체외수정과 같은 보조 생식술이 요구되기도 한다³⁾.

한의학에서는 PCOS를 표현 증상에 따라 ‘경폐(經閉)’, ‘월경부조(月經不調)’, ‘무자(無子)’, ‘불임(不妊)’, ‘비만(肥滿)’, ‘다모(多毛)’ 등의 범주로 인식하고, 허실(虛實)에 따라 실증(實證)으로는 ‘담습저체(痰濕阻滯)’, ‘간울화화(肝鬱化火)’, ‘기체혈어(氣滯血瘀)’, 허증(虛證)으로는 ‘기혈양허(氣血兩虛)’, ‘신허(腎虛)’, ‘비신양허(脾腎兩虛)’ 등으로 분류하여 치료하고 있다⁴⁾.

국내에서는 PCOS에 대해서는 여러 연구가 있어왔으나 크게 한약⁵⁻¹⁴⁾과 한약재¹⁵⁻²¹⁾에 대한 실험 연구와 침 치료에 대한 실험 연구²²⁾ 및 문헌 연구^{4,23)} 그리고 중의학의 한약 치료에 대한 고찰 연구²⁴⁾ 등이 있었다. 희발 배란을 큰 특징으로 하는 PCOS 환자들은 흔히 임신에 있어서도 어려움을 호소하는데 국내에서는 주기요법에 의한 여성 불임증 치료에 대한 문헌 고찰 연구²⁵⁾가 진행 되었지만 이후 발전된 연구가 없어, 임상들이 PCOS를 이환하면서 난임을 호소하는 환자에게 한약 주기 요법을 적극적으로 활용하기에는 근거가 충분치 않아 어려움이 있었다.

이에 최근 난임 치료에 대해 서양의학과 한의학의 통합치료를 원하는 환자들이 늘고 있는 현 상황에서, PCOS를 이환중인 난임 환자에서 서양의학과 한약 주기요법을 통합 치료 했을 때 임신에 미치는 효과에 대한 근거 마련을 위해, 국내외의 임상 자료를 고찰하여 향후 임상에서 PCOS로 인한 난임으로 치료받는 환자에게 통합 의학적 접근의 가능성에 도움이 될 수 있도록 하고자 본 연구를 진행하게 되었다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상 및 검색방법

1) 데이터 베이스

(1) 국내 DB

① 전통의학정보포털OASIS(<http://oasis.kiom.re.kr>)

② 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com/>)

(2) 국외 DB

① The Cochrane Library Central(<http://www.thecochranelibrary.com>)

② Ovid-medline(<http://ovidsp.tx.ovid.com/>)

③ EMBASE(<http://www.embase.com/>)

④ Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

⑤ CIANHL(<http://search.ebscohost.com/login.asp?profile=ehost&defaultdb=rzh>)

⑥ CAJ(<http://www.cnki.net/>)

2) 검색시기

각 데이터 베이스의 자료 제공일 및 발행일로부터 검색일까지(검색일: 2017년 8월 21일)

3) 검색식

(1) 국내 DB : 다낭성 난소 and 주기

(2) 국외 DB

① CAJ

[(多囊卵巢綜合症 OR 多囊卵巢 OR Poly cystic ovarian syndrome OR Poly cystic ovarian disease OR PCOS OR PCOD OR stein-leventhal syndrome) (篇名)] and [(周期)(篇名)] OR [(周期療法 OR 周期治療 OR Periodic therapy and cyclic treatment)(主題)] and [(隨機 OR RCT OR randomized controlled trials

OR randomised controlled trails)(全文)]

② CAJ 외의 DB

(Poly cystic ovarian syndrome OR Poly cystic ovarian disease OR PCOS OR PCOD OR stein-leventhal syndrome) and (Periodic therapy and cyclic treatment))

2. 선정기준

1) 출판 언어

출판 형태나 언어의 제한을 두지 않았다.

2) 연구 형태

무작위 대조 비교 임상시험(Randomized controlled clinical trials, RCT)

3) 연구 대상

다낭성 난소 증후군 환자를 대상으로 하였다.

4) 연구 중재

치료군과 대조군이 동일한 서양 의학 치료를 받으면서, 치료군은 한약 주기 요법만을 중재 시술로서 병행한 통합의학 치료군

5) 평가 도구

결과값으로 임신율(Pregnancy rate) 또는 태아 생존율(Live birth rate, LBR) 이 결과값으로 명시된 논문을 선정하였으며 부차적으로 부작용(Adverse event)에 관한 것도 조사하였다.

3. 배제기준

사람을 대상으로 하지 않은 in vivo, in vitro 연구는 배제하였으며, 한약주요법 중재 사용시 약재의 구성과 용량이 명시되지 않은 논문과 주기는 구분하여 한약을 사용했으나 동일한 기본방을 사용한 논문은 제외시켰다.

4. 자료 선택 및 자료 추출

2명의 연구자가 독립적으로 검색 후 1차로 제목과 초록을 보고 대상 중재 및 연구 설계상 관련 없는 논문을 배제하고, 남은 문헌은 전체 원문을 검색 후 포함과 배제를 결정하였다. 2명의 연구자의 합의가 이루어지지 않을 시, 제 3의 연구자의 자문을 구해 논문의 최종 포함 여부를 결정하였다. 또한 저자는 논문에 대해 추가적 정보가 필요한 경우 전자우편으로 연락을 시도하였다. 선정된 RCT를 대상으로 각각의 연구에서 참가자에 대한 정보, 연구에 사용된 한약 주기요법 중재에 관한 정보, 평가도구, 치료결과, 부작용 등에 대한 정보가 획득되었다.

5. 문헌의 질 평가 및 윤리적 평가

선택된 자료의 문헌의 질은 코크란 연합(Cochrane group)의 비뚤림 위험 평가 도구(Risk of Bias, RoB)를 이용하여 평가하였다. RoB는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 결과 확인 비뚤림, 탈락 비뚤림, 보고 비뚤림의 다섯 가지 비뚤림을 평가하기 위해 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 타당도를 위협하는 다른 잠재적 비뚤림 위험의 일곱 가지 영역에 대해 평가하는 도구로서, 각 항목은 논문에 기술된 내용에 따라 비뚤림 위험 낮음(Low risk), 비뚤림 위험 높음(High risk), 비뚤림 위험 불확실(Unclear risk)로 평가된다²⁶⁾. 세부 항목을 2명의 연구자가 독립적으로 확인하였으며, 모든 항목의 평가는 선정된 연구의 원문 중 내용이 명시된 경우에만 인

정하였으며, 평가자간의 의견이 일치하지 않는 경우에는 충분한 재논의를 하고 제 3연구자의 의견을 반영하였다.

6. 자료 분석

선정된 연구결과에 대한 통합치료법의 효과를 요약하기 위해서 Cochrane Collaboration software[Review Manager(RevMan) Version 5.3 for Windows, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre]를 이용하여 이분형 변수인 임신율 또는 태아 생존율에 대해 오즈비(Odds Ratio, OR)와 95% 신뢰 구간(Confidence Interval, CI)을 추출한다.

또한, 카이제곱검정 및 Heggins I² 통계량으로부터 연구들간 과도한 통계적 이질성이 확인되지 않고, 참가자의 기초 자료 및 중재가 유의한 차이를 보이지 않으면 메타분석(Meta-analysis)이 수행되었으며 연구들 간의 결과를 변량 효과 모형(Random-effects model)을 이용하여 종합하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구선정

총 312편의 논문이 검색되었으며 중복 논문 8편을 제외하고 304편의 논문에서 제목과 초록을 통하여 주기요법이 아닌 연구 97편, 인간 대상의 연구가 아닌 논문 102편, 임상연구가 아닌 논문 32편 및 전문을 구할 수 없는 3편의 논문을 제외하였다. 남은 70편의 논문의 전문을 확인하여 포함 기준이 아니거나 배제 기준에 해당되는 논문 58편, 무작위 대조 임상 시험이 아닌 논문 4편을 제외하여 8편을 최종적으로 분석하였다(Fig. 1).

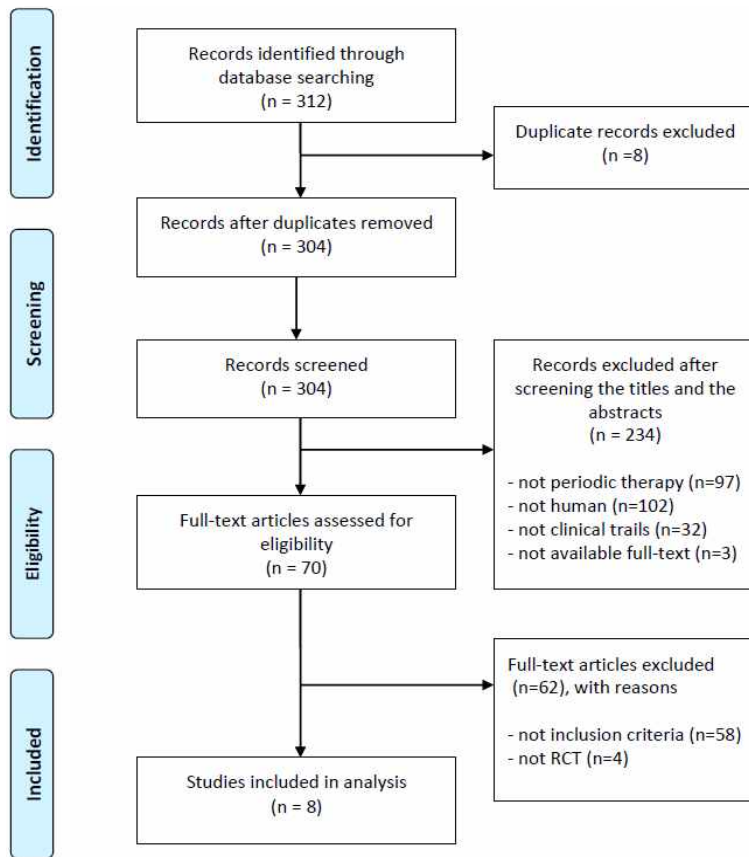


Fig. 1. Flow chart.

2. 선정된 연구의 일반적 특성

선정된 8편의 문헌(Table 1)은 국외 논문이었으며, 모두 중국에서 수행되고, 중국어로 출판되었다. 8개의 문헌에서 523명의 여성이 연구에 참여하였으며 한 문헌 당 평균 65.375명의 수준이었다. 학위논문 3편²⁷⁻⁹⁾과 학회지 논문 5편³⁰⁻⁴⁾으로 구성되어있다.

월경 주기를 2개로 나눈 연구는 3편²⁷⁻⁹⁾, 3개로 나눈 연구는 1편³⁰⁾, 4개로 나눈 연구는 4편³¹⁻⁴⁾이었다. 주기요법의 총 치료기간은 3개의 월경주기인 3개월을 투약한 연구가 4편^{29,31-3)}으로 가장 많았으며, 전체 치료기간을 명시하지 않은 논문이

2편^{27,28)} 있었으며, 1개의 월경 주기 동안 약물을 투약한 연구³⁰⁾와 6개의 월경 주기 동안 투약한 연구³⁴⁾도 있었다.

평가지표로 임신율은 모든 연구에서 보고하였으며, 배란율을 보고한 논문 3편^{31,33,34)}, 자궁내막의 두께^{27-9,31,32)}와 형태^{27,29,31)}에 관해 보고한 논문과 내분비 호르몬 수치에 관해 보고한 논문^{29,30)} 등이 있었다. 부작용에 대해 언급한 논문이 4편^{27,28,31,32)}이 있었으며 모두 난포 황체화 증후군(Luteinized Unruptured Follicle Syndrome, LUFS)과 난소 과자극 증후군(Ovarian Hyper Stimulation Syndrome, OHSS)에 대해 보고하였다.

Table 1. Characteristic of 8 Included RCTs on Basic Information

Study ID	Participants		Periodic therapy session	Treatment duration (menstruation cycle)	Outcome	Pregnancy rate		Adverse event
	Treatment (original)	Control (original)				TG	CG	
Mao 2015 ²⁸⁾	46	33	2	Unclear	ER*, PR*, EM [‡] , ET [§] , LUFSS cycle, OHSS [¶]	15/46 (32.61)	6/33 (18.18)	1. LUFs cycle TG 2/48 CG 9/41 2. OHSS TG 6/33 CG 1/46
Su 2013 ²⁹⁾	30	32	2	Unclear	ER, PR, ET, LUFs, OHSS	11/30 (36.7)	4/32 (12.5)	1. LUFs TG 1/30 CG 1/32 2. OHSS TG 1/30 CG 2/32
Yang 2014 ³⁰⁾	30(30)	28(30)	2	3	ER, PR, sex hormone levels, ET, EM	9/30 (30.0)	4/28 (14.3)	Not reported
Kuang 2012 ³¹⁾	35	35	3	1	ER, PR, sex hormone levels	25/35 (71.43%)	13/35 (37.14%)	Not reported
Geng 2015 ³²⁾	27 (29)	26 (29)	4	3	OR**, EM, ET, PR, LUFs, OHSS	15/29 (51.72%)	11/29 (37.93%)	1. LUFs TG 6/71 CG 9/73 2. OHSS TG 0/71 CG 1/73
Liang 2017 ³³⁾	38	38	4	3	ER, PR, ET, dominant follicle diameter, LUFs, OHSS	12/38 (42.11%)	4/38 (10.53%)	1. LUFs TG 6/38 CG 13/38 2. OHSS TG 0/38 CG 1/38
Liu 2011 ³⁴⁾	30	30	4	3	OR, PR	9/30 (30.00%)	14/30 (23.33%)	Not reported
Yan 2012 ³⁵⁾	30	30	4	6	ER, OR, PR	17/30 (56.7)	13/30 (43.3)	Not reported

ER* : efficacy rate, PR[†] : pregnancy rate, EM[‡] : endometrial morphology, ET[§] : endometrial thickness, LUFs^{||} : luteinized unruptured follicle syndrome, OHSS[¶] : ovarian hyper stimulation syndrome, OR** : ovulation rate

3. 선정된 연구의 중재의 특성

선정된 연구 중 대조군의 중재로 1편의 논문³²⁾에서 'letrozole'를 사용하였으며, 그 외의 연구에서는 'clomiphene'를 사용하였으며, 'clomiphene'이 사용된 연구에서는 주로 50 mg의 용량을 월경 5일 차부터 투약을 시작하여 5일간 연복하였다. 치료군의 주기 요법 중재를 살펴보면 월경 주기를 크게 2개로 나누 한약을

달리 투약한 논문이 3편²⁷⁻⁹⁾이 있었으며 그 중 2편에서는 배란전기와 배란후기로 나누는 논문 2편^{27,28)}과 월경기와 배란전기로 투약한 논문 1편²⁹⁾이 있었다. 월경 주기를 3개로 나누는 논문³⁰⁾은 난포기, 배란기, 황체기로 나누었으며, 4개의 주기로 나누는 논문^{30,32-4)}은 주로 난포기, 배란기, 황체기, 월경기의 시기로 분류하였다. 각 주기에 사용되는 처방의 구성과 용량

은 다음과 같다(Table 2).

Table 2. Characteristics of Periodic Therapy in 8 Included RCTs

Study ID	Control group	Treatment group	Component (g)	Using method
Mao 2015 ²⁸⁾	CC* 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)	Follicular phase (5th day of menstruation -before ovulation)	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 10, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黄) 10, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 10, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 10, <i>Amydae Carapax</i> (鱉甲) 10, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 10, <i>ryzae Fructus Germinatus</i> (穀芽) 10	1 portion/day.
		Nourishing Yin decotion		
		Luteal phase (after ovulation-before menstruation)	<i>Morindae Radix</i> (巴戟天) 10, <i>pimedii Herba</i> (淫羊藿) 10, <i>soraleae Semen</i> (補骨脂) 10, <i>ipsaci Radix</i> (續斷) 10, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黄) 10, <i>aeoniae Radix</i> (芍藥) 10, <i>ioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 10	
Su 2013 ²⁹⁾	CC 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)	Follicular phase	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黄) 15, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 12, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 12, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 10, <i>Hominis Placenta</i> (紫河車) 10	1 portion/day.
		Nourishing Yin decotion		
		Luteal phase	<i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Morindae Radix</i> (巴戟天) 12, <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂) 12, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 10, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 10	
Yang 2014 ³⁰⁾	CC 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)	Menstrual phase (1st-6th day of menstruation)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 10, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 10, <i>Hoelen</i> (茯苓) 10, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 6, <i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> (炙甘草) 5, <i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i> (生薑) 2, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 2	1 portion/day.
		Adjusted <i>Soyo-san</i>		
		Follicular phase (7-16th day of menstruation)	<i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 10, <i>Rubi Fructus</i> (覆盆子) 10, <i>Mori Fructus</i> (桑葢子) 10, <i>Rehmanniae Radix Crudus</i> (生地黃) 10, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黄) 10, <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘) 10, <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬) 10, <i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> (炙甘草) 5	
Kuang 2012 ³¹⁾	CC 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)	Follicular phase (5-11th day of menstruation)	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黄) 15, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) 15, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 15, <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草) 15, <i>Ligustri Fructus</i> (女貞實) 15, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 15, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Cistanchis Herba</i> (肉蓯蓉) 10	1 portion/day.
		the follicle stimulating decotion		

	Ovulatory phase (12-15th day of menstruation)	the ovulation decotion	<i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Leonuri Semen</i> (菟蔚子) 10, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 10, <i>Persicae Semen</i> (桃仁) 10, <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) 10, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10, <i>Lycopi Herba</i> (澤蘭) 10, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 10	
			Luteal phase (16-25th day of menstruation)	the luteinizing decotion
	Geng 2015 ³²⁾	CC 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)	Follicular phase	<i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 20, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) 15, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 15, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10
			Ovulatory phase	<i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) 20, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 15, <i>Fructus Liquidambaris</i> (路路通) 15, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 5
Luteal phase			<i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 20, <i>Visci Herba et Loranthis Ramulus</i> (桑寄生) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Eucommiae Cortex</i> (杜沖) 15, <i>Ligustri Fructus</i> (女貞實) 15, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 15, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 15, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 10, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10	
Liang 2017 ³³⁾	Letrozole 2.5 mg qd po for 5 days (3rd-7th day of menstruation)	Follicular phase (5-11th day of menstruation)	the follicle stimulating decotion	<i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) 20, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 15, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 10, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10
			Ovulatory phase (12-16th day of menstruation)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 12, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 12, <i>Cistanthis Herba</i> (肉蓯蓉) 12, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 12, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 12, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 12
		Flexor progesterone 10 mg bid po for 12 days (after ovulation)	the ovulation decotion	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 12, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 12, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 12, <i>Leonuri Semen</i> (菟蔚子) 12, <i>Persicae Semen</i> (桃仁) 12, <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) 12, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 6

		Luteal phase (17-24th day of menstruation)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) 10, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 10, <i>Cistanchis Herba</i> (肉蓯蓉)
		the luteinizing decotion	10, <i>Testudinis Plastrum</i> (龜板) 10, <i>Leonuri Semen</i> (茺蔚子) 10
		Menstrual phase (after 25th day of menstruation)	<i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 6, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 6, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 10, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 10, <i>Leonuri Semen</i> (茺蔚子) 10, <i>Lycopi Herba</i> (澤蘭) 10
		the menstruating decotion	
		Follicular phase (5-12th day of menstruation)	<i>Mori Fructus</i> (桑葢子) 20, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 20, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15, <i>Visci Herba et Loranthi Ramulus</i> (桑寄生) 15, <i>Rehmanniae Radix Crudus</i> (生地黃) 15, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 15, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 15, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 10, <i>Citri Unshii Pericarpium</i> (陳皮) 10, <i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> (炙甘草) 6
		the follicle stimulating decotion	
		Ovulatory phase (12-16th day of menstruation)	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 15, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 15, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 15, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 15, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Trogopterorum Faeces</i> (五靈脂) 10, <i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> (炙甘草) 6
		the ovulation decotion	
		Luteal phase (17-24th day of menstruation)	<i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 20, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 15, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15, <i>Visci Herba et Loranthi Ramulus</i> (桑寄生) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15, <i>Perilla frutescens</i> (紫蘇莖) 15, <i>Citri Unshii Pericarpium</i> (陳皮) 10, <i>Anisi Corii Colla</i> (阿膠) 6, <i>Glycyrrhizae Radix Preparata</i> (炙甘草) 6
		the luteinizing decotion	
		Menstrual phase	<i>Leonuri Herba</i> (益母草) 20, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 15, <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) 15, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Lycopi Herba</i> (澤蘭) 10, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 10, <i>Trogopterorum Faeces</i> (五靈脂) 10, <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 10, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 6
		the menstruating decotion	
Liu 2011 ³⁴⁾	CC 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)		1 portion/day 125 ml bid po (If pregnancy, stop taking decotion)

<p>Yan 2012³⁵⁾</p> <p>CC 50 mg qd po for 5 days (5-9th day of menstruation)</p>	<p>Follicular phase (5-12th day of menstruation)</p> <p>the follicle stimulating decotion</p>	<p><i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30, <i>Rehmanniae Radix Crudus</i> (生地黃) 30, <i>Mori Fructus</i> (桑椹子) 30, <i>Morindae Radix</i> (巴戟天) 25, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 25, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 20, <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 20, <i>Hoelen</i> (茯苓) 20, <i>Mori Folium</i> (桑葉) 15, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 15, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 15, <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 15, <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子) 15, <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Visci Herba et Loranthis Ramulus</i> (桑寄生) 15, <i>Eucommiae Cortex</i> (杜沖) 15, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15, <i>Citri Unshii Pericarpium</i> (陳皮) 12, <i>Platycodi Radix</i> (桔梗) 12, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 10, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10, <i>Chaenomelis Fructus</i> (木瓜) 10, <i>Arecae Semen</i> (檳榔) 10, <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 6,</p>
	<p>Ovulatory phase (12-16th day of menstruation)</p> <p>the ovulation decotion</p>	<p><i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 30, <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿) 25, <i>Leonuri Herba</i> (益母草) 25, <i>Saposhnikoviae Radix</i> (防風) 20, <i>Hoelen</i> (茯苓) 20, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 15, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 15, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 15, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 15, <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15, <i>Trogopterorum Faeces</i> (五靈脂) 15, <i>Smilacis Rhizoma</i> (土茯苓) 15, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 15, <i>Foeniculi Fructus</i> (小茴香) 12, <i>Eupolyphaga sinensis</i> (土鱉蟲) 10, <i>Arecae Semen</i> (檳榔) 10, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 6</p>
	<p>Luteal phase (17-24th day of menstruation)</p> <p>the luteinizing decotion</p>	<p><i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30, <i>Rehmanniae Radix Crudus</i> (生地黃) 30, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 30, <i>Morindae Radix</i> (巴戟天) 25, <i>Boehmeriae Radix</i> (芋麻根) 25, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 20, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 15, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15, <i>Visci Herba et Loranthis Ramulus</i> (桑寄生) 15, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 15, <i>Ostreae Testa</i> (牡蠣) 15, <i>Eucommiae Cortex</i> (杜沖) 15, <i>Perilla frutescens</i> (紫蘇莖) 15, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 12, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 12, <i>Citri Unshii Pericarpium</i> (陳皮) 12, <i>Amomi Fructus</i> (砂仁) 10, <i>Platycodi Radix</i> (桔梗) 10, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 10</p>

1 portion/day.

Menstrual phase
the menstruating
decoction

Rehmanniae Radix Crudus (生地黃) 30, *Leonuri Herba* (益母草) 25, *Salvia Miltiorrhizae Radix* (丹蔘) 15, *Angelicae Gigantis Radix* (當歸) 15, *Paeoniae Radix Rubra* (赤芍藥) 15, *Paeoniae Radix* (芍藥) 15, *Typhae Pollen* (蒲黃) 15, *Trogopterorum Faeces* (五齡脂) 15, *Smilacis Rhizoma* (土茯苓) 15, *Lycopi Herba* (澤蘭) 10, *Spatholobi Caulis* (鷄血藤) 10, *Linderae Radix* (烏藥) 10, *Cyperi Rhizoma* (香附子) 10, *Curcuma longae Radix* (鬱金) 10, *Corydalis Tuber* (玄胡索) 10, *Atractylodis Rhizoma* (蒼朮) 10, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (甘草) 10

*CC : clomiphene citrate

4. 논문의 질 평가

선정된 8편의 무작위 배정 임상시험의 비뚤림 위험 평가의 결과는 다음과 같다 (Fig. 2, 3). 무작위 배정 순서항목에서는 난수표를 사용한 논문이 1편³²⁾, 무작위로 배정하였다고만 밝힌 논문이 4편^{28,30-2)}, 환자 내원 순서 및 등록 번호를 이용한 논문 3편^{29,34,35)}이 있었다. 배정 순서 은폐 항목은 모든 문헌에서 다루지 않고 있어 불확실로 평가되었다. 결과 평가에 대한 눈가림 항목은 임신에 대한 평가는 혈액검사 또는 초음파 검사 등으로 확인하므로 눈가림에 영향을 받지 않는 평가 항목이라고 고려가 되어 비뚤림 위험이 낮다고 평가되었다. 불충분한 결과자료 항목은 결측치를 명시한 2편의 논문을 제외하고는 결측치가 없었으며, 결측치가 명시된 논문에서도 결측치가 적은 수이기 때문에 비뚤림 위험이 낮다고 평가되었다. 선택적 결과 보고 항목은 대부분의 논문이 프로토콜이 존재하지 않아 결과보고의 누락 여부를 확인할 수 없었다. 그 외 비뚤림 항목은 모든 논문에서 추가 비뚤림의 가능성에 대한 여지를 배

제할 수 없어 불확실로 평가되었다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Geng 2015	+	?	+	+	+	?	?
Kuang 2012	?	?	+	+	+	?	?
Liang 2017	?	?	+	+	+	?	?
Liu 2011	-	?	+	+	+	?	?
Mao 2015	?	?	+	+	+	?	?
Su 2013	-	?	+	+	+	?	?
Yan 2012	-	?	+	+	+	?	?
Yang 2014	?	?	+	+	+	?	?

Fig. 2. Risk of bias summary.

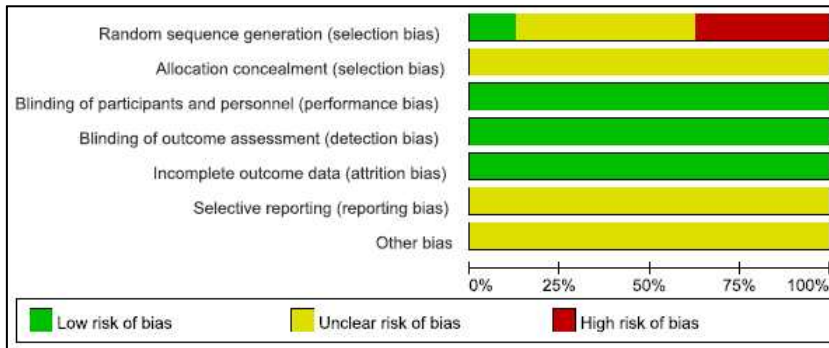


Fig. 3. Risk of bias graph.

5. 평가 지표 및 치료 효과

주기요법의 방법이 완전히 동일하지는 않지만, 월경 주기를 구분하여 한약 처방했다는 점으로 보아 주된 중재가 유사하고, 서양의학 치료로 letrozole과 flexor progesterone을 사용한 Liang의 연구³²⁾를 제외하면, 나머지 연구에서 서양 의학 치료 중재가 clomiphene으로 동일하여, 7 편의 문헌에 대해서 변량효과 모델을 이

용하여 임신율에 대한 메타 분석을 시행하였다(Fig. 4).

1) 임신율

선정된 연구의 전체 메타 분석에서 서양의학에 한약 주기요법을 병행한 통합 치료군에서 임신율이 통계적으로 유의하게 높았다(OR 2.33[1.53,3.54], P<0.0001, 7 trials, I²=0%).

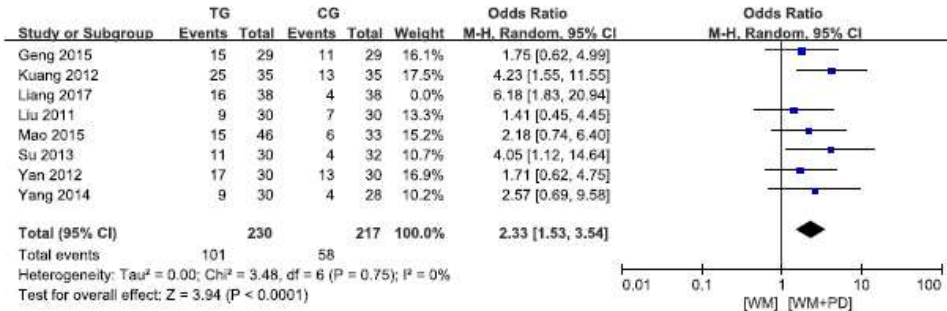


Fig. 4. Forest plot.

2) 부작용 및 약물의 안정성

오직 Liang의 연구³²⁾에서 약물 복용 후 다른 기타 부작용이 없다고 명시하였다. 총 4편^{27,28,31,32)}의 논문에서는 부작용으로 LUFs와 OHSS를 보고 하였다. 통합 치료군에서 더 적은 부작용 사례를 보였다.

IV. 고 찰

다낭성 난소 증후군은 한방여성의학에 희발월경 또는 무월경, 그리고 난임을 주소증으로 내원한 여성에서 흔하게 볼 수 있는 대표적 질환으로 적절한 치료와 관리가 개입되지 않는 경우 지속적

인 자궁내막의 자극으로 인해 자궁내막 증식증 및 자궁내막암의 위험이 증가하며 만성 대사성 질환(당뇨, 이상지질혈증 등) 이환율을 증가시키는 등, 여성의 건강에 있어 일생 전반적으로 많은 영향을 미치는 질환으로 무배란성 난임의 가장 흔한 원인이다²⁴⁾.

이러한 다낭성 난소증후군으로 인한 난임에 대한 적절한 치료방법은 아직 명확히 정립되어 있지 않으나 주로 배란유도를 위해 클로미펜(clomiphene citrate), 인슐린 반응 개선제(insulin sensitizer), 생식샘자극호르몬(gonadotropin)과 같은 배란 유도제를 사용하고, 혹은 난소 절개 등의 수술적인 방법을 사용할 수 있으며, 배란 유도만으로 임신이 되지 않거나 다른 난임의 원인이 있는 경우에는 인공수정 시술이나 체외수정과 같은 보조 생식술을 시행할 수 있다³⁾.

현재 난임은 우리나라의 저출산 현상의 주요 원인 중 하나로 난임 부부가 매년 증가하여, 2006년부터는 적극적 출산 지원정책의 일환으로 난임 부부 지원사업이 매년 시행되고 있으나, 한방 난임 치료는 국가 지원사업에서 제외되어 있다³⁵⁾. 하지만 2010년 한국보건사회연구원의 연구³⁶⁾에 따르면 대부분의 난임 부부들이 실제 임상에서 한방 난임 치료를 받고 있다고 한다.

이에 본 연구에는 한방 여성외과에 내원하는 환자의 많은 비중을 차지하는 PCOS를 이환중인 난임 환자에 대해 통합 의학적 치료의 접근의 일환으로 서양의학적 치료에 한약 주기 요법을 병행하였을 때 태아 생존율과 임신율에 미치는 영향을 보고자 상기 주제로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.

8개의 데이터베이스를 통해 총 312편의 문헌이 검색되었으며, 선정과 배제기준을 거쳐 최종적으로 8편의 논문이 선정되었다. 대조군은 보편적인 서양의학 치료만을 받은 군으로 설정하였으며, 치료군은 대조군과 동일한 서양의학 치료에 한약주기로 병행한 통합 치료군으로 하였다.

최종 선정된 연구는 월경주기를 2개에서 4개까지 분류하여 처방을 하였는데, 월경주기를 2개로 나눈 연구는 배란을 기점으로 난포기와 황체기로 구분하여 처방을 투여하는 경향이 있었으며, 월경주기를 3개로 분류한 연구는 난포기, 배란기, 황체기로 구분하여 처방을 투여하였다. 월경주기를 4개로 구분한 연구는 주로 난포기, 배란기, 황체기, 월경기로 구분하였다.

Mao²⁷⁾과 Su²⁸⁾ 연구에서는 난포기에는 滋陰方을, 황체기에는 補陽方을 투여하였는데, 난포기에는 滋陰助精하여 난포의 성장을 촉진하려고 하는데 목적을 두었고, 황체기에는 補陽을 통해 溫煦子宮하여 임신을 촉진시키려는 목적이 바탕이 되어있다. Yang²⁹⁾ 연구는 월경기에 逍遙散加減을 투여 하였으며, 난포기에 三子湯을 투여하여 모든 처방을 배란전기에 국한해 투약하였다. 투약의 목표는腎이 생식기를 주관하므로 신의 기능을 도와 생식기능을 돕는 방향으로 설정하였다. Kuang³⁰⁾ 연구는 난포기에는 補腎調經을 통해 난포의 성장을 촉진하고, 배란기에는 活血化癥하여 난포 배출을 촉진하려고 하였으며, 황체기에는 補腎舒肝하여 調經調孕 하는데 목적을 두었다. Geng³¹⁾ 연구는 월경기에는 理血調經, 난포기에는 補腎養血填精, 배란기에는 行

氣活血通絡, 황체기에는 平補腎陰陽 調和肝氣에 목적을 둔 처방을 사용하였다. Liang³²⁾ 연구는 난포기에는 養血補腎, 배란기에는 補腎活血, 황체기에는 補腎助陽, 월경전기에는 活血調經 하는 처방을 사용하였다. Liu³³⁾의 연구는 월경기에는 活血化瘀理氣, 난포기에는 補血填精益髓, 배란기에는 活血化瘀 理氣通絡, 황체기에는 補腎益精安胎하는 처방을 사용하였다. Yan³⁴⁾ 연구는 난포기에는 溫腎調陽 補氣升陽 滋陰生血, 배란기에는 補腎益氣 利水滲濕 活血通利, 황체기에는 황체의 특성을 유지하고 에스트로겐과 프로게스테론 호르몬 수치를 높게 하는 효과가 있음이 현대 약리학적으로 밝혀진 약물인 ‘黃芪, 菟絲子, 桑寄生, 川續斷, 砂仁, 黃芩, 黃柏, 山藥, 生地黃, 白芍約, 紫蘇梗, 巴戟天’ 등의 약물을 사용했다고 고찰에서 처방의 근거를 밝혔으며, 월경기에는 活血行血 化瘀止血 하는 처방을 사용하였다. 상기 연구를 종합해보면 난포기에는 補腎에, 배란기에는 理氣通絡, 황체기에는 補腎益精, 월경전기와 월경기에는 化瘀調經을 치료 지침으로 여긴다는 것을 시사한다.

선정된 연구에서 결과값으로 태아 생존율을 보고한 논문이 없어, 임신율에서 출산율까지 이어지는 결과를 평가할 수 없다는 아쉬움이 있었으며, 결과값으로 명시한 임신율이 생화학적 임신율(Biochemical Pregnancy rate, BPR), 임상적 임신율(Clinical pregnancy rate, CPR), 지속 임신율(Ongoing pregnancy rate, OPR) 중 어느 것에 해당하는지 명확하게 밝힌 논문이 없는 것도 한계점으로 볼 수 있을 것이다.

선정된 논문의 비뚤림 평가를 살펴보

면, 대부분의 연구에서 배정순서 항목에서 비뚤림 위험이 낮은 논문은 1편이었으며, 나머지는 불확실하거나 비뚤림 위험이 높았다. 또한 배정순서 은폐항목은 모든 논문에서 언급하지 않아 비뚤림 위험이 불확실하였다. 결과 평가 항목은 태아 생존율과 임신율이었기 때문에 눈가림에 영향을 받지 않아 비뚤림 위험이 낮았지만, 결과평가자에 대한 눈가림을 시도한 연구가 없었던 점은 연구의 한계점으로 남았다. 불충분한 결과자료 항목에서는 모든 문헌에서 결측치가 미미하거나 없어, 비뚤림 위험이 낮음으로 평가되었으나, 선택적 결과 보고 항목 및 그 외 비뚤림 항목에서는 모든 문헌에서 불확실하여 연구의 질을 저하시킬 수 있는 원인이 되었다.

현재 서양의학에서 클로미펜은 다낭성 난소 증후군이 있는 불임 여성의 배란 유도에서 일차적으로 선택되는 약물로서, 가격이 싸고, 경구용이라 투여가 쉬우며, 부작용이 적고, 난소의 반응을 자주 측정하지 않아도 되기 때문에 널리 사용된다³⁾. 선정된 연구 중 7편의 문헌에서 대조군에서 보편적인 치료법으로 클로미펜을 선택하여 사용하였으며, 치료군에서 클로미펜에 한약주요법을 병행하여 통합 치료를 시행하였을 때 통계적으로 유의하게 임신율이 높았다. 이는 클로미펜에 한약주요법 치료를 병행한 통합치료가 임신율을 향상시키는 효과가 있을 것으로 사료됨을 시사한다.

Liang 2017³²⁾ 연구에서 통합치료방법을 사용한 치료군과 서양의학치료만 사용한 대조군의 임신율의 오즈비가 6.18[1.83,20.94]로 가장 높았다. 하지만 연구에서 사용된 Letrozole은 3세대 방향화 효소 억제

제로 주로 폐경 여성의 유방암 치료를 위해 사용되는 약제지만 최근 배란유도제로도 사용되는 연구들도 있지만 아직까지 배란유도의 목적으로 사용하는 것이 승인되지 않았으며, 효과 및 안정성에 대한 연구가 미비하여 사용하기에는 근거가 부족한 실정이다³⁾. 이에 현재 임상에서 적용시키기에는 어려운 점이 있을 것으로 보이지만 연구에서 주기요법 약물 복용 후 한약에 대한 알려지 반응 등이 없었음을 보고하여 한약에 대한 안정성을 밝힌 점은 눈 여겨 살펴볼 점으로 여겨진다.

본 연구는 PCOS를 겪으면서 난임으로 고통 받는 환자들에서 한약 주기요법 통합의학 치료에 대해 기존 연구의 성과를 요약하여 병행 치료를 함에 있어 기초 근거가 될 수 있을 것으로 기대한다. 또한 현재 한방부인과에 내원하는 PCOS를 이환중이면서 클로미펜을 복용하는 서양의학적 치료를 받고 있는 난임 환자의 진료 시, 임상의들에게 한약 주기 요법을 병행하는 통합의학적 치료를 시행하는데 있어서 기초정보를 제공하는 자료가 될 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 2017년 8월까지 출간된 다낭성 난소 증후군을 환자를 대상으로 한 약주기요법 중재로 통합치료를 시행한 연구를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 검색된 312편의 논문 중 8편의 무작위 배정 임상 시험이 포함 되었다.

2. 선정된 8편의 논문은 모두 중국에서, 중국어로 출간되었다.
3. 선정된 연구에서 3편은 월경주기를 2개로, 1편은 3개의 주기로 분류하였으며, 4편의 연구에서는 4개로 분류하였다.
4. 임신율이 모두 평가 지표로 보고되었으며 선정된 논문으로 메타분석을 진행하였을 때, 통합 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 임신율이 높았다.
5. 선정된 연구 중 4편에서 부작용에 대한 것으로 LUFs와 OHSS에 대해 언급하고 있으며, 통합 치료군에서 부작용의 빈도가 더 낮았다.

Received : Oct 13, 2017

Revised : Oct 29, 2017

Accepted : Nov 17, 2017

감사의 말씀

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

“This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University”

References

1. Kim CH. Recent advances in the management of polycystic ovary syndrome. *Obstet & Gynecol Science*. 2005;48(8):1851-69.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus workshop on diagnostic

- criteria and long health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.
3. Goo YH, Na YJ. The infertility treatment related with polycystic ovary syndrome. *Korean J Obstet Gynecol*. 2010;53(10):869-80.
 4. Kim SH, et al. Recent Acupuncture Therapy for Polycystic Ovary Syndromes : Systematic Review. *J Korean Obstet Gynecol*. 2014;27(2):71-82.
 5. Bae SJ, Kim HJ, Lee DN. Effects of Hyeolbuchukeo-tang on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and the Conception of Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2012;25(2):43-65.
 6. Kim HJ, Kim YS, Lim EM. Effects of Changbuyeukgun-Tang on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2008;21(2):1-16.
 7. Kim JD, et al. Effects of Ojeok-san on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries. *J Korean Obstet Gynecol*. 2011;24(1):27-41.
 8. Lee IJ, et al. Effects of Yongdamsagan-tang on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and on the Conception in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2011;24(3):48-72.
 9. Lee YK, et al. Effects of Gwibi-Tang on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2008;21(3):60-74.
 10. Nam EJ, et al. Effects of Jeongkyeong-Tang on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovary in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2007;20(1):99-113.
 11. Yang SJ, et al. Effescts of ChangbuDodamTang on the Polycystic Ovaries Induced by Estradiol Valerate in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2002;15(2):1-11.
 12. Yang JM, et al. Effects of Jokyeongjongok-Tang on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries. *J Korean Obstet Gynecol*. 2011;24(2):52-67.
 13. Yoo YK, et al. Effects of Shingihwanhapchangbudodam-Tang on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovary in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2007;20(1):84-98.
 14. Yun MH, et al. Effects of Gaeullijin-Tang on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2010;23(2):1-19.
 15. Gu HJ, Cho SH. Effects of Gleditsiae Spina(GS) on the Polycystic Ovary Induced by Estradiol Valerate in Rats. *J Korean Obstet Gynecol*. 2010;23(2):71-84.
 16. Kim HW, et al. Effects of Angelicae Gigantis Radix (AGR) on Polycystic Ovary induced by Estradiol Valerate in rats. *J Korean herb Med*. 2011;26(1):81-5.
 17. Park CL, Park KM. Effects of Cyperi Rhizoma on Relevant Conditions of

- Metabolic Syndrome in Rats with Polycystic Ovary Syndrome. *J Korean Obstet Gynecol.* 2011;24(4):20-30.
18. Ryu K, Cho S. Effects of Angelicae Gigantis Radix on Gene Expression of Ovarian Tissue in Polycystic Ovary Syndrome Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2011;24(3):28-47.
 19. Shin DS, et al. Effects of Angelicae Gleditsiae Spina on Polycystic Ovary Induced by Estradiol Valerate in Rats. *Korean J Oriental Physiology & Pathology.* 2011;25(4):658-62.
 20. Yang DS, et al. Effects of Cyperi Rhizoma(CR) on the Polycystic Ovaries Induced by Estradiol Valerate in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2010;23(4):35-46.
 21. Yeo EJ, et al. Effects of Pinelliae Rhizoma(PR) on Ovarian Tissue in Polycystic Ovary Syndrome(PCOS) Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2012; 25(2):66-77.
 22. Kwon SR, et al. Effects of Electro-acupuncture on Sam mgyo(SP-6) · Chagung(CA-111) on Polycystic Ovary in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2003;16(2):76-86.
 23. Cho HS, Lee IS. A Review of Recent Acupuncture Therapy for Polycystic Ovarian Syndrome. *J Korean Meridian acupoint.* 2011;28(3):165-75.
 24. Won AN, Choi MS, Kim DI. A Review on Clinical Studies of Herbal Treatment for Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome -Focusing on Chinese Clinical Trials. *J Korean Obstet Gynecol.* 2014;27(4):43-56.
 25. Lee IS. A Review on treatment of female infertility by Periodic Therapy and the method of syndrome differentiation and treatment system. *J Korean Obstet Gynecol.* 1996;9(1):127-53.
 26. The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* version 5.0.2 [cited March 13, 2017]. Available from: URL: <http://handbook.cochrane.org/v5.0.2/>.
 27. Mao M. *Clinical Intervention Effect of Sequential therapy of Nourishing Yin and Tonifying Yang on Polycystic Ovarian Syndrome during Stimulation Cycles.* Nansing university of Chinese medicine. 2015.
 28. Su KJ. *The Clinical Observation of Effects of Ovulation Induction Cycle of PCOS by Sequential Therapy of Nourishing-Yin and Supplementing-Yang.* Nansing university of Chinese medicine. 2013.
 29. Yang S. *Follicle Growth Rule and Clinical Research on the Diagnosis and Treatment of the Integrated Chinese and Western Medicine about Polycystic Ovary Syndrome Infertility.* Hunan university of Chinese medicine. 2014.
 30. Kuang LJ, He B. Efficacy analysis of treating PCOS by clomiphene plus TCM artificial cycle. *Clinical Journal of Chinese Medicine.* 2012;20(4):15-6.
 31. Geng HL, Xu IM. *Clinical Observation on Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome Caused Sterility by Using*

- TCM Periodic Therapy During Ovulation Induction. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2015; 21(10):178-81.
32. Liang C. Clinical Research of Traditional Chinese Medicine(TCM) Artificial Cycle Combined with Letrozole and Flexor Progesterone Therapy in Western Medicine on Treating PCOS Sterility. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine. 2017; 19(3):206-8.
33. Liu D, Yan X. Integration of Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of 30 Cases of Infertility due to Polycystic Ovary Syndrome. Modern Traditional Chinese Medicine. 2011;31(4):14-6.
34. Yan X, Wang R. Clinical Observation on 30 Cases of Infertility of Polycystic Ovary Syndrome Treated by Combination of Traditional Chinese and Western Medicines. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2012; 18(5):53-4.
35. Choi MS, Lee DN, Kim DI. A Survey Study on Use Condition of Korean Medical Institution and Demand of Korean Medical Treatment Project of Infertility in Infertile Couple. J Korean Obstet Gynecol. 2013;26(2): 151-65.
36. Hwang NM, Hwang JH, Kim JE. Evaluation of the National Supporting Program for Infertility Couples and Future Policy Directions in Korea. Seoul:Korea institute for health and social affairs. 2010:62-9, 109-12, 36-50.