

## 기능성 자궁출혈에 대한 한약치료 : 체계적 문헌 고찰

<sup>1</sup>청연한방병원 한방부인과, <sup>2</sup>청연의학연구소, <sup>3</sup>조선대학교병원 산부인과  
박어진<sup>1</sup>, 조희근<sup>2</sup>, 최지현<sup>3</sup>

### ABSTRACT

#### Traditional Herbal Medicine for Dysfunctional Uterine Bleeding versus Western Medicine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Eo-Jin Park<sup>1</sup>, Hee-Geun Jo<sup>2</sup>, Ji-Hyun Choi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology,  
Chung-Yeon Korean Medicine Hospital

<sup>2</sup>Chung-Yeon Medical Institute

<sup>3</sup>Dept. of Obstetrics and Gynecology, Chosun University Hospital

**Objectives:** To evaluate the effectiveness and safety of traditional herbal medicine (THM) in the treatment of dysfunctional uterine bleeding (DUB) versus conventional western medicine.

**Methods:** Randomized Controlled Trials (RCTs) comparing THM vs. conventional western medicine for DUB, were obtained from PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, RISS, NDSL, KISS and OASIS. The risk of bias was assessed by using Cochrane's risk of bias tool.

**Results:** 16 RCTs with 1,659 patients were identified and reviewed. 10 RCTs reported THM was statistically effective than control group in effective rate. Also recurrent rate was estimated in 6 RCTs and was lower than control group. 7 studies observed adverse events (AEs) and severe AEs were not reported.

**Conclusions:** Despite several limitations, this review suggested that THM was safe and effective in the treatment of DUB. THM may also decrease the recurrence rate. However, this could not be proven conclusively. To ensure evidence-based clinical practice, more sternly designed trials are warranted.

**Key Words:** Dysfunctional Uterine Bleeding (DUB), Herbal Medicine, Chinese Herbal Medicine (CHM), Randomized Controlled Trial (RCT)

“본 연구는 청연의학연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었음.”

## I. 서 론

기능성 자궁출혈(Dysfunctional uterine bleeding, DUB)은 기질적 질환을 배제한 이상 자궁 출혈을 말한다<sup>1)</sup>. 2011년에는 이상자궁출혈(Abnormal uterine bleeding, AUB)과 관련된 표준적 분류체계로써 FIGO 분류(PALM-COEIN)가 제시되었으며, 이들 중 기질적 원인을 모두 배제하여 DUB의 진단에 이르게 된다<sup>2)</sup>. 여러 원인에 의한 자궁출혈은 삶의 질을 심각하게 떨어뜨리고 사회적 부담을 증대시키기 때문에 적극적인 의학적 접근이 필요하다<sup>3)</sup>.

DUB에 대한 통상적 약물치료로는 출혈의 억제를 목적으로 투약되는 트라넥삼산(Tranexamic Acid)을 들 수 있다<sup>4)</sup>. 이외에 경구피임제나 danazol, gestrinone과 같은 호르몬 기반 약제가 활용되기도 하며, 치료에 반응하지 않는 환자의 경우에는 자궁내막절제(endometrial ablation)나 자궁전절제술(hysterectomy) 등이 고려된다<sup>5)</sup>. 그러나 기존의 치료법 중 가장 널리 활용되는 트라넥삼산(Tranexamic Acid)의 경우 혈액색전성 질환의 위험을 증가시키거나 신경학적 부작용이 발생하는 등의 안전성 논란이 있다<sup>6)</sup>. 이외 다른 호르몬 요법이나 수술의 경우에도 장기투약이나 시술시의 문제에 의한 각종 합병증 발생과 같은 문제점을 노출하고 있다. 따라서 현 시점에서 DUB의 치료에 대한 완전한 합의는 이루어지지 않고 있으며, 보다 나은 대안에 대한 모색이 지속적으로 이루어져야 하는 상황이다.

다양한 부인과적 질환에 대한 안전하고 효과적인 접근으로써, 한의학적 중재는 다수의 학문적 근거를 확보해나가고

있는 추세이다<sup>7)</sup>. 또한, 실제 동아시아의 의료현장에서는 DUB 환자의 90% 이상이 한약과 침을 포함하는 전통의학적 진료의 경험이 있다는 조사연구의 보고가 있을 정도로 환자의 선호가 높다<sup>8)</sup>. 따라서 현 시점에서 한약이 DUB를 대상으로 효용을 갖춘 약물치료로 고려될 수 있는지 여부에 대하여 평가할 당위성은 충분하다. 본 주제와 관련하여 이미 2009년에 1편의 메타분석<sup>9)</sup>이 출간된 바 있으나, 해당 연구는 2007년 이후 지속적으로 출간된 10편 이상의 동일주제 관련 임상시험을 반영하지 않았으므로, 현 시점에서 새로운 체계적 문헌고찰의 수행이 요구되는 상황이라고 할 수 있다. 본 연구는 이 같은 인식에 따라 한약을 중재로 활용한 DUB에 대한 무작위 대조 임상시험들을 대상으로 체계적 문헌 고찰을 시행하였다.

## II. 방 법

### 1. 문헌검색

2018년 09월까지 국내외에 발표된 모든 논문을 대상으로, Pubmed, Cochrane Library, EMBASE, CNKI, RISS, NDSL, KISS, OASIS를 기반으로 논문을 검색하였다. 국외논문검색어는 ('Dysfunctional uterine bleeding' OR 'Abnormal uterine bleeding') AND 'herbal', ('Dysfunctional uterine bleeding' OR 'Abnormal uterine bleeding') AND 'Traditional chinese medicine'으로 하였고, CNKI에서는 '功能失調性子宮出血', '中藥'을 추가로 검색하였다.

국내논문검색어는 '기능성 자궁출혈', '비정상 자궁출혈', 'Dysfunctional uterine bleeding', 'Abnormal uterine bleeding'을

‘한약’, ‘herbal’, ‘herb’, ‘Traditional chinese medicine’, ‘Chinese herbal medicine’과 조합하여 사용하였다.

## 2. Participants

이상자궁출혈의 국제적 분류기준인 PALM-COEIN 체계에 따라 자궁출혈의 기질적 원인인 자궁 및 내경부의 폴립(endometrial and endocervical polyp), 자궁선근증(adenomyosis), 자궁근종(leiomyoma of uterus), 악성종양 및 과형성증(malignancy and endometrial hyperplasia)으로 확인되는 경우는 우선 배제하였다. 비기질적 원인 중에서도 의인성(iatrogenic)을 배제하고 나머지 원인에 의한 DUB환자를 선별하였다. 피험자 연령, 인종, 유병기간에는 제한을 두지 않았다. 또한, 비뇨기계 출혈, 임신, 출산 후 자궁 출혈, 전신질환 및 장애로 인한 출혈; 연구에 사용된 약물에 대한 알레르기가 있는 경우; 자궁 내 장치(IUD), 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물복용, 최근 한약이나 피임약을 복용한 적이 있는 경우; 정신질환; 간장 또는 신장에 질환이 있는 경우 등의 환자는 제외하였다.

## 3. Interventions

한약은 단일 한약재, 조제한약, 제제한약, 중성약 등을 포함했다. 용량, 투약방법 및 치료기간에 제한을 두지 않았다. 대조군으로는 양방 약물치료만으로 제한하였고, placebo, 무처치 등은 제외하였다. 치료군이나 대조군 모두 한, 양방 결합치료군은 제외하였다.

## 4. Outcome measures

본 연구에 포함된 연구에서의 평가도

구는 다음과 같았다. (1) Total effective rate (총유효율) = (총 n수 - 무효 n수) / (총 n수) × 100%, (2) Recurrence rate(재발률), (3) Adverse events(AEs).

총유효율의 경우 기준에 제한을 두지 않았다. 각 연구마다 《中藥新藥治療的臨床研究指導原則》, 《全國功能失調型子宮出血的中西醫結合診療標準》 등 다양한 기준을 두고 평가하였으며, 중의 기준과 함께 초음파를 이용한 진단평가를 겸하여 시행한 연구도 포함하였다.

## 5. 연구 선택 및 자료 분석

2명의 연구자가 독립적으로 검색한 후 제목, 초록을 통해 본 연구와 상관없는 논문을 배제하였고, 나머지 연구의 원문을 확인하여 최종 선택하였다.

발간된 국가나, 사용된 언어에 상관없이 포함기준에 맞는 연구를 선택하였으며, 연구디자인은 유사 무작위 대조 임상시험(quasi-RCT) 및 무작위 대조 임상시험(RCT)만 선정하였다. 출판되지 않은 학위논문 및 비임상연구는 제외하였다.

최종 선정된 연구에서 발행연도, 참가자 연령, 표본크기, 질환기간, 사용된 중재, 치료기간, 평가척도, 결과 및 안전성을 살펴보았다. 더불어 모집된 환자의 변증분류와 그에 따른 치료법을 조사하였다. 안정성과 관련해서는 각 논문에서 보고한 실험군과 대조군의 AEs를 모두 검토하였다. 본 연구에서는 Meta analysis는 시행하지 않았다.

## 6. 연구의 질 평가

포함된 연구의 질은 두 명의 저자가 Cochrane's Risk of bias(RoB) Tool을 이용해 독립적으로 평가하였다. RoB Tool은

선택 비플림, 실행 비플림, 결과 확인 비플림, 탈락 비플림, 보고 비플림 등 다섯 가지의 비플림을 평가하기 위해 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 타당도를 위협하는 다른 잠재적 비플림 위험의 일곱 가지 영역에 대해 평가하는 도구로서 각 문항에 대하여 '비플림 위험 낮음(Low risk)', '비플림 위험 높음(High risk)', '비플림 위험 불확실(Unclear risk)'로 평가된다<sup>10)</sup>. 두 연구자의 의견이 일치하지 않는 경우 상호 토론을 통한 합의를

바탕으로 최종 평가를 수행하였다.

### Ⅲ. 결 과

#### 1. 검색결과

최초검색결과 국외논문은 각각 PubMed 20, Cochrane 4, Embase 51, CNKI 127편, 국내논문은 RISS 0, NDSL 0, KISS 0, OASIS 0편이 검색되어 총 202편의 논문이 검색되었고 제외기준에 따라 논문을 제외한 후 최종적으로 16개의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

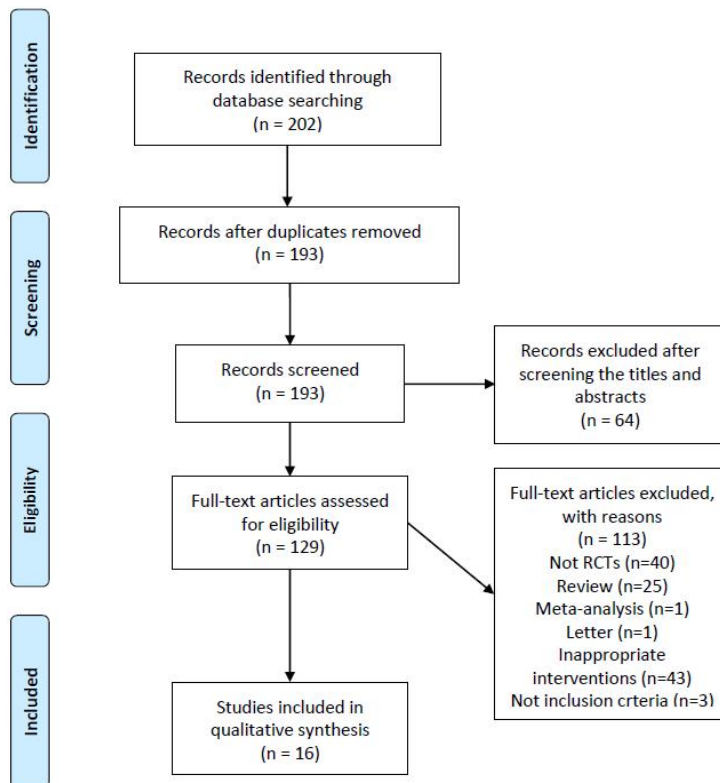


Fig. 1. Flow chart of the study selection.

#### 2. 선정된 연구 분석

##### 1) 일반적 특성

16개의 논문은 모두 중국에서 출판되었으

며, 두 군(two arms)으로 분류된 연구들이었다. 그 중 Lin<sup>23)</sup>의 연구에서는 실험군을 변증에 따라 다시 네 군으로 나누어 치료하

였다. 포함된 연구의 주요 특징들은 이하 표와 같다(Table 1). 참가자는 총 1,659명이 포함되었고 실험군 900명, 대조군 759명이었다. 참가자의 연령은 11~60세가 포함되었으며, 청소년기의 DUB 연구 6편<sup>11,16,20,22,24,25</sup>, 갱년기의 DUB연구 1편<sup>14</sup>이 있었다.

### 2) 중재의 특성

8개의 연구<sup>11-3,16,18,19,21,23</sup>에서 특정 변증에 대한 환자를 모집하였고, 14개의 연구<sup>11-5,18-26</sup>에서 한의치법을 제시하였으며, 9개의 연구<sup>11-5,19,20,22,23,26</sup>에서 별도의 한약 처방을 언급하였다.

포함된 연구 중 출혈기간과 비 출혈기간을 나눠 치료약을 다르게 구성한 연구가 11편<sup>11-3,15,16,19-21,24-6</sup>이 있었으며, Zhong<sup>25</sup> 등은 한약 치료군을 다섯 기간으로 세분하여 처방하기도 하였다. 4편의 연구<sup>18,21,25,26</sup>에서는 환자 개개인의 증상에 따라 기본 처방에 다른 약물을 가감하기도 하였다. 그에 따른 한약구성은 이하 표에 정리하였다(Table 2). 대조군으로 사용된 약물들은 결합 에스트로겐(이하 E. e.g., Estradiol valerate, diethylstilbestrol 등), 프로그스테론(이하 P. e.g., Medroxyprogesterone acetate, marvelon, dydrogesterone, norethisterone 등) 등의 단일 및 복합 피임약(e.g., Mifepristone) 또는 클로미펜 등을 경구로 투여하였고, Li 등<sup>22</sup>은 P를 근육주사(이하 I.M.)하였고, Lin<sup>23</sup>은 P 경구투여와 함께 복합 호르몬 I.M.을 병행하였다. Lin<sup>23</sup>의 연구에서 시행한 triad hormone therapy I.M.은 구체적인 구성약물의 언급은 없었다. Feng<sup>20</sup>의 연구에서 사용된 '美麗'는 구체적인 성분을 확인하는데 어려움이 있었다.

한, 양약 치료 이외에 추가 처치로는 2편의 연구<sup>11,20</sup>에서 심한 출혈이나 빈혈 시

철분제나 지혈제 혹은 필요한 경우 수혈을 시행하였고, 다른 2편<sup>19,23</sup>에서 비타민 C 복용, 단백질 섭취 등 영양적 티칭과 과한 운동 삼가 등 생활지도를 받았다.

### 3) 평가 지표

전체 연구에서 총유효율만을 평가지표로 삼은 연구는 4편<sup>14,19,21,23</sup>이 있었고, 나머지 연구에서는 모두 두 개 이상의 평가지표를 설정하였다. 모든 연구에서 총유효율을 primary outcome으로 삼았으며 그 중 4-points scale(痊癒, 顯效, 有效, 無效)을 이용한 연구는 13편이었고, 3편<sup>15,17,25</sup>의 연구에서는 3-points scale(痊癒, 有效, 無效)을 이용하였다. 각 연구에서 참고한 기준은 동일하지 않았지만, 공통적으로 출혈의 중지까지 걸린 기간, 월경량의 개선을 통해 이루어졌으며 추가적으로 월경 기간, 주기, Hb, 자각증상 등을 살피기도 하였다. Secondary outcome으로 삼은 기준은 매우 다양하였고, 재발률 6편<sup>15-7,20,24,25</sup>, 혈액검사 소견 6편<sup>11-3,18,22,26</sup>, 변증에 따른 중의학적 증상 점수(Chinese symptom score) 4편<sup>11,16,18,22</sup>이 있었다. 혈액검사는 Hb, RBC, 여성호르몬농도(E<sub>2</sub>, P, FSH, LH), 출혈관련 수치(PLT, PT, APTT, PDW, MPV), 간, 신기능검사 등을 확인하였다.

AEs를 관찰, 보고한 연구는 7편<sup>11,13,15,17,18,24,25</sup>으로 Pan 등<sup>11</sup>과 Ma 등<sup>13</sup>의 연구에서는 간, 신기능을 평가하였고, 특히 Ma 등<sup>13</sup>에서는 치료 전, 치료 종료 3개월 후 LFT, RFT를 측정하여 수치를 제공하였다. 나머지 연구에서는 측정도구 없이 나타난 AEs증상을 보고하였다. 추적관찰(follow-up: F/U)을 진행한 연구는 7편이 있었다<sup>3,15-17,20,24,25</sup>.

Table 1. Summary of Information of Included Studies

Study ID	Sample size I*/C*	Age (y) I/C	Duration of disease I/C	Intervention	Control	Treatment duration	Follow up	Outcomes
Pan Y <sup>(11)</sup> 2017	40/20	13.4±1.6/ 12.9±1.5	8.9±5.8/ 9.0±5.9 m*	Yiqi Yangyin herbal medicine Estradiol valerate, MPA <sup>§</sup>  For anemia : Polysaccharide iron composite capsule 2T/d	Estradiol valerate, MPA <sup>§</sup>	3 m	NR <sup>  </sup>	1. Total effective rate I : 82.5% vs. C : 85.0% (p = 0.278) 2. Effective rate of syndromes 3. Effective rate of disease 4. Hb 5. Adverse events
Zhang S <sup>(12)</sup> 2016	60/60	41.59±14.45/ 37.66±10.14	3.51±0.92/ 3.25±0.81 y	Bushen Guchong Tiaoqing series	Marvelon	3 m	NR	1. Total effective rate I : 90.00% vs. C : 91.67% (p = 0.665) 2. Hb, RBC
Ma H <sup>(13)</sup> 2016	60/60	41.59±14.45/ 37.66±10.14	3.51±0.92/ 3.25±0.81 y	Bushen Guchong Tiaoqing series	Marvelon	3 m	3 m	1. Total effective rate I : 90.00% vs. C : 91.67% (p = 0.665) 2. LFT (ALT, AST), RFT (BUN, Cr)
Yan Y <sup>(14)</sup> 2015	50/50	47.8±5.5	1.2±0.3 y	Ankun decoction	Mifepristone	3 m	NR	1. Total effective rate I : 92.0% vs. C : 80.0% (p<0.05)
Sun Q <sup>(15)</sup> 2013	33/27	29±2.5	3 ~ 24 m	<i>Culanpao-tang,</i> <i>Cupailuan-tang,</i> <i>Cuhuangti-tang</i>	Marvelon	3 m	3 m	1. Total effective rate I : 93.93% vs. 85.19% (p<0.05) 2. Recurrence rate I : 6.06% vs C : 11.11% (p<0.05) 3. Adverse events
Xia G <sup>(16)</sup> 2013	60/60	16.32±2.15/ 16.34±2.08	8.13±4.27/ 8.72±5.06 m	Herbal medicine	Dydrogesterone, estradiol valerate	3 m	6 m	1. Total effective rate I : 95.0% vs. C : 83.3% (p<0.05) 2. Effective rate of hemostasis, effective rate of syndromes 3. Recurrence rate I : 12.2% vs. C : 71.9% (p<0.01)
Liao H <sup>(17)</sup> 2012	47/47	37.1	5.2 y	Herbal medicine	Norethisterone	14 d <sup>†</sup>	3 m	1. Total effective rate I : 93.6% vs. C : 68.2% (p<0.05) 2. Recurrence rate I : 8.5% vs. C : 27.7% (p<0.05) 3. Adverse events
Ma K <sup>(18)</sup> 2012	76/30	33.89±11.77/ 32.78±11.36	142±12.17/ 138±13.28 d	Yiqi Yangyin herbal medicine	MPA	3 m	NR	1. Total effective rate I : 89.47% vs. C : 90.00% (p>0.05) 2. Bleeding time(d), chinese symptom score 3. Hb, PLT, PT, APTT, FSH, LH, E <sub>2</sub> , P 4. BBT 5. Adverse events

Li Q <sup>19)</sup> 2010	30/30 31.4±10.3/ 30.2±11.1	18.6±15.5/ 16.3±16.3 m	Bushen Guchong I, II, III MPA oral Vitamin C, nutrition management, avoiding hard exercise	3 m	NR	1. Total effective rate I : 80.0% vs. C : 63.3% (p<0.05)
Feng S <sup>20)</sup> 2008	80/64 12~21	1~24 m	Modification of <i>Liangde-tang</i> 美麗, MPA For anemia : transfusion(prn)	3 m	6 m	1. Total effective rate I : 86.25% vs. C : 76.56% (p<0.05) 2. Recurrence rate I : 20.00% vs. C : 28.10%
Wang P <sup>21)</sup> 2008	24/24 12~46	NR	Tonifying kidney and spleen, hemostatic regulate menstruation herbal medicine Adolescent, menopause : E**, P** Fertile women : clomifene	3 m	NR	1. Total effective rate I : 91.67% vs. C : 83.33%
Li Y <sup>22)</sup> 2007	31/30 16.2	1.8 m	Zhixieling P I.M.	2 m.c**	NR	1. Total effective rate I : 87.10% vs. C : 77.42% (p<0.05) 2. Hb, RBC, PLT, PDW, MPV, E <sub>2</sub> , P, FSH, LH 3. Chinese symptom score
Lin L <sup>23)</sup> 2006	125/120 13~60	1~24 m	Modified <i>Qingreguijing-tang</i> (n = 30) Modified <i>Joagui-hwanhap Yiji-hwan</i> (n = 30) Modified <i>Sibjeondaabo-tang</i> (n = 35) Modified <i>Dohongsamul-tanghap Silso-san</i> (n = 30) oral Norethisterone, triad hormone therapy I.M., supplementing iron, vitamin C and protein	3 m.c	NR	1. Total effective rate I : 80.00% vs. C : 83.33% (p>0.05) 1. Total effective rate I : 94.29% vs. C : 73.33% (p<0.05) 1. Total effective rate I : 93.33% vs. C : 70.00% (p<0.05)
Li X <sup>24)</sup> 2006	80/80 16.15±1.10/ 16.30±1.20	0.5~4/ 0.4~3.5 y	Bleeding period : stasis-resolving hemostatic, tonifying kidney and thorough farevessel / After bleeding period : enrich yin and tonifying kidney, tonify qi and replenish blood / Before bleeding period : warm yang and tonifying kidney, regulate qi and activate blood	3 m	6 m	1. Total effective rate I : 97.5% vs. C : 95.0% (p>0.05) 2. Recurrence rate I : 26.25% vs. C : 41.25% (p<0.05) 3. Adverse events

Zhong C <sup>25)</sup> 2006	58/34	16.5/15.9	15/14 m	Enrich yin and tonifying kidney, soothe liver and fortify spleen	Oral E, P, P I.M.	3 m	6 m	1. Total effective rate I : 86.2 vs. C : 76.5% (p>0.05) 2. Recurrence rate I : 13.3% vs. C : 50.0% (p<0.01) 3. Adverse events
Zhu Y <sup>26)</sup> 2005	46/23	15.32±1.46/ 16.14±2.41	12.12±7.84/ 11.16±8.72 m	Gongxue decoction	P, diethylstilbestrol	3 m.c	NR	1. Total effective rate I : 95.6% vs. C : 78.0% (p<0.01) 2. Hb, RBC, PLT, BBT (biphasic pattern) 3. Adverse events

\*I : intervention group, †C : control group, ‡m : month, §MPA : medroxyprogesterone acetate, ¶NR : not reported, ¶d : day, \*\*E : estrogen, ††P : progesterone, ††m.c : menstrual cycles



Table 2. Traditional Herbal Medicine for DUB

Study ID	Syndrome differentiation of TCM /dose		Composition of THM
Pan Y <sup>11)</sup> 2017	Dual deficiency of qi and yin /BID*	Bleeding period	<i>Rehmanniae Radix Recens, Angelicae Gigantis Radix, Lycii Radicis Cortex, Imperatae Rhizoma, Moutan Radicis Cortex, Paeoniae Radix, Charred Thujae Orientalis Folium, Ecliptae Herba, Agrimoniae Herba, Asini Corii Colla</i>
		Non bleeding period	<i>Astragali Radix, Dioscoreae Rhizoma, Epimedii Herba, Eucommiae Cortex, Dipsaci Radix, Ostreae Testa, Rehmanniae Radix Preparata, Ligustri Fructus, Ecliptae Herba, Asini Corii Colla, Ailanthi Radicis Cortex</i>
Zhang S <sup>12)</sup> 2016	Spleen and kidney deficiency /NR†	Bleeding period	<i>Codonopsis Pilosulae Radix, Astragali Radix, Salted Psoraleae Semen, Sepiae Endoconcha, Cimicifugae Rhizoma, Rubiae Radix, Charred Trachycarpi Petiolus, Notoginseng Radix Et Rhizoma</i>
		Non bleeding period	<i>Rehmanniae Radix Preparata, Rubi Fructus, Broiled Epimedii Herba, Angelicae Gigantis Radix, Paeoniae Radix, Lycii Fructus, Pickled Cyperi Rhizoma, Persicae Semen, Carthami Flos</i>
Ma H <sup>13)</sup> 2016	Spleen and kidney deficiency /NR	Bleeding period	<i>Codonopsis Pilosulae Radix, Astragali Radix, Psoraleae Semen, Sepiae Endoconcha, Cimicifugae Rhizoma, Rubiae Radix, Charred Trachycarpi Petiolus, Notoginseng Radix Et Rhizoma</i>
		Non bleeding period	<i>Rehmanniae Radix Preparata, Rubi Fructus, Epimedii Herba, Angelicae Gigantis Radix, Paeoniae Radix, Lycii Fructus, Cyperi Rhizoma, Persicae Semen, Carthami Flos</i>
Yan Y <sup>14)</sup> 2015	NR /BID		<i>Rehmanniae Radix Preparata 12 g, Angelicae Gigantis Radix 15 g, Cnidii Rhizoma 10 g, Charred Typhae Pollen 15 g, Asini Corii Colla 10 g, Persicae Semen 6 g, Cinnamomi Ramulus 9 g, Moutan Radicis Cortex 10 g, Astragali Radix 20 g, Broiled Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 2 g</i>
Sun Q <sup>15)</sup> 2013	NR /BID	Follicular phase	<i>Cuscutae Semen 30 g, Ligustri Fructus 20 g, Lycii Fructus 15 g, Rubi Fructus 10 g, Plantaginis Semen 10 g, Dipsaci Radix 20 g, Fluoritum 15 g, Eucommiae Cortex 20 g, Paeoniae Radix 15 g, Albizziae Cortex 30 g, Cyperi Rhizoma 15 g, Polygonati Rhizoma 10 g</i>
		Ovulation phase	<i>Cuscutae Semen 30 g, Ligustri Fructus 20 g, Lycii Fructus 15 g, Rubi Fructus 10 g, Plantaginis Semen 10 g, Dipsaci Radix 20 g, Angelicae Gigantis Radix 20 g, Epimedii Herba 15 g, Paeoniae Radix 15 g, Gleditsiae Spina 30 g, Cyperi Rhizoma 15 g, Salviae Miltiorrhizae Radix 10 g</i>
		Luteal phase	<i>Cuscutae Semen 30 g, Ligustri Fructus 20 g, Lycii Fructus 15 g, Rubi Fructus 10 g, Plantaginis Semen 10 g, Dipsaci Radix 20 g, Epimedii Herba 15 g, Agrimoniae Herba 15 g, Albizziae Cortex 30 g, Cyperi Rhizoma 15 g, Angelicae Gigantis Radix 20 g</i>
		Menstrual phase	<i>Angelicae Gigantis Radix 20 g, Cnidii Rhizoma 10 g, Paeoniae Radix 15 g, Rehmanniae Radix Preparata 15 g, Leonuri Herba 15 g, Lycopi Herba 15 g, Cyathulae Radix 30 g, Cyperi Rhizoma 15 g, Carthami Flos 15 g, Lumbricus 15 g, Astragali Radix 20 g, Coicis Semen 30 g</i>
Xia G <sup>16)</sup> 2013	Kidney deficiency and blood stasis /BID	Bleeding period	<i>Leonuri Herba 30 g, Persicae Semen 10 g, Carthami Flos 10 g, Angelicae Gigantis Radix 10 g, Cnidii Rhizoma 10 g, Paeoniae Radix 10 g, Roasted Aurantii Fructus Immaturus 10 g, Sepiae Endoconcha 10 g, Cyathulae Radix 10 g, Salviae Miltiorrhizae Radix 15 g, Typhae Pollen (wrap-boiling) 15 g, Trogopterorum Faeces 15 g, Ostreae Testa 15 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6 g</i>
		Non bleeding period	<i>Codonopsis Pilosulae Radix 10 g, Roasted Atractylodis Rhizoma Alba 10 g, Angelicae Gigantis Radix 10 g, Cnidii Rhizoma 10 g, Paeoniae Radix 10 g, Cyperi Rhizoma 10 g, Dipsaci Radix 10 g, Cuscutae Semen 15 g, Astragali Radix 15 g, Poria Sclerotium 15 g, Rehmanniae Radix Preparata 15 g, Lycii Fructus 30 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6 g</i>

Liao H <sup>17)</sup> 2012	NR /BID	<i>Corni Fructus, Psoraleae Semen, Dipsaci Radix, Notoginseng Radix Et Rhizoma, Typhae Pollen, Atractylodis Rhizoma Alba, Codonopsis Pilosulae Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Hedyotidis Herba</i>
Ma K <sup>18)</sup> 2012	Dual deficiency of qi and yin /BID	<p><i>Codonopsis Pilosulae Radix, Astragali Radix, Schisandrae Fructus, Paeoniae Radix, Ligustri Fructus, Ecliptae Herba, Asini Corii Colla, Sepiae Endoconcha, Thujae Orientalis Folium</i></p> <p>Adjustment</p> <p>QD* Increase in <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> and <i>Astragali Radix + Pseudostellariae Radix</i></p> <p>YD§ <i>Rehmanniae Radix Preparata, Glehniae Radix</i></p> <p>BS   <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> powder, Roasted <i>Typhae Pollen</i></p> <p>KYD† <i>Cistanchis Herba, Eucommiae Cortex, Dipsaci Radix, Cervi Cornus Colla</i></p>
Li Q <sup>19)</sup> 2010	Spleen and kidney deficiency /BID	<p>Bleeding period <i>Psoraleae Semen</i> 10 g, Broiled <i>Astragali Radix</i> 10 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> 10 g, Roasted <i>Typhae Pollen</i> 10 g, <i>Sepiae Endoconcha</i> 10 g, <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> powder 3 g, <i>Dipsaci Radix</i> 8 g, <i>Cervi Cornus Degelatinatum</i> 10 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> 10 g, <i>Halloysitum Rubrum</i> 15 g, <i>Rubiae Radix</i> 12 g</p> <p>Non bleeding period (1) <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 15 g, <i>Lycii Fructus</i> 10 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> 10 g, <i>Hominis Placenta</i> 5 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> 12 g, <i>Corni Fructus</i> 10 g, <i>Ligustri Fructus</i> 10 g, <i>Ecliptae Herba</i> 8 g (2) <i>Curculiginis Rhizoma</i> 10 g, <i>Epimedii Herba</i> 10 g, <i>Cuscutae Semen</i> 10 g, <i>Aucklandiae Radix</i> 6 g, <i>Carthami Flos</i> 10 g, <i>Fluoritum</i> 8 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 12 g, <i>Rubi Fructus</i> 8 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> 10 g</p>
Feng S <sup>20)</sup> 2008	NR /BID	<p>Bleeding period Charred <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 9 g, Charred <i>Paeoniae Radix</i> 9 g, <i>Scrophulariae Radix</i> 9 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 9 g, <i>Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber</i> 12 g, <i>Asini Corii Colla</i> 12 g, <i>Agrimoniae Herba</i> 18 g, <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> 6 g</p> <p>Non bleeding period <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 9 g, <i>Paeoniae Radix</i> 9 g, <i>Scrophulariae Radix</i> 9 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 9 g, <i>Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber</i> 12 g, <i>Asini Corii Colla</i> 6 g, <i>Corni Fructus</i> 12 g, <i>Cuscutae Semen</i> 30 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> 24 g</p>
Wang P <sup>21)</sup> 2008	Spleen and Kidney Deficiency /BID	<i>Codonopsis Pilosulae Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Astragali Radix, Dioscoreae Rhizoma, Scutellariae Radix, Schizonepetae Spica, Halloysitum Rubrum, Psoraleae Semen, Sepiae Endoconcha, Rubiae Radix, Ligustri Fructus, Ecliptae Herba, Lycii Fructus, Cuscutae Semen, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>
Li Y <sup>22)</sup> 2007	NR /BID	Roasted <i>Sanguisorbae Radix</i> 15 g, <i>Ostreae Testa</i> 25 g, Charred <i>Typhae Pollen</i> 15 g, <i>Sepiae Endoconcha</i> 15 g, <i>Carbonisatus Crinis</i> 10 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 10 g, <i>Amomi Fructus</i> 10 g
Lin L <sup>23)</sup> 2006	BH** /NR	<i>Scutellariae Radix</i> 10 g, <i>Gardeniae Fructus</i> 10 g, <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 20 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 10 g, <i>Sanguisorbae Radix</i> 10 g, <i>Asini Corii Colla</i> 3 g, <i>Nelumbinis Rhizomatis Nodus</i> 10 g, Broiled <i>Testudinis Chinemis Plastrum et Carapax</i> 15 g, Calcined <i>Ostreae Testa</i> 15 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> 5 g
	LKYD** /NR	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 15 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> 10 g, <i>Corni Fructus</i> 10 g, <i>Lycii Fructus</i> 10 g, <i>Cuscutae Semen</i> 10 g, <i>Cervi Cornus Colla</i> 3 g, <i>Testudinis Chinemis Plastrum et Carapax</i> 10 g, <i>Cyathulae Radix</i> 5 g, <i>Ligustri Fructus</i> 10 g, <i>Ecliptae Herba</i> 10 g
	QD /NR	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> 30 g, <i>Astragali Radix</i> 30 g, <i>Poria Sclerotium</i> 15 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> 15 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 5 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> 5 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> 15 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> 5 g
	BS /NR	<i>Persicae Semen</i> 10 g, <i>Carthami Flos</i> 10 g, <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> 15 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 5 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> 5 g, <i>Troglodytes Faeces</i> 10 g, Roasted <i>Typhae Pollen</i> 10 g

Li X <sup>24)</sup> 2006	NR /BID	Bleeding period	Roasted <i>Typhae Pollen</i> 9 g, <i>Rubiae Radix</i> 9 g, <i>Ecliptae Herba</i> 9 g, Charred <i>Schizonepetae Spica</i> 9 g, <i>Halloysitum Rubrum</i> 9 g, <i>Psoraleae Semen</i> 9 g, <i>Ligustri Fructus</i> 15 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> 15 g, <i>Agrimoniae Herba</i> 12 g, <i>Dipsaci Radix</i> 12 g, <i>Cimicifugae Rhizoma</i> 3 g
		After bleeding period	<i>Ligustri Fructus</i> 15 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 15 g, <i>Lycii Fructus</i> 15 g, <i>Cuscutae Semen</i> 15 g, <i>Paeoniae Radix</i> 15 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> 15 g, <i>Astragali Radix</i> 15 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 6 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> 12 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> 9 g
		Before bleeding period	<i>Fluoritum</i> 20 g, <i>Epimedii Herba</i> 9 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> 9 g, <i>Cyperii Rhizoma</i> 9 g, <i>Morindae Radix</i> 10 g, <i>Cuscutae Semen</i> 15 g, <i>Lycii Fructus</i> 15 g, <i>Carthami Flos</i> 6 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 6 g
<p><i>Dioscoreae Rhizoma</i> 30 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 15 g, <i>Ligustri Fructus</i> 15 g, <i>Ecliptae Herba</i> 15 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> 10 g, <i>Poria Sclerotium</i> 30 g, <i>Bupleuri Radix</i> 8 g, <i>Curcumae Radix</i> 15 g, <i>Paeoniae Radix</i> 15 g, Broiled <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> 6 g</p>			
Zhong C <sup>25)</sup> 2006	NR /BID	Early and middle stages of menses	<i>Persicae Semen</i> 15 g, <i>Carthami Flos</i> 5 g, <i>Lycopi Herba</i> 15 g, <i>Cyathulae Radix</i> 15 g, <i>Linderae Radix</i> 6 g
		Latter stage of menses	<i>Leonuri Herba</i> 30 g, <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 10 g, <i>Rubiae Radix</i> 15 g, <i>Sanguisorbae Radix</i> 15 g
		A lots of blood loss	<i>Halloysitum Rubrum</i> 30 g, <i>Carbonisatus Crinis</i> 10 g, <i>Artemisiae Argyi Folium</i> 10 g, <i>Fossilia Ossis Mastodi</i> 30 g, <i>Calcined Ostreae Testa</i> 30 g, <i>Pelodiscis Carapax</i> 20 g
		Adjustment	A serious loss of blood : 出血淋漓不盡 Charred <i>Gardeniae Fructus</i> 8 g, Charred <i>Sophorae Flos</i> 10 g, <i>Artemisiae Argyi Folium</i> 10 g
		1 week after menses	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> 15 g, <i>Lycii Fructus</i> 20 g, <i>Cuscutae Semen</i> 20 g, <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 15 g, <i>Moutan Radicis Cortex</i> 15 g, <i>Alismatis Rhizoma</i> 15 g
		Ovulation phase	<i>Epimedii Herba</i> 15 g, <i>Curculiginis Rhizoma</i> 15 g, <i>Lycopi Herba</i> 15 g, <i>Cudrania Tricuspidatae Radix</i> 10 g, <i>Carthami Flos</i> 6 g
1 week before menses	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> 15 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> 10 g, <i>Cyathulae Radix</i> 15 g, <i>Lycopi Herba</i> 15 g, <i>Spatholobi Caulis</i> 15 g		
Zhu Y <sup>26)</sup> 2005	NR /BID	Bleeding period	<i>Leonuri Herba</i> 30 g, <i>Typhae Pollen</i> 15 g, <i>Trogopterorum Faeces</i> 10 g, Charred <i>Rubiae Radix</i> 10 g, Charred <i>Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma</i> 30 g, <i>Pulsatillae Radix</i> 30 g, <i>Sanguisorbae Radix</i> 30 g, Charred <i>Schizonepetae Spica</i> 10 g, <i>Thujae Orientalis Folium</i> 10 g, <i>Asini Corii Colla</i> 10 g, <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> powder 4 g (swallow)
		Non bleeding period	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> 15 g, <i>Astragali Radix</i> 15 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> 10 g, <i>Rehmanniae Radix Recens</i> 10 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 10 g, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> 10 g, <i>Lycii Fructus</i> 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> 10 g, <i>Ligustri Fructus</i> 10 g, <i>Ecliptae Herba</i> 20 g, <i>Coicis Semen</i> 30 g, Broiled <i>Testudinis Chinemis Plastrum et Carapax</i> 15 g, <i>Rosae Laevigatae Fructus</i> 15 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 10 g
		Adjustment	Anemia YDFE** <i>Asini Corii Colla</i> , <i>Mori Fructus</i> <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> 10 g, <i>Phellodendri Cortex</i> 10 g, <i>Lycii Radicis Cortex</i> 30 g

\*BID : bis in die, twice a day \*NR : not reported. \*QD : Qi deficiency (氣虛), §YD : Yin deficiency (陰虛), #BS : blood stasis (血瘀), \*KYD : kidney yang deficiency (腎陽虛), \*\*BH : blood heat (血熱), \*\*LK YD : liver-kidney yin deficiency (肝腎陰虛), \*\*YDFE : Yin deficiency fire excess (陰虛火旺)

### 3. Methodological quality

모든 연구에서의 전반적인 질은 낮은 편이었다. 모든 연구에서 무작위 배정에 대한 보고를 하였으나, 3편<sup>11,13,16)</sup>의 연구에서만 난수표, 난수 봉투 등 배정방법에 대하여 기술하였으며, 구체적인 은폐 방법에 대해 기술한 연구는 없었다. 1편<sup>18)</sup>의 연구에서 치료순서에 따라 난수표를 배정하였다는 언급이 있어 선택 비뚤림 두 항목이 '높음'으로 평가하였다. 결과 평가에 대한 눈가림 항목에서 이중맹검 디자인을 시행하였거나 위약대조군을 채택한 연구는 1편도 없었으므로 모든 연구의 비뚤림 위험을 '높음'으로 평가하였다. 제시된 연구 모두 결측치는 없었으나, 1편의 연구<sup>17)</sup>에서 참여한 n수와 결과에서 나타난 n수가 달라 비뚤림 위험을 '높음'으로 평가하였다. 중도탈락(Withdrawal)에 대한 정보를 제시한 연구는 2편<sup>24,25)</sup>으로 두 편 모두 탈락의 이유와 탈락 후 '무효군'에 포함하여 Intention-to-treat(ITT) 분석을 시행하였다. 선택적 보고를 평가하기 위해 포함된 연구의 프로토콜 연구를 시행하였는지 조사하였지만 대부분의 연구가 프로토콜이 없거나 언급된 정보가 충분하지 않아 '불확실'로 평가하였다. 다만 한 편의 연구<sup>15)</sup>에서 연구 방법에 초음파 검사와 호르몬의 농도를 측정하겠다고 하였으나 그 결과를 제시하지 않아 비뚤림 위험 '높음'으로 평가하였다. 그 외 비뚤림은 포함 연구 모두 잠재적 비뚤림 위험이 있을 여지가 있으나 그 정도를 평가할 근거가 명확치 않아

'불확실'로 평가하였다(Fig. 2, 3).

	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
Feng 2008	?	?	-	?	+	?	?
Li 2006	?	?	-	?	+	?	?
Li 2007	?	?	-	?	+	?	?
Li 2010	?	?	-	?	+	?	?
Liao 2012	?	?	-	?	-	?	?
Lin 2006	?	?	-	?	+	?	?
Ma 2012	-	-	-	?	+	?	?
Ma 2016	+	?	-	?	+	?	?
Pan 2017	+	?	-	?	+	?	?
Sun 2013	?	?	-	?	+	-	?
Wang 2008	?	?	-	?	+	?	?
Xia 2013	+	?	-	?	+	?	?
Yan 2015	?	?	-	?	+	?	?
Zhang 2016	?	?	-	?	+	?	?
Zhong 2006	?	?	-	?	+	?	?
Zhu 2005	?	?	-	?	+	?	?

Fig. 2. Risk of bias summary.

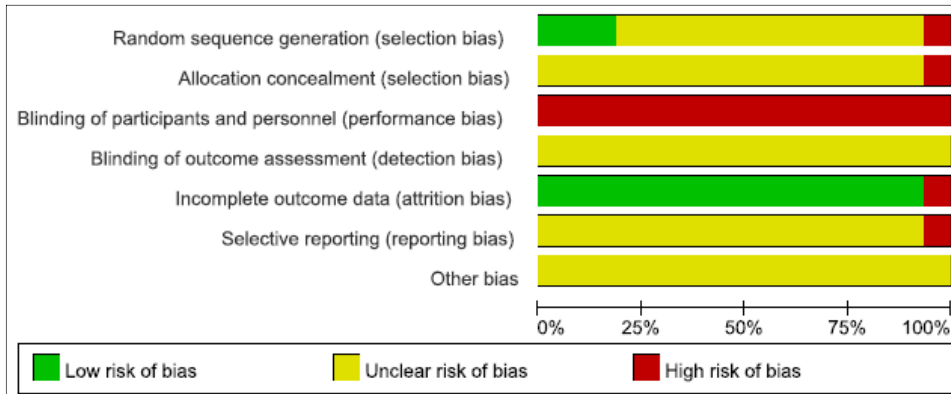


Fig. 3. Risk of bias graph.

#### 4. 치료 결과 분석

16편의 연구 중 10편의 연구에서 한약 치료군이 대조군에 비하여 유의미하게 나은 결과를 보고하였다. 다만, 6편의 연구<sup>11-3,18,24,25</sup>)에서 한약이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 나은 효과를 나타내지 못하였다. 네 가지 변증에 따라 시험한 Lin<sup>23)</sup>의 연구에서는 血熱, 肝腎陰虛형은 통계적 유의성이 없었고, 氣虛, 血瘀형에서 유의미한 차이를 보였다.

재발률을 평가한 6편의 연구 중 2편<sup>15,17)</sup>은 복약 중지 3개월 후 재발률을 평가하였고, 4편의 연구는 6개월 후 재발률을 평가하였다. 6편의 연구 모두에서 치료군의 재발률이 낮았고, 한 연구<sup>20)</sup>를 제외한 5편의 연구 모두 통계적으로 유의하게 치료군의 재발률이 낮았다. Feng<sup>20)</sup>의 연구에서는 치료군 20.00%, 대조군 28.10%로 치료군의 재발률이 낮으나 통계적 유의성은 밝히지 않았다. 치료군의 재발률은 6.06%~26.25%, 대조군은 11.11%~71.9%로 나타났다.

AEs를 별도로 보고한 7편의 연구 중 2편<sup>17,18)</sup>에서는 양 군 모두 보고된 AEs는 없었으며 Pan 등<sup>11)</sup>의 연구에서 오심, 복

부 불쾌감이 치료군 1명, 대조군 2명이 발생하였고 약물 중지 후 호전을 보였다. Sun<sup>15)</sup>의 연구에서는 치료군에서 오심 2명(기존 한약에 건강, 신곡 가미하여 치료), 체중증가 1명, 대조군에서 돌발성 출혈, 구토, 현훈 각 1명, 오심, 유방창통, 체중증가 각 2명을 보고하였고 약물중단 후 소실되었다. Li 등<sup>24)</sup>의 연구에서 대조군에서 구역, 구토로 2명이 발생, 탈락하였다. Zhong 등<sup>25)</sup>에서는 치료군에서 복창(腹脹), 변당(便澇) 5명 발생, 대조군에서 구역, 구토, 현훈 24명이 발생하였고 24명 중 3명의 중도 탈락이 발생하였다. 약의 안전성을 평가하기 위해 간, 신기능을 평가한 연구는 2편<sup>11,13)</sup>으로 모두 별도의 약인성 부작용과 관련된 보고는 없었다. 특히 Ma 등<sup>13)</sup>은 복약 전, 복약 중지 3개월 후 LFT, RFT를 시행하여 비교하였고, 유의미한 변화는 없었다.

#### IV. 고 찰

본 연구는 16편의 DUB에 대한 한약 치료 RCT를 바탕으로 체계적 문헌고찰을 수행하여 한약이 대조군인 양방치료

에 비하여 통계적으로 유의미한 효과를 보이고 있음을 확인하였다. 한약은 DUB 환자에서 각 연구 평가기준에 따라 지혈까지 걸리는 시간, 월경량, 주기, 정상적 배란 및 황체기 유지 등에 유의미한 영향을 미치며, 출혈로 인한 빈혈증상 개선 및 혈액검사수치 변화 등의 평가에서도 보다 우수한 결과를 보였다. 몇몇 연구에서 진단 및 평가에 초음파를 사용하여 자궁내막의 정도와 난소의 상태 등을 파악하였다고 기술하였지만 해당 연구에서 구체적인 결과를 제시하지 않아 치료 전후, 군간 비교를 평가할 수 없었다. 재발률이나 부작용 발생 면에서도 한약 치료군에서 더 나은 결과를 확인할 수 있었다. 재발률을 평가한 6편의 연구 모두 대조군에 비해 낮은 값을 보였고, p값을 제시하지 않은 1편<sup>20)</sup>을 제외하고 5편의 연구에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다.

본 연구에서 분석대상 한약은 처방 및 개별 약물의 구성에서 포함된 연구별로 상당한 이질성을 보였기 때문에 특정한 경향성을 찾기는 어려웠다. 이와 관련하여 대만에서 이루어진 DUB 환자의 한약 투여에 대한 인구기반 조사연구에서는 약 40,000명을 상회하는 DUB 환자의 진료 데이터를 분석하여 대만 내에서의 한약 처방으로는 가미소요산이, 단일 약물로는 익모초가 가장 자주 활용된다는 점을 보고하였다<sup>8)</sup>. 이외에도 해당 연구에서는 당귀작약산, 계지복령환, 온경탕, 궁귀교애탕과 같은 부인과에서 기존에 널리 활용오던 처방들이 DUB에도 지속적으로 활용된다는 점을 확인할 수 있다. 그러나 본 연구의 경우 개별 연구에 따른 처방의 패턴이 매우 다양하기 때문

에, 작용 기전의 추정을 위해서는 단일 약물과 관련된 연구를 중심으로 여러 선행연구들을 확인할 필요가 있다. 예컨대 익모초의 경우 혈관질환과 관련하여 항동맥경화 및 항섬유화 작용이 보고되어 있다<sup>27,28)</sup>. 이외에도 본 연구에서도 다수 활용된 단삼이나 향부자의 경우 항염증 및 항산화스트레스 작용이나 에스트로겐 유사 작용을 통한 신경보호 효과 등이 보고되어 있다<sup>29-31)</sup>. 본 연구에서의 긍정적 결과는 이처럼 한약이 갖는 여러 약리기전과 관련이 있을 것으로 볼 수 있으며, 향후의 연구에서는 DUB의 임상시험에 대하여 활용되는 주요 개별 약물 및 처방의 패턴을 보다 상세하게 살필 필요가 있을 것을 생각된다.

대조군으로 사용된 양방처치는 경구 피임약으로 사용되는 약이 대부분을 차지했으며, 주사제를 사용하거나 경구약과 주사제를 겸한 연구<sup>22,23,25)</sup>도 있었다. DUB 치료는 본 연구에 포함된 연구들에서도 알 수 있듯이 경구 피임약이 가장 흔히 사용되며, P, E 복합제제, 단독 P, 결합 E 등이 처방되고, P 주사제, 자궁내장치(LNG-IUS), Danazol, GnRH 길항제 등 호르몬 요법과 NASIDs, Tranexamic acid(TXA), Desmopressin 등 비호르몬 요법이 사용되고 있다<sup>32)</sup>. 포함된 연구에서 사용된 약물들의 경우 오심, 구토, 현훈, 돌발성 출혈, 유방창통, 체중증가 등 부작용을 가지고 있어 환자로 하여금 약물 순응도에 영향을 미치기도 하였다<sup>11,15,24,25,33)</sup>. 또한 합성 프로게스테론 피임제의 단독 사용은 기분장애 및 우울증과 어느 정도 연관성을 가지기도 한다<sup>34)</sup>.

만약 DUB의 정도가 심하다면 외과적 처치를 권유하거나 시행하는데 미국과

캐나다 등 여러 가이드라인에 따르면 외과적 처치(자궁 적출술 및 자궁내막 절제술)는 약물치료의 실패나, 약물치료를 적용할 수 없을 때, 심각한 빈혈, 삶의 질에 심각한 영향을 끼칠 때, 미래의 출산도 원치 않으며, 수반하는 자궁 병리에 따라 매우 제한적으로 시행해야 한다고 하였다.<sup>32,35-7)</sup> 그러나 한 연구에 따르면 자궁 적출술을 한 여성의 38%넘게 적절한 대체 치료 방법을 제시받지 못하였다고 보고하였다.<sup>38)</sup> 상기 언급한 외과적 처치들은 결혼생활이나 성관계에 영향을 주지 않지만, 비뇨생식계 감염이나 심지어 여성의 정신적, 정신사회적 영향을 미치기도 한다.<sup>39)</sup> 따라서 의료인은 적절한 진단과 치료법을 통해 불필요한 의료비 지출을 줄이고, 질병 이환기간을 줄이는데 도움을 제공해야 한다. 본 연구에서 한약은 비교대상이 되는 기존의 중재들에 비하여 보고되는 위해반응의 수와 정도가 비교적 적어 안전한 중재임을 보였다. 이 같은 안전성 측면의 우위가 보다 확고하게 증명되는 경우 DUB 치료에 한약이 중재로써 보다 자주 고려될 이유는 충분할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 먼저 포함된 연구들의 이질성이 커서 메타 분석을 시행하지 못하였기 때문에, 한약의 유효성에 대하여 정량적인 결론을 이끌어내지 못하였다. 또한, 분석대상연구에서 사용된 평가변수들은 대부분 총유효율 등 중국에서 활용되는 지표이나, 이것이 과학적인 합의가 이루어진 평가지표라고 보기는 어렵기 때문에 결과 해석에 주의를 요한다. 해당 평가변수는 중국에서만 활용되는 것으로 본 고찰에 포함된 모든 일차문헌이 중국에서 출간

된 것이라는 점과 관련지어 생각해볼 수 있으며, 이와 관련하여 본 연구는 출판 치우침(publication bias)의 문제에서도 자유로울 수 없다. 한편, 평가대상 중재인 한약의 경우 전반적으로 매우 큰 이질성을 보이며 투약 형태와 용량 등도 모두 다르기 때문에 특정한 한약 또는 한약 제제의 유효성을 판단할만한 데이터를 얻기 어려웠다. 포함된 연구들의 방법론적 질은 전반적으로 낮다고 보아야 한다. 이외에도 포함된 대다수의 연구에서 무작위 배정의 절차가 제대로 수행되었는지 여부를 판단하기 위한 정보나 표본수 산출과 관련한 과정 등이 제시되지 않고 있기 때문에 확보된 데이터의 신뢰성에 의문을 제기할 여지가 많다. 향후 이 같은 한계점들을 보완한 양질의 무작위대조임상시험을 지속적으로 수행하여 한약의 DUB에 대한 유효성과 안전성을 확고히 검증할 필요가 있을 것으로 생각된다.

## V. 결 론

여러 한계점에도 불구하고 본 연구를 통하여 DUB 대상 무작위대조임상시험에서 한약이 비교적 안전하면서 잠재적인 유효성을 갖춘 중재임을 확인할 수 있었다. 다만, 여러 가지 한계점 또한 아울러 발견되었으므로 보다 확고한 결론을 내리기 위하여 본 연구에서 수집한 정보를 바탕으로 보다 확대된 규모의 후속 연구를 시행할 예정이다.

Received : Sep 19, 2018

Revised : Sep 24, 2018

Accepted : Nov 26, 2018

## 감사의 말씀

본 연구는 청연의학연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

## References

1. Pitkin J. Dysfunctional uterine bleeding. *BMJ*. 2007;334(7603):1110-1.
2. Khrouf M, Terras K. Diagnosis and Management of Formerly Called "Dysfunctional Uterine Bleeding" According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(6):388-93.
3. Singh S, et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(5):473-5.
4. Lukes AS, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):865-75.
5. Munro MG, et al. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause*. 2011;18(4):445-52.
6. Ng W, et al. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339-50.
7. Zhou J, Qu F. Treating gynaecological disorders with traditional Chinese medicine: a review. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2009;6(4):494-517.
8. Lin YR, et al. The utilization of traditional Chinese medicine in patients with dysfunctional uterine bleeding in Taiwan: a nationwide population-based study. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):427.
9. Tu X, Huang G, Tan S. Chinese Herbal Medicine for Dysfunctional Uterine Bleeding: a Meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009;6(1):99-105.
10. Kim SY, et al. NECA's guidance for under taking systematic reviews and meta-analyses for intervention. 1st edition. Seoul:National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011:65-85.
11. Pan Y, Liu J, Liu H. The intervention of traditional Chinese medicine on dysfunctional uterine bleeding of qi and yin deficiency type. *Beijing Medical Journal*. 2017;39(7):692-5.
12. Zhang S, et al. Effect of Series Formula of Invigorating Kidney for Reinforcing Chong-Ren and Regulating Menstruation on Spleen and Kidney Deficiency Syndrome of Anovulation Dysfunctional Uterine Bleeding. *Journal of Hebei Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*. 2016;31(2):45-8.
13. Ma H, et al. Efficacy and safety of Bushen Guchong Tiaojing series on spleen and kidney deficiency syndrome of anovulatory dysfunctional uterine



- bleeding(補腎固冲調經系列方治療脾腎兩虛型无排卵功能失調性子宮出血近遠期有效性及安全觀察). *New Journal of TCM*. 2016;48(2):132-4.
14. Yan Y. Comparison of the effects of Ankun decoction and mifepristone on dysfunctional uterine bleeding in menopause. *Contemporary Medicine Forum*. 2015;13(24):272-3.
  15. Sun Q. 33 Cases of Anovulatory Dysfunctional Uterine Bleeding with TCM Cycle Therapy(中醫周期療法治療无排卵型功能失調性子宮出血33例). *Henan Traditional Chinese Medicine*. 2013;33(8):1275-6.
  16. Xia G, Song M, Huang D. Clinical Effect of Blood Stasis-removing and Kidney-tonifying Therapy in Treatment of Adolescent Dysfunctional Uterine Bleeding. *Journal of Anhui Traditional Chinese Medical College*. 2013;32(3):24-7.
  17. Liao H. Clinical Observation of 47 Cases of Dysfunctional Uterine Bleeding with Traditional Chinese Medicine (中藥治療功能失調性子宮出血47例臨床觀察). *Guide of China Medicine*. 2012;10(10):639-40.
  18. Ma K, Fan X. Clinical analysis of 106 cases on effect of supplementing qi and nourishing yin recipe in treating anovulatory dysfunctional uterine bleeding. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 2012;37(1):115-9.
  19. Li Q, Bai F, Du H. 30 Cases of Anovulatory Dysfunctional Uterine Bleeding with Bushen Guchong Tiaojing Series(補腎固冲調經系列方治療无排卵型功能失調性子宮出血30例). *Hebei J of TCM*. 2010;32(4):528-9.
  20. Feng S. Observation and nursing of traditional Chinese medicine in treating dysfunctional uterine bleeding in adolescence(中藥治療青春期功能失調性子宮出血療效觀察及護理). *Journal of Emergency in TCM*. 2008;17(11):1643-4.
  21. Wang P, Shi Y, Tian W. Effect of Bushen Jianpi method on dysfunctional uterine bleeding(補腎健脾法治療功能失調性子宮出血療效分析). *Journal of Changchun University of TCM*. 2008;24(2):213.
  22. Li Y, et al. Effect of Chinese medicine Zhixueling on dysfunctional uterine bleeding in adolescence(中藥止血靈治療青春期功能失調性子宮出血的療效觀察). *Liaoning Journal of TCM*. 2007;34(10):1427-8.
  23. Lin L. Clinical study of Dysfunctional Uterine Bleeding(功能失調性子宮出血的分証型臨床研究). *Jilin Journal of TCM*. 2006;26(8):16-7.
  24. Li X, Hong Z. 80 Cases of Adolescent Dysfunctional Uterine Bleeding with Traditional Chinese Medicine(中藥治療青春期功能失調性子宮出血80例). *Journal of Fujian College of TCM*. 2006;16(2):21-3.
  25. Zhong C, Zhong C. 58 Cases of Adolescent Dysfunctional Uterine Bleeding with Chinese Herbal Medicine(中藥調周療法治療青春功血58例). *Liaoning Journal of TCM*. 2006;33(3):327-8.

26. Zhu Y. Clinical Observation of Gongxue Decoction in Treating Adolescent Dysfunctional Uterine Bleeding. *Acta Universitatis Traditionis Medicalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai*. 2005;19(1):18-9.
27. Cheng H, et al. Leonurine ameliorates kidney fibrosis via suppressing TGF- $\beta$  and NF- $\kappa$ B signaling pathway in UUO mice. *Int Immunopharmacol*. 2015;25(2):406-15.
28. Zhang Y, et al. SCM-198 attenuates early atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits via modulation of the inflammatory and oxidative stress pathways. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):43-50.
29. Fan G, et al. Direct vasorelaxation by a novel phytoestrogen tanshinone IIA is mediated by nongenomic action of estrogen receptor through endothelial nitric oxide synthase activation and calcium mobilization. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(3):340-7.
30. Fan GW, et al. The anti-inflammatory activities of Tanshinone IIA, an active component of TCM, are mediated by estrogen receptor activation and inhibition of iNOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009 Feb;113(3-5):275-80.
31. Kim HG, et al. Cyperi Rhizomainhibits the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced reduction in nigrostriatal dopaminergic neurons in estrogen-deprived mice. *J Ethnopharmacol*. 2013;148(1):322-8.
32. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):31-44.
33. Medroxyprogesterone. *MedlinePlus* [Internet]. 2017-07-15[cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682470.html>.
34. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018 Jun;97(6):478-89.
35. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):197-206.
36. Singh S, et al. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 May;40(5):e391-e415.
37. Matteson KA, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):632-43.
38. Corona LE, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):304.e1-7.
39. Alexander D, et al. Randomised trial comparing hysterectomy with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: psychiatric and psychosocial aspects. *BMJ*. 1996;312(7026):280-4.