

자궁내막증 수술 후 GnRH-agonist 투여 중인 환자의 저에스트로겐 부작용에 대한 복합 한의 치료: 증례 보고

¹청연한방병원 한방부인과, ²청연의학연구소, ³조선대학교병원 산부인과
박혜린¹, 조희근², 조현정¹, 최지현³

ABSTRACT

Complex Korean Medicine Therapy for Hypoestrogenic Side Effects of
Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Administration to Postoperative
Endometriosis Patient: A Case Report

Hye-Rin Park¹, Hee-Geun Jo², Hyun-Jeong Jo¹, Ji-Hyun Choi³

¹Dept. of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology,
Chung-Yeon Korean Medicine Hospital

²Chung-Yeon Medical Institute

³Dept. Obstetrics & Gynecology, Chosun University Hospital

Objectives: This study is to report the clinical effectiveness of the complex Korean medicine therapy on a postoperative endometriosis patient's hypoestrogenic side effects who is treated with GnRH-agonist injection.

Methods: The patient in this case was diagnosed with endometriosis and has been treated with GnRH-a injection after laparoscopic operation. The patient complained hot flash and sweating mainly after GnRH-a treatment. The patient received complex Korean medicine therapy during 10 days admission period. The clinical effects were evaluated through KI (Kupperman's Index) and SF-36 (36 item Short Form Health Survey).

Results: After the complex Korean medicine therapy, the various clinical symptoms including hot flash and sweating were improved. Also, the quality of life was enhanced.

Conclusions: This case report shows that the complex Korean medicine therapy was effective for treating hypoestrogenic side effects occurred after GnRH-a treatment in postoperative endometriosis patient.

Key Words: Endometriosis, Gonadotropin-Releasing Hormone, Side Effects, Kupperman's Index, Traditional Korean Medicine

Corresponding author(Ji-Hyun Choi) : Dept. of Obstetrics & Gynecology, Chosun University Hospital, 365,
Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju, Republic of Korea

Tel : +82-62-220-3080 Fax : +82-62-232-5723 E-mail : themoon6pence@hanmail.net

I. 서 론

자궁내막증(endometriosis)은 약 6~15%의 유병률이 보고되는 비교적 흔한 부인과 질환 중 하나로 월경통이나 만성 골반통, 불임 등이 일상적으로 동반된다. 자궁내막증에 수반되는 통증은 환자의 삶의 질 저하에 큰 영향을 미칠 뿐 아니라 사회적 부담을 증가시키기 때문에, 이를 해결하기 위한 중재로써 수술이 널리 받아들여지고 있다^{1,2)}. 그러나 수술을 시행한 이후에도 재발률이 50%를 상회하는 높은 수준으로 보고되고 있기 때문에 경과관리를 위한 약물 투여는 지속적으로 필요하다^{3,4)}.

자궁내막증 환자의 증상 재발방지를 목적으로 생식샘자극호르몬분비호르몬작용제(Gonadotropin-releasing hormone agonist, 이하 GnRH-agonist)가 일반적으로 활용되고 있다⁵⁾. GnRH-agonist는 체내의 저에스트로겐 환경을 유지하는 작용기전을 갖는데, 이에 따른 에스트로겐 결핍으로 인하여 폐경 증상(climacteric symptoms) 및 골손실(bone loss) 등 부작용이 필연적으로 발생하는 문제점이 있다. 이 때문에 GnRH-agonist를 투약하는 동안의 저에스트로겐 부작용을 조절하기 위한 보충 약물요법(add-back therapy)이 다양하게 제안되고 있다^{6,7)}.

최근 장기간의 투약 및 경과관찰이 필요한 자궁내막증 진료의 특성상 한의진료의 경험을 활용하여 보다 안전하고 효과적인 중재를 개발하기 위한 연구가 다수 이루어지는 추세이다. 최근에는 임상 시험 수준에서 한약을 비롯한 한의학적 접근이 GnRH-agonist 투약시의 저에스

트로겐 부작용을 호전시키거나, 수술 후의 자궁내막증 재발을 억제할 수 있다는 보고가 잇따르고 있다^{8,9)}. 본 증례에서는 상기와 같은 선행연구들의 지견에 기반하여 자궁내막증 수술 후 GnRH-agonist를 투약하는 환자에 대하여 복합적인 한의치료를 적용하여 별도의 보충 약물요법 없이 저에스트로겐 부작용 관련 증상을 억제한 경과를 보고하였다.

II. 증 례

1. 성 명 : 노○○(F/31)
2. 주소증 : 안면부과 신체 상반신의 이상열감을 동반하는 전신발한, 불면, 입마름, 간헐적인 어지러움 및 실신, 고관절 통증
3. 치료기간 : 2018년 7월 19일~2018년 7월 28일(7월 23일 퇴원 후 24일 재입원)
4. 과거력 : 2017년 10월경부터 가슴 두근거림 및 우울증 등 증상으로 신경안정제 복용 중
5. 가족력 : 고모-전자궁적출술
6. 산과력 : 0-0-0-0
7. 월경력
 - 1) 주 기 : 23일
 - 2) 출혈기간 : 4일
 - 3) 월경량 : 많은 편. 검붉은 색. 덩어리 많음.
 - 4) LMP : 2018년 5월 둘째 주(정확한 날짜 기억 못함)
8. 현병력

2018년 상반기 중 짙은 초콜릿색의 이상 질출혈(colporrhagia)이 약 2주간 지속되어 타 병원 산부인과를 방문하였다. 해당 병원의 검사 상 난소, 직장 및 골반

의 자궁내막증 소견이 확인되었으며, 이에 따라 2018년 4월 19일 복강경 수술을 시행하였다. 이후 4주에 1회의 빈도로 GnRH-agonist 주사 투여를 시행하였으며 6개월 후 해당 약제를 경구투여로 전환하기로 하였다. 복강경 수술 후 나타난 안면부와 신체 상반신의 이상열감을 동반하는 전신발한, 간헐적인 현훈감, 잦은 실신, 좌측 하복부 및 양측 고관절 통증 등의 증상으로 일상생활유지에 어려움이 있어 해당 증상 완화 위해 2018년 7월 19일 본원에 내원하였다.

9. 望聞問切

- 1) 食慾 및 消化 : 식욕 저하, 고기류 및 기름진 음식 먹을 시 소화 불량
- 2) 睡 眠 : 淺眠 경향으로 수면 중 3~4 회 각성하며 호르몬 주사치료 후 해당 경향 심해짐.
- 3) 체 형 : 신장 162 cm, 체중 57 kg

- 4) 顏 色 : 창백
- 5) 脣 色 : 옅은 분홍색
- 6) 舌 診 : 色淡紅, 苔薄白, 齒齦 존재
- 7) 脈 診 : 脈沈細

10. 치료 내용

1) 한약 치료

補虛湯 가감방으로써 2018년 7월 19일부터 2018년 7월 23일까지 1일분 용량을 黃芪 16 g, 人蔘, 白朮 각 12 g, 當歸, 川芎, 陳皮 각 8 g, 生薑 6 g, 甘草 5.6 g, 肉桂 4 g으로 하여 총 5일간 하루에 식후 3번 복용하게 하였다. 해당 처방의 복용 이후 7월 24일의 평가에서는 전반적인 증상의 호전이 확인되었으나, 상반신 이상열감이 지속되므로 상단의 처방에 1일분 용량 生地黃 16 g, 柴胡, 地骨皮 각 12 g을 추가하여 2018년 7월 24일부터 2014년 7월 28일까지 투약 후 입원치료를 종료하였다(Fig. 1).

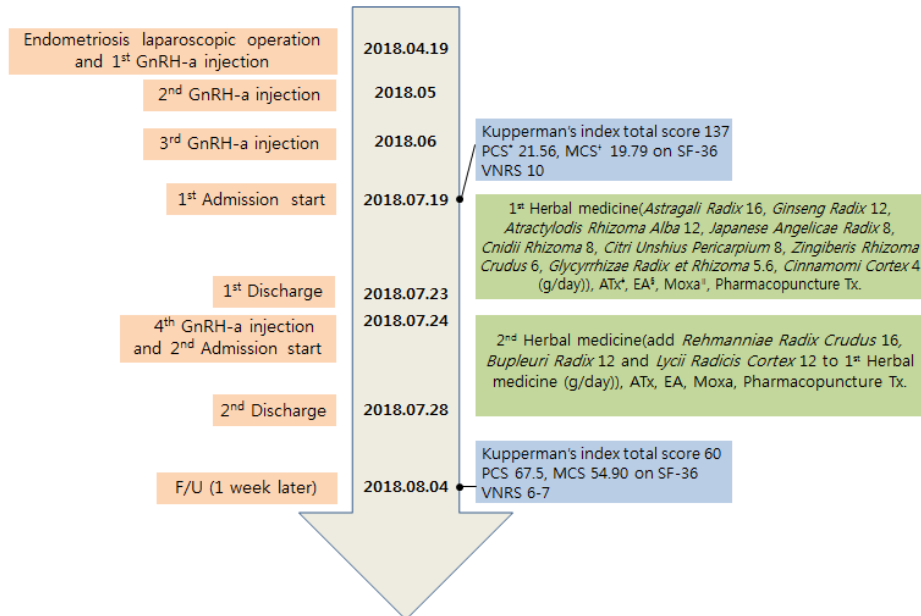


Fig. 1. Timeline and response of treatment. PCS* : physical component score, MCS* : mental component score, ATx* : acupuncture treatment, EA[§] : electroacupuncture, Moxa^{||} : moxibustion

2) 침구치료

침구 치료는 입원기간 동안 매일 2회 앙와위에서 동일한 방법으로 시행하였다. 침은 동방침구사에서 제작한 0.25×30 mm 1회용 stainless steel 호침을 사용하였으며 기본 유침 시간은 10분으로 하였다. 1회는 百會(GV20), 內關(PC6), 中脘(CV12), 關元(CV4), 三陰交(SP6) 및 經外奇穴인 子宮(EX-CA1) 등의 혈위에 1 cm 깊이로 직자하였으며, 다른 1회는 부가적으로 호소하였던 고관절 통증 완화를 위해 고관절 및 대퇴부 아시혈에 1~1.5 cm 깊이로 직자하였다. 양측 三陰交(SP6)에 침전기자극 치료기(GP-304, GOODPL INC. Korea)를 사용하여 5 Hz로 자극되는 전침자극도자를 걸어 득기감을 유발하였다. 뜸치료는 매일 1회 關元(CV4)에 황토숯속탄(동방침구사)을 이용하여 15분간 시행하였으며, 약침치료는 자생원외탕전실에서 조제한 중성어혈약침 1 cc를 關元(CV4), 子宮(EX-CA1) 등에 0.3~0.4 cc 분할하여 자입하였다.

11. 치료 경과

환자의 주소증을 비롯한 전반적인 소견을 GnRH-agonist 투여에 따른 저에스트로겐 부작용으로 보고 폐경증상의 중증도 및 경과평가를 위하여 Kupperman's Index를 주요 평가도구로 활용하였다^{10,11)}. 해당 도구는 폐경시의 증상 전반을 평가할 수 있는 도구로 총점 20점을 상회하게 되면 중등도(moderate) 이상의 소견을 나타내는 것으로 본다. 이외에 환자의 건강 관련 삶의 질(health-related quality of life, HRQOL)을 평가하기 위하여 한국어판 SF-36을 활용하였고¹²⁾, 주소증인 전신발한에 의해서 느껴지는 불편감의 강도는 구두 숫자 평가 척도(Verbal Numerical Rating

Scale, VNRS)를 활용하여 측정하였다¹³⁾. 각각 도구의 경과평가는 첫 입원 시, 재입원 시, 퇴원 시, 퇴원 1주일 후로 총 4회에 걸쳐 실시하였다.

Kupperman's Index의 경우, 얼굴 화끈거림 및 열감으로 대표되는 혈관운동장애 점수가 입원 시인 7월 19일에는 24점이었으나 7월 24일에는 12점으로 호전되었으며, 7월 28일에는 8점으로 보다 뚜렷한 개선이 있었다. 퇴원 후 1주일 지난 시점에 재평가했을 시, 12점으로 약간 상승하기는 하였으나 초진 시와 비교하여 여전히 개선된 상태임을 확인하였다. 이외 비뇨기 증상, 정신신경 증상, 운동기 증상, 전신 증상 등 각각의 항목에서도 점수 상 증상의 호전을 보였으며, 특히 정신신경 증상의 경우 7월 19일 38점에서 7월 28일에는 8점으로 가장 큰 점수 상의 호전을 보였다. 이후 1주일 후 추적 평가에서도 효과가 지속되었음을 확인할 수 있었다(Table 1).

SF-36은 점수가 높을수록 좋은 건강 상태를 의미하는데, 신체적 요소로써 신체적 기능(Physical Function, PF), 신체적 역할(Role-Physical, RP), 통증(Bodily Pain, BP), 일반적 건강 상태(General Health, GH) 각각의 항목이 첫 입원 시, 재입원 시, 퇴원 시에 걸쳐 점차로 상승되는 경향을 보였으며, 정신적 요소로써 활력 상태(Vitality, VT), 사회적 기능(Social Function, SF), 감정적 역할(Role-Emotional, RE), 정신건강(Mental Health, MH) 각각의 항목에 대해서도 첫 입원 시, 재입원 시, 퇴원 시에 걸쳐 평가 점수 상 상승되는 경향을 확인할 수 있었다(Table 2). 신체적 건강지수 점수(Physical Component Score, PCS)와 정신적 건강지수 점수(Mental

Component Score, MCS)가 각각 재입원 기간을 걸쳐 입원 당시 21.56점에서 퇴원 시 76.56점 및 입원 당시 19.79점에서 퇴원 시 68.13점으로 뚜렷하게 호전되었으며, 1주일 후의 경과 추적에서도 초진 내원시에 비하여 개선된 상태가 유지되고 있음을 확인하였다. 전신발한 증상에 대한 VNRS 역시, 첫 입원 시 10에서 퇴원

시 5-6으로 호전되었으며 1주일 후의 경과 추적 시에도 큰 변화 없는 호전상태를 유지하였다(Table 2). 진료 시작시점부터 및 경과추적 시까지 약물요법 및 비약물요법을 포함한 모든 중재에 대하여 환자의 이상사례(adverse event) 호소는 없었다.

Table 1. The Progress of Kupperman's Index

	07/19	07/24	07/28	08/04
Cardiovascular system	24	12	8	12
Renal and urinary tract	9	3	3	3
Neurological and psychiatric	38	17	8	11
Musculoskeletal system	7	3	3	4
Gastrointestinal	12	9	6	3
General symptom	47	30	15	27
Total	137	74	43	60

Table 2. The Progress of 36 item Short Form Health Survey (SF-36) and Verbal Numerical Rating Scale (VNRS)

		07/19	07/24	07/28	08/04
PC*	PF [†]	35	65	90	90
	RP [‡]	18.75	62.5	93.75	62.5
	BP [§]	22.5	45	67.5	77.5
	GH	10	35	55	40
PCS [¶]		21.56	51.88	76.56	67.5
MC**	VT ^{††}	0	43.75	62.5	43.75
	SF ^{‡‡}	37.5	37.5	75	62.5
	RE ^{§§}	16.67	41.67	75	58.33
	MH	25	40	60	55
MCS ^{¶¶}		19.79	40.73	68.13	54.90
VNRS		10	7	5-6	6-7

PC* : physical component, PF[†] : physical function, RP[‡] : role-physical, BP[§] : bodily pain, GH^{||} : general health, PCS[¶] : physical component score, MC** : mental component, VT^{††} : vitality, SF^{‡‡} : social function, RE^{§§} : role-emotional, MH^{|||} : mental health, MCS^{¶¶} : mental component score

Ⅲ. 고찰

본 증례는 자궁내막증 수술 후 GnRH-agonist를 주사 투여하는 환자의 저에스

트로젠성 부작용에 대하여 기존의 호르몬제에 의한 보충 약물 처치 없이 한의 과적 처치만을 통하여 부작용 관련 증상의 호전을 관찰하였고 이를 다수의 평가

도구를 활용하여 측정하였다는 점에서 의의를 갖는다. 또한, 이같은 경과를 단기간의 한의진료를 통하여 비교적 신속하게 이끌어냈으며 별도의 이상사례나 악화소견 등 없이 일관성 있는 호전양상을 확인할 수 있었다는 점에서도 후속연구에 시사하는 바가 있을 것으로 생각된다.

본 환자가 호소하는 증상은 GnRH-agonist 투여시의 전형적인 저에스트로겐 부작용(hypoestrogenic side effect)에 기인한 것으로 보인다. 병력 청취시 환자가 자궁내막증 수술을 받은 이후 지속적으로 GnRH-agonist를 투여 받고 있었다는 점은 본 증례에서의 진단과 관련한 중요한 정보로 볼 수 있다. 또한, 환자는 분명하게 관련 주소증의 발병시점이 GnRH-agonist를 투여하기 시작한 이후라고 진술하였을 뿐 아니라 이후의 자가 관리 기간 동안 동일한 증상이 지속되었음을 호소하였다. GnRH-agonist의 투약은 흔히 3~6개월에서 1년 이상을 지속하는 경우가 많은데, 이는 중간에 투약을 정지하는 경우 통증이 재발하기 때문으로 알려져 있다¹⁴⁾. 그러나 GnRH-agonist는 약물의 작용기전상 저에스트로겐 부작용으로써 안면홍조, 골손실(bone loss), 성욕 감소, 질 건조증(vaginal dryness), 기분 변화 및 두통 등의 다양한 문제를 유발한다. 이러한 부작용을 제어하기 위하여 흔히 NETA와 같은 progestin 단일 투약이나 estrogen/progestin 제제의 병용이 보충 약물 요법으로써 활용되고 있을 정도이다¹⁵⁾. 본 증례는 이같은 주요 선행연구들이 기술하는 범주를 거의 벗어나지 않고 있을 뿐 아니라, 입원 당시의 기본적인 실험실검사 등에서도 별도의 내과적 질환을 시사하는 소견도 없었다. 또한, 전반적으로 환자가 호

소하는 Kupperman's Index와 같은 도구를 바탕으로 객관적으로 중등도 이상의 뚜렷한 폐경 유사 증상임을 확인할 수 있었다. 따라서 현병력 관련 정보가 명확하고 배제진단의 의심 요소가 없다는 것을 바탕으로 본 환자를 GnRH-agonist 투여에 의한 저에스트로겐성 부작용으로 추정 진단하여 진료를 진행하였다.

본 증례의 진료와 관련해서는 진찰소견을 종합하여 한약과 침, 침전기자극술, 황토쑥탄, 약침 등의 침구치료를 복합적으로 활용하여 전신소견에 대한 개선을 시도하였다. 본 증례에 쓰인 補虛湯의 경우, 본래 산후에 나타나는 제반 증상을 치료하는 처방으로 자궁내막증에 대한 처방 자체로서의 근거는 부족하나 선행 연구에서 언급된 자궁수술 후 나타난 제반 증상과의 유사성을 보고 투약을 고려하였으며, 개별 약재에 대한 선행 연구를 참고하여 가감을 시행하였다¹⁶⁾. 한약 처방과 관련하여서는 먼저 黃芪의 용량을 군약으로 설정하여 처방하였다. 이와 관련하여 자궁내막증 유발 흰 쥐에 대해 黃芪가 estradiol 수치는 경구투여 대조군에 비해 유의미하게 낮게 유지되면서 자궁내막조직의 증식을 억제하였다는 보고를 주로 참고하였다¹⁷⁾. 2차 처방 시에는 해열과 관련된 증상 제어에 효용이 있는 柴胡와 항우울 효과를 갖는 地骨皮 등을 추가하였다^{18,19)}. 특히, 地骨皮는 저에스트로겐 상태에서 유발되는 골밀도 감소에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 이러한 선행연구들을 고려하여 환자의 변화된 증상에 대응하기 위한 목적으로 추가하였다²⁰⁾. 또한 침 치료가 저에스트로겐 환경으로 유발되는 갱년기 혈관 운동 증상 및 건강 관련 삶의 질

(HRQOL) 개선에 효과가 있음이 연구를 통해 확인된바 있다²¹⁾. 개별 치료 혈위 선택의 경우 높은 수준의 근거가 특이적으로 다수 형성되어 있지는 않으나, 난소절제술 후 폐경기 증상을 겪는 여성 환자를 대상으로 진행한 대조 임상연구에서 三陰交(SP6), 關元(CV4), 子宮(EX-CA1) 등 혈위를 활용하여 관련 소견이 호전된 경우 등이 있어 진료 시에 이를 참고하였다²²⁾. 아울러 약침에 대해서는 자궁내막증을 유발시킨 흰 쥐에 대해 梔子, 玄胡索, 桃仁, 赤芍藥, 丹蔘 등으로 구성된 중성어혈약침이 이소성 자궁내막조직의 증식을 다소 감소시키고 혈중 IL-4, IL-6 등의 사이토카인 함량을 유의하게 감소시켰음이 실험적으로 입증된 바 있다²³⁾. 병행된 뜸 치료에 대해서는 뜸 치료가 폐경 이행기 여성의 신체적, 정신적인 상태를 포함한 신체 건강 상태를 호전시켰다는 RCT 연구가 보고되고 있으며²⁴⁾, 특히나 하복부에 대한 뜸 치료는 자궁 주위 혈액순환을 촉진 시키고 혈액 내 프로스타글란딘을 포함한 염증 물질의 수치를 낮추는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 이러한 복합 치료의 결과, 10일간의 입원 치료 후 Kupperman's Index, SF-36 및 VNRS 등 모든 평가 지표에서 점수 상 호전을 보였으며, 1주일 후 시행된 후속 평가에서도 처음 내원 시에 비해 유의미하게 지속되는 치료 효과를 확인할 수 있었다. SF-36의 경우 PCS 및 MCS 점수의 MCID에 대한 구체적인 데이터는 없으나 3~5점의 변화가 임상적으로 유의미하다고 보는 의견이 있으며²⁶⁾, 이같은 선행연구들의 견해에 따라 저자들은 증례의 환자가 임상적으로 의미 있는 개선이 관찰된 것으로 평가하였다.

본 증례는 다음과 같은 한계를 갖는다. 먼저, 여러 긍정적인 결과에도 불구하고 단일 증례보고라는 연구 자체의 본질적 특성상 어떠한 일반화된 결론도 도출할 수 없다. 또한 1주일 정도의 기간을 두어 경과추적을 하였을 때 비교적 개선된 상태가 유지되고는 있었으나 전반적인 평가지표의 값에 변동이 있었다. 실제로 보충 약물 요법의 경우 이를 멈추는 경우 즉시 저에스트로겐 부작용 관련 소견이 재발생하는 것으로 알려져 있다. 따라서 한의복합치료의 효과에 대해서도 본 증례에서보다는 긴 기간의 추적조사가 필요하다고 보아야 할 것이나, 실제로 시행하지 못하였다는 점도 한계점이라고 볼 수 있다. 이외에 여성 호르몬 수치 등을 포함한 실험실 검사 소견은 단기간의 진료라는 점 및 환자의 순응도 문제로 본 증례에서 상세하게 반영하지 못하였으며, 여러 한의치료들이 복합적으로 적용되었기에 어떠한 단일 중재가 해당 증상 완화에 가장 유효한 영향을 끼쳤는지 파악할 수 없다는 점 또한 한계라 할 수 있다. 향후의 후속연구에서 본 증례의 긍정적 결과를 보다 확고히 하기 위해서는 이같은 한계점들을 보완할 수 있는 연구설계가 필요할 것으로 여겨진다.

IV. 결 론

본 증례를 통하여 자궁내막증 수술 후 GnRH-agonist 투여 중인 환자의 저에스트로겐 부작용에 대하여 복합적인 한의 치료가 제반 증상 및 삶의 질 개선에 유효하면서도 안전한 접근이었음을 확인할

수 있었다. 향후 본 연구에서의 한계점을 보완한 양질의 임상연구를 지속적으로 수행하여 GnRH-against 투여시의 저에스트로겐 상태 관리를 위한 선택지로서 한의진료의 가능성을 지속적으로 확인해나갈 예정이다.

Received : Sep 19, 2018

Revised : Sep 26, 2018

Accepted : Nov 26, 2018

감사의 말씀

본 연구는 청연의학연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

References

1. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014;348:g1752.
2. Duffy JM, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 3;(4):CD011031.
3. Tandoi I, et al. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(6):376-9.
4. Bozdag G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health(Lond)*. 2015;11(5):693-9.
5. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD008475.
6. Wu D, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(3):513-23.
7. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537-48.
8. Zhou Q, et al. Chinese herbal medicine Kuntai capsule for treatment of menopausal syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2016;29:63-71.
9. Chen JM, et al. Efficacy and safety investigation of Kuntai capsule for the add-back therapy of gonadotropin releasing hormone agonist administration to endometriosis patients: a randomized, double-blind, blank- and tibolone-controlled study. *Chin Med J(Engl)*. 2015;128(4):427-32.
10. Blatt MH, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climateric syndrome. *AMA Arch Intern Med*. 1953;91(6):792-9.
11. Choi JE, et al. the Clinical Analysis of the Symptoms and Characteristics on 50 Cases of Postmenopause syndromes. *J Korean Obstet Gynecol*. 2002;15(2):144-54.
12. Nam BH, Lee SW. Testing the Validity of the Korean SF-36 Health Survey. *Journal of Health Informatics and Statistics*. 2003;28(2):3-24.
13. Tsze DS, et al. Validity and Reliability of the Verbal Numerical Rating Scale for Children Aged 4 to 17 Years With

- Acute Pain. *Ann Emerg Med.* 2018; 71(6):691-702.
14. Hornstein MD, et al. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995;63(5):955-62.
 15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101(4):927-35.
 16. Baek SE, et al. Clinical Study for Three Cases of Hysterectomy Treated by *Boheo-tang* Gagambang with Acupuncture and Moxa. *J Korean Obstet Gynecol.* 2015;28(3):119-27.
 17. Cho HJ, Kim YS, Lim EM. Effects of *Astragalus membranaceus* on Surgically Induced Endometriosis in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2007;20(2): 43-59.
 18. Yang F, et al. *Radix Bupleuri*: A Review of Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:7597596.
 19. Kim SJ, et al. Antidepressant-like effects of *lycii radidis cortex* and betaine in the forced swimming test in rats. *Biomol Ther (Seoul).* 2013; 21(1):79-83.
 20. Kim JH, et al. The effects of *Lycii Radicis Cortex* on RANKL-induced osteoclast differentiation and activation in RAW 264.7 cells. *Int J Mol Med.* 2016;37(3):649-58.
 21. Befus D, et al. Management of Menopause Symptoms with Acupuncture: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2018;24(4):314-23.
 22. Qu F, Zhou J, Nan R. Acupuncture for perimenopausal symptoms in women who underwent oophorectomy a comparative study. *Forsch Komplementmed.* 2007; 14(1):25-32.
 23. Lim EM, Kwon KR, Yuk SS. Effects of *Ouhyul Herbal Acupuncture* on Experimentally Induced Endometriosis in Rats. *Journal of pharmacopuncture.* 2006;9(1):83-94.
 24. Shen J, Ai B, Shen M. Effectiveness of Mild Moxibustion for Sub-Health Conditions in Pre- and Post-Menopausal Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Med Sci Monit.* 2018; 24:2907-11.
 25. Kim HW, Yoo JE. Inhibitory effect of traditional Korean medicine on the recurrent endometriosis after laparoscopic excision: a case report. *Integr Med Res.* 2018;7(3):296-301.
 26. Gaubeca-Gilarranz A, et al. Effectiveness of dry needling of rectus abdominis trigger points for the treatment of primary dysmenorrhoea: a randomised parallel-group trial. *Acupunct Med.* 2018;36(5):302-10.