

폐경기 안면홍조 증상에 대한 한약처방 이선탕의 투여경과 및 이상반응 보고 : 증례보고 및 문헌고찰

김보민¹, 조희근²

¹청연한방병원, ²청연중앙연구소

Administration Progression and Adverse Event Report of Er-Xian Decoction for Menopausal Hot Flushes: Case Report and Review of Literature

Bo-min Kim¹, Hee-geun Jo²

¹Chung-Yeon Korean Medical Hospital, ²Chung-Yeon Central Institute

ABSTRACT

Objective: We report on the administration progression and adverse event of Er-Xian decoction for menopausal hot flushes. A hot flush is a rapid and intense heat-dissipation reaction that involves considerable sweating, enlargement of the peripheral blood vessels, and internal body heat. Er-Xian decoction is a prescription for treating menopausal hot flush symptoms in postmenopausal women. We report administration progression and adverse event of Er-Xian decoction for menopausal hot flush.

Methods: We used the Menopause Rating Scale and Menopause-Specific Quality of Life questionnaire to evaluate the progression of hot flushes, and we conducted a literature review to determine the effective dosage of Er-Xian decoction.

Result: In all cases, Facial hot flushes and evaluation variables were improved by the administration of EXD. However, in Case 1, a rise of liver function indexes which may be related to EXD administration was observed.

Conclusion: Considering that menopausal flushing usually lasts for several years, The results are meaningful that the short-term administration of EXD led to improvement of symptoms. In order to further use EXD in the future, it will be necessary to conduct follow-up studies on the subject of safety verification, such as repeated dose toxicity studies.

Key words: menopause, menopausal syndrome, hot flush, herbal medicine, Er-xian decoction

1. 서론

안면홍조(hot flush)는 다량의 발한, 말초혈관의 확장, 강한 체내의 열감 등을 포함하여 빠르고 격

렬하게 나타나는 열발산 반응으로, 폐경기 전후의 여성이 종종 호소하는 증상이다¹. 해외의 관찰연구에 따르면 안면홍조는 폐경기 여성 중 75% 이상이 경험하는 것으로 알려져 있으며, 발생 이후 약 5년에서 10년 또는 그 이상 지속되기도 하는 등 비교적 긴 이환기간을 보인다^{2,3}. 이처럼 안면홍조는 폐경기 여성 다수의 삶의 질을 심각하게 저하시킬 뿐 아니라 증상이 지속되는 과정에서 각종 건강상의 문제를 유발할 수 있어 적극적인 관리가 필요하다⁴.

폐경기 여성의 각종 의학적 문제는 체내 에스트

· 투고일: 2019.03.09, 심사일: 2019.03.27, 게재확정일: 2019.03.27
· Corresponding author: Hee-geun Jo Chung-Yeon Central Institute,
64 Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju, Korea
TEL: 062-371-1075 FAX: 062-371-1074
E-mail: jho3366@hanmail.net

· 본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

로겐 수치 저하와 관련되어 있으므로, 이와 관련한 안면홍조 등 증상에 대해서는 호르몬 대체 요법 (hormone replacement therapy)이 가장 일반적인 중재로 활용되고 있다⁵. 그러나 미국 국립보건원에서 수행한 여성 건강 연구(Women's Health Initiative)에서는 호르몬 요법이 심혈관 질환 및 유방암 등의 위험을 증가시킬 수 있음을 확인한 바 있다⁶. 이 때문에, 폐경기 여성에 대하여 효과적이면서도 보다 안전성이 확보된 요법에 대한 환자 수요는 지속적으로 증가하고 있는 추세이다.

한국 한의학을 비롯한 동아시아 전통의학은 폐경기 증상의 관리 경험을 오래전부터 축적하였으며 최근에는 개별 중재들에 대한 과학적 입증의 진행되고 있다. 침치료의 경우 실용적 임상시험 (pragmatic clinical trial)에서 폐경기 증상에 대한 효과를 확인한 바 있으며, 한약의 경우에도 그 역할에 대한 활발한 검토가 이루어지고 있다^{7,8}. 이중 높은 수준의 근거를 확보한 개별 한약처방으로는 임상시험에서 폐경기 여성의 안면홍조 증상 개선을 확인하였으며, 이외에도 다수 임상연구가 수행된 이선탕(Er-Xian decoction, 이하 EXD)을 들 수 있다⁹. 해당 처방은 선모, 음양곽, 파극천, 당귀, 지모, 황백으로 구성되어 있으며 1950년대 초반 상하이중의약대학에서 신음양양허 변증에 투약할 목적으로 개발된 이후 갱년기장애나 골다공증, 폐경기 후 고혈압 등 각종 내분비 관련 질환에 대한 효과가 지속적으로 보고되어 왔다¹⁰. 이에 따라 본 증례에서는 폐경기 안면홍조 증상을 나타내는 환자 2례에 상기의 근거에 기반한 한약처방 EXD를 투

약하여 단기간에 일정한 개선경과를 확인하였으며, 이와 관련된 이상사례까지 확인하였으므로 관련주제의 후속연구에 보탬이 되고자 일부 문헌고찰과 함께 다음과 같이 증례보고를 수행하였다.

II. 증례보고

본 증례보고는 2018년 9월~12월 사이 ○○한방 병원에 입원한 환자 중 안면홍조를 호소하면서 관련 과거력 및 약물력이 없는 경우를 대상으로 수행하였다. 안면홍조 증상에 대한 처치로는 EXD를 적용하였다. 안면홍조 증상의 경과평가를 위한 척도로는 선행 연구를 통해 신뢰도와 타당성이 검증된 Menopause Rating Scale(MRS)와 Menopause-Specific Quality of Life(MENQOL) questionnaire를 사용하였다¹¹⁻¹³(Table 1). 임상적 상황에서 EXD의 투약 용량 관련 의사결정을 위하여 별도의 문헌검색을 실시하였다. 다만 본 연구가 문헌고찰을 목적으로 하고 있지 않으므로 검색대상 DB는 Pubmed와 CNKI(China National Knowledge Infrastructure)로 한정하였으며, 2000년 1월 1일 이후 2019년 02월 28일까지 상기 DB에서 검색어 'Er-xian decoction', 'Erxian decoction', '二仙湯'에 따라 검색된 문헌을 활용하였다. 검토대상 문헌은 임상연구로 한정하였으며, EXD에 가감을 적용한 연구도 포함시켰다. 총 15건의 연구를 대상으로 EXD 개별약재의 용량, 적응증, 연구설계를 요약하였다(Table 2). 본 연구는 ○○한방병원 기관생명윤리위원회(IRB)에서 심의면제 승인을 받았다(CYIRB 2019-01-001).

Table 1. Comparison of MRS Score and MENQOL Score Before and After Administration of Er-Xian Decoction

	Case 1		Case 2	
	Before EXD	After EXD	Before EXD	After EXD
MRS				
Somato-vegetative domain	11	3	14	5
Psychological domain	2	1	6	2
Urogenital domain	2	0	1	0
Total score	15	4	21	7
MENQOL				
Vasomotor domain	10	1	16	3
Psychosocial domain	1	1	16	9
Physical domain	19	16	50	20
Sexual domain	6	5	NA	NA
Total score	36	23	82	22

MRS : menopause rating scale, MENQOL : menopause-specific quality of life, NA : not applicable

Table 2. Literature Review of Er-Xian Decoction

References	Dose of Er-Xian decoction						Indication	Study design	Adverse effect
	<i>Rhizoma Curculiginis</i>	<i>Herba Epimedii</i>	<i>Radix Morindae Officinalis</i>	<i>Radix Angelicae Sinensis</i>	<i>Rhizoma Anemarrhenae</i>	<i>Cortex Phellodendri Chinensis</i>			
Chen SH et al. ²⁷	10 g	10 g	9 g	9 g	9 g	6 g	menopausal syndrome	case series	NR*
Chen TL et al. ²⁸	15 g	15 g	NR*	10 g	10 g	10 g	perimenopausal high blood pressure	case-control	NR*
Dou W ²⁹	12 g	12 g	6 g	9 g	9 g	9 g	urinary tract infection	case-control	NR*
Huang SG ³⁰	20 g	20 g	10 g	10 g	6 g	6 g	male menopausal syndrome	case series	NR*
Kang JY and Lu ³¹	15 g	15 g	15 g	12 g	9 g	9 g	perimenopausal syndrome	case-control	NR*
Li Y et al. ³²	10 g	10 g	12 g	15 g	10 g	10 g	menopausal syndrome	case series	NR*
Liu YN ³³	15 g	15 g	15 g	10 g	10 g	NR	postmenopausal osteoporosis	case-control	NR*
Shi GL ³⁴	15 g	15 g	10 g	15 g	15 g	10 g	menopausal syndrome	case-control	NR*
Wang JZ et al. ³⁵	20 g	20 g	15 g	15 g	15 g	15 g	hemorrhoids	case-control	NR*
Wu N et al. ³⁶	10 g	15 g	15 g	12 g	10 g	12 g	menopausal osteoporosis	case series	NR*
Yan MX ³⁷	15 g	20 g	15 g	10 g	15 g	15 g	Behcet's disease	case-control	NR*
Yang J ³⁸	15 g	15 g	15 g	9 g	9 g	9 g	menopausal depression	case-control	NR*

Yang M et al. ³⁹	15 g	15 g	10 g	10 g	10 g	10 g	androgen deficiency	case-control	NR*
Zhang MX et al. ⁴⁰	9 g	9 g	9 g	9 g	6 g	6 g	postmenopausal arthritis	case series	NR*
Zhong LL et al. ⁹	12 g	12 g	9 g	9 g	10 g	10 g	menopausal symptoms	RCT*	NR*

*NR : not reported, †RCT : randomized, double-blind, controlled trial

〈증례 1〉

56세 여자환자로 2018년 9월 25일 자전거 타다 넘어진 뒤 발생한 경항통, 요통 증상으로 2018년 9월 27일 ○○한방병원 외래를 경유하여 경추의 염좌, 요추의 염좌 진단 하에 입원치료를 시작하였다. 해당 환자는 타 병원에서 hypothyroidism 진단 하에 2014년부터 쉐지로이드정 0.05 mg(레보티록신 나트륨수화물 50 µg)을 1일 1회 복용중이었다. 환자의 사회력 및 가족력에는 특이사항이 없었으며 음주나 흡연은 하지 않았다. 2018년 9월 28일 입원 직후의 혈액검사 상 백혈구 3,200/mm³(호중구 46.7%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 143,000/mm³, AST/ALT 36/50 U/L, rGTP 113 U/L, BUN 19 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL으로 입원 이전부터 ALT와 rGTP 항목의 정도 상승이 있음을 확인하였다. 환자가 일차적으로 호소하는 경항통, 요통에 대하여 승모근, 후경부근, 요방형근, 이상근에 직경 0.25 mm, 길이 30 mm인 일회용 stainless steel needle을 사용하여 매일 1회 15분동안 침 치료를 시행하고, 동일 부위에 약침, 부항, 뜸 및 한방물리요법을 병행하였으며, 통증 조절을 위하여 오공, 전충 등의 복합약물을 하루 3회 투약하였다. 2018년 10월 10일, 환자가 평소 안면홍조 및 등반되는 발한과 불면 증상이 있음을 호소하며 해당 증상에 대한 한약 투약을 위하여 MRS, MENQOL 시행 후 EXD(선모 30 g, 음양곽 30 g, 파극천 30 g, 지모 30 g, 황백 30 g, 당귀 30 g)을 1일 3회 투약하기 시작했다. 2018년 10월 12일 EXD 복용 3일째, 환자는 “열 올라오는 것이 훨씬 덜하다”고 표현하였다. 2018년 10월 17일 까지 총 9일간 EXD 복용으로 MRS, MENQOL

점수 개선 및 증상 호전되었으나 2018년 10월 17일 말초혈액검사 상 백혈구 3,400/mm³(호중구 60.0%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 168,000/mm³, AST/ALT 109/181 U/L, rGTP 218 U/L, BUN 17.3 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL로 간 기능(liver function) 지표항목의 상승이 이상사례로 확인되어 복용을 중지하였다. 약물 복용과 관련한 환자의 순응도 저하는 없었다.

〈증례 2〉

59세 여자환자로 2018년 11월 5일 좌측 슬관절 반월상연골판 봉합술 후 재활치료 위해 2018년 11월 19일 ○○한방병원 외래를 경유하여 Primary gonarthrosis 진단 하에 입원치료를 시작하였다. 해당 환자는 혈당의 조절을 목적으로 2008년부터 다이나백스정 250 mg(메트포르민염산염 250 mg)을 1일 2회 복용중이었다. 환자의 사회력 및 가족력에는 특이사항이 없었으며 음주나 흡연은 하지 않았다. 환자가 일차적으로 호소하는 좌측 무릎 통증에 대하여 좌측 대퇴사두근과 patellar ligament에 직경 0.25 mm, 길이 30 mm인 일회용 stainless steel needle을 사용하여 매일 1회 15분 동안 침 치료를 시행하고, 동일 부위에 약침, 부항, 뜸 및 한방물리요법을 병행하였으며, 통증 조절을 위하여 오공, 전충 등의 복합약물을 하루 3회 투약하였다. 통증으로 인한 치료 중, 환자가 안면홍조 및 등반되는 발한과 불면을 호소하며 해당 증상에 대한 한약 투약을 위하여 2018년 12월 3일 말초혈액검사를 시행하였다. 검사 상 백혈구 4,800/mm³(호중구 67.6%), 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 294,000/mm³, 혈청화학

검사에서 AST/ALT 13/19 U/L, BUN 14.6 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL으로 별도의 특이소견이 확인되지 않아 2018년 12월 3일부터 EXD(선모 16 g, 음양곽 16 g, 파극천 16 g, 지모 16 g, 황백 16 g, 당귀 16 g)을 투약하였다. 안면홍조 증상에 대한 경과 평가를 위하여 EXD 투약 전후로 2018년 12월 3일과 2018년 12월 10일에 MRS, MENQOL을 시행하였다. 환자는 MENQOL questionnaire의 sexual domain에서 응답을 거부하였다. 2018년 12월 4일 EXD 복용 2일째, 환자가 안면홍조와 발한의 횟수가 감소하였음을 구두로 표현하였다. 2018년 12월 7일 EXD 복용 5일째, 환자는 안면홍조로 인한 불면 없이 전일 숙면을 취했다고 표현하였다. 2018년 12월 11일 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,200/mm³(호중구 52.8%), 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 269,000/mm³, AST/ALT 11/17 IU/L, BUN 17.6 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL으로 별도의 특이소견이 확인되지 않았고, 환자의 퇴원으로 치료를 종료하였다. 약물 복용과 관련한 환자의 순응도 저하나 이상사례 등은 없었다.

III. 고찰

본 증례에서는 상기와 같이 한약 투약을 통한 안면홍조 증상의 소실 및 평가변수의 개선을 확인할 수 있었다. 본 증례는 비교적 근거가 분명한 개별 한약처방을 투약하여 10일 미만의 치료기간 사이 폐경기 여성 안면홍조 증상의 유의미한 개선을 이끌어냈다는 점에서 의의를 갖는다. 또한, 투약 용량과 관련지을 수 있는 이상사례를 확인하여, 추가적인 문헌검토와 함께 보고한 점도 향후의 추가 연구 및 임상실무에 보탬이 될 수 있을 것으로 생각된다.

폐경기 안면홍조가 적절한 진단인지 확인하기 위해서는 병력청취 및 약물력 확인을 통한 배제진단이 필요하다. 본 증례의 모든 환자에서는 안면홍조와 관련성을 갖는 유방암 등과 같은 특정 질병 관련 과거력이 없는 것을 확인하였다. 약물력에 관

해서는 증례 1은 2014년부터 불현성 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism)으로 레보티록신 나트륨수화물 50 µg을 매일 1회 복용하고 있었다. 레보티록신(levothyroxine)은 인체 내에서 티록신(thyroxine) 호르몬의 역할을 대체하므로, 레보티록신 복용량이 과다할 시 빈맥(tachycardia), 동요(agitation), 과다발한(hyperhidrosis) 및 안면홍조(flushing)를 유발할 수 있다¹⁴. 그러나 증례 1의 환자는 지난 몇 년 간 레보티록신 복용량의 변화가 없었고 입원기간 중 타 병원 추적 평가에서 상기 질환에 대한 별도의 소견이 없었으므로 기저 질환이나 약물에 의한 안면홍조 발생의 가능성은 매우 낮은 것으로 판단하였다. 증례 2는 2008년부터 혈당의 조절을 위해 메트포르민염산염 250 mg을 1일 2회 복용중이었다. 메트포르민(metformin)은 간에서 포도당신생합성을 억제함으로써 혈당을 낮추는 역할을 하며, 인슐린 저항성을 가진 고혈당 환자에서 널리 사용되는 치료 약물이다. 체내에 고인슐린 혈증이 지속되면 인슐린이 중추신경계 시상하부의 체온조절중추를 자극하여 안면홍조, 과다발한 등의 증상이 나타날 수 있다. 이러한 경우에 메트포르민은 인슐린 감수성을 높이고 혈청 인슐린 농도를 낮춤으로써 안면홍조, 과다발한 증상을 감소시킨다. 일례로, 메트포르민 복용으로 고인슐린혈증 안면홍조와 피로감이 감소되었다는 선행연구가 있다¹⁵. 이러한 점들을 근거로 증례 2의 환자에서도 약물 및 과거력과 관련한 안면홍조 발생 가능성을 배제할 수 있었다.

일반적으로 여성들은 40대 중후반부터 에스트로겐 생성의 저하에 따라 안면홍조, 발한, 부정출혈, 불면, 우울감, 성 의욕저하 등의 신체적·심리적 복합 증상이 나타나는 폐경 이행(perimenopause)을 겪는다¹⁶. 35,445명을 대상으로 한 선행 메타분석에서는 폐경 여성의 약 50%가 마지막 월경이 끝난 이후에도 4~12년간 안면홍조, 발한 등의 혈관 운동 증상(vasomotor symptoms)을 겪은 것으로 나타났다¹⁷. 한 전향적 연구에서는 60대 여성의 약

29%가 지속적인 안면홍조 증상을 호소하였음을 보고하였고¹⁸, 평균 67세인 3167명의 폐경 후 여성을 대상으로 한 설문연구에서는 대상자의 약 30%가 폐경 후에도 혈관 운동 증상을 겪고 있다고 답하였다¹⁹. 이러한 근거들을 바탕으로 저자들은 본 증례 환자들의 연령 및 월경력을 고려하였을 때, 안면홍조 증상이 폐경 후 혈관 운동 증상으로 인한 것으로 진단하였다.

본 증례보고에서 평가변수로 사용한 MRS와 MENQOL은 폐경기 여성환자의 건강과 관련된 삶의 질을 평가하는 도구이다. MRS는 심리적 증상, 신체 증상, 비뇨생식계 증상 등 전반적 폐경기 증상에 관한 11문항으로 이루어져있으며, 0점에서 4점까지의 5점 척도를 활용하여 모든 문항 점수의 총합으로 경과를 평가한다. 총합이 0-4점이면 증상 없거나 적음(no, little), 5-8점이면 경미함(mild), 9-16점이면 보통(moderate), 17점 이상이면 심함(severe)으로 분류할 수 있다¹¹. MENQOL은 혈관 운동 영역, 심리·사회 영역, 신체 영역, 성(sexual) 영역 등 4가지 세부영역에 관한 29문항으로 구성되어 있다. 각 영역 별 점수의 총합으로 경과를 평가하며 모든 문항에 “전혀 그렇지 않다”라고 응답할 경우 최저 0점, 모든 문항에 “매우 그렇다”고 응답할 경우 최고 174점이 산출될 수 있다¹³. 본 보고의 모든 증례에서 EXD의 투약을 통해 별도의 추가적 처치 없이 모든 증례에서 자각 증상 및 MRS, MENQOL 점수가 신속하게 개선되었다는 점은 향후 유사한 임상적 상황에 동일 중재의 적용을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

폐경 후 여성에서의 호르몬 요법은 질 출혈, 유방 통증, 체액 저류, 오심과 구토 등의 부작용을 유발할 수 있으며, 심혈관 질환, 유방암, 난소암, 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism) 등의 발생 위험을 증가시킨다^{20,21}. 또한, 선행 연구에 따르면 호르몬 요법을 종료한 환자의 26~30%는 혈관 운동 증상이 재발하여 호르몬 요법을 재개하게 된다²²⁻²⁵. 저자들은 상기와 같은 호르몬 요법의 부작용들을 고려하여

특정한 이상 반응이 보고되지 않았고, 폐경기 증상 개선의 효과에 대한 근거가 갖추어진 EXD를 중재로 선정하였다^{9,10}. EXD의 효과기전에 대해서는 에스트라디올 합성의 주효소인 난소 방향화효소(aromatase)의 mRNA 농도를 상향 조정(up-regulated)하여 혈청 에스트라디올 농도를 높임으로써 폐경기 증상을 개선시킨다는 보고가 있다²⁶. 증례 1에서는 제한된 입원일수동안 환자의 안면홍조 증상을 조기에 개선시킬 목적으로 EXD 개별 약제의 1일 복용량을 각 30 g으로 구성하여 총 9일간 투약하였다. 증례 1의 환자는 2018년 9월 28일 말초혈액검사서 간 기능 지표항목이 정상범위 내에 있었으나 일정기간의 복용 이후 해당 항목의 상승이 관찰되었다. 증례 1에 대하여 약인성 간손상(drug-induced liver injury)의 원인 산정에 국제적으로 통용되는 Roussel Uclaf Causality Assessment Method(RUCAM) 척도를 적용한 결과, 환자가 한약처방을 9일간 복용하여 ALT가 50에서 181로 3.62배 상승한 점, 55세 이상인 점, 기존 복용 약물인 레보티록신이 ALT의 상승에 영향을 미칠 가능성이 낮다는 점, 간 질환의 과거력이 없고 다른 합병증이 없다는 점을 근거로 약인성 간손상이 “probable”한 것으로 판단하였다⁴¹. 증례 1의 환자에 대한 투약용량이 이상사례 발생에 일정한 영향을 주었을 가능성이 있어 결과 및 향후 조치를 환자에게 상세하게 고지한 후 즉시 투약을 중단하였다. 환자의 기존 적응증 호전이 뚜렷하였으며, 약물 복용과 관련한 추가적인 호소 증상 등은 없었기 때문에 상기의 이상사례에 대한 구체적인 정보 제공 이후에도 환자의 진료 전반에 대한 순응도에는 문제가 없었다. 이 사례와 관련하여 유사한 임상적 상황이었던 증례 2에서는 보다 신중한 투약용량 결정을 위하여 추가적인 문헌 검색을 실시하고, 선행연구에서의 사용경험을 참고하기로 하였다(Table 2).

증례 2에서는 동일한 증상에 대해 EXD 개별 약제의 1일 복용량을 각 16 g으로 구성하여 총 8일간 복용하였다. 증례 2는 약물 복용 이후 간 기능

지표 항목에서 별도의 특이소견이 확인되지 않았고, 약물 복용과 관련한 환자의 순응도 저하나 이상사례 등은 없었다. 모든 증례에서 다른 증재의 변동 없이 EXD의 투약만으로 안면홍조 증상의 호전 및 평가변수의 변화를 확인할 수 있었다는 점은 증재와 관련이 있는 개선으로 여겨진다. 또한, 폐경기 안면홍조가 일반적으로 수년 단위의 긴 경과를 보인다는 선행연구를 감안할 때 10일 미만의 단기 투약으로 객관적 평가변수로 측정할 수 있는 증상의 호전을 이끌어 내었다는 점에서 자연경과에 의한 호전이 아닌 증재의 효과로 파악할 수 있다. 한편, 증례 1의 이상사례와 관련하여 EXD에 대한 장기간의 연구가 이루어졌음에도 불구하고 개별 포함약물에 대한 LD50이나 표적기관독성 등에 대한 선행보고는 뚜렷한 것이 없으며 실제로 각 약물들은 한의진료시 자주 활용되는 상용약제이다. 가장 최근에 이루어진 EXD 주제 체계적 문헌고찰에서도 분석대상 1594명의 피험자를 기준으로 거의 이상사례가 보고되지 않아 안전성 이슈에 큰 문제가 없다는 결론을 내리고 있다⁴². 이같은 선행 연구들에 따르면 EXD의 포함성분이 직접적인 내인성 간독소(intrinsic hepatotoxicity)로 작용하여 이상사례가 발생하였을 확률은 낮으며, 예측할 수 없는 특이반응(idiosyncrasy)이나 개인 취약성(individual susceptibility) 요인이 관련되어 있을 것으로 생각된다. 다만 본 이상사례와 관련하여 향후 EXD를 보다 널리 활용하기 위해서는 반복투여독성시험 연구 등 안전성 입증은 주제로 하는 후속연구를 시행할 필요가 있을 것이다.

본 증례보고는 일부 증례에 대한 보고에 불과하므로 증재의 효과에 대한 뚜렷한 결론을 이끌어낼 수 없다는 한계점을 가진다. 또한, 후향적 보고라는 연구 설계의 특성상, 증례의 환자들이 기존에 복용하고 있었던 다른 증재를 통제하지 못하였으며, 안면홍조 치료를 목적으로 투약한 한약 처방 외에 통증 치료를 위하여 병행 적용하였던 복합약물의 영향을 완전히 배제할 수 없다는 점은 본 증

례의 중요한 문제점이다. 아울러, 길지 않은 관찰 기간 및 기타 여러 실무상 어려움으로 인하여 안면홍조와 관련한 증상의 지속시간, 유발요인 및 악화요인 등에 대한 진찰과 추적관찰을 수행하지 못하였다는 점은 향후 전향적 설계의 임상연구 등을 통하여 보완하여야 할 문제점으로 생각된다.

IV. 결 론

여러 한계점에도 불구하고 본 연속증례는 근거를 확보한 개별 한약을 이용한 안면홍조 치료의 유효성과 그 경과를 보고하였다는 점에서 그 의의를 갖는다. 또한, 본 연구는 EXD 관련 이상사례를 보고한 최초의 증례보고이다. 다만, 본 연구는 일종의 가설을 제안한 것이므로 향후 EXD의 유효성과 안전성을 확인하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

감사의 글

본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

참고문헌

1. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 Jul;142:115-20.
2. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014 Sep;21(9):924-32.
3. Kumari M, Stafford M, Marmot M. The menopausal transition was associated in a prospective study with decreased health functioning in women who report menopausal symptoms. *J Clin Epidemiol*

- 2005 Jul;58(7):719-27.
4. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009 Sep-Oct;16(5):860-9.
 5. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 17;1:CD004143.
 6. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al.; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010 Oct 20;304(15):1684-92.
 7. Avis NE, Coeytaux RR, Isom S, Pevette K, Morgan T. Acupuncture in Menopause (AIM) study: a pragmatic, randomized controlled trial. *Menopause* 2016 Jun;23(6):626-37.
 8. Taylor-Swanson L, Thomas A, Ismail R, Schnall JG, Cray L, Mitchell ES, et al. Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015 Apr;18(2):142-56.
 9. Zhong LL, Tong Y, Tang GW, Zhang ZJ, Choi WK, Cheng KL, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of a Chinese herbal formula (Er-Xian decoction) for menopausal symptoms in Hong Kong perimenopausal women. *Menopause* 2013 Jul;20(7):767-76.
 10. Chen HY, Cho WC, Sze SC, Tong Y. Treatment of menopausal symptoms with Er-xian decoction: a systematic review. *Am J Chin Med* 2008;36(2):233-44.
 11. Heinemann K, Alexandr R, Peter P, et al. The Menopause Rating Scale(MRS): a methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:45.
 12. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric* 2000;3(1):59-64.
 13. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A Menopause-Specific Quality of Life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996;24(3):161-75.
 14. Nygaard B, Saedder EA, Dalhoff K, Wikkelsøe M, Jürgens G. Levothyroxine Poisoning - Symptoms and Clinical Outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015 Oct;117(4):280-5.
 15. Maudar V, Winters SJ, Villafuerte BC. Hot flashes and fatigue relieved by metformin. *Endocr Pract* 2009 Jan-Feb;15(1):30-4.
 16. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008 Mar 1;371(9614):760-70.
 17. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008 Sep;23(9):1507-13.
 18. Køster A, Epløv LF, Garde K. Anticipations and experiences of menopause in a Danish female general population cohort born in 1936. *Arch Womens Ment Health* 2002 Aug;5(1):9-13.
 19. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flashes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008 Apr 28;168(8):840-6.
 20. van der Mooren MJ, Kenemans P. Postmenopausal hormone therapy: impact on menopause-related symptoms, chronic disease and quality of life. *Drugs* 2004;64(8):821-36.
 21. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al.; WISDOM group. Main morbidities recorded in the women's

- international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007 Aug 4; 335(7613):239.
22. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4567.
 23. Grady D, Sawaya GF. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Am J Med* 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:163-5.
 24. Ettinger B, Grady D, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102(6):1225-32.
 25. Grady D, Ettinger B, Tosteson A, Pressman A, Macer J. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: predictors of difficulty stopping. *Obstet Gynecol* 2003;102(6):1233-9.
 26. Sze SC, Tong Y, Zhang YB, Zhang ZJ, Lau AS, Wong HK, et al. A novel mechanism: Erxian decoction, a Chinese medicine formula, for relieving menopausal syndrome. *J Ethnopharmacol* 2009 May 4;123(1):27-33.
 27. Chen SH, Zang CG. Treatment of 30 Cases of Menopausal Syndrome with Erxian Decoction. *Chinese folk therapy* 2004 Feb;12(2):30.
 28. Chen TL, Zhuang YJ, Xu JP. Erxian Decoction and Xiaochaihu Decoction for the treatment of high blood pressure in perimenopausal period. *China Prac Med* 2010 Apr;5(11):164-5.
 29. Dou W. Clinical observation of Erxian decoction in treating urinary tract infection in 40 cases. *Medical Information* 2009 Jun;22(6):1017-8.
 30. Huang SG. Erxian Decoction in the treatment of 17 cases of male menopausal syndrome. *Hebei J TCM* 2003 Aug;25(8):585.
 31. Kang JY, Lu YH. The clinical efficacy of Erxian Decoction in the treatment of patients with perimenopausal syndrome and its effect on sex hormones. *Health Research* 2017 Jun; 37(3):321-3.
 32. Li Y. Treatment of menopausal syndrome by Er-xian decoction and Ganmai Dazao decoction in 118 Women. *Shanghai J Tradit Chin Med* 2004;2:43-4.
 33. Liu YN. Therapeutic effect of Modified Erxian Decoction on postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine* 2012 Aug;18(8):886-99.
 34. Shi GL. Clinical observation of Modified Erxian Decoction in treating menopausal syndrome. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine* 2017;35(1):125-6.
 35. Wang JZ, Li ZY, Zhao YJ. Clinical observation of Erxian Decoction in the treatment of type of Chongrenbutiao acne after puberty. *Information on Traditional Chinese Medicine* 2014 Jan;31(1):99-100.
 36. Wu N. The efficacy of Erxian decoction on menopausal osteoporosis in 60 women. *Yun-nan J Tradit Chin Med* 2006;27(6):18.
 37. Yan MX. Ziniqishu Erxian Decoction to improve the clinical observation and study of menstrual reduction or amenorrhea caused by thalidomide in the treatment of Behcet's disease. *Chin J Mod Drug App* 2018 Dec;12(23):214-5.
 38. Yang J. Modified Erxian Decoction combined with fluoxetine hydrochloride capsule in the treatment of 27 cases of menopausal depression. *TCM Res* 2018 Jan;31(1):36-7.
 39. Yang M, Zhu SL, Ding CY, Chen JB, Qin Y, Lu YT. Evaluation of 75 cases of androgen

- deficiency syndrome in male patients with kidney deficiency by Erxian Decoction. *Journal of new chinese medicine* 2009 Feb;41(2):53-4.
40. Zhang MX, Zhang XZ. Erxian Decoction in the Treatment of 92 Cases of Postmenopausal Arthritis. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2008 Dec;17(35):5497.
41. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015 Dec 24;17(1). pii:E14.
42. Wang Y, Lou XT, Shi YH, Tong Q, Zheng GQ. Erxian decoction, a Chinese herbal formula, for menopausal syndrome: An updated systematic review. *J Ethnopharmacol* 2019 Apr 24;234:8-20.