

## 자궁경부 상피내증양의 환상투열요법 후 한약치료의 효과 : 체계적 문헌고찰 및 메타분석

<sup>1</sup>경희대학교 대학원 임상한의학과, <sup>2</sup>경희대학교 한의과대학 부인과교실  
이수정<sup>1</sup>, 지해리<sup>1</sup>, 이혜정<sup>1</sup>, 황덕상<sup>2</sup>, 이창훈<sup>2</sup>, 장준복<sup>2</sup>, 이진무<sup>2</sup>

### ABSTRACT

#### Herbal Medicine for Cervical Intraepithelial Neoplasia After Loop Electrosurgical Excision Procedure: A Systematic Review and Meta-Analysis

Su-Jeong Lee<sup>1</sup>, Hae-Ri Ji<sup>1</sup>, Hye-Jung Lee<sup>1</sup>, Deok-Sang Hwang<sup>2</sup>  
Chang-Hoon Lee<sup>2</sup>, Jun-Bock Jang<sup>2</sup>, Jin-Moo Lee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

<sup>2</sup>Dept. of Gynecology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

**Objectives:** The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of herbal medicine for recovery and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) after loop electrosurgical excision procedure (LEEP).

**Methods:** We searched two english, one chinese and four korean database up to November 4, 2019. Randomised controlled trials (RCTs) were eligible. Primary outcome included Human papilloma virus (HPV) clearance rate and the effective ratio of treatment. And vaginal bleeding time and volume, improvement of symptoms, and recovery of wound were regarded as secondary outcomes. The risk of bias was assessed by two independent authors using the Cochrane risk of bias tool.

**Results:** Of 47 screened, 10 RCTs were included. Number of participants per study ranged from 58 to 360. The studies which used HPV clearance rate as primary outcome were considered as low risk of bias. Most of the studies had considerable heterogeneity in terms of type of intervention, comparison and time-points for outcome measurement. Compared to LEEP alone, herbal vaginal suppository combined group showed favorable results for HPV clearance in patients (5 studies, n=627, 95% CI 1.26 to 1.55, I<sup>2</sup>=75%). And compared to LEEP alone, herbal external application also showed favorable results for HPV clearance in patients (2 studies, n=252, 95% CI 1.19 to 1.61, I<sup>2</sup>=86%). Three studies reported mild and temporary adverse events, and no serious adverse events were reported.

**Conclusions:** The studies showed that herbal medicine can significantly effective on recovery of CIN after LEEP. However, included studies suffered from incomplete reporting, high or unclear risk of bias and substantial heterogeneity between studies. In the Future, further high-quality RCTs are needed to prove effectiveness of herbal medicine for CIN after LEEP and reduce the risk of bias.

**Key Words:** Herbal Medicine, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical Dysplasia, Human Papilloma Virus, Loop Electrosurgical Excision Procedure

## I. 서 론

자궁경부 상피내 종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)은 자궁경부 이행대에 발생하는 자궁경부 상피의 전암성 변화로, 이전에는 주로 자궁경부 이형성증(Cervical dysplasia)이라고 불렸다<sup>1)</sup>. 이형성의 정도에 따라 CIN 1, 2, 3기로 구분되며, 병인은 여러 요소가 있으나 주로 인유두종 바이러스(Human papilloma virus, HPV)의 지속적인 감염과 관련이 있다. 저등급의 CIN은 치료 없이 자연 회복될 수 있으나 대부분의 CIN 2, 3기 병변은 시간 경과에 따라 잠재적인 암 발생의 위험이 커지는 것으로 알려져 있어 젊은 여성들에게 암 발생 및 가임력 보존에 대한 우려를 야기한다. 따라서, 이 단계에서의 시기 적절한 진단과 효과적인 치료로 암 발생을 차단하는 것이 중요하다.

현재 CIN의 치료에 특정 약물은 존재하지 않으며, 자연적 회복을 기대할 수 있는 저등급 병변을 제외한 CIN의 치료에 가장 널리 이용되는 외과적 방법이 환상투열요법(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)이다. WHO 가이드라인에 따르면 CIN 2-3기, 자궁경부 상피내 선암(Adenocarcinoma in situ, AIS)에 LEEP를 권고하며, 자궁경부암의 예방을 위해 전암성 단계의 스크리닝과 치료에 사용될 수 있다<sup>2)</sup>. 다른 절제 방법에 비해 수술 전후 출혈이 적고 짧은 수술 시간, 적은 비용<sup>3)</sup>, 가임력 보존의 장점이 있으나 LEEP로도 완벽한 병소의 제거는 불가능하여 병변이 잔류 또는 재발할 수 있고 출혈, 감염, 질벽 손상, 조산 등의 보고된 부작용들이 존재한다. 이에,

LEEP 후에 병변의 지속 또는 재발을 예방할 수 있는 효과적인 보존적 치료에 대한 관심과 필요성이 증대되고 있다.

CIN은 한의학적으로 명확히 대응되는 개념은 없으나 주로 崩漏, 帶下, 癥瘕, 陰戶病 등에 해당되며 濕熱蘊毒의 병기로 해석된다. 중의학에서는 병인 병기를 肝이나 腎과 관련하여 氣, 陽, 陰, 血의 부족으로 파악하고 濕熱, 熱毒과 같은 병리산물을 제거하는 데 중점을 둔다<sup>4)</sup>.

관련된 기존의 한의학적 연구들은 증례보고<sup>5-7)</sup> 위주며, 관련 연구 고찰로 유도<sup>8)</sup>이 국내 논문만을 대상으로 자궁경부 이형성증 및 자궁경부암에 대한 실험 논문 및 증례 보고들을 고찰하였고 정<sup>9)</sup>이 HPV 감염 및 자궁경부 이형성증과 관련된 무작위 대조군 임상시험 연구 동향을 고찰한 바 있다. 또한 체계적 문헌고찰은 2편 존재하는데 둘 다 HPV 감염을 대상으로 하여 Lin 등<sup>10)</sup>이 In vitro 및 in vivo 연구를 포괄하여 한방 치료가 갖는 기전을 고찰하였고 Luo 등<sup>11)</sup>이 해독 효능을 갖는 약물 처방들을 중심으로 HPV 음성 전환율에의 치료 효과를 고찰한 바 있다. 그러나 실제 임상에서 CIN에 대해 LEEP이 널리 시행됨에도 불구하고 해당 논문들 중 증례 1례를 제외하면 LEEP과 관련하여 고찰한 보고가 거의 없는 실정이다.

이에 저자는 자궁경부 상피내 종양의 환상투열요법 후에 한약 치료를 중재로 포함하는 무작위 대조군 임상시험(Randomized controlled clinical trials, RCTs)을 분석하여 해당 단계에서 한방치료가 갖는 유효성을 확인하고자 각 연구의 근거수준을 평가하고 효과 값을 분석하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 데이터베이스 및 검색 방법

2019년 11월 4일까지 국내외에 발표된 논문을 대상으로 하였으며, 논문 검색을 위한 국내 DB로는 한국학술정보(KISS), OASIS 전통의학정보포털, 국가과학기술정보센터(NDSL)를 이용하였으며 국외 DB로는 Cochrane Central, Medline(pubmed), 그리고 Chinese National Knowledge Infrastructure Database(CNKI)를 이용하였다.

CNKI에서는 subject를 AB='宫颈上皮内瘤变'+ 'cervical intraepithelial neoplasia'+ '宫颈瘤前病变' and AB='herbal medicine'+ '中药' and AB='随机'+ '对照' and AB='LEEP'+ '宫颈环形电切术'로 검색하였고, Cochrane central과 PubMed에서는 각각 ((cervical intraepithelial neoplasia) OR (cervical intraepithelial neoplasm) OR (CIN)) AND ((chinese medicine) OR (herbal medicine) OR (TCM) OR (korean medicine) OR (TKM)) AND ((LEEP) OR (Loop electrosurgical excision) OR (conization)) 및 ((cervical intraepithelial neoplasia) OR (cervical intraepithelial neoplasm) OR (CIN)) AND ((chinese medicine) OR (herbal medicine) OR (TCM) OR (alternative medicine) OR (integrated medicine)) AND ((LEEP) OR (Loop electrosurgical excision) OR (cold knife conization)) NOT (contrast induced nephropathy) 검색식을 활용하였다.

국내 DB에서는 NDSL에서는 ("자궁경부 이형성증"|"자궁경부 이형증")(한방|한약), 그리고 Kiss에서는 (Cervical Intraepithelial Neoplasia|Cervical Dysplasia

(Korean Traditional Medicine|Herbal Medication|Herb Medication|Traditional Korean Medicine|TKM), OASIS에서는 (자궁경부)(한방) 등의 검색식을 이용하였다.

### 2. 선정 기준

자궁경부 상피내종양의 환상투열요법 이후에 병변의 회복, HPV 음성 전환율 등에 대해 한약 치료의 효능을 연구한 무작위 대조 비교 임상시험을 대상으로 하였다. 논문이 작성된 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였으며 선정 과정에서 중복된 논문, 중재가 주제와 부합하지 않는 논문, 치료 과정 및 결과에 대한 기술이 충분하지 못한 논문 등은 제외하였다. 한약 치료의 중재 방법, 그리고 평가 도구에는 제한을 두지 않았다.

### 3. 자료 추출

두 명의 독립된 연구자(LSJ, JHR)가 선정된 연구에서 정보를 추출하였다. 환자의 특성, 연구 디자인, 연구기간, 적용된 중재방법, 평가지표, 주요결과, 이상반응 등을 요약하여 정리하였다. 내용에 대해 의견이 불일치할 경우 재논의 과정을 하였으며 교신저자의 의견을 반영하였다.

### 4. 비뚤림 위험 평가

Cochrane Handbook의 비뚤림 위험(Risk of Bias) 평가법을 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 잠재적인 다른 비뚤림 위험의 7가지 영역으로 평가하였다. 각 문항에 대하여 문헌의 본문에 어떠한 내용이 있는지에 따라 비뚤림 위험이 "높음(high risk of bias)", "낮음(low risk of

bias)”, “주어진 자료로 판단이 불가능한 경우(unclear risk of bias)”로 판정하였다. 두 명의 연구자(LSJ, JHR) 사이에 의견 불일치가 발생한 경우 재논의하고 교신저자로부터 의견을 구하였다.

### 5. 자료 분석 방법

각각의 연구 결과에 대한 효과를 종합하여 분석하기 위하여 Cochrane Collaboration software인 Review Manager(RevMan) Version5.3 for Windows를 이용하였다. 변량 효과 모형(random-effects model)을 이용하여 메타분석을 수행하였으며 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 이용하여 표시하였다. 개별 분석에서 이질성은 Higgin’s

I<sup>2</sup> test를 이용하여 나타내었다.

## Ⅲ. 결 과

### 1. 문헌 선정

총 7개의 국내외 DB 검색을 통하여 총 47편의 논문이 검색되었으며 중복논문 6편을 제외하고 제목과 초록을 검토하여 자궁경부 상피내종양, 자궁경부 이형성증에 대한 한방치료 논문이 아닌 경우를 제외하였다. 또한, 단순 증례보고 6편, 원문이 확보되지 않는 논문 1편을 제외하여 12편의 논문을 선별하였다. 그 중 적합하지 않은 중재를 포함한 2건을 제외하여 최종적으로 10편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

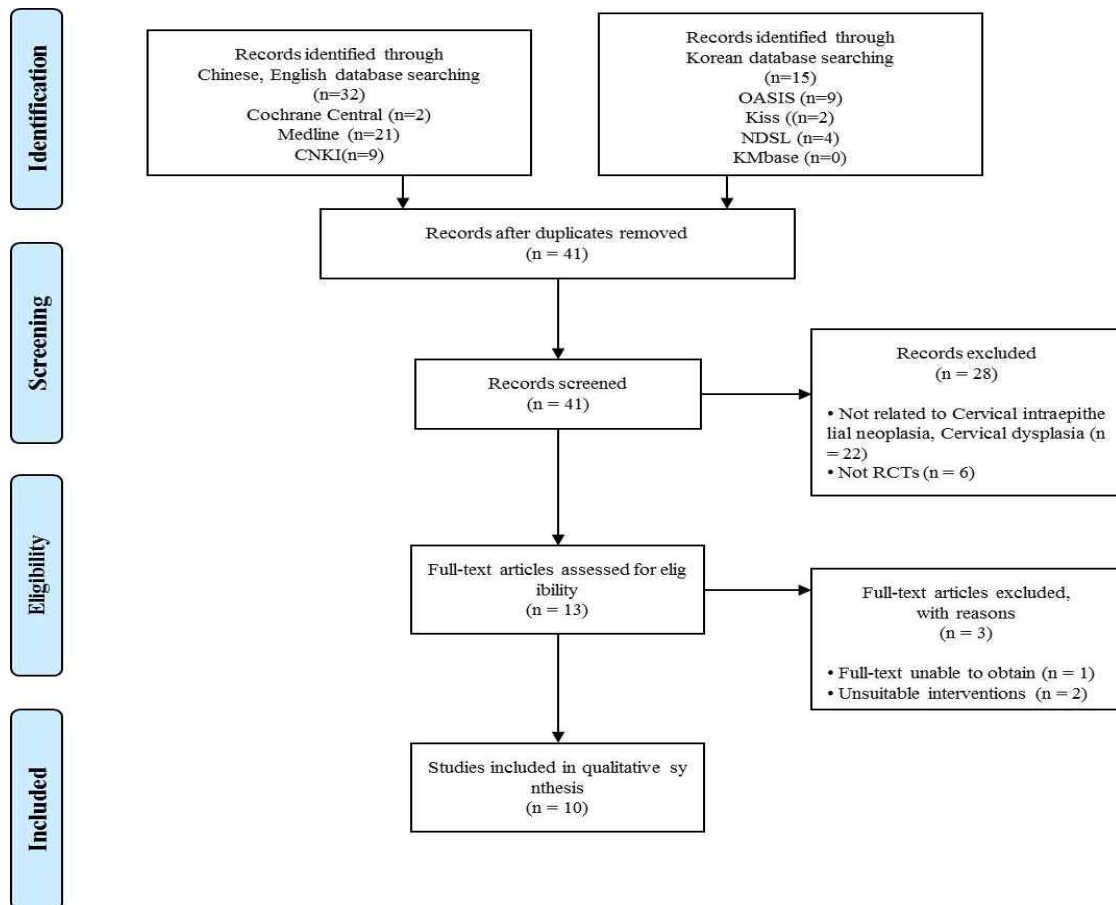


Fig. 1. Flow chart of the trials selection process.

## 2. 선정 논문 분석

### 1) 일반적 특성(Table 1)

최종 선정된 논문 10편을 발표 연도에 따라 분류하였을 때 2011, 2012, 2014, 2016, 2017, 2019년에 각각 1편씩, 2013, 2015년에 각각 2편씩 발표되었으며 모두 중국에서 시행된 RCT 연구였다. 기술된 언어는 중국어가 9편, 영어가 1편이었으며 연구에 참여한 피험자의 수는 58명부터 360명까지 다양하였고 총 1,578명이었다.

선정된 10편의 연구 중 7편의 연구는 LEEP 수술 후의 한방치료와 무처치 대조군을 비교하였고 LEEP 수술 후 한약치료와 양약 치료 대조군을 비교한 연구가 1편, 대조군을 양약 사용군, 무처치 대조군으로 나누어 비교한 연구가 1편 존재하였다. 그리고 다른 1편은 양약과 한약을 병행한 치료군과 양약 단독 사용 대조군을 비교하였다.

한약 치료의 방법으로는 경구복용이 1건, 좌약이 4건, 경구복용과 좌약을 병행한 연구가 1건, 도포 방식이 1건, 훈증 및 세척이 2건, 그리고 도포와 세척을 순서대로 시행한 연구가 1건이었다. 이용된 본초의 경우 *Borneolum Syntheticum*(冰片)이 6편, *Phellodendri Cortex*(黄柏)이 5편, *Zedoariae Rhizoma*(莪朮)이 4편 등의 순으로 사용된 횟수가 많았다.

### 2) 평가 도구

선정된 10편의 연구 중 7편에서 Primary outcome으로 HPV 음성 전환율을 평가하였고 치유/유효/무효의 총유효율을 평가한 연구가 2편, 상처면 유합 유효율(전유/유합양호/유합지연)을 Primary로 평가한 연구가 1편이었다. 기타 Secondary outcome으로는 질 출혈량과 시간의 비교가 5편으로 가장 많았고 증상 개선율,

자궁경부 표면 병변의 상태, 상처 유합의 소요 시간 등이 측정되었다.

치료 효과의 평가 시점은 치료 기간 및 연구 설계에 따라 다양했으나 LEEP 수술 후 3개월째에 HPV 반응 및 세포학 검사를 시행한 경우가 6편으로 가장 많았다. 또한 수술 후 6개월 이상이 경과한 시점까지 추적하여 검사를 진행한 경우가 4편에서 존재하였다. 다만, 평가 기준을 질 출혈량, 질 출혈시간 등으로 설정한 경우에는 치료 종료 직후 또는 수술 후 1주, 4주 등으로 평가 시점이 더 이른 경향성을 보였다.

### 3) 치료 시점 및 기간

치료는 상세한 언급이 없는 경우를 제외한 모든 연구에서 월경이 완전히 끝난 날로부터 3-7일째에 LEEP를 시행하였고 LEEP는 병변 바깥으로 0.5 cm까지 정상 조직을 포함하였으며 깊이는 2-2.5 cm 정도로 시행되었다. 이후의 한방 치료는 수술 당일부터 시작한 경우가 3편, 수술 1주일 후부터 적용한 경우가 3편, 정확한 시작 시점에 대한 언급이 없는 경우가 3편, 월경을 기준으로 삼은 연구가 1편 존재하였다. 수술 당일부터 적용된 중재로는 경구 복용탕제로 *Jeoryeong-bang*(芪苓方)이 있었고, 훈증 및 세척하는 *Hunse-bang*(熏洗方), 좌약 형태의 *Somi-go*(消糜膏)과 *Chimiryeong-jeon*(治糜灵栓)이 있었다. *Bobugang-jeon*(保妇康栓)은 일관되게 수술 1주일 후부터 적용되었다.

치료 기간은 최소 1주일부터 3개월까지 다양하였고 월경기에는 치료 중재를 중단하는 방식을 택한 연구가 많았다. 특히 한방 좌제인 *Bobugang-jeon*(保妇康栓), *Somi-go*(消糜膏), 그리고 *Chimiryeong-jeon*(治糜灵栓)은 모두 월경기에 치료를 중단

하였으며 탕약의 경우 *Geoseubjidae-tang* (祛湿止带汤)은 월경기에 중단하지 않았으나 *Jeoryeong-bang*(芪苓方)은 월경기에 치료를 중단하였다. 그리고 *Gweyang-san* (溃瘍散)처럼 치료 기간이 7일로 짧았던 경우 월경기와 상관이 없었다. 한방 좌약의 투약은 주로 취침 전 외음부 세척 후 삽입되었고 탕제는 본 연구에 포함된 모든 경우에서 아침, 저녁으로 2회씩 복용되었다. 혼중과 세척의 경우 1-2회/일부터 격일까지 빈도가 다양하였고 국소 도포는 1회/일 적용되었다.

연구들에서 기타 주의사항으로는 수술 후 재감염의 방지를 위해 2-3개월 간 성생활을 금하도록 하거나 6개월간 콘돔 피임법을 택하도록 했다. 또한, 외음 청결에 주의하도록 하고 격렬한 운동은 피하도록 했으며, 일부 연구에서는 수술 후 1개월간 목욕 목욕과 수영을 금했으며 흡연, 음주, 맵고 자극적인 음식을 피하도록 하기도 했다. 그리고 하나의 연구에서는 치료 기간 동안 참여자들을 대상으로 성 위생 교육, 저지방 식이 및 다이어트, 운동을 병행하였다.

### 3. 비플림 위험 평가

선정된 10편의 논문의 비플림 위험 평가를 위하여 무작위 대조 임상연구에 쓰이는 Cochrane Risk of Bias criteria를 적용하였다. 무작위 배정순서 생성 항목에서는 난수표를 이용한 2편, 무작위 봉투 배정법을 사용한 1편의 연구에서 low risk로 판단되었으며 치료의 선후 순서에 따라 배분한 1편의 경우 high risk로 판단되었다. 나머지 6편은 무작위 배분을

이용하였다는 언급만 존재하여 unclear로 판단되었다. 배정순서 은폐 항목에서는 순서를 이용하여 배정하여 연구자에게 은폐되지 않은 경우 high risk로 판단하였으며 봉투 배정법을 사용했으나 밀봉, 불투명 여부에 대한 기술이 없는 1편과 확실한 언급이 없는 나머지 8편이 unclear로 평가되었다.

본 연구에 포함된 모든 연구에서 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림이 시행되지 않은 것으로 판단되나 HPV 음성전환율을 평가도구로 사용하여 눈가림이 결과에 영향을 미치지 않은 것으로 판단된 6편은 비플림 위험이 낮다고 평가하였다. 다만, 질 출혈량과 질 출혈시간 등을 평가도구로 이용한 경우 결과 평가에 영향을 미칠 수 있다고 판단되어 2편은 비플림 위험이 높다고 평가되었고 다수의 평가도구를 이용하여 눈가림의 영향이 다를 수 있는 경우 unclear로 평가되었다.

본 논문에서 결측치가 없는 9편은 불충분한 결과자료의 위험이 낮다고 판단되었으나 대조군의 탈락자 수가 치료군에 비해 상당히 많은 1편은 위험이 높다고 평가되었다. 선택적 보고 항목에서는 설계대로 보고된 경우 비플림 위험이 낮다고 판단했으나 총 유효율 등 여러 항목을 합쳐 결론 내린 경우 정확한 판단이 어려워 unclear로 평가했다. 그 외 비플림 항목에서는 10편의 논문에서 funding 등의 기타 보고는 없었으나 서술이 간결하여 정확한 평가가 힘들어 unclear로 평가되었다(Fig. 2).

Table 1. Summary of Informations of RCTs

First author (year)	Patients	Treatment group (TG) (n)	Control group (CG) (n)	Treatment period	Outcome measurement	Result
Zhu Y (2011)	• CIN I-III • HR-HPV* positive	HS <sup>§</sup> (保妇康栓 <sup>  </sup> ) 2 caps/1 time/day (n = 125)	No treatment (n = 125)	16 days x 3	HPV negative rate (3 mo later)	TG : 88%, CG : 52%***
Shi P (2012)	• CIN I-III • HR-HPV positive	HS (消糜膏 <sup>¶¶</sup> ) 1 cap/1 time/day (n = 30)	No treatment (n = 28)	14 days x 3	HPV negative rate (3 mo later)	TG : 83%, CG : 64%***
Cai WW (2013)	• CIN • HR-HPV positive	HST <sup>  </sup> + HI <sup>†</sup> (熏洗方 <sup>***</sup> ) 1-2 times/day (n = 185)	No treatment (n = 185)	30 days	① HPV negative rate (3 mo later) ② Vaginal bleeding volume ③ Vaginal bleeding time ④ Recovery time	① TG : 88%, CG : 55%*** ② TG : 5.53±0.74, CG : 14.60±3.13*** ③ TG : 6.80±0.77, CG : 14.40±1.80* ④ TG : 18.80±1.97, CG : 32.53±3.06*
Zheng LR (2013)	• CIN II • HPV positive • 湿热型	HS (治糜灵 <sup>***</sup> ) 1 cap/QOD 10 times/mo (n = 30)	1) WM <sup>**</sup> (幸夏宁 <sup>**</sup> ) (n = 30) 2) No treatment (n = 30)	3 mo	① HPV negative rate (3 mo later) ② TCM improvement rate	① TG : 80%, CG : 1) 83.33% 2) 40%*
Li Lj (2014)	• CIN I-III • HR-HPV positive	HS (保妇康栓) 2 caps/1 time/day (n = 43)	No treatment (n = 43)	2 wks x 3	Effective rate (3 points scale) (6 mo later)	TG : 97.6%, CG : 81.4%*
Zhu QF (2015)	• CIN I-III • 湿热下注型	HD <sup>**</sup> (祛湿止带汤 <sup>§§§</sup> ) 1 pk/2 times/day (n = 42)	No treatment (n = 42)	4 wks	① Effective rate (3 points scale) (4 wks later) ② Vaginal bleeding volume ③ Vaginal bleeding time	① TG : 95.24%, CG : 80.95%* ② fewer - same or more than menstruation TG : 38-4, CG : 29-13* ③ Below 7 days - 7~14 days - over 14 days TG : 19-14-9, CG : 8-15-19*
Wang CL (2015)	persistent HPV positive after LEEP	HI (妇安宁 <sup>   </sup> ) + WM (Interferon a2b) 1 cap/QOD (n = 50)	WM (Interferon a2b vaginal capsule) 1 cap/QOD (n = 50)	3 mo	HPV negative rate (9 mo later)	TG : 64%, CG : 32%*
Tang CM (2016)	CIN I-II	THA <sup>§§</sup> (溃汤散 <sup>¶¶¶</sup> ) 1 time/day (n = 49)	WM (头地胡分消片 <sup>*****</sup> ) 1 cap/2 times/day (n = 49)	1 wk	① Vaginal bleeding volume ② Vaginal bleeding time ③ Recovery rate	① fewer than mens rate TG : 93.9%, CG : 73.5%* ② TG : 9.51±2.78, CG : 12.23±3.52* ③ TG : 97.9%, CG : 85.7%*
Tao PP (2017)	• CIN I-III • HR-HPV positive	THA (派特灵 <sup>****</sup> ), HI (派特灵) 15 min/1 time/day (n = 42)	No treatment (n = 40)	THA 12 days, HI few days	① HPV negative rate ② Disease regression rate (6, 9, 12 mo later)	①-1. 6 mo TG : 83.3%, CG : 60.0%* ①-2. 9 mo TG : 90.0%, CG : 71.4%* ①-3. 12 mo TG : 95.0%, CG : 80.0%* ②-1. 6 mo TG : 92.9%, CG : 77.5%* ②-2. 9 mo TG : 92.5%, CG : 85.7%* ②-3. 12 mo TG : 92.5%, CG : 88.6%

<p>Feng BB (2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CIN I-II</li> <li>● HR-HPV positive</li> <li>● 带下病 (湿热瘀毒型)</li> <li>● 30-60 ages</li> </ul>	<p>1) HD (芪苓方****) 1 pk/2 times/day (n = 95)</p> <p>2) HS (保妇康栓) 1 cap/1 time/day (n = 94)</p> <p>3) HD (芪苓方) + HS (保妇康栓) (n = 92)</p>	<p>No treatment (n = 79)</p> <p>3 mo (except for menstruation period)</p>	<p>① HPV negative rate</p> <p>② Post operative complications</p> <p>③ Improvement of TCM syndromes</p> <p>④ Cytology recovery (%)</p> <p>⑤ CIN effective rate</p>	<p>① TG : 1) 85.3%, 2) 73.4%, 3) 91.3% CG : 67.1%*</p> <p>② Infection-Bleeding-Granulation-Adhesion (%)</p> <p>TG : 1) 6.3-7.4-5.3-5.3 2) 7.5-10.6-8.5-7.5 3) 4.4-6.5-3.3-4.4</p> <p>CG : 11.4-12.7-8.9-8.9*</p> <p>TG : 1) 61.1±1.4, 2) 52.3±2.4, 3) 70.1±1.6 CG : 46.1±2.6*</p> <p>④ TG : 1) 82.1%, 2) 69.2%, 3) 90.2% CG : 63.3%*</p> <p>⑤ TG : 1) 85.3%, 2) 75.5%, 3) 93.5% CG : 70.1%*</p>
--	--	---	---	---

\*p<0.05, \*\*p<0.01

†CIN : cervical intraepithelial neoplasia, †HR-HRV : high risk human papilloma virus, †HS : herbal suppository, †HST : herbal steam therapy, †HI : herbal irrigation, ††WM : Western medicine, ††HD : herbal decoction, ††THA : topical herbal application

‡保妇康栓 : (海南碧凯药业有限公司) Oil of *Curcuma Rhizoma* (莪术油) 80 mg, *Borneolum Syntheticum* (水片) 等

‡‡消糜膏 : *Indigo Pulverata Levis* (靛青), *Phellodendri Cortex* (黄柏), *Calamina* (炉甘石), *Olibanum* (乳香), *Myrrha* (没药)

\*\*\*熏洗方 : *Torilis japonica de Candolle* (蛇床子) 30 g, *Alumen* (白矾), *Phellodendri Cortex* (黄柏), *Cynanchi Paniculati Radix et Rhizoma* (徐长卿) 各 15 g, *Sophorae Radix* (苦参), *Dictamni Radicis Cortex* (白鲜皮), *Kochiae Fructus* (地肤子) 各 20 g, *Smilacis Rhizoma* (土茯苓), *Sanguisorbae Radix* (地榆), *Chimonobambusa marmorata* (紫草), *Moutan Radicis Cortex* (丹皮), *Paeonia lactiflora* Pall. (赤芍) 各 10 g

†††治糜灵栓 : *Gambir* (儿茶), *Sophorae Radix* (苦参), *Borneolum Syntheticum* (水片), *Alumen* (枯矾), *Phellodendri Cortex* (黄柏)

††††辛夏宁 : Interferon a2b vaginal capsule

‡‡‡‡祛湿止带汤 : *Plantaginis Herba* (車前草), *Milletiae Caulis* (紅藤), *Patriniae Radix* (敗醬草) 各 15 g, *Atractylodis Rhizoma Alba* (白朮), *Hoelen cum Pini Radix* (茯苓), *Coicis Semen* (薏苡仁), *Phellodendri Cortex* (黄柏), *Atractylodis Rhizoma* (蒼朮), *Paeoniae Radix Rubra* (赤芍), *Cirsii Herba* (大蓟), *Breeae Herba* (小蓟), *Burned Sanguisorbae Radix* (地榆炭) 各 10 g

‡‡‡‡‡妇安宁 : *Sophorae Radix* (苦参), *Phellodendri Cortex* (黄柏), *Torilis japonica de Candolle* (蛇床子) 各 15 g, *Crassirhizomae Rhizoma* (贯众), *Clematidis Radix* (威灵仙), *Dictamni Radicis Cortex* (白鲜皮) 各 10 g, *Carpesii Fructus* (鹤虱) 30 g, *Menthae Herba* (薄荷), *Borneolum Syntheticum* (水片) 各 3 g

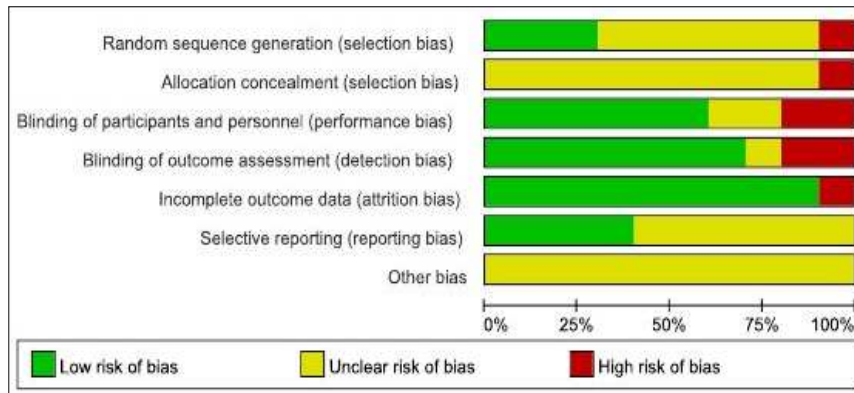
‡‡‡‡‡‡溃瘍散 : *Moschi Moschus* (麝香), *Borneolum Syntheticum* (水片), *Haliotidis Concha* (石决明), *Cinnabaris* (朱砂), *Realgar* (雄黄), *Calomelas* (银朱) 等

\*\*\*\*头抱克肪分散片 : Cefixime Dispersible Tablets

\*\*\*\*派特灵 : *Herba Hedyotis Diffusae* (白花蛇舌草), *Folium Isatidis* (大青葉), *Fructus Cnidii* (蛇床子), *Fructus Bruceae* (鸦胆子) 等

\*\*\*\*芪苓方 : *Astragali Radix* (黄芪) 35 g, *Smilacis Glabrae Rhizoma* (土茯苓), *Herba Hedyotis Diffusae* (白花蛇草) 各 25 g, *Ginseng Radix* (生晒参), *Pimelliae Rhizoma* (清半夏), *Taraxci Herba* (蒲公英) 各 15 g, *Scutellaria Herba* (半枝莲) 10 g, *Zanthoxyli Pericarpium* (花椒) 6 g, *Scirpi Rhizoma* (三棱), *Zedoariae Rhizoma* (莪术), *Trionycis Carapax* (鳖甲) 各 10 g





	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
Cai 2013	?	?	+	+	+	?	?
Feng 2019	?	?	+	+	-	?	?
Li 2014	-	-	+	+	+	?	?
Shi 2012	?	?	+	+	+	+	?
Tang 2016	+	?	-	-	+	+	?
Tao 2017	?	?	?	+	+	?	?
Wang 2015	?	?	?	?	+	+	?
Zheng 2013	+	?	+	+	+	?	?
Zhu 2011	?	?	+	+	+	+	?
Zhu 2015	+	?	-	-	+	?	?

Fig. 2. Risk of bias assessment for studies included.

#### 4. 안전성

총 3편의 연구에서 부작용에 대한 언급이 있었으며 심각한 부작용의 발생은 없었다. Feng(2019) 등의 연구에서 *Jeoryeong-bang* (莨菪方) 복용 군에서 3명이 복부 불편감을 호소했으나 메스꺼움, 구토, 복통 및 설사는 없었고 생강편 복용 후 호전되었다고 보고했으며 *Bobugang-jeon*(保

妇康栓) 군의 5명이 국소 가려움증, 발적, 따끔거림 등 기타 자극 증상을 호소했으나 자연 호전되었다. 각 군에서 치료 후 혈액검사 및 간, 신기능 검사 이상이 없어 복용이 안전하고 신뢰할 만하다고 밝혔다. 나머지 2편의 언급에서는 불량 반응이 없거나 부작용이 없거나 적었다는 서술이 존재하였고 7편에서는

언급이 없었다.

## 5. 치료 결과

### 1) 한방 질 좌약 치료

#### (1) 치료 효과

치료군의 중재로 한방 질 좌약 제제를 사용한 연구는 총 5편 있었으며 무처치 대조군과 단독 비교한 연구가 3편, 대조군으로 양약 치료군과 무처치 대조군을 동시 설정한 경우가 1편, 치료군을 탕약군, 좌약군, 병행 치료군으로 나누어 무처치 대조군과 효과를 비교한 연구가 1편 있었다.

Zhu(2011)의 연구<sup>12)</sup>에서는 *Bobugang-jeon* (保妇康栓)을 치료 중재로 무처치 대조군과의 HPV 음성 제거율을 평가하였고, HPV 음성 제거율은 치료군과 대조군에서 각각 88%와 52%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ).

Shi(2012)의 연구<sup>13)</sup>에서는 *Somi-go* (消糜膏)를 중재로 무처치 대조군과의 비교 시 HPV 음성 전환율이 치료군은 83%, 대조군은 64%로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.01$ ).

Li(2014)의 연구<sup>14)</sup> 역시 *Bobugang-jeon* (保妇康栓) 치료군과 무처치 대조군을 비교하였고 HPV 검사 음성 여부, 액상 세포진 검사(Thin-prep cytology test, TCT)에서 잔류 병변의 존재 여부, 자궁 경관의 양상 등을 종합적으로 고려하여 총유효율(치유/유효/무효)을 평가하였다. 유효율이 치료군에서 97.6%로 대조군의 81.4%에 비해 현저히 높았으며 차이는 통계적으로 유의하였다( $p < 0.05$ ).

Zheng(2013)의 연구<sup>15)</sup>에서는 치료군은 *Chimiryeong-jeon* (治糜灵栓)을 사용하였

고 대조군은 양약(辛夏宁)군과 무처치 대조군으로 설계되었다. 평가도구로는 수술 후 질 출혈, 분비물의 양과 시간, 상 처면의 유합, HPV 음성 전환율, 증상 개선을 등을 이용하였는데 무처치 대조군에 비해서는 치료군 및 양약대조군에서 유의한 효과가 있었으나( $p < 0.05$ ) 치료군과 양약 대조군 단독 비교 시에는 증상 개선율에서만 유의한 차이가 있었다.

Feng(2019)의 연구<sup>16)</sup>에서는 치료군을 *Jeoryeong-bang* (芪苓方)군과 *Bobugang-jeon* (保妇康栓)군, 두 처방의 병행군으로 나누었고 대조군은 타 중재 없이 생식기 보건 교육만 시행하였다. 치료 효과는 HPV 제거율, 자궁경부 세포 TCT 결과 및 병리학적 CIN 치료 효율을 판단했을 때, 병용 치료군이 현저하게 우수했고 그 다음으로 *Jeoryeong-bang* (芪苓方)군, *Bobugang-jeon* (保妇康栓)군, 대조군 순이었다( $p < 0.05$ ) 자궁경부 감염, 출혈(>50 ml), 유착 등을 관찰한 결과 *Bobugang-jeon* (保妇康栓)군이 *Jeoryeong-bang* (芪苓方)군이나 병행 치료군에 비해서는 효과가 적었지만 무처치 대조군에 비해서는 유의한 효과가 있었다( $p < 0.05$ ).

#### (2) 치료 유효율 비교

한방 질 좌제인 *Bobugang-jeon* (保妇康栓), *Somi-go* (消糜膏), *Chimiryeong-jeon* (治糜灵栓)을 치료 중재로 하면서 무처치 대조군과 HPV 음성 전환율을 비교한 5편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 risk ratio값은 1.40배(95% CI: 1.26 to 1.55,  $p < 0.00001$ )로 한약치료는 무처치 대조군에 비해 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.  $I^2$ 값은 75%로 이질성은 다소 높았다(Fig. 3).

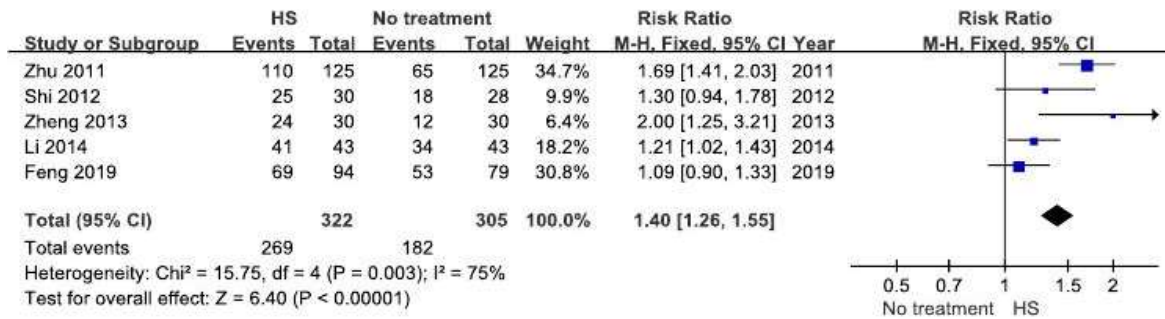


Fig. 3. Forest plot comparison: herbal suppository vs no treatment, outcome : HPV clearance rate.

*Bobugang-jeon*(保妇康栓)을 사용한 연구 3편에 대해서만 subgroup analysis를 진행한 결과 risk ratio값은 1.37배(95% CI: 1.22 to 1.53, p<0.00001)로 여전히 유

의한 효과가 있는 것으로 나타났으나 I<sup>2</sup> 값은 84%로 이질성이 감소하지는 않았다(Fig. 4).



Fig. 4. Forest plot comparison: Baofukang suppository vs no treatment, outcome : HPV clearance rate.

2) 훈증, 세척, 도포 등 한방 외용 치료

(1) 치료 효과

한약의 국소 도포, 훈증, 세척을 치료 중재로 포함한 연구는 총 4편 포함되었으며 그 중 대조군을 무처치 대조군으로 삼은 연구가 2편, 양약 복용 군으로 삼은 연구가 2편 존재하였다.

Cai(2013)의 연구<sup>17)</sup>에서는 치료군은 *Hunse-bang*(熏洗方)으로 외음부를 훈증 및 세척하였고 대조군은 약물을 사용하지 않았다. HPV 전환을 및 질 분비물, 질 출혈 및 상처면 유합 상황을 관찰하였고 모든 항목에서 치료군이 대조군에

비해 유의한 효과를 보였다(p<0.05).

Tao(2017)의 연구<sup>18)</sup>에서는 치료군은 *Pateukryoung*(派特灵)을 외음부에 도포, 세척하였고 대조군에서는 약물 사용이 없었다. HPV 혈청 전환율 조사 시에 치료군에서 유의하게 높았으며 병변의 퇴행을 역시 대조군과 유의한 차이가 있었으나 추적 12개월째에는 유의성이 소실되었다.

Wang(2015) 등의 연구<sup>19)</sup>에서는 치료군은 *Buannyoung*(妇安宁)세척제와 양약(인터페론 α2β 좌약)을 병용하였고 대조군은 양약만 사용하였다. 치료 후 HPV 음성 전

환율을 관찰 시 유의한 차이(p<0.05)가 존재하였고 또, 수술 후 상처 치유까지의 시간, 출혈의 정도, 자궁경관 용종 증식 여부 등을 비교했을 때도 치료군에서 통계적으로 유의한 효과를 보였다(p<0.05).

Tang(2016)의 연구<sup>20)</sup>에서는 치료군은 *Gweyang-san*(潰瘍散)을 상처면에 도포하였고 대조군은 头孢克肟分散片(Cefixime dispersible tablets)을 경구 복용하였다. 두 군의 질 출혈량과 출혈시간 및 상처 유합의 총 유효율에서 치료군이 대조군에

비해 현저한 효과가 있었다(p<0.05).

(2) 치료 유효율 비교

외치요법으로 세척 중재를 포함한 연구 2편의 측정치를 합성하였다. 외용 훈증 및 세척을 시행한 *Hunse-bang*(熏洗方)과 국소도포와 세척을 시행한 *Pateukryoung*(派特灵)이 해당되었다. 결과적으로 risk ratio 값은 1.39배(95% CI: 1.19 to 1.61, p=0.007)로 한약치료는 무처치 대조군에 비해 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. I<sup>2</sup>값은 86%로 이질성은 다소 높았다(Fig. 5).

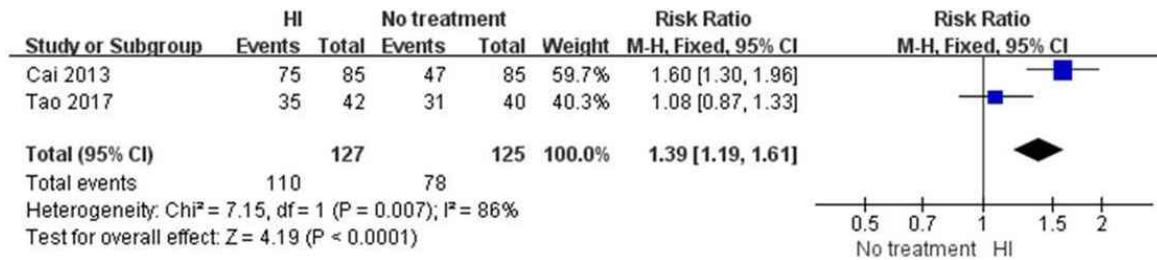


Fig. 5. Forest plot comparison: herbal irrigation vs no treatment, outcome : HPV clearance rate.

3) 경구 한약 치료

치료 중재에 탕약이 포함된 경우가 10편 중 2건 존재하였고 1편은 무처치 대조군과의 단독 비교가 시행되었으며 나머지 1편에서는 치료군이 탕약군, 좌약군, 병행군으로 나뉘어 치료 효과가 비교되었다.

Zhu(2015)의 연구<sup>21)</sup>에서는 *Geoseubjidae-tang*(祛湿止带汤) 경구복용 치료군과 무처치 대조군이 비교되었고 치료 4주 후 시행한 총 유효율 평가에서 치료군이 95.24%로 대조군의 80.95%보다 높았고(p<0.05) 질 출혈량 및 출혈시간에서도 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다(p<0.05).

Feng(2019)의 연구<sup>16)</sup>에서는 치료군을 *Jeoryeong-bang*(莛苳方)군과 *Bobugang-jeon*

(保妇康栓)군, 병행군으로 나누었고 대조군은 타 중재 없이 생식기 보건 교육만 시행하였다. 치료 효과는 HPV 제거율, 자궁경부 세포 TCT 결과 및 병리학 적 CIN 치료 효율 등을 판단하였고 병행 치료군이 가장 효과적이었으며 그 다음으로 *Jeoryeong-bang*(莛苳方)군, *Bobugang-jeon*(保妇康栓)군, 대조군 순이었다(p<0.05) 자궁경부 감염, 출혈(>50 ml), 유착 등을 관찰한 결과 역시 병행 치료군, *Jeoryeong-bang*(莛苳方)군, *Bobugang-jeon*(保妇康栓)군, 무처치 대조군 순으로 효과적인 것으로 나타났으나 병행 치료군과 *Jeoryeong-bang*(莛苳方)군 사이에 유의한 차이는 없었다.

## IV. 고 찰

자궁경부 상피내 종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)은 자궁경부 이행대에 발생하는 자궁경부 상피의 전암성 변화로, 편평상피 이행성의 특징에 따라 자궁경부 이행성증(Cervical dysplasia)이라고 불리기도 한다<sup>1)</sup>. CIN은 이행성의 정도에 따라 등급이 구분되는데, CIN 1은 가벼운 이행성증, 2는 중간 정도의 비정형 증식이며 3기는 중증 비정형 증식 및(또는) 자궁경부 제자리 암과 같다. 약 15만 명의 여성을 포함한 코호트 연구에 따르면 CIN의 추정 연간 발생률은 여성 1000명당 2.7명꼴이며, CIN 1기의 경우 20-24세, CIN 2, 3기의 경우 25-29세에서 가장 높은 발생률을 보여<sup>22)</sup> 젊은 여성들에게 암 발생 및 가임력 보존에 대한 우려를 야기한다.

CIN은 여러 성관계 파트너, 조기 성생활, 낮은 경제적 지위, 면역 결핍, 흡연 등의 요인들과 상관관계가 있음이 밝혀져 있지만 가장 주요한 발병 요인으로 알려진 것은 인유두종 바이러스(Human papilloma virus, HPV)의 지속적인 감염이다. HPV 감염은 자궁경부암 환자의 99.8%에서 발견될 수 있으며 CIN에서 HPV 발현은 64.4-90.9%로 알려져 있다<sup>23)</sup>. 전암성 병변에서 침윤성 자궁경부암으로 진행하는 데는 평균 10년이 소요된다고<sup>24)</sup> 알려져 있기 때문에 전암성 단계에서 효과적인 치료를 통해 HPV를 제거하고 병소를 회복시키는 것이 중요하다.

치료 없이도 자연적 회복을 기대할 수 있는 저등급 병변을 제외한 CIN의 치료에 가장 널리 이용되는 외과적 방법이 환

상투열요법(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)이다. LEEP는 짧은 수술 시간, 적은 비용, 높은 치료 효과 등의 임상적 효용성으로 널리 이용되고 있으나 LEEP 후에 합병증으로 4-6%에서 출혈이 있으며 감염, 냄새나는 질 분비물, 질벽의 손상, 과한 소작 후의 자궁경부 협착, 그리고 장기적으로 조산, 저체중아의 출산, 조기 양막 파열 등의 임신 관련 합병증이 있는 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>. 보완을 위해 LEEP 후의 병변 또는 HPV 잔류를 예측할 수 있는 인자들이 연구되고 있으나 보고자마다 차이가 있고 자궁경부 병변의 다중심적 특성이 온전한 병소의 제거 및 잔류 병변의 예측을 어렵게 한다.

이에, LEEP 후에 효과적인 보존적 치료를 통해 병변의 지속 또는 재발을 예방할 필요가 있으며 특히 빠른 병변의 회복은 청소년기 및 가임기의 젊은 여성에서 추가적 외과 시술의 필요성을 감소시켜 가임력 유지에 도움이 될 수 있다.

자궁경부 상피내종양(CIN)에서 환상투열요법(LEEP) 시행 후의 한약 치료에 대해 체계적 고찰과 메타분석을 시행하여 다음과 같은 사항을 확인할 수 있었다. 질 좌약 형태의 한약 치료군과 무처치 대조군을 비교한 결과 HPV 음성 전환율이 1.40배로 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 세척 형태의 한약 치료 역시 HPV 음성 전환율이 1.39배로 한약치료가 무처치 대조군에 비해 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한, 중재나 평가도구의 일관성 측면에서 자료 합성에 포함하지는 못했지만 당약 복용과 무처치 대조군의 비교 시 질 출혈량 및 질 출혈 시간, 감염 등의 부작용 감소와 HPV

음성 전환율 등에 유의한 효과를 보였으며, 국소 도포 형태의 한약 치료 역시 양약이나 무처치 대조군에 비해 HPV의 음성 전환 및 LEEP 후의 합병증 감소에 유의한 효과를 갖는 것을 확인할 수 있었다.

HPV는 그 자체로 CIN 및 자궁경부암 발생의 첫 번째 필요원인으로 꼽힌다. 지속적 HPV 감염이 있는 경우 CIN 2 이상의 병변 발생 위험이 증가하는 것으로 알려져 있으며<sup>26)</sup> 숙주 세포 염색체와 장기간 결합하여 유전자 기능에 손상을 주어 침윤성 암종으로 병변을 진행시킨다<sup>27)</sup>. 따라서, HPV의 음성 전환율은 CIN 병변의 지속이나 재발 위험의 감소를 예측할 수 있는 지표가 된다.

관련된 기존의 한의학적 체계적 문헌고찰로 Lin 등<sup>10)</sup>이 HPV 관련 실험 논문 및 한약 치료 논문을 고찰하고 한약이 세포 자멸사와 바이러스 유전자 발현 등에 관여하고 신체 면역 기능을 조절하여 항바이러스 효과를 가짐을 밝힌 바 있으며 Luo 등<sup>11)</sup>이 HPV 양성이면서 저등급의 이형성을 갖는 환자들을 바탕으로 解毒 효능을 갖는 약물들이 HPV 제거와 병변 퇴행에 유의한 효과를 가짐을 고찰한 바 있다. 본 논문 역시 한약 치료를 통해 HPV 감염을 제거하고 병변을 치료하는 데 유의한 효과를 가질 수 있다는 점에서는 기존 체계적 문헌고찰들과 궤를 같이 하며 특히 세 연구 모두에서 *Bobugang-jeon*(保婦康栓) 등의 清熱解毒하는 약물이 다용되었다는 공통점이 있다. 그러나, 기존의 체계적 문헌고찰들은 주로 HPV 감염과 저등급의 CIN 환자를 대상으로 한 반면, 본 연구는 LEEP 요법을 전제로 포함함으로써 치료 대상

자를 CIN 3기까지 포함할 수 있었다는 의의가 존재한다. 또한, LEEP 수술 후의 부작용에 대한 치료 효과도 기존에 고찰되지 않은 부분으로 이러한 본 연구의 특성들은 추후 임상에서 한방치료를 활용하여 더 많은 CIN 환자를 진료함에 도움이 될 수 있으리라 판단된다.

CIN은 한의학으로 명확하게 대응되는 개념은 없으나 주로 崩漏, 帶下, 癥瘕, 陰戶病 등에 해당되며 濕熱蘊毒의 병기로 해석된다. 중의학에서는 병인 병기를 肝이나 腎과 관련하여 氣, 陽, 陰, 血의 부족으로 파악하고 濕熱, 熱毒과 같은 병리산물을 제거하는 데 중점을 둔다<sup>4)</sup>. 기존에 유 등<sup>8)</sup>의 고찰에서 清熱解毒, 行血化瘀, 開鬱消腫하는 약재와 처방이 자궁경부암세포에 apoptosis를 유발하여 치료효과를 낼 수 있음을 밝힌 바 있으며, 본 연구에서 활용된 한약 본초의 구성도 그 효능이 일맥상통하는 것으로 파악되었다.

본 연구에서 빈용된 본초는 *Borneolum Syntheticum*(冰片)이 6편, *Phellodendri Cortex*(黃柏)이 5편, *Zedoariae Rhizoma*(莪術)이 4편, *Fructus Cnidii*(蛇床子)와 *Sophorae Radix*(苦參)이 3편 등의 순이었다. 이는 주로 좌약, 세척 등 외용법으로 이용된 결과며 해당 본초 중 *Phellodendri Cortex*(黃柏)과 *Zedoariae Rhizoma*(莪術) 각각 1편씩만이 경구복용에 해당되었다.

*Borneolum Syntheticum*(冰片, 龍腦)은性は涼無毒하고 味는辛苦하고 芳香性이 있어 走竄함으로써 開竅醒神하고 清熱散毒, 生肌止痛하는 效能이 있다. 外用하면 瘡毒을 강하게 외부로 배출한다고 하여 外용약으로 다용된다. *Borneolum*

*Syntheticum*(冰片)의 주 구성성분은 Isoborneol 인데 이의 항바이러스, 항암작용으로 herpes simplex virus 1(HSV-1)의 억제<sup>28)</sup>, 신경 모세포종 세포주에 대한 항산화 효과<sup>29)</sup> 등이 알려져 있다.

다음으로 빈용된 *Phellodendri Cortex*(黃柏)은 清熱燥濕, 瀉火解毒, 清虛熱하여 陰虛生內熱諸症, 癰疽乳發, 妊娠下痢, 赤白濁淫 등을 치료하여 포도상구균, 칸디다균 등에 대한 억제, 살균작용이 밝혀진 바 있고<sup>30)</sup> 주 성분인 Berberine은 특히 세포 대사에 다양한 작용을 가지는데 최근 암세포 증식을 억제하고 세포 독성을 갖는 것으로 알려졌으며<sup>31)</sup> 특히 AP-1 단백질 활성을 막아 HPV 및 병변 진행을 억제함<sup>32)</sup>이 밝혀져 있다.

그리고 *Fructus Cnidii*(蛇床子)는 去風燥濕, 殺蟲하며, *Sophorae Radix*(苦參)은 清熱燥濕, 消積殺蟲, 治疥殺蟲하여 赤白帶下나 癥瘕積聚와 같은 증상을 치료하는 효능이 있다. 특히, 빈용 약재 중 *Phellodendri Cortex*(黃柏), *Fructus Cnidii*(蛇床子), *Sophorae Radix*(苦參)은 박 등<sup>33)</sup>이 진균성 질염에 좌훈의 효과를 밝힌 연구 결과 및 황 등<sup>34)</sup>이 세균성 질증의 한방외치요법에 빈용된 약물을 제시한 결과와 일치하였고, 이는 한의학적으로 여성 외음부 및 질의 감염성, 염증성 질환을 濕熱, 濕毒으로 인한 병증으로 보는 것과 일치한다.

본초들 중 *Borneolum Syntheticum*(冰片)과 *Zedoariae Rhizoma*(莪朮)의 고 빈도는 좌약인 *Bobugang-jeon*(保婦康栓)이 포함 문헌 중 3편에서 중재로 활용된 것과 관련이 있다. *Bobugang-jeon*(保婦康栓)의 주 성분이 Essential oil constituents in *Zedoariae Rhizoma*(莪朮油)와 *Borneolum*

*Syntheticum*(冰片)인데 莪朮油는 活血化癥, 清熱解毒하고 *Borneolum Syntheticum*(冰片)은 開竅醒神하고 清熱散毒, 生肌止痛한다. *Zedoariae Rhizoma*(莪朮)의 주성분으로 수십 종의 Sesquiterpene 성분들이 분리 보고되어 있는데, 이는 완만한 진통작용을 가짐<sup>35)</sup>은 물론, 다양한 화합물 형태로 특정 신호전달 경로에 작용하여 여러 임상 연구에서 항염증, 항암 작용을 나타냄이 밝혀져 있다<sup>36)</sup>. *Borneolum Syntheticum*(冰片)과 *Zedoariae Rhizoma*(莪朮)의 조합은 여러 연구들을 통해 침식 면의 말초 백혈구 수를 증가시키고 식세포의 식작용 능력을 향상시켜 침식 면의 원주상피를 괴사, 탈락시키고 신생 편평상피로 덮이게 하여 손상조직의 빠른 회복을 촉진한다고 밝혀져 있다<sup>37)</sup>. 또한, 일부 연구<sup>38)</sup>에 따르면 *Bobugang-jeon*(保婦康栓)은 항 HPV 효과가 있으며 HPV 제거율이 53%라고 알려져 있어 병원성 미생물에 대한 방어능력이 입증되었고 본 연구에 포함된 논문들에서는 LEEP의 결합으로 HPV 제거율이 73.4% 이상으로 보고되었다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 국내의 DB를 활용하였으나 일본 및 기타 비영어권 DB는 포함하지 못하였고 포함된 문헌이 모두 중국에서 시행되었다. 선정 논문의 91%가 중국어로 출판되어 언어 편향이 존재하였으며, 무작위 배정 방법, 환자의 특성들이 자세하게 기입되지 않은 경우가 많아 논문의 신뢰성이 다소 떨어졌다. 또한, 연구별 한약 치료의 중재 방식 및 치료 기간 등이 다양하여 결론적으로 일관된 치료 방법을 제시하기에 한계가 있었다. 메타 분석 시에 이질성이 높게 나온 것은 중재 방법은



같으나 구성 약물, 치료 기간, 평가 시점 등의 차이에서 기인하였을 가능성이 있는 것으로 판단된다.

그러나 한계에도 불구하고, 체계적인 고찰과 메타 분석을 통해 한약 치료가 대조군에 비해 HPV 음성 전환 및 CIN 병변 회복에 효과적인 것으로 확인된 점은 임상에서 참고할 만한 의의를 가지며 추후 다양한 임상 치료 방법의 수립에 도움이 될 수 있다. 다만, 추후 더욱 합리적인 약물 구성과 중재 방법의 선택을 위해서는 단독 약재별 효과 및 안전성의 근거가 누적되고 잘 설계된 대규모 RCT 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## VI. 결 론

본 연구에서는 자궁경부 상피내종양의 환상투열요법 후 한방 약물치료의 효과를 파악하기 위해 2019년 11월 4일까지 발표된 RCT 10편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 10편의 무작위대조임상연구가 선정되었으며, 모두 중국에서 시행된 연구를 바탕으로 하였다.
2. 부작용을 언급한 연구는 3편이었으며, 유의미한 부작용은 관찰되지 않았다.
3. 본 연구에 포함된 처방들 중 가장 많이 사용된 본초는 *Borneolum Syntheticum* (冰片)이었으며 그 다음은 *Phellodendri Cortex*(黄柏), *Zedoariae Rhizoma*(莪术), *Fructus Cnidii*(蛇床子), *Sophorae Radix*(苦参) 등의 순이었다.
4. 포함된 모든 논문에서 치료군이 대조군에 비해 HPV의 음성 전환, 합병증

의 개선 및 회복 촉진에 통계적으로 유의한 효과를 보였다.

5. 메타 분석 결과 한방 질 좌제 치료 및 세척 등의 한방 외용치료가 자궁경부 상피내종양에서 LEEP 후에 HPV의 음성 전환율을 높이는 데 유의한 효과가 있는 것으로 확인되었다.
6. 향후 양질의 RCT를 바탕으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

□ Received : Mar 19, 2020

□ Revised : Apr 21, 2020

□ Accepted : May 29, 2020

## References

1. Schiffman M, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
2. Santesso N, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):252-8.
3. Martin-Hirsch PP, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD001318.
4. Giovanni Maciocia. *Obstetrics and Gynecology in Chinese Medicine*. 2nd Edition. London:Churchill livingstone. 2011:807-11.
5. Kang SJ, et al. 5 Cases of Regressions of cervical intraepithelial neoplasia with High-risk human papilloma virus treated with traditional korean medicine. *J*



- Korean Obstet Gynecol. 2019;32(1): 94-107.
6. Park CS, Jung Hs, Sohn YJ. Clinical Study on 3 Cases of Cervical Dysplasia. J Korean Obstet Gynecol. 2008;21(4):237-46.
  7. Han JH, et al. A case of intractable cervical dysplasia patient treated with Korean medicine for three months. J Korean Obstet Gynecol. 2012;25(4): 154-60.
  8. Yoo JE, et al. A review on Korean Traditional Medicine Research against Cervical Dysplasia-Focused on Studies of Cervical Cancer and Cervical Dysplasia. J Korean Obstet Gynecol. 2013;26(4):191-203.
  9. Chung JR, et al. A Review on Korean Traditional Medicine Research against Human Papillomavirus Infection and Cervical Dysplasia-Focused on Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Infection and Cervical Dysplasia. J Korean Obstet Gynecol. 2019;32(4): 55-66.
  10. Lin J, et al. Traditional Chinese medicine for human papillomavirus(HPV) infections : a systematic review. BioScience Trends. 2017;11(3):267-73.
  11. Mei L, et al. Detoxification therapy of traditional Chinese medicine for genital tract high-risk human papillomavirus infection: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(3):e0213062.
  12. Zhu Y, Zhou M. Clinical efficiency of cervical loop electrosurgical excision procedure combined with Fukang suppository on cervical intraepithelial neoplasia. Journal of Hainan Medical university. 2011;17(8):1111-3.
  13. Shi P. External Application of Chinese Medicine Combined with LEEP in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Guang ming Zhong yi. 2012; 27(9):1810-12.
  14. Li LZ. Cervical ring electrosurgical resection combined with traditional Chinese medicine for the treatment of 86 cases of cervical intraepithelial neoplasia.(宫颈环形电刀切除术联合中药治疗宫颈上皮内瘤变86例临床研究). Guizhou Medical Journal. 2014;38(5):403-5.
  15. Zheng LR. Clinical Studies about Treating the Cervical Intraepithelial Neoplasia with Human Papilloma Virus Infection with Loop Electrosurgical Excision Procedure United Zhi Ming Ling Shuan. Fujian University of Traditional Chinese Medicine. 2013.
  16. Feng BB, et al. Study on the efficacy of LEEP operation combined with Qilin Traditional Chinese Medicine (TCM) decoction in the treatment of CIN I-II. Chinese Journal of Reproductive Health. 2019;30(4):332-7.
  17. Cai WW. Observation Study on the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia of High-risk HPV Infection by Traditional Chinese Medicine Xunxi Fang.(中药熏洗方对宫颈环形电切术治疗高危型HPV感染的宫颈上皮内瘤变术后的护理观察). Strait Pharmaceutical

- Journal. 2013;25(5):132-3.
18. Tao PP, et al. Effect of paiteling on human papillomavirus infection of the cervix. *Molecular and clinical oncology*. 2017;7(6):957-64.
  19. Wang CL, Yan HY. Clinical study of integrated traditional Chinese and western medicine treating HPV persistent infection after LEEP surgery. *China modern medicine*. 2015;22(14):132-4.
  20. Tang CM. Clinical Application of Traditional Chinese Medicine in Reducing Wound Hemorrhage After LEEP.(中药在减少宫颈上皮内瘤变LEEP术后创面出血的临床应用). *Contemporary Medicine*. 2016;22(11):160-1.
  21. Zhu QF. Observation of Curative Effect of Qushizhidai Decoction Combined with Circular Cervical Resection on Cervical Intraepithelial Neoplasia.(祛湿止带汤联合宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变疗效观察). *Journal of new chinese medicine*. 2015;47(4):164-5.
  22. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):105-13.
  23. Lian LJ. Lin Qiao Childhood Gynecology Oncology.(林巧稚妇科肿瘤学). 3rd ed. Beijing:People's Medical Publishing House. 2001:256.
  24. Kerkar A, Rajendra A, Kulkarni YV. Screening for cervical cancer: an overview. *J Obstet Gynecol India*. 2006;56(2):115-22.
  25. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):731-57.
  26. Rodriguez AC, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):513-7.
  27. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *The Lancet Oncology*. 2002;3(1):11-6.
  28. Maria A, et al. Antiviral properties of isoborneol, a potent inhibitor of herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res*. 1999;43(2):79-92.
  29. Tian LL, et al. Protective effect of (+/-) isoborneol against 6-OHDA-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(6):1019-32.
  30. Jang JB, Lee GS, Song BK. Anti-bacterial and trypsin-inhibitory activities of extracts from *Galla Rhois*, *Artemisiae folium*, *Sophorae Radix*, *Zanthoxyli Fructus* and *Phellodendri Cortex*, externally used in gynecology. *J Korean med*. 1993;14(2):270-80.
  31. Ortiz LM, et al. Berberine, an epiphany against cancer. *Molecules*. 2014;19(8):12349-67.
  32. Sutapa M, et al. Berberine modulates AP-1 activity to suppress HPV transcription and downstream signaling to induce growth arrest and apoptosis in cervical cancer cells. *Mol Cancer*. 2011;10:39.
  33. Park KD, Bae JE, Yoon YJ. Systematic

- Review of Fumigation Therapy for Atrophic Vaginitis. *J Korean Obstet Gynecol.* 2016;29(1):92-101.
34. Hwang YS, et al. Analysis for Randomized Controlled Clinical Trials of Korean Medicine External Treatment on Bacterial Vaginosis. *J Korean Obstet Gynecol.* 2019;32(2):50-70.
35. Shin KH, Yoon KY, Cho TS. Pharmacological Activities of Sesquiterpenes from the Rhizomes of *Curcuma zedoaria*. *Kor J Pharmacogn.* 1994;25(3):221-5.
36. Ghantous A, et al. What made sesquiterpene lactones reach cancer clinical trials? *Drug Discov Today.* 2010;15(15-16):668-78.
37. Li D. Clinical Observation of Baofukang Suppository in Treating HPV Infection and CIN1. *Medical Innovation of China.* 2012;9(11):112.
38. Zhang XY, et al. Study on the mechanism of the proliferative inhibition of baofukang suppository on human papillomavirus in vitro. *Journal of China-Japan Friendship Hospital.* 2007;21(4):216-9.