

## 지백지황환·대보음환 병용투여를 통한 성조숙증 치료에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

세명대학교 한의과대학 한방부인과교실  
강소현, 서지혜, 허다희, 이동녕, 김형준

### ABSTRACT

#### *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* Combination Therapy on Precocious Puberty: a Systematic Review and Meta-Analysis

So-Hyeon Kang, Ji-Hye Seo, Da-Hee Hur, Dong-Nyung Lee, Hyeong-Jun Kim  
Dept. of Korean Obstetrics and Gynecology,  
College of Korean Medicine, Se-Myung University

**Objectives:** The purpose of this study is to assess the efficacy of *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* combination therapy for the treatment of precocious puberty.

**Methods:** 6 databases were searched from the date of inception until April 2021 for relevant studies. We included randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized controlled trials (nRCTs) which focused on effects of *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* on precocious puberty.

**Results:** Total 8 literatures were included in qualitative analysis and meta analysis on results was conducted on 4 synthesizable studies. The response rate was significantly higher in *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* combination group than in conventional therapy group. Also, serum estradiol and follicle stimulating hormone (FSH) level were significantly lower in *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* combination group than in conventional therapy group.

**Conclusions:** It seems that combination therapy of *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* can effectively reduce serum estradiol and FSH level while increasing response rate significantly. Further high quality studies are needed to supplement the efficacy and safety of combination therapy of *Jibaekjihwang-hwan* and *Daeboeum-hwan* on precocious puberty.

**Key Words:** Precocious Puberty, Herbal Medicine, Systematic Review

## I. 서 론

성조숙증(Precocious Puberty)은 여아의 유방 발달이나 남아의 고환 용적 증가로 시작하는 2차 성징이 평균치의 2표준편차보다 빨리 나타나는 경우로, 만 8세 이전의 여아나 만 9세 이전의 남아에서 이러한 발달이 시작되는 것을 말한다<sup>1)</sup>. 성조숙증은 시상하부 성선자극호르몬분비호르몬(Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH)의 박동성 분비가 조기에 시작됨에 따라 시상하부-뇌하수체-성선 축이 활성화되어 발생하는 중추성 성조숙증(Central Precocious Puberty)과 난소 및 부신의 종양이나 McCune Albright 증후군 등으로 유발되는 가성 성조숙증(Pseudo-Precocious Puberty)으로 분류할 수 있다<sup>2)</sup>. 중추성 성조숙증 치료의 일차 선택약제는 GnRH 유사체(Gonadotropin-Releasing Hormone agonist, GnRHa)로 뇌하수체의 GnRH 수용체에 대한 지속적인 자극을 유발하여 뇌하수체 탈감작(desensitization)을 일으키고, 이를 통해 뇌하수체의 GnRH 분비를 억제하는 역설적 기전으로 작용한다. 가성 성조숙증의 경우에는 성조숙증을 유발하는 기저 질환별 치료를 원칙으로 한다.

GnRHa 치료는 1981년 처음 도입된 이후 성조숙증 환아에게 30년 이상 적극적으로 시행되어온 치료로<sup>3)</sup> GnRHa 치료의 안전성과 유효성을 제시한 논문들이 다수 발표되어 있다<sup>4,5)</sup>. 하지만 GnRHa 치료를 통한 성인신장치(Final Adult Height, FAH)의 개선은 6세 미만 아동에게서만 확실한 효과가 입증되었으며 8세 이상의 환아에서는 FAH 개선 효과가 없다는 연구<sup>6,7)</sup>와 같이 GnRHa 치료가 성장에 미치는 효과에 대해서는 상반되는 평가가 혼재한다. 또

한 GnRHa 치료가 환아의 체질량지수(Body Mass Index, BMI)<sup>8)</sup>나 인슐린저항성<sup>9)</sup>을 높이는 경향이 있다는 연구, GnRHa 치료를 받은 성조숙증 환아에서 다낭성난소증후군(Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS) 유병률이 높다는 연구<sup>10)</sup>등 다양한 단기적, 중장기적 부작용<sup>11)</sup> 역시 보고된 바 있다.

또한 건강보험심사평가원의 GnRHa 주사제 급여인정기준에 따르면 GnRHa 치료의 경우 여아 만 9세 미만, 남아 만 10세 미만부터 여아 만 11세, 남아 만 12세까지는 요양급여가 적용되지만, GnRHa 치료로 호발하는 성장속도 감속에 추가로 투여해야 하는 성장호르몬주사제는 급여 미적용 대상으로 약값의 100%를 환자가 본인 부담하게 되어 치료비용이 급증하게 된다. 이외에도 어린 나이에 시작하는 호르몬 치료에 대한 거부감과 매달 주사를 맞아야 하는 불편함으로 인한 보완대책의학적 수요로 한의 진료 현장에서는 성조숙증에 대해 다양한 치료가 활발하게 이루어지고 있다. 이와 관련된 증례나 개별 임상시험 결과가 다수 보고된 바 있으나, 이러한 근거들을 종합적으로 평가한 문헌고찰 연구는 2017년 발표된 성조숙증의 중의학 연구 동향에 대한 연구 1편<sup>12)</sup>과 여성 특발성 성조숙증의 한약치료에 대한 문헌고찰 1편<sup>13)</sup>, 중추성 성조숙증에 대한 한약치료에 대한 효과를 평가한 체계적 문헌고찰 및 메타분석이 1편<sup>14)</sup> 외에는 없었다. 또한 임상에서 다빈도로 활용되는 특정 당뇨 조합에 초점을 맞추어 그 효과성을 검토한 논문은 없어 본 연구에서는 성조숙증 환아에 대한 지백지황환과 대보음환 병용투여의 유효성을 평가하고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 데이터베이스 및 검색전략

2021년 4월 1일까지 발간된 논문을 대상으로 국내외 데이터베이스를 이용하여 검색하였다. 국내 데이터베이스로는 전통의학정보포털(the Korean Traditional Medicine Knowledge Portal, OASIS), 한국학술정보(Korean studies Information Service System, KISS), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 국가과학기술정보센터(National Digital Science Library, NDSL)을 활용하였으며, 국외 데이터베이스로는 CNKI(The China National Knowledge Infrastructure)에서 제공하는 CAJ(China Academic Journals)와 PubMed를 이용하였다.

CNKI에서는 (SU='性早熟'+precocious puberty+'premature thelarche'+early menarche') AND (TKA='知柏地黄') AND (TKA='大补阴')의 검색식을 활용하였고 PubMed에서는 ((precocious puberty [MeSH Terms] OR puberty[Title/Abstract]) AND ((zhibaidihuang[Title/Abstract]) OR (zhibai dihuang[Title/Abstract]) AND (dabuyin[Title/Abstract]))으로 검색하였다. 국내 데이터베이스에서는 '지백지황', '대보음', '성조숙증'의 키워드를 활용하여 검색하였다.

### 2. 문헌 선정

본 연구에서는 성조숙증 환아를 대상으로 지백지황환과 대보음환을 병용투여하고 그 효과를 보고한 문헌 중 무작위배정 비교임상시험연구와 비무작위배정 비교임상시험연구를 대상으로 하였다. 성조숙증의 종류로는 중추성 성조숙증(Central

Precocious Puberty)와 말초성 성조숙증(Peripheral Precocious Puberty)를 모두 포함하였으나, 호르몬 변화 없이 유방조기발육증(Premature Thelarche), 초경조기발생증(Premature Menarche), 음모조기발생증(Premature Adrenarche)만을 증상으로 가지는 단순 사춘기 발달 변이는 배제하였다. 중재로 활용한 지백지황환과 대보음환의 용량이나 투여기간은 특별히 구분하지 않았으며, 무처치대조군을 포함한 모든 비교중재를 포함하였다.

학위논문 등의 회색문헌과 동물실험 및 in vitro 연구, 후향적 관찰 연구는 배제하였다. 그 외의 언어 및 연구대상자 수는 제한하지 않았다.

### 3. 문헌 선택

두 명의 연구자가 독립적으로 논문 제목과 초록을 확인하여 1차적으로 문헌을 선택하였으며, 전문 검토를 통해 최종 대상 문헌을 선택하였다. 연구자간의 불일치는 토론을 통해 합의하였으며, 합의에 이르지 못한 경우 교신저자를 통해 최종 결정하였다.

### 4. 선정된 문헌의 비뚤림 위험 평가

무작위배정 비교임상시험연구의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane's Risk of Bias tool(RoB)를 활용하였으며, 비무작위배정 비교임상시험연구의 비뚤림 위험은 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies(RoBANS)를 사용하여 평가하였다. 문헌선택과 동일한 과정으로 두 명의 연구자가 독립적으로 평가를 시행한 후 합의에 이르지 못한 경우 교신저자를 통해 최종 결정하였다.

### 5. 자료추출 및 자료분석

지백지황환과 대보음환 병용투여에 대한 연구현황을 요약하기 위해 모든 문헌에 대해 발표 연도와 대상 질환, 연구대상자 수, 환자의 평균 연령, 시험군과 대조군의 중재, 치료 기간, 주 평가변수와 결과를 추출하고 기술적으로 분석하였다.

이 중 양적 합성이 가능한 문헌에 대해서는 Cochrane Review Manager 5.4.1을 통해 메타분석을 수행하였다. 연속형 자료에 대해서는 측정단위 일치 여부에 따라 양 군의 평균차이(mean difference, MD) 또는 표준화된 평균차이(standardized

mean difference, SMD)로 분석하고 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 함께 제시하였다. 이분형 자료에 대해서는 치료효과를 상대위험도(Relative Risk, RR)와 95% CI로 표현하였다.

이질성은 Higgin's  $I^2$  통계량으로 검정하였고  $I^2=50$  을 기준으로 미만인 경우 고정효과 모형(Fixed-effects model)으로, 이상인 경우 변량효과 모형(Random-effects model)로 효과추정치를 계산하였다.

### Ⅲ. 결 과

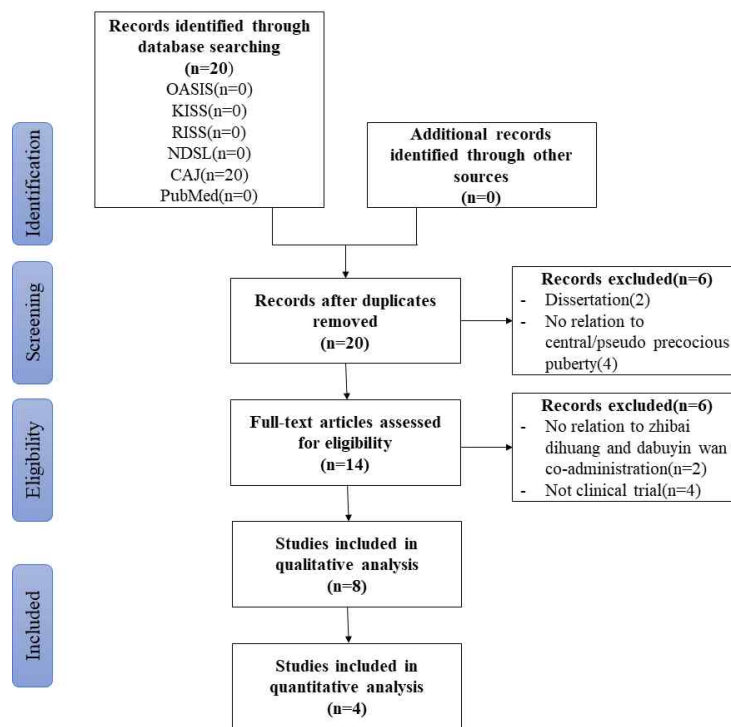


Fig. 1. Literature search flowchart.

### 1. 검색결과

총 20개 문헌이 데이터베이스 검색을 통해 확인되었으며, 학위 논문 2편과 단순 유방 조기발육증을 다룬 논문 4편을 제외한 나머지 14개 문헌의 전문을 검토하였다. 이 과정에서 지백지황환과 대보음환

병용투여와 무관한 연구 2편과 전향적 임상연구가 아닌 연구 4편이 배제되어 총 8편의 논문<sup>15-22)</sup>이 질적 분석에 포함되었고 이 중 양적 합성이 가능한 4편<sup>17,19-21)</sup>을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 포함된 논문의 요약표는 Table 1과 같다.

Table 1. Summary of Included Studies

First author (year)	Study type	Disease	Sample size (total (A/B))	Age (mean±SD)	A : Experimental group	B : Control group	Treatment period	Main outcome measure	Result (A vs B)
1 Sun Y (2008) <sup>(15)</sup>	nRCT*	Iatrogenic Precocious Puberty due to Norgestrel/Ethinyl Estradiol	42 (26/16)	3.84±NR*	- <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> no treatment control 4-10 pills, bid - <i>dae.boeum-hwan</i> 3-6 g, QD	- <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 54 g bid [age≥5] - <i>dae.boeum-hwan</i> 180 g bid [age≥5] - <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 72-90 g bid	6 months	1. Response rate at 3 months after treatment 2. Response rate at 4 months after treatment	1. 100% vs. 56.25% (p<0.01)** 2. 100% vs. 43.75% (p<0.01)**
2 Li C (2013) <sup>(16)</sup>	RCT*	Central Precocious Puberty	56 (28/28)	8.3±2.3	[age<5] - <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 54 g bid - <i>dae.boeum-hwan</i> 180 g bid [age≥5] - <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 72-90 g bid - <i>dae.boeum-hwan</i> 360 g bid	- <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 54 g bid [age≥5] - <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 72-90 g bid	6 months	1. Response Rate	1. 92.9% vs 75.0% (p = 0.0324)**
3 Hu M (2015) <sup>(17)</sup>	RCT*	Central Precocious Puberty	172 (86/86)	7.93±3.73	- <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 8 pills tid - <i>dae.boeum-hwan</i> 6 g bid ~ tid	- leuprolide acetate and triptorelin conventional therapy ; 90 µg /kg as starting dose (changeable within limit between 80 ~ 100 µg/kg), q4weeks additional injection 70 µg/kg	NR*	1. Response Rate 2. IGF-1 <sup>s</sup> (µg /L) after treatment 3. LH <sup>l</sup> (mIU/L) after treatment 4. Estradiol (pg/mL) after treatment	1. 93.0% vs 66.3% (p = 0.009)** 2. 252.46 vs 122.47 (p = 0.023)** 3. 1.67±0.14 vs 2.59±0.23 (p = 0.024)** 4. 13.71±3.14 vs 16.08±4.92 (p = 0.017)**
4 Li Z (2017) <sup>(18)</sup>	nRCT*	Growth Deceleration after gonadotropin-releasing hormone analog Therapy on Idiopathic Central Precocious Puberty patients	49 (31/18)	7.4±1.8	- triptorelin acetate 80 ~ 100 µg/kg (max 3.75 mg) IM, q4weeks, gradual dosage reduction to 5-6 g bid 60-80 µg/kg - recombinant human growth hormone 0.15 IU/kg IM, QD HS daily	- <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> [age 6-8] 8 pills bid - <i>dae.boeum-hwan</i> 5-6 g bid [age≥8] - <i>ji.baek.jih.wang-hwan</i> 10-12 pills bid - <i>dae.boeum-hwan</i> 5-6 g bid	A : ≥12 months B : 6-12 months	1. Bone Age 2. BMI** (kg/m <sup>2</sup> ) 3. Height Standard Deviations for bone age 4. Height Standard Deviations for chronological age 5. Growth Velocity (cm/year) 6. Predicted Adult Height before and after treatment according to the Bayley-Pinneau method	1. 7.4±1.0→8.6±0.9 vs 7.3±1.2→8.3±1.4 2. 10.1±1.2→10.6±0.9 vs 9.9±1.3→11.0±1.8 3. 16.7±2.3→17.5±2.8 vs 16.9±2.0→17.3±2.4 4. -1.6±0.6→-0.5±0.5 vs -1.7±0.7→-1.6±0.7 5. 5.3±0.8→6.8±0.9 vs 5.3±1.1→5.4±1.0 6. 148.8±4.6→154.1±4.2 vs 149.1±4.8→150.4±5.3 (p value not reported)

5	Zhang M (2017) <sup>(3)</sup>	Central Precocious Puberty	80 (40/40)	A = 6.9±1.2 B = 7.2±1.1 (Mean Age information for total patients is not provided.)	- <i>ibaekjihwang-hwan</i> - 8 pills tid - <i>daeboeum-hwan</i> - 6 g tid	triptorelin 90 µg/kg as starting dosage	NR*	1. Response rate 2. Height (cm) 3. Growth velocity (cm/year) 4. IGF-1 <sup>s</sup> (mcg/L) 5. FSH <sup>v</sup> (mIU/L) 6. Estradiol (pg/ml)	1. 95% vs 72.5% (p=0.0063)** 2. 125.1±1.0 vs 120.5±1.0 (p=0.0238)** 3. 7.4±2.5 vs 5.4±1.8 (p=0.0032)** 4. 245.1±10.5 vs 102.5±10.2 (p<0.0000)** 5. 1.63±0.15 vs 2.60±0.22 (p=0.0427)** 6. 13.65±3.11 vs 16.09±4.89 (p=0.0274)**
6	Liu J (2018) <sup>(30)</sup>	precocious puberty diagnosed by traditional chinese medicine regimen	50 (30/30)	5.23±1.35	- <i>ibaekjihwang-hwan</i> - 8 pills tid - <i>daeboeum-hwan</i> - 6 g bid ~ tid	triptorelin and leuprolide 90 µg/kg as starting dose (changeable within limit between 80~100 µg/kg). q4weeks additional injection 70 µg/kg	6 months	[effectiveness] 1. height pre-post treatment (cm) 2. growth rate pre-post treatment (cm/year) 3. Estradiol pre-post treatment (pg/ml) 4. FSH <sup>v</sup> pre-post treatment (mIU/L) [safety] 5. Incidence rate of adverse event (rash, pubic hair growth, nausea/vomiting)	1. pre-treatment 104.80±2.09 vs 104.54±2.11 (p=0.4861) post-treatment 125.43±3.86 vs 120.13±3.23 (p=0.0000)** 2. pre-treatment 49±0.47 vs 3.45±0.55 (p=0.8480) post-treatment 42±0.94 vs 5.34±0.78 (p=0.0000)** 3. pre-treatment 19.75±1.79 vs 19.89±1.81 (p=0.9163) post-treatment 13.12±1.18 vs 16.35±2.13 (p=0.0000)** 4. pre-treatment 3.96±0.52 vs 3.99±0.59 (p=0.7831) post-treatment 1.56±0.27 vs 2.65±0.43 (p=0.0000)** 5. 6.66% vs 26.66% (p=0.0377)
7	Liu J (2020) <sup>(31)</sup>	陰虛火旺 (yin deficiency and effulgent fire syndrome) pattern precocious puberty	80 (40/40)	A: 8.12±1.03 B: 8.03±1.12 (Mean Age information for total patients is not provided.)	- <i>ibaekjihwang-hwan</i> - 8 pills tid - <i>daeboeum-hwan</i> - 6 g bid ~ tid	triptorelin 90 µg/kg as starting dose. SC injection. q4wks	3 months	1. Response Rate 2. Breast nodule diameter (mm) 3. uterine volume (ml) 4. ovary volume (ml) 5-1. Breast development score (Tanner stage II : score2, Tanner stage III : score4, Tanner stage IV : score6) 5-2. ovary volume score (1 ml<volume≤2 ml : score2, 2 ml<volume≤3 ml : score4, volume>3 ml : score6) 5-3. ovarian follicle size score (4 mm<diameter≤5 mm : score2, 5 mm<diameter≤6 mm : score4, diameter>6 mm : score6) 5-4. vaginal discharge score (small amount : score2, substantial amount : score4, vaginal bleeding : score6) 6. FSH <sup>v</sup> (U/mL) 7. LH <sup>v</sup> (U/mL) 8. Estradiol (ng/L)	1. 75% vs 50% (p<0.05)** 2. 2.04±0.22 vs 2.39±0.26 (p<0.05)** 3. 2.21±0.2 vs 2.59±0.30 (p<0.05)** 4. 1.51±0.17 vs 1.80±0.2 (p<0.05)** 5-1. 2.82±0.31 vs 3.44±0.3 (p<0.05)** 5-2. 2.78±0.3 vs 3.41±0.38 (p<0.05)** 5-3. 2.56±0.28 vs 3.39±0.38 (p<0.05)** 5-4. 2.46±0.29 vs 3.21±0.35 (p<0.05)** 6. 3.31±0.38 vs 4.43±0.52 (p<0.05)** 7. 2.22±0.27 vs 3.11±0.39 (p<0.05)** 8. 19.04±2.57 vs 21.15±2.8 (p<0.05)**

8	Wang X RCT* (2020) <sup>(25)</sup>	Central Precocious Puberty	84 (42/42)	A : 6.2±1.8 B : 6.3±1.7 (Mean Age information for total patients is not provided.)	- jibaekjihwang-hwan - jibaekjihwang-hwan 6 pills bid	- daeboeum-hwan 6 g bid	6 months	1. number.% of patients in each Tanner stage (pre-treatment→post-treatment)	1. stage I 0→31 (73.81%)* <sup>††</sup> vs 0→18 (42.86%)* <sup>††</sup>
								2-1. echo of mammary gland diameter (cm)	stage II 22 (52.38%)→9 (21.43%)* <sup>††</sup> vs 23 (54.76%)→16 (38.10%)* <sup>††</sup>
								2-2. echo of mammary gland thickness (cm)	stage III 17 (40.48%)→2 (4.76%)* <sup>††</sup> vs 17 (40.48%)→7 (16.67%)* <sup>††</sup>
								3-1. hypoecho of central mammary gland diameter (cm)	stage IV 3 (7.14%)→0* <sup>††</sup> vs 2 (4.76%)→1 (2.38%)* <sup>††</sup>
								3-2. hypoecho of central mammary gland thickness (cm)	2-1. 3.56±0.51→2.19±0.53* <sup>††</sup> vs 3.65±0.43→2.67±0.67* <sup>††</sup> 2-2. 0.85±0.16→0.66±0.16* <sup>††</sup> vs 0.83±0.26→0.73±0.32* <sup>††</sup>
								4. uterine volume (ml)	3-1. 1.81±0.31→1.50±0.23* <sup>††</sup> vs 1.78±0.35→1.68±0.33* <sup>††</sup>
								5. ovary volume (ml)	3-2. 0.81±0.26→0.51±0.13* <sup>††</sup> vs 0.79±0.31→0.67±0.14* <sup>††</sup>
								6. largest ovarian follicle diameter (mm)	4. 3.98±0.56→2.83±0.59* <sup>††</sup> vs 4.03±0.67→3.35±0.62* <sup>††</sup>
								7. LH <sup>I</sup> peak / FSH <sup>I</sup> peak	5. 2.68±0.36→1.62±0.36* <sup>††</sup> vs 2.54±0.49→2.16±0.47* <sup>††</sup>
								8. Response Rate	6. 4.53±1.07→2.55±0.78* <sup>††</sup> vs 4.60±1.37→3.12±0.53* <sup>††</sup> 7. 1.15±0.15→0.48±0.11* <sup>††</sup> vs 1.14±0.17→0.79±0.21* <sup>††</sup>
									8. 100% vs 83.33%* <sup>††</sup>

\* nRCT : non-randomized controlled trial, <sup>†</sup> RCT : randomized controlled trial, <sup>††</sup> NR : not reported, <sup>§</sup> IGF-1 : Insulin-like growth factor-1, <sup>||</sup> LH : Luteinizing hormone, <sup>¶</sup> FSH : follicle stimulating hormone, <sup>\*\*</sup> BMI : body mass index, <sup>††</sup> : statistically significant difference between the means in treatment group and control group after treatment (p<0.05), <sup>##</sup> : statistically significant difference between the means within same group pre-post treatment (p<0.05)

## 2. 선정된 연구의 일반적 특성

선정된 8편의 논문은 모두 국외 연구를 보고한 것으로 2008년부터 2020년까지 중국에서 수행 및 출판되었다. 무작위 대조 임상시험은 5편<sup>17,19-22)</sup>이었으며, 무작위배정에 대해 별다른 언급이 없었던 비무작위대조 임상시험은 총 3편<sup>15,16,18)</sup>이었다. 총 4편의 연구에서 중추성 성조숙증 환아에 대한 치료효과를 확인<sup>16,17,19,22)</sup>하였고, 1편<sup>18)</sup>에서는 GnRHa 치료를 받은 특발성 중추성 성조숙증 환자에서 나타나는 성장지연을 대상 질환으로 하였다. 가성 성조숙증에 대한 연구도 1편<sup>15)</sup> 있었는데, Norgestrel/Ethinyl Estradiol의 오용으로 유발된 외인성 성조숙증에 대한 지백지황환과 대보음환의 유효성을 검토하였다. 한의학적 변증을 통해 진단된 성조숙증에 대한 논문이 2편<sup>20,21)</sup>이었으며, 두 연구 모두에서 오심번열(五心煩熱), 관홍(觀紅), 도한(盜汗), 맥세삭(脈細數) 등의 증상을 바탕으로 음허화왕(陰虛火旺)의 병기로 변증하였다.

연구대상자수는 42명에서 172명까지로 다양하였고, 연구별 환아의 평균 연령은 3.84세부터 8.3세 사이에 속하였다. 지백지황환의 경우 하루 2회 또는 하루 3회 복용하였으며, 대보음환은 하루 복용 횟수는 1회에서 3회 사이로 복용하게 하였다. 2편의 연구<sup>16,18)</sup>에서는 환아의 연령별로 복용량에 차이를 두었다.

대조군으로는 무처치대조군을 설정한 연구 1편<sup>15)</sup>을 제외한 7편에서 모두 투약을 하였는데, 2편의 연구에서는 지백지황환을 단독투여<sup>16,22)</sup>하였으며 4편의 연구<sup>17,19-21)</sup>에서는 활성대조군으로 양약을 주사하여 triptorelin 단독 또는 triptorelin, leuprolide acetate 병용투여하였으며, 1

편의 GnRHa 치료 후의 성장지연 연구<sup>18)</sup>에서는 triptorelin과 함께 재조합성장호르몬(Recombinant Human Growth Hormone, rhGH)을 투여하였다.

연구에 사용된 평가지표로는 치료반응률(Response Rate)이 가장 많이 활용되었다. 이외에 혈청 인슐린유사성장인자(Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1), 황체형성호르몬(Luteinizing Hormone, LH), Estradiol, 난포자극호르몬(Follicular Stimulating Hormone, FSH) 등 호르몬 수치를 통한 평가가 있었고, 성장과 관련된 평가지표로는 골연령(Bone Age), 성장속도(Growth Velocity, GV), 역연령에 따른 신장 표준편차 점수(Height Standard Deviation Score for Chronological Age, HtSDSCA), 골연령에 따른 신장 표준편차 점수(Height Standard Deviation Score for Bone Age, HtSDSBA) 등이 있었다. 또한 Tanner stage를 통한 성 발달 단계 평가와 초음파를 이용한 난소, 난포, 자궁 용적에 대한 영상 평가가 있었다.

## 3. 포함된 연구의 질평가

선정된 논문 중 5편의 무작위배정 비교임상시험<sup>17,19-22)</sup>에 대한 비뚤림 위험은 RoB 도구로(Fig. 2, Fig. 3), 3편의 비무작위배정 비교임상시험<sup>15,16,18)</sup>의 비뚤림 위험에 대해서는 RoBANS 도구로(Fig. 4, 5)로 평가하였다.

### 1) 무작위배정 대조군 임상시험의 질평가

난수표를 활용하여 순서를 생성했다고 기술한 4개<sup>17,20-22)</sup>의 연구는 비뚤림 위험 '낮음'으로, 무작위 배정순서 방법을 언급하지 않은 1개<sup>19)</sup>의 연구는 비뚤림 위험 '불확실'로 평가하였다.



배정순서 은폐 항목에서는 모든 연구<sup>17,19-22</sup>)가 배정순서 은폐에 관한 기술을 하지 않아 모두 '불확실'로 평가하였다.

네가지 연구<sup>17,19-21</sup>)에서는 치료군은 약을 경구 복용하는 반면 대조군에서는 피하 또는 근육주사 방식으로 투약하여 연구 참여자 및 연구자가 배정된 중재를 알게 될 가능성이 높다고 판단하였고, 나머지 1개 연구<sup>22</sup>)의 경우에도 복용약의 종류가 1종 또는 2종으로 구간 차이가 있어 비뚤림 위험이 높다고 판단되었다.

결과평가에 대한 눈가림항목에서는 Liu J(2020) 연구<sup>21</sup>)의 경우 평가기준 중 질 분비물에 대한 평가가 '소량', '확실한 양', '질출혈'의 세 단계로 이루어졌는데, 이 중 '소량'과 '확실한 양'의 명확한 기준이 없어 편향적인 평가의 위험이 있을 수 있다고 판단, 비뚤림 위험을 '높음'으로

평가하였고, 기타 나머지 무작위배정 비교임상연구들<sup>17,19,20,22</sup>)은 혈액검사 결과나 초음파상 관찰되는 장기의 용적 등 객관적인 평가지표를 활용하였기 때문에, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 어려웠을 것이라고 판단되어 비뚤림 위험 '낮음'으로 평가하였다.

불충분한 결과자료 항목에서는 모든 연구<sup>17,19-22</sup>)에 결측치가 없어 비뚤림 위험 '낮음'으로, 선택적 보고 항목에 대해서는 프로토콜이 존재하지 않아 보고 비뚤림에 대한 평가 근거가 불충분하여 '불확실'로 판단하였으며, 그 외 비뚤림에 대해서는 추가 비뚤림에 대한 가능성이 있으나 위험성을 평가할만한 충분한 근거가 없어 모두 비뚤림 위험 '불확실'로 평가하였다.

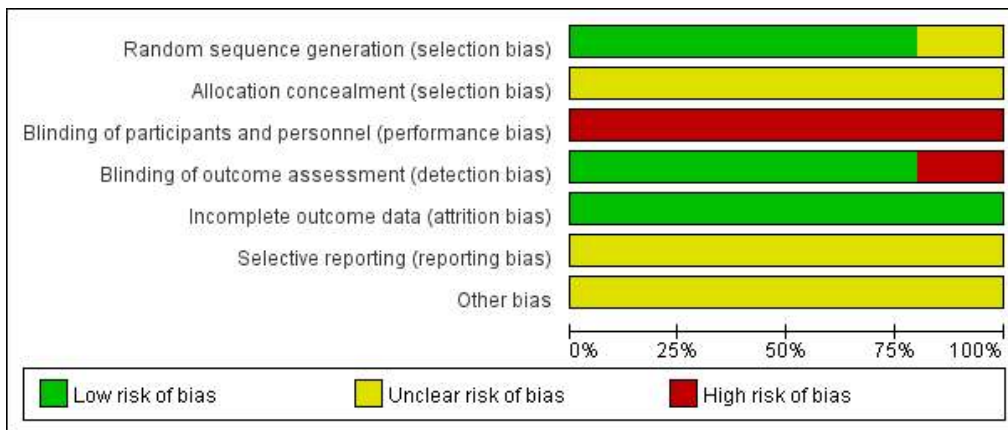


Fig. 2. Risk of bias graph on included randomized controlled trials.

	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
Hu M(2015)	+	?	-	+	+	?	?
Liu J(2018)	+	?	-	+	+	?	?
Liu J(2020)	+	?	-	-	+	?	?
Wang X(2020)	+	?	-	+	+	?	?
Zhang M(2017)	?	?	-	+	+	?	?

Fig. 3. Risk of bias summary on included randomized controlled trials.

2) 비무작위배정 대조군 임상시험의 질 평가

대상군 비교 가능성 항목에 대해서는 연구참여자를 모집한 기간과 기관이 군간 동일하면서, 일반적 특성의 기저치가 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 두 연구<sup>15,16)</sup>의 경우 비뚤림 위험 '낮음'으로 평가하였고, 기저치의 군간 차이에 대해 언급하지 않은 연구<sup>18)</sup>의 경우 비뚤림 위험 '불확실'로 평가하였다. 대상군 선정에 있어서는 세 연구<sup>15,16,18)</sup> 모두 대상군 모집이 연속적이면서 자료 수집이 전향적으로 이루어져 비뚤림 위험 '낮음'으로 판단하였다.

교란변수에 대해서는 모든 연구<sup>15,16,18)</sup>가 주요 교란변수를 다루지 않아 비뚤림

위험 '높음'으로 평가되었고, 부적절한 중재 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림에 대해서는 중재의 복용량, 복용방법, 기간 등을 상세하게 기재한 두 편의 연구<sup>15,16)</sup>에 대해서는 비뚤림 위험이 낮다고 판단하였으나, Li Z(2017) 연구<sup>18)</sup>의 경우 대조군의 치료기간을 6-12개월로 기재하여 정확한 치료기간을 알 수 없어 비뚤림 위험이 높다고 평가하였다.

평가자 눈가림 항목에 대해서는 모든 연구<sup>15,16,18)</sup>에서 관련된 언급을 기술하지 않아 판단이 불확실하였으며, 결과평가에 대한 눈가림의 경우 모든 연구에서 결과 평가자에 대한 눈가림은 이루어지지 않은 것으로 판단되나, 정량적으로 측정가능한 평가지표를 활용하여 눈가림 여부가 결과측정에 영향을 미치기 어려운 2편<sup>15,18)</sup>의 논문에 대해서는 비뚤림 위험 '낮음'으로, 정량적으로 측정 가능한 지표와 아닌 것이 혼재되어 있는 연구<sup>16)</sup>에 대해서는 비뚤림 위험 '높음'으로 평가하였다.

불완전한 자료 항목에 대해서는 결측치가 없는 1편<sup>15)</sup>의 연구의 경우 비뚤림 위험 '낮음'으로 평가하였으나, 평가지표 항목에 제시되었으나 결과값이 기술되지 않은 지표가 있던 Li C(2013)의 연구<sup>16)</sup>와 유의확률값을 제시하지 않은 Li Z(2017)의 연구<sup>18)</sup>의 경우에는 비뚤림 위험 '높음'으로 분류하였다.

선택적 결과 보고 항목의 경우 모든 연구<sup>15,16,18)</sup>에 있어 평가할 수 있는 근거가 부족하여 비뚤림 위험 '불확실'로 판단하였다.

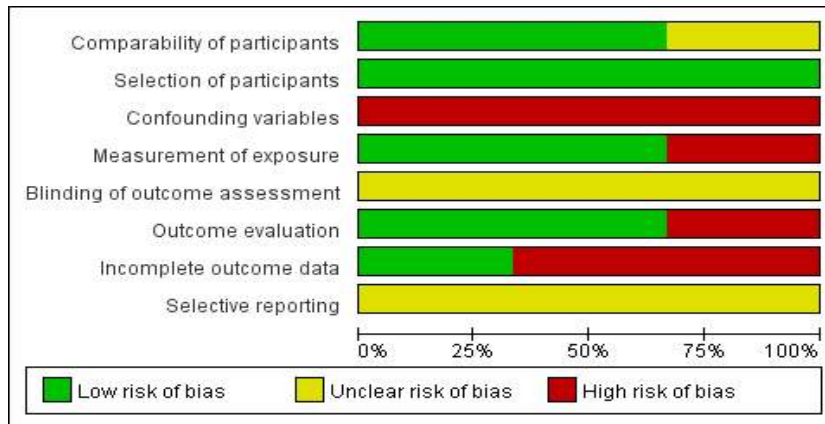


Fig. 4. Risk of bias graph on included non-randomized controlled trials.

	Comparability of participants	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Li C(2013)	+	+	-	+	?	-	-	?
Li Z(2017)	?	+	-	-	?	+	-	?
Sun Y(2008)	+	+	-	+	?	+	+	?

Fig. 5. Risk of bias summary on included non-randomized controlled trials.

#### 4. 치료효과

1) 중추성 성조숙증에 대한 치료효과 대상질환을 중추성 성조숙증으로 설정한 연구는 총 4편<sup>16,17,19,22)</sup> 있었다. 이 중 2편은 지백지황환과 대보음환의 병용투여와 지백지황환 단독투여시의 효과를 비교<sup>16,22)</sup>하였고, 2편<sup>17,19)</sup>은 지백지황환과 대보음환의 병용투여를 양방 표준 치료법인 triptorelin이나 triptorelin과 leuprolide acetate 병용투여 등 GnRHa 주사치료와 비교하여 그 효과를 제시하였다.

Li C(2013)의 연구<sup>16)</sup>에서는 지백지황환과 대보음환의 병용투여와 지백지황환

단독투여를 6개월간 지속하여 양 군의 치료반응률을 평가하였다. 치료반응률은 병용투여군에서 92.9%, 지백지황환 단독투여군에서 75.0%로 병용투여군의 치료반응률이 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). Wang X(2020)의 연구<sup>22)</sup>에서는 치료 전후의 Tanner Stage를 통한 유방 발달 후퇴 여부, 유선의 지름 및 두께, 자궁, 난소, 난포에 대한 초음파적 평가, LH와 FSH peak의 비, 치료반응률을 평가 도구로 활용하였다. 유방발달은 지백지황환 단독투여군과 지백지황환·대보음환 병용투여군에서 모두 치료 후에 치료 전보다 유의하게 후퇴하였으며, 병용투여군의 후퇴율이 단독투여군에 비해 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 유선의 초음파상 음영과 중심유선의 초음파상 저음영 역시 양 군에서 모두 감소하였으며, 병용투여군에서 단독투여군에 비해 더 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 자궁과 난소 용적, LH와 FSH peak의 비 역시 각 군에서 치료 전보다 치료 후에 유의하게 감소하였으며, 병용투여군에서 단독투여군에 비해 더 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 지백지황환 단독투여군의 치료반응률은 83.33%, 지백지황환·대보음

환 병용투여군의 치료반응률은 100%로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ).

Hu M(2015)의 연구<sup>17)</sup>에서는 대조군에서 leuprolide acetate와 triptorelin의 병용 주사치료를 중재로 활용하여 지백지황환과 대보음환 병용투여 치료군과의 치료반응률과 혈청 IGF-1, LH, Estradiol의 농도를 평가하였는데, 치료반응률과 IGF-1의 농도는 치료군에서, LH와 Estradiol의 농도는 대조군에서 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). Zhang M(2017)의 연구<sup>19)</sup>에서는 치료군은 지백지황환과 대보음환을 병용하였고 대조군은 triptorelin을 주사하였다. 치료반응률은 치료군과 대조군에서 각각 95.0%와 72.5%로 치료군에서 유의하게 높았고( $p < 0.05$ ), 키와 GV, 예측 성인키(Predicted Adult Height difference, PAH), IGF-1 역시 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며( $p < 0.05$ ), 혈청 LH와 Estradiol의 농도는 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ).

## 2) 가성 성조숙증에 대한 치료효과

Sun Y(2008)의 연구<sup>15)</sup>에서는 Norgestrel이나 Ethinyl Estradiol 성분의 경구피임약을 오복용한 아동들에서 나타난 의원성 가성 성조숙증을 대상으로 지백지황환과 대보음환의 병용투여군을 치료군으로 하였으며 대조군은 타 중재가 없는 무처치대조군으로 설정하였다. 치료 3개월 후와 치료 4개월 후의 치료반응률 모두에서 병용투여군의 치료반응률이 대조군의 치료반응률에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ).

## 3) 기타 성조숙증 관련 질환에 대한 치료효과

Li Z(2017)의 연구<sup>18)</sup>에서는 중추성 성

조숙증 환아에 있어 GnRHa 치료를 받은 후 발생한 성장 감속에 대한 GnRHa와 rhGH 병용투여 치료군과 지백지황환, 대보음환의 병용투여 대조군의 효과를 비교하였다. 치료 후 치료군의 역연령이 대조군에 비해 높았으나 골연령은 치료군이 대조군에 비해 낮았고, HtSDSBA, HtSDSCA가 치료군에서는 치료 전보다 후에 유의하게 감소하였으나 대조군에서는 전후의 유의한 변화가 없었으며, GV와 PAH는 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 높다는 결과를 보고하였다. 그러나 구체적인 유의수준은 제시되지 않았다.

Liu J(2018)의 연구<sup>20)</sup>와 Liu J(2020)의 연구<sup>21)</sup>에서는 한의학적 변증으로 진단된 성조숙증에 대한 지백지황환, 대보음환의 병용투여 효과를 각각 triptorelin과 leuprolide 병용 주사요법, triptorelin 단독 주사요법과 비교하였다. Liu J(2018)의 연구<sup>20)</sup>에서는 평가도구로 치료 전후의 키, GV, 혈중 Estradiol과 FSH 농도를 유효성 평가 변수로, 부작용 발생 비율을 안전성 평가변수로 활용하였다. 치료 전 양 군의 키, GV, 혈청 Estradiol과 LH 농도는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 치료 후에 키와 GV는 지백지황환과 대보음환을 병용투여한 치료군에서 triptorelin, leuprolide 병용투여한 대조군에 비해 높았고, 혈중 Estradiol과 LH의 농도는 대조군에 비해 낮았으며 이 군간 차이는 모두 통계적으로 유의했다( $p < 0.05$ ). 부작용 발생률에 있어서는 치료군이 6.66%, 대조군이 26.66%로 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 적게 발생하였다( $p < 0.05$ ).

Liu J(2020)의 연구<sup>21)</sup>에서는 지백지황

환과 대보음환 병용투여군을 시험군으로, triptorelin 주사군을 대조군으로 치료반응률, 가슴 몽우리의 직경, 자궁과 난소의 용적, 음허화왕 변증점수, 혈청 FSH, LH, Estradiol의 농도를 평가하였다. 치료반응률은 시험군에서 75%, 대조군에서 50%로 시험군에서 유의하게 높았으며, 치료 후 가슴 몽우리의 직경, 자궁 용적, 난소 용적은 시험군이 대조군보다 유의하게 작았다( $p < 0.05$ ). 음허화왕 변증점수와 혈청 FSH, LH, Estradiol의 농도는 시험군에서 대조군보다 유의하게 낮게 나타났다( $p < 0.05$ ).

4) 지백지황환과 대보음환 병용투여와 양방치료의 효과 비교

지백지황환과 대보음환의 병용투여를 치료 중재로 하면서 대조군에서는 양방 표준치료인 triptorelin(또는 triptorelin과 leuprolide 병용투여)을 투여한 GnRHa 치료 적응증인 성조숙증 환아에 대한 치료 효과성을 비교한 RCT 연구 4편<sup>17,19-21)</sup>을 대상으로 메타분석을 시행하였다.

(1) 치료반응률

치료반응률을 보고한 연구는 총 3편<sup>17,19,21)</sup>이 있었다. 메타분석 결과 지백지황환과 대보음환 병용투여군의 치료반응률이 양방 치료에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR: 1.43, 95% CI: 1.25~1.62,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 0\%$ , Fig. 6).



Fig. 6. Forest plot comparing response rate(%) between *jibaekjihwang-hwan* and *daeboeum-hwan* combination group and triptorelin group.

(2) 혈청 Estradiol 농도

혈청 Estradiol 농도를 결과로 제시한 연구 4편<sup>17,19-21)</sup>에 대한 메타분석을 시행하였다. 지백지황환과 대보음환 병용투여

군의 혈청 Estradiol 농도는 양약 투여군의 혈청 Estradiol 농도에 비해 낮았으며, 이는 통계적으로 유의했다(MD: -1.68, 95% CI: -2.93~-0.43,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 76\%$ , Fig. 7).

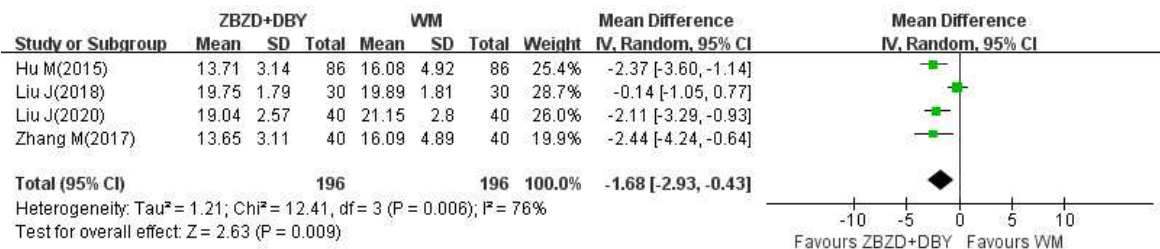


Fig. 7. Serum estradiol level between *jibaekjihwang-hwan* and *daeboeum-hwan* combination group and triptorelin group.

(3) 혈청 FSH 농도

3편의 연구<sup>19-21)</sup>에서 혈청 FSH 농도를 결과값으로 제시하였다. 이를 정량적으로 합성한 결과 지백지황환과 대보음환 병용

투여군의 혈청 FSH 농도는 양약 투여군의 혈청 FSH 농도에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(MD: -0.99, 95% CI: -1.06 ~ -0.92,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 46\%$ , Fig. 8).

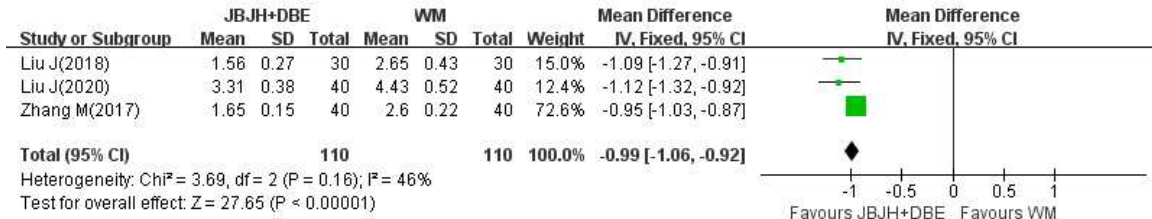


Fig. 8. Forest plot comparing serum follicular stimulating hormone level between *jibaekjihwang-hwan* and *daeboeum-hwan* combination group and triptorelin group.

IV. 고찰

한의학에서는 성조숙증의 병기를 신음부족(腎陰不足), 간울기체(肝鬱氣滯)로 보아 변증에 따라 자음강화(滋陰降火), 소간해울(疏肝解鬱), 청리습열(淸利濕熱) 등의 치료법을 사용한다<sup>23)</sup>. 데이터마이닝을 통해 특발성 중추성 성조숙증 환아 치료에 활용된 다빈도 한약재를 도출하고 이를 계층적으로 군집분석하여 해당 약재 조합으로 구성된 처방을 확인한 연구에서 상위 처방으로 시호소간산과 함께 지백지황환과 대보음환이 제시된 바<sup>24)</sup>와 같이 지백지황환과 대보음환은 한의학 임상에서 성조숙증 치료에 적극적으로 활용되고 있다. 지백지황환은 육미지황환(六味地黃丸)에 지모(知母)와 황백(黃柏)을 더한 처방으로 신음부족(腎陰不足)과 음허화왕(陰虛火旺)을 주치로 하며, 대보음환(大補陰丸) 역시 음화(陰火)를 내려주고 신수(腎水)를 길러주는 방제로 이 둘의 합방은 사화(瀉火)와 보음(補陰)을 배오하여 선천지본(先天之本)

인 신(腎)을 보하는 방식으로 치료에 접근하게 된다.

지백지황환의 경우 중추성 성조숙증 치료에 지백지황환과 GnRHa의 병용투여요법이 성조숙증 표준치료인 GnRHa 단독투여요법에 비해 자궁, 난소, 난포의 성숙 속도를 지연시키고 혈청 FSH 농도 저하에 더 효과적이라는 메타분석 연구 결과가 있었으며<sup>25)</sup>, 중추성 성조숙증에 대한 대보음환의 효과성을 확인하는 메타분석에서도 대보음환이 혈청 LH 및 Estradiol 농도를 저하시키는데 유효한 효과가 있다고 보고되는 등<sup>26)</sup> 지백지황환 및 대보음환 각각의 효과성을 평가하는 연구는 다양하게 진행되어왔으나, 지백지황환과 대보음환 병용투여에 대한 개별 임상연구가 활발하게 이루어졌음에도 불구하고 종합적으로 그 효과를 검토한 연구는 없어 체계적 문헌고찰과 메타분석의 방법론을 통해 이를 평가하고자 하였다.

본 연구에서는 성조숙증 환아를 대상으로 지백지황환과 대보음환 병용투여의 효과를 보고한 임상연구 8편을 바탕으로

체계적 문헌고찰을 수행하고 정량적으로 합성 가능한 문헌<sup>17,19-21)</sup>에 대해 메타분석을 수행하였다. 지백지황환과 대보음환 병용투여는 양약치료군과 비교시 1.43배 높은 치료반응률을 보였으며, 병용투여군의 성조숙증 환아들은 양약치료군 환아들에 비해 치료 후 낮은 혈청 Estradiol 농도와 FSH 농도를 보였고 이는 통계적으로 유의하였다( $p < 0.05$ ).

성조숙증의 치료는 정상 연령까지의 성발달 억제 및 이미 발생한 이차성징의 해소뿐만 아니라 최종 키 손실의 최소화까지를 목표로 하게 되는데<sup>2)</sup>, 본 고찰에 포함된 연구들<sup>17,19)</sup>에서 지백지황환과 대보음환 병용투여시 GnRHa 단독투여나 지백지황환 단독투여군에 비해 IGF-1 분비 증가, GV 증가 등의 유효성을 보고하여 성장 개선 효과에 대한 가능성을 타진하였다. 그러나 지백지황환과 대보음환 병용투여군을 GnRHa와 rhGH 병용군과 비교한 유일한 연구인 Li Z의 연구<sup>18)</sup>에서는 GnRHa와 rhGH 병용군에 비해 지백지황환과 대보음환 병용투여군의 치료 후 골연령이 더 높았고, GV와 PAH는 유의하게 낮아 양방치료에 비해 성장에 유의한 개선이 없다는 상반된 결과도 확인할 수 있었다. 최근의 문헌고찰<sup>27)</sup>에서는 개별 수준의 연구에서는 특정한 상황에서 GnRHa와 rhGH 병용투여가 성장잠재성을 보존하고 FAH를 개선한다는 보고가 있으나 전체적으로는 GnRHa와 rhGH 병용투여요법이 GnRHa 단독투여요법에 비해 유의미한 효과가 있다는 결론을 도출하지 못했다는 결과가 발표된바 있어, GnRHa와 rhGH, 한약치료의 성장 개선 효과 측면에 대해서는 향후 추가 연구가 반드시 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 우선 국내외 다양한 데이터베이스를 통해 문헌을 검색하였으나 국내나 영어권에 발표된 지백지황환과 대보음환의 병용투여 연구가 없어 포함된 문헌이 모두 중국 논문이었다. 이에 언어 및 지역 편향이 존재할 수밖에 없으며, 질평가 결과 상 연구의 질이 높지 않은 연구가 상당수 포함되어 있어 신뢰도에 다소 영향을 줄 수 있을 것이다. 또한 고찰한 대부분의 문헌에서 부작용에 대한 평가가 제대로 이루어지지 못하였는데, 성조숙증의 치료 대상자가 아동인 만큼 실제 임상 적용시 유효성만큼이나 안전성에 대한 장단기적 평가가 필수적이다.

위와 같은 한계점에도 불구하고 본 연구는 지백지황환과 대보음환이라는 다빈도 특정 처방 조합의 성조숙증에 대한 효과를 체계적으로 고찰하였으며, 이를 통해 치료반응률 및 호르몬 수치 개선 등 제반 결과지표에서 그 유효성을 확인하여 근거중심 한의학 임상에 참고할만한 의의를 가진다. 향후 잘 설계된 대규모 RCT를 통한 유효성·안전성 평가 및 경제성평가를 통한 치료비용 적정성에 대한 후속 연구를 바탕으로 성조숙증의 한약치료에 대한 양질의 근거가 마련되기를 기대한다.

## V. 결 론

이번 연구에서는 성조숙증 환아를 대상으로 지백지황환과 대보음환의 병용투여 효과성을 평가하는 연구 8편을 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였고 양적 합성이 가능한 4편에 대해 메타분석

을 시행하였다.

1. 지백지황환과 대보음환 병용투여시 양약치료군과 비교하여 1.43배 높은 치료반응률을 보였다. 지백지황환과 대보음환을 병용투여한 성조숙증 환아들은 양약치료군에 비해 낮은 혈청 Estradiol 농도와 FSH 농도를 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다.
2. 포함된 논문에서 지백지황환과 대보음환 병용투여군이 GnRHa 단독투여군에 비해 IGF-1 분비 증가, GV 증가 등 성장 개선 효과에 대한 유효성을 보고하였으나, 지백지황환과 대보음환 병용투여군을 GnRHa와 rhGH 병용군과 비교한 한 연구에서는 GnRHa와 rhGH 병용군에 비해 지백지황환과 대보음환 병용투여군의 치료 후 골연령이 더 높았고, GV와 PAH는 유의하게 낮아 성장에 유의한 개선이 없다는 상반된 결과를 보고하였다. GnRHa와 rhGH, 지백지황환과 대보음환 병용투여의 성조숙증 환자의 성장개선 효과 측면에 대해서는 본 연구 결과만으로는 단정지을 수 없으며 추가 연구가 필요하다.

Received : Apr 16, 2021

Revised : Apr 19, 2021

Accepted : May 28, 2021

## References

1. Korean Society of Pediatric Endocrinology: Pediatric endocrinology. 2nd ed. Seoul :Kwangmoon. 2004:176-93.
2. Korean Society of Gynecology. Gynecology. 6th ed. Seoul:Koonja. 2021:1007-14
3. Lee KH, et al. The Korean society of pediatric endocrinology's precocious puberty clinical guidelines. 1st ed. Seoul:Uihakmoonhwas. 2011:18-20.
4. Heger S, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. Molecular and cellular endocrinology. 2006;254-255:217-20.
5. John S. Fuqua. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(6):2198-207.
6. Carel JC, et al. GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009;123(4):752-62.
7. Bouvattier C, et al. Lack of effects of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3575-8.
8. Anik A, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(2):267-71.
9. Sorensen K, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3736-44.
10. Baek JW, et al. Age of menarche and



- near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):27-31.
11. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean journal of pediatrics.* 2015;58(1):1-7.
  12. Kweon JH, et al. The Trend of Clinical Research on Treatment for Precocious Puberty - Focusing on Recent Studies in the Chinese Medical Journal CAJ -. *J Pediatr Korean Med.* 2017;31(1):63-73.
  13. Yoon JG, et al. Review on the Use of Oriental Herbal Medicine for Female Idiopathic Precocious Puberty. *J Korean Obstet Gynecol.* 2017;30(3):20-8.
  14. Lee YB, et al. Herbal Medicine for Idiopathic Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2020; 26(11):976-99.
  15. Sun Y, Cui Z. Observation on curative effect of traditional Chinese medicine in treating exogenous precocious puberty caused by contraceptives in girls. *Journal of Qiqihar Medicine.* 2008; 29(10):1175-6.
  16. Li C, et al. *Zhibaidihuang-pill* Combined With *Dabuyin-pill* Treatment of Children With Central Precocious Puberty: Clinical Analysis of 56Cases. *Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics.* 2013;9(4):504-6.
  17. Hu M, Pan W. The clinical effectiveness analysis of *Zhibaidihuang-pill* and *Dabuyin-pill* combination treatment of children with central precocious puberty. *Chinese Journal of Human Sexuality.* 2015;24(3):76-8.
  18. Li Z, et al. Recombinant human growth hormone improves growth deceleration in girls with idiopathic central precocious puberty treated by gonadotropin-releasing hormone analogues. *Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy.* 2017;24(5):21-2.
  19. Zhang M. Study on the Effect of *Zhibaidihuang-pill* Combined with *Dabuyin-pill* in Treating Central Early Precocity. *Chinese and Foreign Medical Research.* 2017;15(29):10-1.
  20. Liu J, Wang H. Clinical effect and safety of *Zhibaidihuang-pill* combined with *Dabuyin-pill* in the sexual precocity of girls. *Chinese Journal of Human Sexuality.* 2018;27(1):64-7.
  21. Liu J, Jin M. Clinical Study on *Dabuyin-pills* Combined with *Zhibaidihuang-pills* for Precocious Puberty in Girls. *Journal of New Chinese Medicine.* 2020;52(7):47-50.
  22. Wang X, Li P, Feng C. Ultrasonic evaluation of clinical efficacy of *Zhibai dihuang-wan* combined with *Dabuyin-wan* on central pubertas praecox in girls. *Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine.* 2020; 16(3):72-6.
  23. Kim KB, et al. Textbook of pediatrics

- of oriental medicine. 1st ed. Seoul: Uisungdang. 2010:852-3.
24. Li J, Lin D, Feng G. Medication rules of traditional Chinese medicine in the treatment of children with idiopathic central precocious puberty based on data mining. *Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine*. 2020;06:40-5.
25. Fu Q, et al. Systematic Review on Effectiveness and Safety of *Zhibaidihuang-pills* in the Adjuvant Treatment of Children's Central Precocious Puberty. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*. 2020;37(1):85-90.
26. Liang J, Chen J, Ye J. Meta-analysis of the efficacy of *Dabuyin-pills* in the treatment of central precocious puberty in children. *Strait Pharmacy*. 2017;29(2):89-91.
27. Song W, et al. Is a Combination of a GnRH Agonist and Recombinant Growth Hormone an Effective Treatment to Increase the Final Adult Height of Girls with Precocious or Early Puberty?. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:1-10. Available from:URL:<http://dx.doi.org/10.1155/2018/1708650>.