

Review Article / 총설

주사(Rosacea)의 한약 치료에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

강은정¹ · 감은영¹ · 김서희³ · 윤석영¹ · 전석희⁴ · 최정화² · 김종헌² · 박수연² · 정민영^{2*}

동신대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실(¹수련의, ²교수)

원광대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실(³수련의)

동신대학교 한의과대학 침구의학과학교실(⁴수련의)

본 논문은 2021년도 동신대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

Herbal Medicine for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Eun-Jeong Kang¹ · Eun-Young Kam¹ · Seo-Hee Kim² · Seok-Yeong Yoon¹ · Seok-Hee Jeon³ · Jung-Wha Choi¹ · Jong-Han Kim¹ · Soo-Yeon Park¹ · Min-Yeong Jung¹

¹Department of Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology, College of Korean medicine, Dongshin University

²Department of Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology, College of Korean medicine, Wonkwang University

³Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean medicine, Dongshin University

Abstract

Objectives : This review was conducted to validate the effectiveness and safety of herbal medicine combined with conventional therapy for rosacea.

Methods : Randomized controlled trials(RCTs) reporting the effects of herbal medicine treatment on rosacea were searched through eight electronic databases from 2016 to March 17, 2020. This study collection and data extraction were performed by two independent reviews. The Cochrane risk-of-bias tool was used for the evaluation of the risk of bias in all included RCTs. Mean differences(MD) and Risk ratio(RR) of 95% Confidence intervals(CIs) were calculated and data synthesis was conducted using Review Manager(RevMan, ver.5.4)

Results : Eighteen RCTs were included and all trials compared the combined therapy of herbal medicine with conventional western therapy to conventional therapy alone. The effective rate of the combination of herbal medicine with western medicine(RR 1.20, 95% CI : 1.13-1.28, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$), the effective rate of the combination of herbal medicine with laser-based therapy(RR 1.12, 95% CI : 1.04-1.21, $p = 0.004$, $I^2 = 18\%$) and the effective rate of the combination treatment group using herbal medicine, western medicine and external drugs were all statistically higher than that of the control group(RR 1.19, 95% CI : 1.11-1.28, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$). The score of non transient erythema(MD -0.36, 95% CI : -1.01 0.29, $p = 0.27$, $I^2 = 93\%$), flushing(MD -0.69, 95% CI : -0.97,

0.41, $p<0.00001$, $I^2=32%$), papules or pustules(MD 0.10, 95% CI : -0.15, 0.35 $p=0.44$, $I^2=0%$) were also seen in the herbal medicine and western medicine combination group. The overall risk of bias of the included studies was some concerns. No serious adverse effects were observed.

Conclusions : This review found the safety and effectiveness of the combined therapy of herbal medicine with conventional western therapy for rosacea.

Key words : Rosacea; Herbal medicine; Systematic review; Meta-analysis

I. 서 론

주사(Rosacea)는 안면 중심부에 주로 발생하는 만성 혈관성 염증성 질환이다¹⁾. 재발이 흔하고 증상의 중등도에 따라 삶의 질에 영향을 주기 때문에 지속적인 치료가 필요하다²⁾. 이에 따라 전 세계적으로 주사 질환에 대한 사회경제적 부담이 증가하고 있어 비용 효과적인 치료의 근거가 중요한 문제로 대두되고 있다³⁾.

주사는 한방에서 ‘酒皰’, ‘鼻皰’, ‘酒皰鼻’, ‘玫瑰痤瘡’ 등에 해당하며 肺經血熱, 脾熱, 血瘀 등으로 변증하여 한약, 침, 외용제 등을 활용하고 있다⁴⁾.

양방 치료에는 진신 요법으로 항생제나 교감 신경의 베타 차단제, 면역억제제 등을 복용하거나 국소 요법으로 외용 항생제, 혈관수축제 등을 도포하거나 물리적인 치료로 레이저나 전기 수술 등을 사용한다⁵⁾.

하지만 기존 양방 치료에는 한계점과 부작용이 존재하며 주사를 전신성 질환으로 접근하는 인식이 생기면서 환자의 증상과 증후를 포괄적으로 다루는 한방 치료에 대한 관심이 높아지고 있다⁶⁾. 그에 반해 국내의 임상 보고는 물론 주사에 대한 한방 치료법과 효과를 분석한 연구는 미비한 편이다. Huang N(2020)⁷⁾은 주사 환자에 대해 涼血四物湯과 양방 병용 치료를 다룬 7편의 무작위 배정 비교 임상 연구(Randomized controlled Trials, RCT)를 고찰한 바가 있다. 그 결과 涼血四物湯을 병용한 치료군의 전체 유효율이 양방 단

독 치료군보다 유의하였음을 밝혔다. 그러나 涼血四物湯 뿐만 아니라 다양한 한약 처방과 양방 치료가 병용된 임상적 효과를 다룬 개별 연구가 발표되었음에도 불구하고 이를 종합하여 분석한 연구는 없었다. 이에 본 연구는 특정 처방에 제한을 두지 않고 주사 환자에 한약과 양방 병용 치료의 효과를 연구한 최신 문헌들을 체계적으로 고찰하여 그 유효성과 안전성에 대해 보고하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

주사 환자를 대상으로 한약 치료에 대한 효과나 비교 가능한 임상 연구를 발표한 국내·외 RCT 연구만을 선정하였다. 연구 대상(Participants)으로는 주사 진단을 받은 18세 이상의 환자이나 성별, 인종, 학력 등의 제한은 두지 않았다. 중재(Interventions)는 한약과 양방 병용 치료이다. 한약 제형은 제약을 두지 않았다. 비교 중재(Comparisons)는 기존의 양방 치료에 해당하며 경구 약물, 외용제, IPL(Intensed pulsed light), DPL(Dynamic Pulsed Light) 등의 레이저 기반 치료를 포함하였다. 평가 결과(Outcome)로 일차 결과 변수로는 전체 유효율, 전국 주사 학회(National Rosacea Society, NRS)에서 정한 표준 증상 점수나 피부 병변 점수 변화로 선정하였다⁸⁾. 이차 결과 변수로는 Acne-Specific Quality of Life Scale(Acne-QOL), Dermatology Life Quality Index(DLQI), The Short Form 36 Health Survey Questionnaire(SF-36), Hamilton Rating Scale for Depression(HAMD) 등

Corresponding author : Min-Yeong Jung, Department of Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology, College of Korean medicine, Dongshin University, 313 Baengnyeondaero, Mokpo-si, Jeollanam-do, 58665, Republic of Korea.
(Tel : 061-280-7788, E-mail : mining32@naver.com)

•Received 2021/6/23 •Revised 2021/7/23 •Accepted 2021/7/30

의 삶의 질 지표, 치료 만족도, 병리 검사, 이상 반응으로 정했다.

2. 문헌 검색

출판 연도가 2016년 1월 1일부터 2021년 3월 17일 사이의 문헌을 대상으로 하였고 검색은 2021년 3월 17일에 시행하였다. 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였다. 검색은 다음과 같이 총 8개의 국내·외 데이터베이스(Database, DB)를 이용하였다. 국외 DB인 PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CNKI(China National Knowledge Infrastructure)를 이용하였고, 국내 DB로는 과학기술지식인프라(Science ON), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학포털(Oriental Medicine Advanced Searching Intergrated System, OASIS), 한국학술정보(Korean Studies Information Service System, KISS)를 이용하였다. 검색식은 각 검색 엔진의 환경에 맞게 연구 대상과 중재에 해당하는 키워드를 조합하여 적용하였다. 연구 대상 관련 검색어로는 PubMed, Cochrane Library, EMBASE에서는 ‘Acne rosacea’, ‘Phymatous Rosacea’, ‘Ocular Rosacea’, ‘Papulopustular Rosacea’, ‘Erythematotelangiectatic Rosacea’, ‘Granulomatous Rosacea’ 등을 사용했다. CNKI에서는 ‘酒齙’, ‘酒糟鼻’, ‘酒渣鼻’, ‘玫瑰瘡瘡’ 등을 사용했다. 국내 DB에서는 ‘주사’, ‘주사비’, ‘장미증’ 등을 조합했다.

중재 치료 검색어로 영문 DB에서는 ‘Herbal Medicine’, ‘Traditional Medicine’, ‘Chinese traditional medicine’, ‘Korean traditional medicine’, ‘Kampo medicine’ 등을 조합하여 사용했다. CNKI에서는 ‘中藥’, ‘中醫藥’, ‘湯’, ‘飲’, ‘散’, ‘劑’, ‘丸’, ‘顆粒’, ‘Herbal Medicine’, ‘Chinese Medicine’, ‘Decoration’, ‘Capsule’, ‘Powder’ 등을 사용했다. 국내 DB에서는 ‘한약’, ‘한방’, ‘한의’ 등을 이용해 검색했다.

중국과 국내 DB 검색에서 상기 영문 표현도 포함했

다. 검색의 민감도를 높이기 위해 연구 대상자 및 중재 검색어를 제목과 초록 범위까지 포함했으며, 비교 중재 관련 검색어는 고려하지 않았다.

3. 문헌 선별 및 추출

검색된 문헌에서 중복된 문헌을 제거한 후 1차, 2차 문헌 선택 배제를 시행하였다. 두 명의 연구자(KEJ, JSH)가 논문 제목과 초록을 독립적으로 읽고 확인하여 1차 선택 배제를 하고 전문을 검토하여 2차 선택 배제를 수행하였다. 제외 문헌은 원저가 아닌 연구, 초록만 발표된 연구, 프로토콜 논문, 학위 논문, 비무작위 대조군 연구, 증례 보고, 체계적 문헌 고찰, 양약 치료에 관한 연구, 주사 질환 외에 기타 피부 질환이 대상에 포함된 경우, 비교 중재가 한약이나 침 등의 한방 치료인 연구이다. 또한 한약과 침 및 한방 외용제 등 한방 복합 치료가 중재인 연구 역시 한약만의 효과를 확인할 수 없어 대상에서 제외하였다. 두 연구자 간의 합의를 통해 최종 포함 문헌을 선택하였으며, 의견이 일치하지 않는 경우 제 3의 연구자에게 자문을 구해 적합성 여부를 판단하고 결정하였다.

체계적 문헌 고찰을 위한 자료 추출 항목은 두 명의 연구자(KEJ, JSH)가 합의하여 결정하였으며 서지 관리 프로그램인 EndNote X8.2와 Microsoft Excel 2016 프로그램을 이용하여 검색한 문헌을 정리하고 자료를 추출하였다. 연구 정보(저자, 발행연도), 대상자의 일반적인 특성(치료군과 대조군 각각의 대상자 수, 남녀 비율, 연령, 이환 기간 등), 치료군과 대조군의 중재 방법, 치료 기간, 평가 지표 및 연구 결과, 이상 반응 여부를 추출 항목에 포함하였다.

4. 비뚤림 위험 평가 방식

두 명의 연구자(KEJ, JSH)가 최종 선택한 RCT 연구들의 질 평가를 수행하기 위해 Revised Cochrane Risk-of-Bias tool(RoB 2)를 이용하여 평가하였다⁹⁾. RoB2는 기존 RoB를 수정 보완한 것으로 2019년도에

발표되었다. 무작위 배정 과정(Randomization process), 의도된 중재(Intended interventions), 누락된 결과(Missing outcome data), 결과 측정(Measurement of the outcome), 결과 보고(Reported result) 등 5개 영역으로 구성되어 있다. 각 영역별 평가 결과를 바탕으로 '낮음(Low risk)', '일부 우려가 있음(Some concerns)', '높음(High risk)'으로 비뚤림 편향을 판단하게 된다. 독립된 두 연구자 간의 평가가 불일치하는 경우 제 3의 연구자가 개입하여 합의의 통해 결정하였다.

5. 자료 합성 및 분석

메타 분석은 RevMan version 5.4를 이용하여 정량적 합성이 가능한 경우에 시행했다. 위험비(Risk ratios, RR)와 95% 신뢰구간(95% Confidence intervals, CIs)을 이용하여 유효율(Effective rate)과 같은 이분형 변수를 계산했다. 평균차(Mean difference, MD)와 95% 신뢰구간을 사용하여 피부 병변 점수 같은 연속형 변수를 표시했다. 포함 논문의 대상자, 중재법 등의 다양성을 고려해서 변량 효과 모형(Random effect model)을 사용했다. 이질성 정도는 I^2 test를 사용했다. 중재법과 결과 평가 항목이 같은 연구끼리 메타 분석을 시행했고, 하위 그룹 분석은 시행하지 않았다.

III. 결 과

1. 문헌 선정

국내·외 8개의 DB를 통해 검색한 결과 PubMed 13편, Cochrane Library 1편, EMBASE 71편, CNKI 81편, OASIS 1편, Science ON 6편, KISS 5편, RISS 16편으로 총 194편이었다. 이 중 중복된 논문을 제외한 177편을 두 명의 연구자가 제목과 초록을 확인하여 1차 선택 배제를 한 결과 주사와 관련 없는 논문 78편과 임상 연구가 아닌 논문 21편을 배제하였다. 선별된

78편의 원문을 확인하여 그 중 전문을 확인할 수 없는 3편, RCT가 아닌 논문 22편, 한약 치료와 관련 없는 논문 28편, 치료군에 한방 복합 치료가 포함된 논문 3편, 대조군에 침 치료를 시행한 논문 1편, 한약이 치료군과 대조군 모두 포함된 논문 3편으로 총 60편의 논문이 제외되었고 최종 18편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

2. 선정 문헌 분석

최종 선정된 총 18편의 논문을 분석하여 요약하였다(Table 1). 18편 연구 모두 중국에서 시행된 RCT 연구로 출판 연도는 2016년도에 2편, 2017년도에 2편, 2018년도 2편, 2019년도 5편, 2020년도 6편, 2021년도 1편이었다.

1) 연구 대상 정보

연구에 참여한 대상자 수는 총 1,796명이며 중도 탈락자는 8명이었다. 총 피험자는 최소 62명부터 최대 159명이었고 100명 미만인 연구는 10편, 100명 이상인 연구는 8편이었다. 대부분 연구에서 주사의 아형 분류를 구체적으로 밝히지 않았다.

2) 대조군 치료 분석

대조군 치료로 경구 항생제를 단독 투여한 연구는 8편이었다. Minocycline hydrochloride를 투여한 연구는 6편이었고^{10,13,16,18,23,25}, Doxycycline hydrochloride를 투여한 연구는 2편이었다^{22,27}. 레이저 기반 치료만을 시행한 연구는 3편이었다^{11,24,26}. Lai (2016)¹¹는 구체적인 레이저 종류를 밝히지 않았다. Song(2020)²⁴은 IPL을 시행했고 Zhu(2019)²⁰ 연구에서는 대조군 1에서 DPL을 진행했고 대조군 2에서 한약만 복용한 치료를 시행했다. 경구 약물과 외용제 치료를 동시에 시행한 연구는 5편이었다.

경구 약물 치료로 항생제인 Tetracycline과 Metrodinazol을 시행한 연구¹², Minocycline hydrochloride를 투여한 연구¹⁴, Doxycycline를 사용한 연구¹⁵가 각각 1편이었다. 비타민 A 유도체인 Isotre-

tinoin를 투여한 연구는 2편이었다^{17,21}. 이들 연구에서 사용된 외용제로는 Clidamycine이 2편이었고^{14,21}, Chlorosulphonic acid를 사용한 연구가 1편이었다¹². 牛黃 외용제를 사용한 연구¹⁷, 三黃 외용제를 적용한 연구¹⁵가 각각 1편이었다. Yang(2019)¹⁹연구는 Metro-nidazole 경구 약물과 레이저 치료를 동시에 시행하였다.

3) 시험군 치료 분석

18편의 시험군 모두 대조군 치료를 기반으로 한약을 투약하였다. 각 연구별 처방 구성 및 한의학적 효능을 정리하였다(Table 2). 7편의 연구에서는 시험군에 적용된 대표 처방에 환자의 개별 특성에 따라 기타 단일 약재를 적절히 가하였다^{11-13,16,17,20,23}.

시험군에 사용된 한약 제형은 Bi(2016)¹⁰의 경우 산제(散劑)이고 Liang(2018)¹⁴과 Wu(2020)²⁵의 경우가 캡슐 제형인 것 외에 16편 모두 탕제(湯劑)였다. 복용법으로는 하루 2번이 13편이고^{10-13,15,17,18,20-24,27}, 하루 세 번 복용은 4편이었다^{14,19,25,26}. 하루 한 번 복용은 1편이었다¹⁶. 한약 처방의 경우 17편의 연구가 구체적인 방제명을 언급하였다.

加味逍遙散, 涼血清肺散, 涼血四物湯, 皮炎方, 疏風解毒膠囊을 사용한 연구가 각각 2편씩 해당되었고, 枇杷當歸飲, 涼血消風湯, 清胃散, 清熱解毒涼血清肺方, 抗紅湯, 涼血五花湯, 柏苓解毒利濕湯을 사용한 연구가 각각 1편씩 있었다. 18편 모두 처방 선별에 있어 한의학적 효능과 변증을 제시하였고 清熱涼血이 10편으로 가장 많이 언급되었고 活血祛瘀가 7편 언급되었다.

본초별 빈도는 甘草가 11회로 가장 많았고, 生地黃과 芍藥이 10회, 金銀花가 7회, 當歸가 6회 등이다(Table 3).

4) 평가 지표

18편 모두 치료 유효율을 보고하였으며 치유(痊愈), 현효(顯效), 유효(有效), 무효(無效)로 증상 개선을 평가하였고 유효 이상의 비율을 치료 유효율로 계산하였다.

증상 변화 점수로는 NRS에서 정한 표준 증상 점수를 기준으로 주 증상과 부 증상의 정도에 따라 0점부터 3점까지 총 4단계로 평가하는 방식이 가장 많았으나 3단계의 척도를 이용한 연구도 있었다²⁴. 증상 평가 항목으로는 공통적으로 지속적인 홍반, 홍조, 구진, 농포, 모세혈관 확장이 있었고 추가로 소양감이나 작열감 등을 평가한 연구도 있었다. 삶의 질 지표를 이용한 논문은 총 5편으로 Jiang(2019)¹⁶, Song(2020)²⁴은 DLQI를 적용하였고 Yuan(2021)²⁷은 DLQI와 HAMD도 함께 사용했다. Acne-QOL를 이용한 연구는 1편¹⁹, SF-36를 사용한 연구는 1편 있었다²⁶. 치료 만족도를 조사한 연구는 1편이 있었다¹⁹.

염증 관련 병리 검사 지표를 보고한 연구는 총 2편이 있었다. Ding(2020)²¹의 연구는 혈액을 채취해 IL-37의 수치를 확인하였고 ZhangTL(2020)²⁶의 연구는 NT-pro BNP, IL-10, hs-CRP를 확인하였다. 또한 Ding(2020)²¹은 Mexameter(MX 1)를 이용해 홍반 지수를 측정하였다.

5) 치료 기간

치료 기간은 최소 4주부터 최대 6개월까지 다양하게 나타났다. 치료 기간을 4주로 설정한 연구는 4편이고^{11,12,15,19}, 6주로 설정한 연구가 6편이며^{10,14,21-23,25}, 8주로 설정한 연구가 7편이고^{13,16-18,24,25,27}, Zhu(2019)²⁰ 연구는 6개월로 설정하였다.

3. 일차 결과 지표의 효과

1) 유효율(effective rate)

최종 선정된 18편 모두 유효율을 측정하였다. 시험군과 대조군의 중재 방법이 유사하여 비교 가능한 연구끼리 메타 분석을 수행하였다. 한약 및 양약 병행 치료군과 양약 단독 복용 치료군을 비교한 연구는 8편이었고^{10,13,16,18,22,23,25,27}, 최종 선정된 18편 모두 유효율을 측정하였다. 시험군과 대조군의 중재 방법이 유사하여 비교 가능한 연구끼리 메타 분석을 수행하였다. 한약 및 양약 병행 치료군과 양약 단독 복용 치료군을 비교한

연구는 8편이었고^{10,13,16,18,22,23,25,27}, 한약 및 레이저 기반 치료 병행 치료군과 레이저 기반 단독 치료군을 비교한 연구는 3편이었고^{11,24,26}, 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군과 양약 및 외용제 병행 치료군을 비교한 연구는 5편이었다^{12,14,15,17,21}. Zhu(2019)²⁰ 연구의 경우 증도 탈락자에 대한 통계 도출의 방법이 연구 결과에 영향을 미칠 것이라 판단하여 분석 대상에서 제외하였으나 한약과 레이저 기반 병행 치료군과 대조군 1과의 비교에서 한약 병행 치료군의 유효율이 대조군보

다 유의한 것으로 나타난 것에 비하여(RR 1.88, 95% CI: 1.10 to 3.22) 한약과 레이저 기반 병행 치료군의 유효율은 대조군 2와의 비교에서 통계적으로 유의하지 않았다(RR 4.50, 95% CI: 1.76, -11.51). Yang (2019)¹⁹의 경우 이와 유사한 치료 증재를 가진 연구가 없어 분석에서 제외되었으나 한약과 레이저 기반 치료 및 양약 병용 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.18, 95% CI: 1.02 to 1.36). 한약 및 양약 병행 치료군과 대조군을 비교한 연구의 효과 크기에 대해 분석한 결과 치료군은 372명, 대조군은 369명이었고 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.20, 95% CI : 1.13 to 1.28, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$)(Fig. 2).

Bi(2016)¹⁰ 연구에서는 한약 및 양약(Minocyclone hydrochloride) 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.17, 95% CI : 1.04 to 1.31). Wan(2017)¹³ 연구에서는 한약 및 양약(Minocyclone hydrochloride) 병행 치료군이 대조군보다 유효율이 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.30, 95% CI: 1.06 to 1.60). Jiang(2019)¹⁶의 연구에서는 한약과 양약(Minocyclone hydrochloride) 병행 치료군의 유효율은 대조군에 비해 통계적으로 유의하지 않았다(RR 1.23, 95% CI : 1.00 to 1.51). Xu (2019)¹⁸ 연구에서는 한약 및 양약(Minocyclone hydrochloride) 병행 치료군의 유효율이 대조군보다

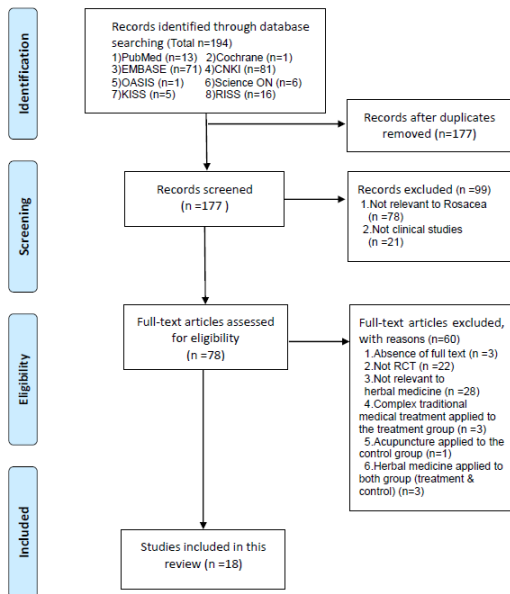


Fig. 1. PRISMA Flow Chart of the Literature Selection

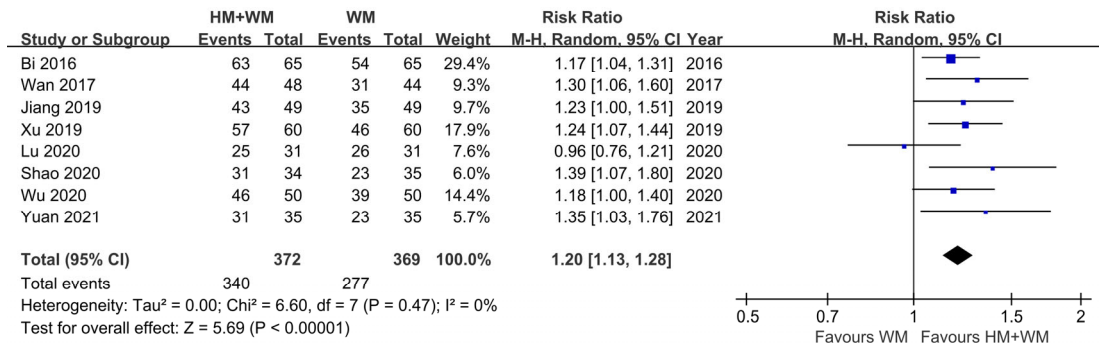


Fig. 2. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine(Effective Rate)

Table 1. Summary of Included Studies

First Author (Year)	Sample size(A/B) N=F/M Age(Mean±SD yr) Duration of Disease	Intervention group	Control group	Outcome measurements	Result	Period	Adverse Events
Bi ⁽¹⁰⁾ (2016)	130(65/65) A:21/44; 38.2±3.6; 3mon-5yr B:19/46; 39.7±3.9; 3mon-6yr	A(n=65):HM (Garnisoyo-san, 6g PO BID), plus B	B(n=65):WM(Minocycline hydrochloride, 50mg PO BID)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (10-points scale)	1. RR1.17 [1.04, 1.31], p<0.05 2. MD-2.06 [-2.31, -1.81], p<0.05	6wks	Diarrhea: A(0), B(0) Dizziness: A(1), B(2) Rash:A(0), B(1)
Lai ⁽¹¹⁾ (2016)	159(80/79) A:37/43; 43.68±5.47; 10.08±8.38yr B:38/41; 44.75±5.58; 9.73±3.49yr	A(n=80):HM(NR, dose NR PO BID), plus B	B(n=79):Laser Therapy (Wave length 595nm, Width 5-7mm, Energy dose 4-7J/ cm ² , 3-5 times/wk)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, after 1, 2, 3, 4 wk)	1. RR1.08 [1.04, 1.17], p<0.05 2. MD-0.50 [-0.58, -0.42], at 1wk(p<0.05), at 2, 3, 4 wk(p<0.05)	4wks	Abdominal pain : A(2), B(0) Transient erythema : A(1), B(0) Blister:A(0), B(1)
Ren ⁽¹²⁾ (2017)	120(60/60) A:23/37; 40.1±2.9; 18.3±5.7mon B:25/35; 40.6±2.2; 18.5±5.4mon	A(n=60):HM (Ryanghaiyeolsamul- tang, dose NR, PO BID), plus B	B(n=60):WM(Vitamin B2, 1 0mg; Vitamin B6, 20mg PO TID; Tetracycline, 0.5g P O QID for 3wks→ 0.25g B ID for 1wk; Metronidazol e, 0.2g PO TID for 2wks→ 0.2g BID for 2wks) EM (Chlorsulfuric acid, PR N apply)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score(4-points scale, after 1, 2, 3, 4 wk)	1. RR1.16 [1.04, 1.29], p=0.012 2. MD-0.70 [-0.80, -0.60], at 1wk(p=0.22 1) at 2 wk (p=0.002), at 3, 4 wk(p=0.001)	4wks	Diarrhea: A(2), B(0) Nausea: A(0), B(1) Abdominal pain : A(0), B(1) (p=0.156)
Wan ⁽¹³⁾ (2017)	92(48/44) A:21/27; 34.2±2.6; 2.11±0.42yr B:17/27; 34.8±2.9; 2.14±0.45yr	A(n=48):HM(Ryang h yeolcheongpye-san, dose NR PO BID), plus B	B(n=44):WM(Minocycline hydrochloride, 100mg PO QD)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, after 2, 4, 8wk)	1. RR1.30 [1.06, 1.60], p<0.05 2. MD-1.30 [-1.89, -0.71], at 2, 4, 8wk (p<0.05)	8wks	Dizziness: A(4), B(5) (p=0.891) Gastric discomfort: A(2), B(3), (p=0.920) Pigmentation: A(0), B(1) (p=0.965)
Liang ⁽¹⁴⁾ (2018)	122(62/60) A:9/53; 37.36±9.86; 1mon-15yr B:8/52; 35.36±8.43; 1mon-16yr	A(n=62):HM(Sopung haetok-capsules, 2.08g PO TID), plus B	B(n=60):WM(Minocycline hydrochloride, 50mg PO B ID) EM(Clindamycin phos-ph ate gel, PRN apply)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, after 2, 4, 6wk; ①itching erythema ②Non transient erythema ③Flushing ④Papules ⑤Pustules ⑥Telangiectasia)	1. RR1.21 [1.05, 1.40], p<0.05 ①MD-2.00 [-2.69, -1.31], p<0.05 ②MD-0.22 [-0.39, -0.05], p<0.05 ③MD-0.01 [-0.23, 0.21], p<0.05 ④MD-0.18 [-0.34, -0.02], p<0.05 ⑤MD-0.40 [-0.65, -0.15], p<0.05 ⑥MD-1.06 [-1.36, -0.76], p<0.05 ⑦MD-0.50 [-0.68, -0.32], p<0.05	6wks	Diarrhea: A(1), B(2) Dizziness: A(0), B(1)

First Author (Year)	Sample size(A/B) N=F/M Age(Mean±SD yr) Duration of Disease	Intervention group	Control group	Outcome measurements	Result	Period	Adverse Events
Zhang ¹⁵⁾ (2018)	69(35/34) A:5/30; 37.9±3.5; 3.2±0.5yr B:6/28; 35.6±2.7; 3.1±0.6yr	A(n=35):HM(Zhu's Pyeorn-bang, dose NR, PO BID), plus B	B(n=34):WM(Doxycycline, 100mg PO BID) EM(Samhwang seje, BID apply)	1. Effective rate (follow up 3mon)	1. RR1.12 [0.91, 1.37], p<0.05	4wks	Gastric discomfort by WM: A(4), B(0) Desquamation by EM: A(0), B(3)
Jiang ¹⁶⁾ (2019)	98(49/49) A&B(NR); 42.21±1.17; 2.39±0.37yr	A(n=49):HM (Ryanghyeol cheongpye-san, dose NR, PO QD), plus B	B(n=49):WM(Minocycline hydrochloride, 50mg PO QD)	1. Effective rate 2. DLQI	1. RR1.23 [1.00, 1.51], p<0.05 2. MD-5.71 [-6.12, -5.30], p<0.05	8wks	Nausea or Vomiting: A(10), B(3) Headache: A(2), B(1) Dizziness: A(1), B(1) Rash: A(1), B(0) (p>0.05)
Sheng ¹⁷⁾ (2019)	70(35/35) A:15/20: (NR); (NR) B:16/19: (NR); (NR)	A(n=35):HM (Bipadangwi-eum, 300ml PO BID), plus B	B(n=35):WM(Isotretinoin, 1T, PO TID for 2wks→ BI D for 2wks→ QD for 4wks) EM(Woohwang seje 100ml apply)	1. Effective rate	1. RR1.28 [1.01, 1.62], p<0.05	8wks	Chapped lips and Desquamation: A(0), B(30)
Xu ¹⁸⁾ (2019)	120(60/60) A:16/44; 25-48; 5mon-3yr B:12/48; 24-47; 4mon-2yr	A(n=60):HM (Ryanghyeolsopung- san, dose NR PO BID), plus B	B(n=60):WM(Minocycline hydrochloride, 50mg PO BID)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, after 2, 4, 8wk ①Non transient erythema ②Flushing ③Papules ④Pustules ⑤Telangiectasia)	1. RR1.24 [1.07, 1.44], p<0.05 2. MD-3.63 [-4.93, -2.33], p<0.05 ①MD-0.85 [-1.09, -0.61], p<0.05 ②MD-0.83 [-1.16, -0.50], p<0.05 ③MD-0.84 [-1.08, -0.60], p<0.05 ④MD-0.84 [-1.18, -0.50], p<0.05 ⑤MD-0.27 [-0.42, -0.12], p<0.05	8wks	Dizziness by WM: A(1), B(1) (p>0.05)
Yang ¹⁹⁾ (2019)	99(50/49) A:20/30; 38.42±2.31; 1.69±0.48yr B:20/29; 38.45± 2.35; 1.67±0.44yr	A(n=50):HM (Pyeorn-bang, 450ml PO TID), plus B	B(n=49):WM(Metronidazole, 0.2g PO TID) Laser Therapy (Wave length 630.00±10.0 0mm, Intensity 110mW/cm ² , E nergy dose 132J/cm ² , 20min, 2times/wk)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, ①Eryt hema ②Papules or Pustules ③Burning or Itching ④Dry appearance) 3. Acne-QOL	1. RR1.18 [1.02, 1.36], p<0.05 2. ①MD-0.68 [-0.76, -0.60], p<0.05 ②MD-0.78 [-0.91, -0.65], p<0.05 ③MD-0.69 [-0.78, -0.60], p<0.05 ④MD-0.55 [-0.59, -0.51], p<0.05 3. ①MD3.88 [3.12, 4.64], p<0.05 ②MD4.11 [3.86, 4.36], p<0.05 ③MD1.99 [1.05, 2.93], p<0.05 ④MD4.42 [3.62, 5.22], p<0.05 4. RR1.20 [1.05, 1.38], p<0.05	4wks	Nausea: A(1), B(0) Dryness: A(0), B(1) Vomiting: A(0), B(1)

First Author (Year)	Sample size(A/B) N=F/M Age(Mean±SD yr) Duration of Disease	Intervention group	Control group	Outcome measurements	Result	Period	Adverse Events
Zhu ²⁰⁾ (2019)	96(32/32/32) A:(NR); 33.47 ±9.05; 2.33 ±1.80yr B1:(NR); 32.53 ±9.58; 2.94 ±2.07yr B2:(NR); 31.31 ±6.75; 2.36 ±1.77yr	A(n=30):B1 and B2	B1(n=31):DPI(Wave length 500-600nm, spot diameter 10mm×20mm, Pulse width intensity 1.2ms, 15ms, 40ms, Energy dose 8-11J/cm ² , 3-5 times/4wk) B2(n=27): HM (Cheongwi-san, dose NR PO BID)	①Role-emotional, ②Self-perception, ③Role e-social, ④skin symptoms) 4. Treatment satisfaction	1. A>B1>B2 (p<0.05) A>B1: RR1.88 [1.10, 3.22], p<0.05 B1>B2: RR2.40 [0.86, 6.65], p<0.05 A>B2: RR4.50 [1.76, 11.51], p<0.05	6mons	Gastric discomfort: A(2), B1(0), B2(2) (p>0.05) Burning or itching or dryness: A(2), B1(3), B2(0) (p>0.05)
Ding ²¹⁾ (2020)	80(40/40) A:10/30; 37.89±5.78; 3.42±1.01yr B:8/32; 37.11±5.18; 3.41±0.71yr	A(n=40):HM (Cheongyeolhaedok Ryanghyeolcheong ye-bang, 150ml PO BID), plus B	B(n=40):WM(Isotretinoin, 10mg PO BID) EM(Chindamycin phosphate gel, BID apply)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, ①Dry appearance ②Itching ③Erythema ④Burning ⑤Telangiectasia ⑥Papules or Pustules) 3. Changes in Erythema Index, IL-37	1. RR1.28 [1.03, 1.57], p<0.05 2. ①MD-0.54 [-0.68, -0.40], p<0.05 ②MD-0.45 [-0.63, -0.27], p<0.05 ③MD-0.49 [-0.67, -0.31], p<0.05 ④MD-0.45 [-0.58, -0.32], p<0.05 ⑤MD-0.31 [-0.42, -0.20], p<0.05 ⑥MD-0.31 [-0.43, -0.19], p<0.05 3. Erythema Index: MD-44.51 [-58.93, -30.09], p<0.05 IL-37(pg/ml): MD-2.45 [-3.73, -1.17], p<0.05	6wks	NR
Lu ²²⁾ (2020)	62(31/31) A:13/18; 27.5±5.3; 17.8±9.8mon B:12/19; 27.3±5.2; 18.2±9.2mon	A(n=31):HM (Hanghong-tang, 200ml PO BID), plus B	B(n=31):WM(Doxycycline hydrochloride, 100mg PO BID)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale ①Non transient erythema ②Telangiectasia ③Papules or Pustules)	1. RR0.96 [0.76, 1.21], p>0.05 2. ①MD0.20 [-0.10, 0.50], p>0.05 ②MD0.10 [-0.30, 0.50], p>0.05 ③MD0.10 [-0.30, 0.50], p>0.05	6wks	Anorexia or Vomiting or Abdominal pain: A(0), B(6)

First Author (Year)	Sample size(A/B) N=F/M Age(Mean±SD yr) Duration of Disease	Intervention group	Control group	Outcome measurements	Result	Period	Adverse Events
Shao ²³⁾ (2020)	69(34/35) A: 4/30; 37.47±8.046; 20.59±19.73mon B: 5/30; 37.86±8.531; 21.40±16.84mon	A(n=34):HM (Ryanghyeol honghwa-tang, dose NR, PO BID), plus B	B(n=35):WM(Minocycline hydrochloride, 50mg PO BID)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale, ①Flus hing ②Non transient erythema ③Papules or Pustules ④Telangiectasia)	1. RR1.39 [1.07, 1.80], p>0.05 2. ①MD-0.54 [-0.87, -0.21], p=0.011 ②MD-0.43 [-0.80, -0.06], p=0.032 ③MD0.10 [-0.23, 0.43], p=0.033 ④MD0.11 [-0.34, 0.56], p=0.083	6wks	Gastric discomfort: A(1), B(0) Dizziness:A(0), B(1)
Song ²⁴⁾ (2020)	100(50/50) A: 10/40; 42.15±8.77; 6.53±3.42yr B: 8/42; 43.44±7.54; 6.80±3.55yr	A(n=50): HM(Ryanghyeol samul-tang, dose NR, PO BID), plus B	B(n=50): IPL(Wave length 500-1200nm, 1time/4wks)	1. Effective rate 2. Changes in the qua lity of life (3-points scale)	1. RR1.22 [1.00, 1.49], p=0.015 2. MD-5.43 [-5.83, -5.03], p<0.05	8wks	Erythema: A(2), B(3) Dryness: A(1), B(2) Stinging: A(0), B(2)
Wu ²⁵⁾ (2020)	100(50/50) A: 24/26; 34.88±2.91; 2.16±0.47yr B: 23/27; 34.25±2.68; 2.14±0.44yr	A(n=50):HM (Sopunghaedok- capsules, 4T PO TI D), plus B	B(n=50):WM(Minocycline hydrochloride, 50mg PO BID)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (10-points scale)	1. RR1.18 [1.00, 1.40], p<0.05 2. MD-2.06 [-2.36, -1.76], p<0.05	6wks	NR
Zhang TL ²⁶⁾ (2020)	140(70/70) A: 23/47; 35.89±3.98; 2.45±0.37yr B: 24/46; 35.67±4.11; 2.71±0.32yr	A(n=70):HM (Baekgeunhaedokris eup-tang, dose NR, PO TID), plus B	B(n=70):Laser Therapy(Wa ve length 585nm, Frequenc y 1.5Hz, Energy dose 5-20J /cm ² , spot diameter 3-10mm 1time/mon)	1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale) 3. Changes in NT-pro BNP, IL-10, hs- CRP 4. SF-36 ①Mental Health ②Role-Emotional ③Physical Functioning ④Social Functioning ⑤General Health ⑥Vitality ⑦Bodily pain ⑧Role-Physical)	1. RR1.16 [1.01, 1.34], p<0.05 2. MD-1.47 [-2.02, -0.92], p<0.05 3. NT-pro BNP(ng/L): MD-31.61 [-62.60, -0.62], p<0.05 IL-10(pg/ml): MD-1.79 [-3.28, -0.30], p<0.05 hs-CRP(ng/L): MD-1.61 [-2.08, -1.14], p<0.05 4. ①MD11.50 [9.83, 13.17], p<0.05 ②MD17.81 [16.17, 19.45], p<0.05 ③MD10.79 [9.08, 12.50], p<0.05 ④MD18.24 [16.67, 19.81], p<0.05 ⑤MD16.69 [14.84, 18.54], p<0.05 ⑥MD10.25 [8.61, 11.89], p<0.05 ⑦MD11.62 [9.86, 13.38], p<0.05 ⑧MD16.16 [14.43, 17.89], p<0.05	2mons	Mild Pigmentation: A(0), B(3) Fatigue: A(0), B(1) (p>0.05)

First Author (Year)	Sample size(A/B) N=F/M Age(Mean±SD yr) Duration of Disease	Intervention group	Control group	Outcome measurements	Result	Period	Adverse Events
Yuan ²⁷⁾ (2021)	70(35/35) A:2/33; 40.37±8.65; 4.33±3.42yr B:4/31; 40.46±9.88; 4.51±2.44yr	A(n=35):HM(Gamisoy o-san, 200ml PO BID), plus B B(n=35):WM(Doxycycline hydrochloride, 100mg PO BID)		1. Effective rate 2. Changes in the skin lesion score (4-points scale) 3. DLQI and HAMD scores	1. RR1.35 [1.03, 1.76], p<0.05 2. MD-1.06 [-2.33, 0.21], p<0.05 3. DLQI: MD-1.45 [-2.88, -0.02], p<0.05 HAMD: MD-1.66 [-2.75, -0.57], p<0.05	8wks	No adverse events

yr : year, mon : month, wk : week, A: Intervention group, B : Control group, SD : Standard Deviation, HM : Herbal Medicine, WM : Western Medicine, EM : External Medicine, PO : Per OS, QD : Quaque die, BID : Bis in die, TID : Ter in die, QID : Quarter, PRN : Pro re nata, NR : Not Reported, T : Tablet

Table 2. Composition of Herbal Medicine according to Effect of the Prescription

First Author (Year)	Effect of Herbal medicine	Name of Prescription	Composition of Herbal medicine (dose/1day)
Bi ¹⁰⁾ (2016)	Regulating liver qi and relieving qi (疏肝理氣) Heat-clearing and blood-cooling (清熱涼血)	Gamisoyo-san (加味逍遙散)	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Paeoniae Radix</i> (白芍藥), <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子), <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Menthae Herba</i> (薄荷) (dose NR)
Lai ¹¹⁾ (2016)	Clearing pathogenic heat of the lung and stomach (清肺胃熱)	NR	<i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 6g, <i>Mori Cortex Radicis</i> (桑白皮) 15g, <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮) 12g, <i>Gypsum Fibrosum</i> (生石膏) 15g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 15g, <i>Cimicifuga Cortex Radicis</i> (蛇母皮) 12g, <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子) 12g, <i>Eriobotryae Folium</i> (枇杷葉) 15g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 15g, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 12g, <i>Belamcandae Rhizoma</i> (射干) 12g, <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 12g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g
Ren ¹²⁾ (2017)	Heat-clearing and blood-cooling(清熱涼血) Promoting blood flow and dispels blood stasis (活血祛瘀)	Ryanghyeol samul-tang (涼血四物湯)	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5g, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 9g, <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 12g, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 6g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 12g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 9g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 12g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 24g
Wan ¹³⁾ (2017)	Heat-clearing, diffuse the lung (清熱宣肺)	Ryanghyeol cheongpye-san (涼血清肺散)	<i>Eriobotryae Folium</i> (枇杷葉) 10g, <i>Mori Cortex Radicis</i> (桑白皮) 15g, <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮) 12g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 15g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 6g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15g, <i>Rosae Flos</i> (玫瑰花) 15g, <i>Campsis flos</i> (凌霄花) 15g, <i>Chrysanthemi Indici Flos</i> (菊花) 20g, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 15g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 12g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 20g

First Author (Year)	Effect of Herbal medicine	Name of Prescription	Composition of Herbal medicine (dose/1day)
Liang ¹⁴⁾ (2018)	Heat-clearing and blood-cooling (清熱涼血) Promoting blood flow and dispelling blood stasis (活血祛瘀)	Sopunghaedok-capsule (旋風解毒膠囊)	<i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> (虎杖), <i>Forsythiae Frucus</i> (連翹), <i>Isatis Radix</i> (板藍根), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬), <i>Verbena Herba</i> (馬鞭草), <i>Phragmitis rhizome</i> (蘆根), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) (dose NR)
Zhang ¹⁵⁾ (2018)	Heat-clearing and blood-cooling(清熱涼血) Promoting blood flow and dispels blood stasis (活血祛瘀)	Zhu's Piyeom-bang (朱氏皮灸方)	<i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 30g, <i>Gypsum Fibrosum</i> (生石膏) 30g, <i>Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 10g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 10g, <i>Forsythiae Frucus</i> (連翹) 10g, <i>Bambusae Caulis in Taeniam</i> (竹茹) 10g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g
Jiang ¹⁶⁾ (2019)	Heat-clearing, diffuse the lung (清熱宣肺)	Ryanghyeol cheongpye-san (涼血清肺散)	<i>Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15g, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 15g, <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮) 12g, <i>Aeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 12g, <i>Cortex Radicis</i> (桑白皮) 15g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 6g, <i>Riobotryae Folium</i> (枇杷葉) 10g, <i>Chrysanthemi Indici Flos</i> (菊花) 20g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 20g, <i>Rosae Flos</i> (玫瑰花) 15g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 15g, <i>Campsitis flos</i> (凌霄花) 15g
Sheng ¹⁷⁾ (2019)	Heat-clearing, diffuse the lung and harmonizing the stomach (清熱宣肺和胃)	Bipadanggwium (枇杷當歸飲)	<i>Riobotryae Folium</i> (枇杷葉) 15g, <i>Cortex Radicis</i> (桑白皮) 15g, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10g, <i>Forsythiae Frucus</i> (連翹) 10g, <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 15g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 6g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 9g, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 5g, <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 6g, <i>Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 10g, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 15g, <i>Cassiae Semen</i> (決明子) 10g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 10g
Xu ¹⁸⁾ (2019)	Relieving wind to promote skin eruption (祛風透疹) Clearing pathogenic heat of the lung and stomach(清肺胃熱)	Ryanghyeolsopung-tang (涼血消風湯)	<i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 30g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 10g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 30g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 10g, <i>Aeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10g, <i>Cimicifuga rhizome</i> (升麻) 3g, <i>Arctii Fructus</i> (牛蒡子) 10g, <i>Schizonepetae Spica</i> (菊苣) 10g, <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風) 10g, <i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根) 30g, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 15g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g
Yang ¹⁹⁾ (2019)	Heat-clearing and blood-cooling(清熱涼血) Promoting blood flow and dispels blood stasis(活血祛瘀)	Piyeom-bang (皮灸方)	<i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 30g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 30g, <i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根) 30g, <i>Dictamni Radicis Cortex</i> (白鮮皮) 30g, <i>Gypsum Fibrosum</i> (生石膏) 30g, <i>Aeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 15g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 15g, <i>Forsythiae Frucus</i> (連翹) 15g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 15g, <i>Cimicifuga Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 10g, <i>Bambusae Caulis in Taeniam</i> (竹茹) 10g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g
Zhu ²⁰⁾ (2019)	Clearing pathogenic heat of the lung and stomach (清肺胃熱)	Cheongwi-san (清胃散)	<i>Eriobotryae Folium</i> (枇杷葉), <i>Mori Cortex Radicis</i> (桑白皮), <i>Glehniae Radix</i> (北沙參), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Cimicifuga rhizome</i> (升麻), <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), (dose NR)

First Author (Year)	Effect of Herbal medicine	Name of Prescription	Composition of Herbal medicine (dose/1day)
Ding ²¹⁾ (2020)	Clearing pathogenic heat and neutralizing the toxic property (清熱解毒) Cooling blood and lung (涼血清肺)	Cheongyeol haedok Ryanghyeolcheongpye-bang (清熱解毒涼血清肺方)	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 20g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃)20g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 20g, <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃) 15g, <i>Mori Cortex Radicis</i> (桑白皮) 15g, <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮) 15g, <i>Hecyotidis Herba</i> (白花蛇舌草) 15g, <i>Aurantii Fructus Immaturus</i> (枳殼) 10g, <i>Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 10g
Lu ²²⁾ (2020)	Heat-clearing and blood-cooling (清熱涼血) Promoting blood flow and dispelling blood stasis (活血祛瘀)	Hanghong-tang (抗紅湯)	<i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 15g, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 15g, <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 15g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 9g, <i>Sophorae Radix</i> (苦參) 9g
Shao ²³⁾ (2020)	Heat-clearing and blood-cooling (清熱活血) Stagnated liver and treating qi stagnation (疏肝行氣)	Ryanghyeol hohwa-tang (涼血五花湯)	<i>Carthami Flos</i> (紅花) 9g, <i>Celosiae Cristatae Flos</i> (雞冠花) 9g, <i>Campsis Flos</i> (凌霄花) 9g, <i>Rosae Flos</i> (玫瑰花) 9g, <i>Chrysanthemi Indici Flos</i> (野菊花) 15g
Song ²⁴⁾ (2020)	Heat-clearing and blood-cooling (清熱涼血) Promoting blood flow and dispels blood stasis (活血祛瘀)	Ryanghyeol samul-tang (涼血四物湯)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 15g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 15g, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 15g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10g, <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮) 10g, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 10g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5g
Wu ²⁵⁾ (2020)	Clearing pathogenic heat and neutralizing the toxic property (清熱解毒) Promoting blood flow and dispels blood stasis (活血祛瘀)	Sopunghaedok-capsules (疏風解毒膠囊)	<i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> (虎杖), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Isatis Radix</i> (板藍根), <i>Verbena Herba</i> (馬鞭草), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Phragmites thizome</i> (蘆根) (dose NR)
Zhang TL ²⁶⁾ (2020)	Heat-clearing and blood-cooling (清熱涼血) Relieving wind and eliminating dampness (疏風利濕)	Baekgeum haedokriseup-tang (柏苓解毒利濕湯)	<i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10g, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10g, <i>Sophorae Radix</i> (苦參) 10g, <i>Diclianni Radicis Cortex</i> (白鮮皮) 10g, <i>Cortex Radicis</i> (桑白皮) 10g, <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃) 6g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 6g, <i>Vignae Angularis Semen</i> (赤小豆) 6g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 6g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3g
Yuan ²⁷⁾ (2021)	Regulating liver qi and relieving qi (疏肝理氣) Heat-clearing and blood-cooling (清熱涼血)	Gamisoyo-san (加味逍遙散)	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 15g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 15g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10g, <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子) 10g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 15g, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 15g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g

Table 3. Frequency of Herbs in Herbal Prescription

Frequency	Herb
11	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
10	<i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥)
7	<i>Lonicerae Flos</i> (金銀花)
6	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸)
5	<i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹)
4	<i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Mori Cortex Radicis</i> (桑白皮), <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮), <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Carthami Flos</i> (紅花), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮)
3	<i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Chrysanthemi Indici Flos</i> (菊花), <i>Campsis flos</i> (凌霄花), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)
2	<i>Verbenae Herba</i> (馬鞭草), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英), <i>Sophorae Radix</i> (苦參), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> (虎杖), <i>Phragmitis rhizome</i> (蘆根), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬), <i>Menthae Herba</i> (薄荷), <i>Isatidis Radix</i> (板藍根), <i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根), <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子), <i>Eriobotryae Folium</i> (枇杷葉), <i>Dictamni Radicis Cortex</i> (白鮮皮), <i>Cimicifuga rhizome</i> (升麻), <i>Bambusae Caulis in Taeniam</i> (竹筴)
1	<i>Vignae Angularis Semen</i> (赤小豆), <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參), <i>Schizonepetae Spica</i> (薊苳), <i>Saposhnikoviae Radix</i> (防風), <i>Rosae Flos</i> (玫瑰花), <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃), <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗), <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴), <i>Hedrotidis Herba</i> (白花蛇舌草), <i>Glehniae Radix</i> (北沙參), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮), <i>Celosiae Cristatae Flos</i> (雞冠花), <i>Cassiae Semen</i> (決明子), <i>Belamcandae Rhizoma</i> (射干), <i>Aurantii Fructus Immaturus</i> (枳殼), <i>Arcii Fructus</i> (牛蒡子)

유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.24, 95% CI : 1.07 to 1.44). Lu(2020)²²⁾의 연구에서 한약 및 양약(Doxycycline hydrochloride) 병행 치료군의 유효율이 대조군에 비해 떨어지지만 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(RR 0.96, 95% CI : 0.76 to 1.21). Shao(2020)²³⁾의 연구에서 한약 및 양약(Minocycline hydrochloride) 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.39, 95% CI : 1.07 to 1.80). Wu(2020)²⁵⁾의 연구에서는 한약과 양약(Minocycline hydrochloride)의 병행 치료군의 유효율은 대조군에 비해 통계적으로 유의하지 않았다(RR 1.18, 95% CI : 1.00 to 1.40). Yuan(2021)²⁷⁾의 연구에서는 한약 및 양약(Doxycycline hydrochloride) 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.35, 95% CI : 1.03 to 1.76).

한약 및 레이저 병행 치료군과 대조군을 비교한 연구의 효과 크기에 대하여 분석한 결과 치료군은 200명,

대조군은 199명이었고 한약과 레이저 기반 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.12, 95% CI : 1.04 to 1.21, $p=0.004$, $I^2=18\%$)(Fig. 3). Lai(2016)¹¹⁾의 연구에서 한약 및 레이저 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.08, 95% CI : 1.01 to 1.17). Song(2020)²⁴⁾의 연구에서 한약과 IPL 병행 치료군의 유효율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하지 않았다(RR 1.22, 95% CI : 1.00 to 1.49). Zhang TL(2020)²⁶⁾의 연구에서 한약 및 레이저 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.16, 95% CI : 1.01 to 1.34).

한약과 양약 및 외용제 병용 치료군과 대조군을 비교한 연구의 효과 크기에 대하여 분석한 결과 치료군은 232명, 대조군은 229명이었다. 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.19, 95% CI : 1.11 to 1.28, $p<0.00001$, $I^2=0\%$)(Fig. 4). Ren(2017)¹²⁾의 연구에서

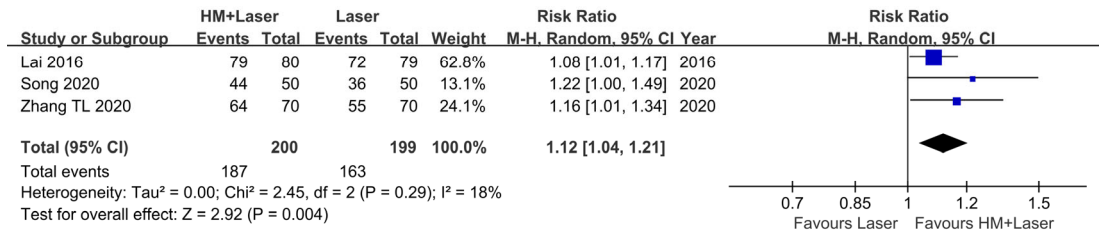


Fig. 3. Forest Plot: Herbal Medicine+Laser Therapy vs Laser Therapy (Effective Rate)

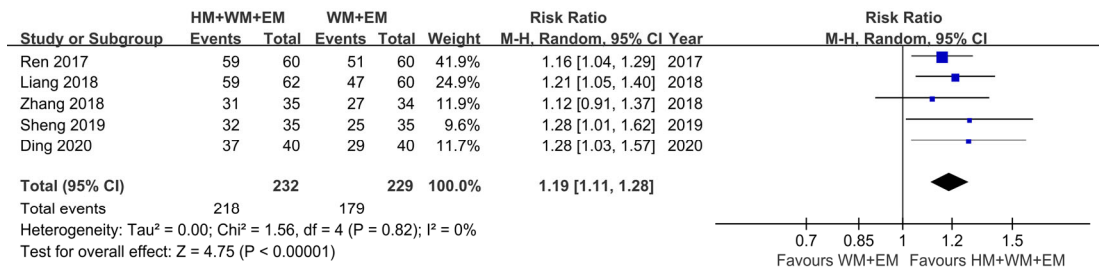


Fig. 4. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine+External Medicine vs Western Medicine+External Medicine (Effective Rate)

한약과 양약(Vitamin B2, Vitamin B6, Tetracycline, Metronidazole) 및 외용제(Chlorsulfuric acid)를 병행한 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.16, 95% CI : 1.04 to 1.29). Liang(2018)¹⁴⁾의 연구에서 양약(Minocycline hydrochloride)과 외용제(Clindamycin phosphate gel)를 병행한 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.21, 95% CI : 1.05 to 1.40). Zhang(2018)¹⁵⁾의 연구에서 한약과 양약(Doxycycline) 및 三黃 외용제를 병행한 치료군과 대조군의 유효율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.12, 95% CI : 0.91 to 1.37). Sheng(2019)¹⁷⁾의 연구에서 한약과 양약(Isotretinoin) 및 牛黃 외용제를 병행한 치료군의 유효율이 대조군에 비해 근소한 차이로 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.28, 95% CI : 1.01 to 1.62). Ding(2020)²¹⁾의 연구에서 한약과 양약(Isotretinoin) 및 외용제(Clindamycin phosphate gel)를 병행한 치료군의 유효율이 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.28, 95% CI : 1.03 to 1.57).

한약 및 양약 병행 치료군과 양약 단독 치료군에 대한 출판 비뚤림(Publication bias)을 확인하기 위해서 Funnel plot을 시행한 결과 출판 비뚤림은 다소 적은 것으로 판단하였다(Fig. 5).

2) 피부 병변 변화 점수 지표

18편의 연구 중 12편이 치료 전후에 피부 병변의 변화 점수를 이용하여 평가하였다. 이 중 점수 변화의 총점을 표기한 연구가 6편이었고^{10-13,25,26)}, 나머지 6편은 지속적인 홍반, 홍조, 구진과 농포, 모세혈관 확장, 소양감, 건조감 등의 증상에 대해 각각의 점수와 총점을 제시했다^{14,18,19,21-23)}. Bi(2016)¹⁰⁾의 연구에서는 10단계 척도를 사용하여 점수를 평가하였고 6주 치료 후 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -2.06, 95% CI : -2.31 to -1.81). Lai(2016)¹¹⁾의 연구에서 치료 1주, 2주, 3주, 4주 차의 평가 시기를 관찰한 결과 1주 차는 치료군과 대조군 사이의 점수에 유의한 차이

가 없었으나 2주 차 이후부터 모든 평가 시기에 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.50, 95% CI : -0.58 to -0.42). Ren(2017)¹²⁾의 연구에서는 4단계 척도로 점수를 평가했고 치료 1주, 2주, 3주, 4주 차의 평가 시기를 관찰한 결과 1주 차는 치료군과 대조군 사이의 점수에 유의한 차이가 없었으나 2주 차 이후부터 모든 평가 시기에 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.70, 95% CI : -0.80 to -0.60). Wan(2017)¹³⁾의 연구에서는 4단계 척도로 점수를 평가했고 치료 2주, 4주, 8주 차의 모든 평가 시기에 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -1.30, 95% CI : -1.89 to -0.71). Wu(2020)²⁵⁾의 연구에서는 10단계의 척도로 증상 변화 점수를 평가했고 8주간 치료 후 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -2.06, 95% CI : -2.36 to -1.76). Zhang TL(2020)²⁶⁾의 연구에서는 4단계 척도로 점수를 평가했고 2달간 치료 후 치료군의 점수가 대조군의 점수보다 유의하게 낮았다(MD -1.47, 95% CI : -2.02 to -0.92). Yang(2019)¹⁹⁾의 연구에서는 홍반, 구진과 농포, 작열감 및 따끔거림, 건조감 등 총 4가지 영역에 대해 0점부터 3점까지의 4단계 척도로 증상 점수를 이용하여 4주간 치료 후 평가하였고 모든 항목에서 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.68, 95% CI : -0.76 to -0.60; MD -0.78, 95% CI : -0.91 to -0.65; MD -0.69, 95% CI : -0.78 to -0.60; MD -0.55, 95% CI : -0.59 to -0.51).

Liang(2018)¹⁴⁾의 연구에서 소양감, 홍반, 홍조, 구진, 농포, 모세혈관 확장 등 총 6가지 영역에 대해 0점부터 3점까지의 4단계 척도로 증상 점수를 이용하여 치료 2주, 4주, 6주 차에 평가하였고, 6주간 치료 후 치료군의 총점이 대조군보다 유의하게 낮았고(MD -2.00, 95% CI : -2.69 to -1.31), 6주간 치료 후 소양감, 홍조, 구진, 농포, 모세혈관 확장에 대한 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.22, 95% CI : -0.39 to -0.05; MD -0.18, 95% CI : -0.34 to -0.02; MD -0.40, 95% CI : -0.65 to -0.15; MD -

1.06, 95% CI : -1.36 to -0.76; MD -0.50, 95% CI : -0.68 to -0.32). 홍반 점수의 경우 치료군의 치료 효과가 대조군에 비해 통계적으로 유의하지 않았다(MD -0.01, 95% CI : -0.23 to 0.21).

Xu(2019)¹⁸⁾의 연구에서는 홍반, 홍조, 구진, 농포, 모세혈관 확장 등 총 5가지 영역에 대해 0점부터 3점까지의 4단계 척도로 증상 점수를 이용하여 치료 2주, 4주, 8주 차에 평가하였고 8주간 치료 후 모든 항목에서 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.85, 95% CI : -1.09 to -0.61; MD -0.83, 95% CI : -1.16 to -0.50; MD -0.84, 95% CI : -1.08 to -0.60; MD -0.84, 95% CI : -1.18 to -0.50; MD -0.27, 95% CI : -0.42 to -0.12).

Ding(2020)²¹⁾의 연구에서는 건조감, 소양감, 지속적인 홍반, 작열감, 모세혈관 확장 등 총 5가지 영역에 대해 0점부터 3점까지 4단계 척도로 증상 점수를 이용하였고 6주간 치료 후 평가한 모든 항목에서 치료군의 점

수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.54, 95% CI : -0.68 to -0.40; MD -0.45, 95% CI : -0.63 to -0.27; MD -0.49, 95% CI : -0.67 to -0.31; MD -0.45, 95% CI : -0.58 to -0.32; MD -0.31, 95% CI : -0.42, to -0.20; MD -0.31, 95% CI : -0.43 to -0.19).

Lu(2020)²²⁾의 연구에서는 지속적인 홍반, 모세혈관 확장, 구진 또는 농포 등 총 3가지 영역에 대해 0점부터 3점까지 4단계 척도로 증상 점수를 이용하였고 6주간 치료 후 평가한 항목에서 치료군의 점수가 대조군보다 높으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(MD 0.20, 95% CI : -0.10 to 0.50; MD 0.10, 95% CI : -0.30 to 0.50; MD 0.10, 95% CI : -0.30 to 0.50).

Shao(2020)²³⁾의 연구에서 홍조, 지속적인 홍반, 구진 또는 농포, 모세혈관 확장 등 총 4가지 항목에 대해 0점부터 3점까지 4단계 척도로 증상 점수를 이용하였고 6주간 치료 후 평가한 항목에서 홍조와 지속적인 홍반 영역에서는 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -0.54, 95% CI : -0.87 to -0.21; MD -0.43, 95% CI : -0.80 to -0.06). 하지만 구진 또는 농포 점수 모세혈관 확장 점수에서는 치료군의 점수가 대조군보다 높으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(MD 0.10, 95% CI : -0.23 to 0.43; MD 0.11, 95% CI : -0.34 to 0.56).

① 지속적인 홍반

한약 및 양약 복용 병행 치료군과 대조군을 비교한 3편의 연구에서 지속적인 홍반 점수 관련한 효과 크기에 대해 메타 분석을 시행했다^{18,22,23)}. 포

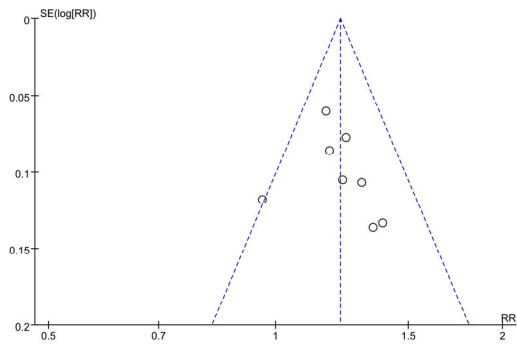


Fig. 5. Funnel Plot : Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine

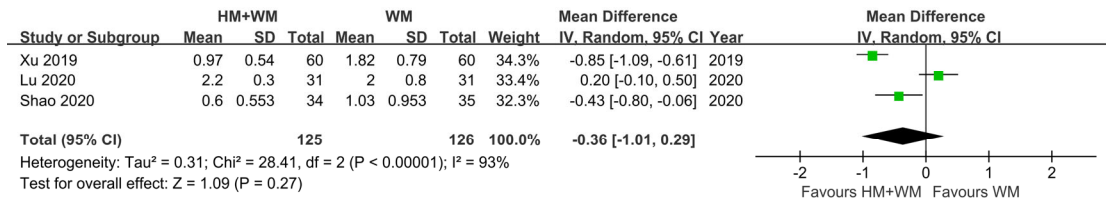


Fig. 6. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine (Changes in the Non Transient Erythema Score)

합된 연구에서 치료군은 125명, 대조군은 126명이었다. 한약과 양약 병행 치료군의 증상 점수와 대조군의 점수는 통계적으로 유의한 차이가 없었고 이질성이 높았다(MD -0.36, 95% CI : -1.01 to 0.29, $p=0.27$, $I^2=93%$)(Fig. 6).

② 홍조

한약 및 양약 복용 병행 치료군과 대조군을 비교한 2편의 연구에서 홍조 점수 관련한 효과 크기에 대해 메타 분석을 시행했다^{18,23}. 포함된 연구에서 치료군은 94명, 대조군은 95명이었다. 한약과 양약 병행 치료군의 증상 점수가 대조군의 점수보다 유의하게 낮았고 이질성도 낮은 것으로 나타났다 (MD -0.69, 95% CI : -0.97 to 0.41, $p<0.00001$,

$I^2=32%$)(Fig. 7).

③ 구진과 농포

한약 및 양약 복용 병행 치료군과 대조군을 비교한 2편의 연구에서 구진과 농포와 관련한 효과 크기에 대해 메타 분석을 시행했다^{22,23}. 포함된 연구에서 치료군은 65명, 대조군은 66명이었다. 한약과 양약 병행 치료군의 증상 점수가 대조군의 점수보다 높았으나 두 구간 통계적 유의성은 없었다. 이질성은 없는 것으로 나타났다(MD 0.10, 95% CI : -0.15 to 0.35 $p=0.44$, $I^2=0%$)(Fig. 8).

④ 소양감

한약과 양약 및 외용제 병용 치료군과 대조군을 비교한 2편의 연구에서 소양감과 관련하여 효과

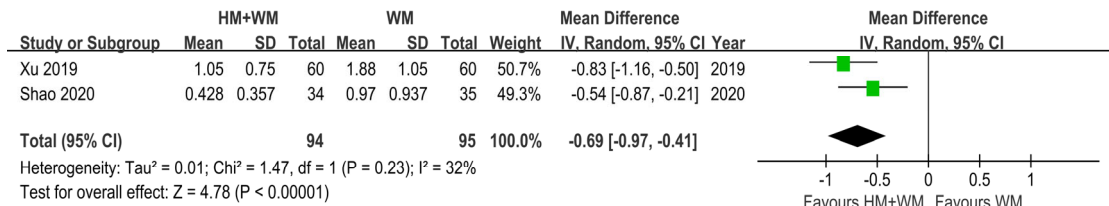


Fig. 7. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine (Changes in the Flushing Score)

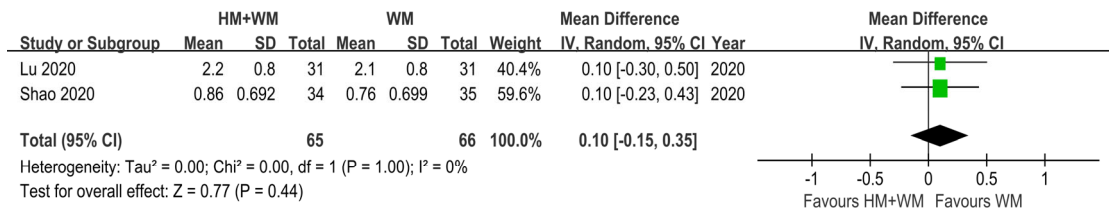


Fig. 8. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine (Changes in the Papules or Pustules Score)

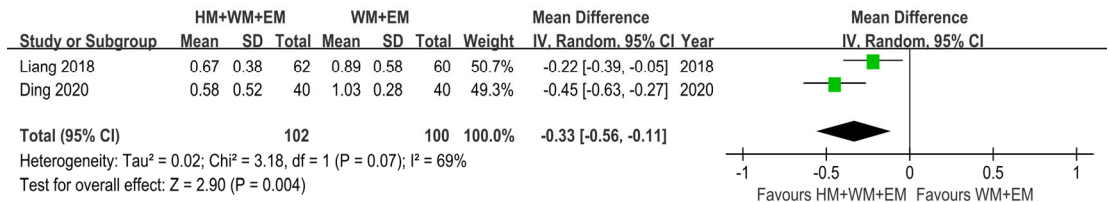


Fig. 9. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine+External Medicine vs Western Medicine+ External Medicine (Changes in the Itching Score)

크기에 대해 메타 분석을 시행했다^{14,21}). 포함된 연구에서 치료군은 102명, 대조군은 100명이었다. 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군의 점수가 대조군보다 통계적으로 유의하게 낮았고 이질성은 중등도로 나타났다(MD -0.33, 95% CI : -0.56 to -0.11, $p=0.004$, $I^2=69%$)(Fig. 9).

4. 이차 결과 지표의 효과

1) 삶의 질 지표

한약 및 양약 복용 병행 치료군과 대조군을 비교한 연구에서 DLQI 지표와 관련하여 효과 크기에 대해 메타 분석을 시행했다^{16,27}). 포함된 연구에서 치료군 84명, 대조군 84명이었다. 치료 후 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군과 대조군의 점수는 통계적으로 유의한 차이가 없었고 이질성은 높았다(MD -3.64, 95% CI : -7.81 to 0.54, $p=0.09$, $I^2=97%$)(Fig. 10).

Jiang(2019)¹⁶ 연구에서는 한약 및 양약 복용 병행 치료군의 삶의 질 점수가 대조군보다 유의하게 낮아 삶의 질을 개선에 유효했다(MD -5.71, 95% CI : -6.12 to -5.30). Song(2020)²⁴의 연구에서 삶의 질 변화를 3단계 척도로 측정된 결과 8주 치료 후 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮아 삶의 질 개선에 유효했다(MD -5.43, 95% CI : -5.83 to -5.03). Yuan(2021)²⁷의 연구에서는 6주 치료 후 DLQI로 측정된 점수에서 한약 및 양약 복용 병행 치료군이 대조군보다 유의하게 낮아 삶의 질 개선에 유효했다(MD -1.45, 95% CI : -2.88 to -0.02). 같은 연구에서 HAMD를 이용한 점수의 경우도 치료군이 대조군보다 유의하게

낮았다(MD-1.66, 95% CI : -2.75 to -0.57).

Yang(2019)¹⁹의 연구에서 Acne-QOL로 평가하였고 항목은 정서적 기능, 자기인식, 사회적 기능, 피부 증상 등이었다. 4주 치료 후 각 항목 모두 한약과 양약 및 레이저 기반치료를 병행한 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 높아 삶의 질 개선에 유효했다(MD 3.88, 95% CI : 3.12 to 4.64; MD 4.11, 95% CI : 3.86 to 4.36; MD 1.99, 95% CI : 1.05 to 2.93; MD 4.42, 95% CI : 3.62 to 5.22). ZhangTL(2020)²⁶의 연구에서 SF-36로 측정하였고 항목으로는 정신 건강, 정서적 역할, 신체적 기능, 사회적 기능, 일반적 건강 상태, 활력, 신체 통증, 신체적 역할 총 8가지가 있다. 2개월 치료 후 한약과 레이저 기반 치료를 병행한 치료군의 점수가 대조군보다 모든 항목에서 유의하게 점수가 높아 삶의 질 개선을 보여주었다(MD 11.50, 95% CI : 9.83 to 13.17; MD 17.81, 95% CI : 16.17 to 19.45; MD 10.79, 95% CI : 9.08 to 12.50; MD 18.24, 95% CI : 16.67 to 19.81; MD 16.69, 95% CI : 14.84 to 18.54; MD 10.25, 95% CI : 8.61 to 11.89; MD 11.62, 95% CI : 9.86 to 13.38; MD 16.16, 95% CI : 14.43 to 17.89).

2) 치료 만족도

치료 만족도를 보고한 Yang(2019)¹⁹의 연구에서 한약과 양약 및 레이저 기반 치료를 병행한 치료군의 만족도가 대조군보다 유의하게 높았다(RR 1.20, 95% CI : 1.05 to 1.38).

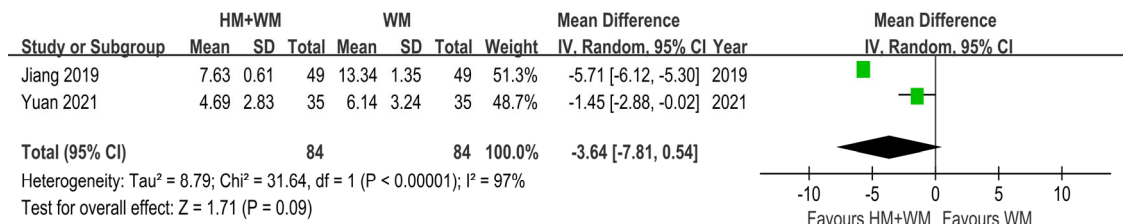


Fig. 10. Forest Plot: Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine (DLQI)

3) 병리 검사 지표

병리 검사 지표를 보고한 연구는 2편이었다^{21,26)}. Ding(2020)²¹⁾의 연구에서는 혈액 검사를 통해 혈청 IL-37를 검사하였고, MX 1을 이용해 피부 병변의 흥반 지수를 측정하였다. 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군의 IL-37 수치와 흥반 지수 모두 대조군의 측정치보다 유의하게 낮게 나타났다(MD -2.45, 95% CI : -3.73 to -1.17; MD -44.51, 95% CI : -58.93 to -30.09).

Zhang TL(2020)²⁶⁾의 연구에서 혈청 내 NT-pro BNP, IL-10, hs-CRP 수치를 검사한 결과 한약과 레이저 기반 치료를 병행한 치료군의 모든 검사 수치가 대조군보다 유의하게 낮았다(MD -31.61 95% CI : -62.60 to -0.62; MD -1.79 95% CI : -3.28 to -0.30; MD -1.61 95% CI : -2.08 to -1.14).

5. 이상 반응 보고

총 18편 연구 중 16편이 이상 반응에 대해 보고하였고 모두 심각한 반응은 발생하지 않았다^{10-20,22-24,26,27)}. Yuan(2021)²⁷⁾의 연구에서는 부작용이 발생하지 않았다고 밝혔고, 시험군과 대조군 간 이상 반응 발생률에 유의한 차이가 없다고 평가한 연구는 6편이었고^{12,13,16,18,20,26)}, 9편의 연구에서는 두 군 간의 통계적 차이를 언급하지 않았다^{10,11,14,15,17,19,22-24)}.

Bi(2016)¹⁰⁾의 연구에서는 설사와 어지럼증 증상이 시험군과 대조군에 모두 발생하였고, 홍조는 대조군에만 발생하였다. Lai(2016)¹¹⁾의 연구에서는 복통 증상과 일시적인 흥반이 시험군에 발생하였고 물질 증상이 대조군에 나타났다. Ren(2017)¹²⁾의 연구에서는 설사 증상이 시험군에 발생하고, 가벼운 오심 증상과 가벼운 복통이 대조군에서 발생하였고 두 군간 이상 반응 발생률은 유의한 차이가 없었다($p=0.156$). Wan(2017)¹³⁾의 연구에서 어지럼증과 위장장애 증상이 시험군과 대조군 모두 발생하였고, 안면부 색소 침착이 대조군에서 발생하였다. 위 증상들 모두 두 군간에 유의한 차이는 없었다($p=0.891$, $p=0.920$, $p=0.965$). Liang(2018)¹⁴⁾의

연구에서 설사 증상이 시험군과 대조군 모두 발생했고, 어지럼증 증상이 대조군에서 발생하였다.

Zhang(2018)¹⁵⁾의 연구에서 Doxycycline 복용으로 인한 위장 장애가 시험군에서 발생하였고, 외용제로 인한 표피 박리 증상이 대조군에서 나타났다. Jiang(2019)¹⁶⁾의 연구에서 오심 및 구토, 두통, 어지럼증 증상이 시험군과 대조군 모두 발생하였고, 홍조 증상이 시험군에서 나타났으나 이상 반응 발생률은 두 군간 차이가 없었다($p>0.05$). Sheng(2019)¹⁷⁾의 연구에서 표피 박리와 입술 갈라짐 증상이 대조군에서만 발생하였다. Xu(2019)¹⁸⁾의 연구에서 Mynocycline hydrochloride에 의한 어지럼증이 시험군과 대조군 모두 발생하였으나 두 군간 이상 반응 발생률의 차이는 없었다($p>0.05$). Yang(2019)¹⁹⁾의 연구에서 오심 증상이 시험군에서 발생하였고, 건조감과 구토 증상이 대조군에서 발생하였다. Zhu(2019)²⁰⁾의 연구에서 위장 장애 증상이 시험군과 대조군2에서 발생하였으나 두 군간 유의한 차이는 없었다($p>0.05$), 시험군과 대조군1에서 작열감이나 소양감 또는 건조감 증상을 호소하였으나 두 군간 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). Lu(2020)²²⁾의 연구에서 식욕 부진이나 구토, 가벼운 복통 증상은 모두 대조군에서 발생하였다. Shao(2020)²³⁾ 연구에서 가벼운 위장 장애는 시험군에서 발생하였고, 어지럼증은 대조군에서만 발생하였다. Song(2020)²⁴⁾의 연구에서 흥반, 건조, 따끔거리는 증상이 시험군과 대조군 모두 발생하였다. ZhangTL(2020)²⁶⁾의 연구에서 가벼운 표피 박리와 피로감이 대조군에서만 발생하였고 두 군간 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

6. 문헌의 비뚤림 위험 평가

본 연구에 선정된 18편의 연구를 RoB2 도구를 이용하여 비뚤림 위험을 평가하였고, Cochrane에서 제공하는 Excel tool to implement RoB2를 이용하였다(Fig. 11, 12). 첫 번째 영역인 무작위 배정 과정(Randomization process)에서 난수표로 무작위 배정 순서를 정한 연구는 11편이었고^{11,13,14,16,19,21,22,24-27)},

나머지 7편은 무작위 배정에 대한 언급은 있으나 구체적인 생성 방법에 대한 언급은 없었다^{10,12,15,17,18,20,23}. 18편 모두 배정되기 전까지 은폐에 대한 설명은 없었지만 시험군과 대조군 사이의 기준치에 대한 차이가 없어 비교 가능함을 설명했기에 모두 'Some concerns'으로 판단했다.

의도된 중재(Intended interventions) 영역에서는 의도된 중재로 탈락한 대상자에 대한 탈락 사유가 기재되어 있으나 통계에 포함 시키지 않아 결과에 미칠 영향이 크다고 판단하여 'High risk'로 평가한 연구가 1편 있었다²⁰. 나머지 17편의 논문에서는 참가자와 연구자에 대한 눈가림을 시행했다는 언급이 없었고 중재 특성상 눈가림이 시행되기 어렵다고 판단했으나 중도에 이탈한 대상이 없었고 중재에 대한 효과를 추정하기 위해 적절한 분석 도구가 사용되었다고 판단하여 'Low risk'로 판단했다.

결과 측정(Measurement of the outcome) 영역에서는 18편 모두 연구 평가자의 결과 측정의 방식은 적절하다고 판단하였다. 비록 선정된 연구 모두 결과 평가 눈가림의 시행 여부에 대한 언급은 없었으나 중재자군의 배경 지식 등에 따라 결과에 영향을 미칠 가능성은 낮다고 판단하여 모두 'Some concerns'로 판단했다.

결과 보고(Reported result) 영역에서는 18편 모두 프로토콜 논문을 확인할 수 없어서 방법에서 제시한 항목을 결과에 모두 보고했는지의 여부를 확인하였다. Zhang(2018)¹⁵은 일부 혈액 검사 결과를 누락 했으나 결과에 크게 영향은 미치지 않을 것을 판단하여 'Some concern'으로 판단했다. 나머지 17편의 연구에서는 결과에 누락된 사항이 없음을 확인하고 'Low risk'로 판단했다.

이상의 결과를 바탕으로 RoB 2.0에서 제시한 평가 알고리즘에 따라 논문 전체에 대한 질 평가를 최종 판정한 결과 17편의 논문에서 'Some concern'으로 비틀림의 위험이 약간 우려되는 것으로 나타났고 Zhu(2019)²⁰의 연구만 'High risk'로 비틀림 위험이 높다고 평가되었다.

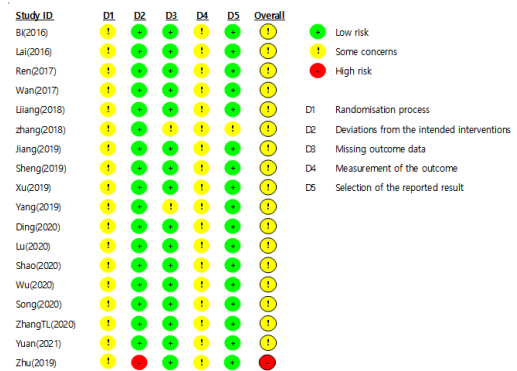


Fig. 11. Risk of Bias Summary

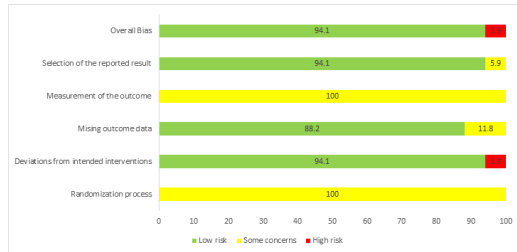


Fig. 12. Risk of Bias Graph

IV. 고 찰

주사는 안면 중앙부에 피부 혈관 확장과 염증 소견이 특징적인 만성 질환으로 혈관 조절 기능 이상이나 일광 손상, 내분비 이상, 위장관계 이상 등과 관련 있다고 알려져 있다⁵.

주사의 진단 기준은 2017년도에 '표현형(Phenotype)' 중심의 진단법으로 수정되었다²⁸. 진단적 표현형으로는 주기적으로 발생 되는 특징적 양상의 고정된 중심부 홍반, 비류적 변화가 해당된다. 주 표현형으로는 홍조, 구진과 농포, 모세혈관 확장, 눈꺼풀 변연의 모세혈관 확장이나 안구 증상(안검 사이 결막출혈, 각막 내 삼모양 침전, 공막염, 공각막염)이 있다. 이차 표현형으로는 작열감, 따끔거림, 부종, 건조감, 눈꺼풀 아래 골각질(Honey crust) 및 잔고리 축적, 눈꺼풀 변연의 불규칙, 안구 건조증 등의 안구 증상이 있다. 적어도 1개의 진단적 표현형을 만족하거나 2개 이상의 주 표현형을 만

족하는 경우에 진단한다²⁹⁾.

병리학적 소견으로는 진피 모세혈관의 확장과 부종이 나타나고 혈관 주위에 경미한 림프구 침윤이 관찰된다는 점이 있다³⁰⁾. 증상이 진행된 경우 도움 T 세포(Helper T cell)의 상승과 함께 호중구, 형질세포, 비만세포, 대식세포의 증가가 나타난다³¹⁾. 비류성(딸기코종형) 주사의 경우 피지샘의 수와 크기가 증가하고 만성 염증 세포의 침윤이 발견된다³⁰⁾.

주사 치료의 양방 약물로는 주로 테트라사이클린(Tetracycline)계열의 경구용 항생제를 이용하며 주로 구진 농포형 환자에게 처방한다³²⁾. 이소트레티노인(Isotretinoin)은 피지선 증식을 억제하여 딸기코종형 주사에 효과적인 것으로 알려져 있다³⁰⁾. 최근에는 자가면역 질환 치료제인 히드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine)을 투여하기도 한다³³⁾. 레이저나 광 기반 치료는 주로 모세혈관 확장증에 혈관을 파괴하고 흡수시키는 원리를 이용한 것으로 근거 수준은 낮음에서 중등도 수준이나 권고하는 치료로 알려져 있다³⁴⁾. 양방 외용제로는 메트로니다졸(Metronidazole), 클린다마이신(Clindamycin) 등과 같은 국소 항생제를 쓰거나 타크로리무스(Tacrolimus), 피메크로리무스(Pimecrolimus) 등의 국소 면역 억제제 등을 사용한다⁵⁾.

하지만 항생제의 경우 위장 장애, 발진, 두통 등의 부작용이 있고 외용 항생제도 가성막성 장염이나 안점막에 작열감을 줄 수 있다³⁵⁾. 이소트레티노인은 비타민 A 과다증을 야기할 수 있고 인대나 골 변화의 부작용이 발생할 수 있다³⁵⁾. 히드록시클로로퀸은 피부 및 안구 건조, 어지럼증 등의 부작용이 있고 국소 면역 억제제 또한 작열감을 일으키고 압 발생을 유발한다고 알려져 있다³³⁾.

이와 같이 기존 양방 치료는 부작용이 있고 만성적인 환자에서 단일 치료의 효과가 떨어지는 한계점이 있다³⁶⁾. 이를 보완하는 동시에 주사와 동반된 여러 증상에 초점을 맞춘 한의학적 치료에 대한 관심이 높아지고 있다³⁷⁾.

한의학적 관점에서 주사는《黃帝內經素問熱論》에서 “脾熱病者 鼻先赤.”이라 설명했고 《外科大成》에서 “酒齶鼻者 先由肺經血熱內蒸 次遇冷風寒外束 血瘀凝滯而成 故

先紫而后黑也.” 라고 서술하는 등 脾胃熱과 肺熱 혹은 肺風으로 인해 피부가 혼증되고 瘀血로 발전되어 생기는 것으로 보고 있다^{4,38)}. 한약 치료로는 주사를 3가지로 분류하고 그에 따른 변증과 처방을 적용하고 있다. 먼저 紅斑型은 코 주변의 潮紅이 심하며 모세혈관 확장이 동반되며 홍반이 지속적으로 생기는 증상이고 변증은 肺熱型에 해당되며 枇杷清肺散 등의 처방을 사용한다. 丘疹型은 구진과 농포들이 산재하고 결절과 농증이 형성되는 증상이며 濕熱型으로 변증하여 五味消毒散 등을 사용한다. 鼻贅型은鼻尖 부위의 구진이 증대, 융합되어 비후된 것으로 血瘀痰結型에 해당되며 桃紅四物湯 등을 사용한다⁴⁾.

주사의 침구 치료로는 印堂, 素膠, 迎香, 地倉 등을 主穴로 하고 이외에 翳谷, 曲池, 足三里, 三陰交 등을 배합하거나 병변 부위에 매선, 약침, 자락술 등을 활용한다³⁸⁾. 외치법으로는 白蜡, 桃花, 菟絲子, 白芷, 細辛, 辛荑, 白茯苓, 桃仁 등을 배합한 蜡脂膏를 환부에 도포한다³⁸⁾. 이외에도 Sheng(2019)¹⁷⁾의 연구에서 사용된 牛黃洗劑의 경우 牛黃粉과 生大黃粉을 1:3의 비율로 만든 산재에 甘石 100ml를 배합한 외용제로 항산화 및 항염 효과가 있는 것으로 알려져있다³⁹⁾. Zhang (2018)¹⁵⁾에서 사용된 三黃洗劑는 黃芩, 黃連, 黃柏을 달인 물로 주사 이외에도 다양한 피부 질환에서 癩瘡이 심하거나 濕疹化된 부위에 소염, 지양, 피부 보호 작용이 있다⁴⁾.

주사의 국내 연구로 남⁴⁰⁾ 등은 증례 5례를 통해 防風通聖散을 주 처방으로 한약 치료와 침 치료, 메밀팩 외용제가 유의한 효과가 있음을 다루었다. 또한 강⁴¹⁾ 등은 陽毒白虎湯과 침 치료, 黃連解毒湯 외용제를 사용하여 치료한 증례 1례를 보고하였다. 주사에 한방 치료가 적극적으로 활용될 수 있음에도 불구하고 국내에 이에 대한 연구는 미진한 편이다. 기존 한약에 대한 체계적 문헌 고찰로는 Huang N(2020)⁷⁾의 연구가 있으나 치료군의 중재법이 涼血四物湯에 한정되어 있다. 2015년도에 발표된 Fisk WZ⁴²⁾의 문헌 고찰에서 한약이 1편 포함되었으나 치료 중재가 식물성 화학 물질 및 생약에 집중되었다. 또한 2016년도 이후 주사의 진단과 분류

기준이 갱신됨에 따라 최신 임상 연구에 대해 살펴볼 필요가 있다고 생각하였다. 그래서 본 연구는 2016년부터 2021년 3월 17일까지 주사 환자를 대상으로 한약과 양방의 병행 치료를 시행한 18편의 RCT 연구를 선정하여 문헌 고찰과 메타 분석을 시행하였다. 그 결과 한약 병용 치료가 대부분의 연구에서 통계적으로 유의하였고 부작용이 적은 것으로 나타났다. 이는 국내에서 주사 치료에 대한 의·한 협진이 시행될 경우 향후 근거 자료로 활용될 수 있을 것이라고 생각한다.

시험군에 사용된 한약으로는 加味逍遙散, 涼血清肺散, 涼血四物湯, 皮炎方, 疏風解毒膠囊 등이 있고 연구 내에서 같은 처방이라도 환자의 변증과 증상에 따라 단일 약재를 추가하여 치료의 다양성을 도모하였다. 加味逍遙散은 清熱涼血, 疏肝理氣活血 하는 효능이 있어 주사의 한방 변증 중 血瘀痰結型에 활용할 수 있다²⁷⁾. 涼血清肺散은 紅斑型 및 肺熱型에 해당하는 枇杷清肺散을 토대로 만들어진 처방으로 肺胃熱, 涼血疏風 하는 효능이 있다^{4,16)}. 涼血四物湯은 血瘀痰結型으로 분류할 수 있고 清熱涼血, 活血祛瘀하는 효능이 있다²⁴⁾. 皮炎方은 朱仁康의 경험방으로 濕熱型에 사용하는 한약재로 구성되어 있고 清熱解毒, 涼血清血의 효능이 있다¹⁵⁾. 疏風解毒膠囊은 疏風清熱, 解毒利咽의 효능이 있고 肺熱型에 응용할 수 있다¹³⁾.

각 처방에서 병용된 약약을 분석한 결과 한약 및 양약 병행 치료 연구에서 미노사이클린(Minocycline)을 사용한 논문은 6편이었고^{10,13,16,18,23,25)}, 독시사이클린(Doxycycline)을 사용한 논문은 2편이었다^{22,27)}. 이를 통해 공통적으로 테트라사이클린 계열의 항생제를 사용했음을 알 수 있었다. 加味逍遙散과 양약 병행 치료군 연구 2편에서 사용된 약약은 각각 미노사이클린과 독시사이클린이었다^{10,27)}. 涼血清肺散과 양약 병행 치료군 연구 2편에서는 모두 미노사이클린을 사용하였다^{13,16)}. 疏風解毒膠囊과 양약 및 외용제 병용 치료 연구에서 사용된 약약과 疏風解毒膠囊과 양약 병행 치료군에서 사용된 약약은 모두 미노사이클린이었다^{14,25)}. 이외에도 한약과 양약 및 외용제 병용 치료 연구에서는 비타민 B2,

비타민 B6, 테트라사이클린, 메트로니다졸(Metronidazole)을 함께 사용한 연구가 1편¹²⁾, 미노사이클린을 사용한 연구와 독시사이클린을 사용한 연구가 각각 1편씩 해당되었고^{14,15)}, 이소트레티노인을 사용한 연구는 2편이었다^{17,21)}.

시험군에서 5회 이상 사용된 본초 중에 甘草는 調和諸藥의 의미로 처방에서 일반적으로 많이 사용되므로 실제 生地黃, 芍藥, 金銀花, 當歸, 牡丹皮, 連翹 등이 다 빈도로 본초라고 볼 수 있다. 生地黃은 清熱生津, 清熱涼血 효능이 있어 주사의 濕熱型과 血瘀痰結型에 응용할 수 있다. 芍藥과 牡丹皮의 清熱涼血, 活血祛瘀 하는 효능과 當歸의 補血清血의 효능은 血瘀痰結型에 활용할 수 있다. 金銀花와 連翹는 清熱解毒, 清熱涼血 효능이 있어 肺熱型과 濕熱型에 쓰일 수 있다. 生地黃은 약리적으로 IL-6나 COX-2 등을 억제하여 항염증 작용이 있고 芍藥은 대식세포 및 사이토카인 분비와 수지상 세포의 성숙과 기능을 억제하여 면역 매개 염증을 줄이는 작용이 있다^{43,44)}. 金銀花, 當歸, 牡丹皮, 連翹 또한 항진균 및 소염 효과가 있는 것을 알려져 있다⁴⁵⁾.

다빈도 처방과 약재들은 清熱효능과 항염증 작용이 있어 주사의 혈관성 염증 반응의 증상을 감소시킬 수 있는 근거로 판단된다. 이를 토대로 주사의 한약 치료에 대한 임상 및 실험연구가 활발하게 이루어진다면 추후 임상적 자료로 활용되는데 도움이 될 것이라고 생각한다.

결과를 해석하는 평가 지표로 치료 유효율이 18편의 모든 연구에서 사용되었다. 피부 병변의 변화 점수가 12편의 연구에서 사용되었고 삶의 질 지표를 사용한 연구는 총 5편이었으며 치료 만족도를 평가한 논문은 1편이었다.

객관적인 지표로 MX 1를 이용해 피부 병변의 흥반 지수를 평가하거나 혈청 염증 지표를 측정한 연구도 있었다. 피부 병변의 점수의 경우 연구에서 대부분 채택한 지표이지만 연구별로 평가 척도와 항목이 상이하여 효과 분석에 한계가 있었다.

치료 효과 분석은 일차 결과 지표와 이차 결과 지표로 나누고 중재법이 동일한 연구끼리 시행하였다. 시험

군 증재에 사용된 약물과 용량, 대조군 증재의 치료 종류, 평가 지표, 치료 기간 등의 차이 때문에 메타 분석에 포함된 연구 간에 이질성이 발생할 것으로 생각되어 변량 효과 모형을 이용해 분석하였다.

한약 및 양약 복용 병행 치료군과 대조군의 치료 유효율을 비교한 결과 치료군의 유효율이 대조군보다 높았고 통계적으로 유의했다. 한약 및 레이저 기반 병행 치료군과 대조군의 치료 유효율을 비교한 결과 치료군의 유효율이 대조군보다 높았고 통계적으로 유의했다. 한약과 양약 및 외용제 병용 치료군과 대조군의 치료 유효율을 비교한 결과 치료군의 유효율이 대조군보다 높았고 통계적으로 유의했다. 이로써 한약과 양방 병행 치료군 모두에서 치료 유효율이 높은 것으로 보아 한약 및 양방 치료를 병행하는 것이 양방 단독 치료보다 주사 질환에 더 유의한 효과가 있을 것으로 생각된다.

지속적인 흥반 점수에 대해 한약 및 양약 복용 병행 치료군과 대조군 점수 사이에 유의한 차이가 없었고 이질성 또한 높은 것으로 나타났다. 이는 각 연구마다 변증과 처방 구성이 다르고 양약 경구 약물의 종류, 치료 기간 등의 차이로 이질성이 크게 나타난 것으로 판단된다. 홍조의 경우 한약과 양약 병행 치료군이 대조군보다 유의한 효과를 나타냈다. 구진과 농포 점수에서는 한약과 양약 복용 병행 치료군보다 대조군의 증상 점수가 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 소양감 점수의 경우 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군의 점수가 대조군보다 유의하게 낮았으나 한약 구성의 차이, 경구 양약 종류의 차이 등으로 이질성이 나타났다고 사료된다.

안전성 측면에서 이상 반응을 보고한 16편의 연구에서 위장 장애, 두통, 어지럼증 등이 발생했으나 주요한 처치가 필요할 만큼 심각한 이상 반응은 발생하지 않았다. Sheng(2019)¹⁷⁾, Lu(2020)²²⁾와 Zhang TL(2020)²⁶⁾의 연구에서는 대조군에서만 이상 반응이 나타났다. Xu(2019)¹⁸⁾의 연구에서는 시험군과 대조군에 사용된 양약에 의해 이상 반응이 발생했다고 보고하였다.

비뚤림 위험 평가에 따르면 18편의 연구 모두 무작위

배정 순서와 배정 순서 은폐에 대한 언급이 부족했고 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림과 결과 평가자의 눈가림 역시 구체적인 내용이 없었다. 누락된 결과 영역에서 2편의 연구에서 결과 도표 미입력 등에 대한 실수가 있었으나 결과에 큰 영향은 미치지 않을 것이라 판단했다. 결과 보고 영역에서 프로토콜이나 연구 방법에 서술된 항목에 대해 1편을 제외하고 모두 결과 보고가 일치했음을 확인하였다. 추후 비뚤림 위험을 최소화하기 위해서는 연구 설계 단계에서 무작위 배정 방법을 구체적으로 서술하고 연구 참여자, 연구자와 결과 평가자의 눈가림 여부와 과정에 대해 명시하려는 노력이 요구된다. 또한 중도 이탈자에 대한 결과 보고는 ITT(Intention-to-treat) 방식을 시행하여 비뚤림 위험을 최소화하여야 할 필요가 있다고 생각한다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 메타 분석의 대상이 된 논문의 수가 적었고 각 연구마다 평가 항목과 척도가 통일되지 않아 분석 결과에 제한이 있었다. 둘째, 비뚤림 위험이 어느 정도 우려되는 연구들이 대부분을 차지하고 이에 따라 내적 타당도의 평가가 불확실하다. 셋째, 논문의 검색 연도가 최근 5년간으로 한정되어 있어 그 이전 연구들의 경향성을 파악하는데 폭넓게 접근하지 못한 점이 있다.

한편 Zhu(2019)²⁰⁾의 연구에서 분산 분석을 적용하거나 피부 병변 변화 점수 중 모세혈관 확장 항목에 관해 하위 그룹 분석을 시행하는 등 다층적인 분석 방법을 적용한다면 정량적 합성의 조건이 잘 갖춰진 분석이 될 것이다. 결과 평가에 관해서는 FAST(Flushing Assessment Tool), IGA(Investigator's Global Assessment) 등 표현형에 따라 권고하는 평가 도구를 적용하고 병리 지표와 같은 객관적인 지표를 활용한다면 추후 객관성이 확보된 결과를 제시할 수 있을 것이라고 생각한다²⁸⁾.

비록 중국 내 연구는 비뚤림 위험은 있지만 무작위 대조 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 향후 국내에서도 근거 수준이 높은 연구가 진행되고 이에 기반한 임상 진료가 진행될 필요가 있다. 또한 2016년도 이전의

연구 결과를 다루지 못했지만 최신 임상 연구 동향을 파악하는 데는 도움이 될 것이라 생각한다.

추가적으로 주사에 한약뿐만 아니라 한방 외용제, 침, 약침, 부항 등의 다양한 한방 치료에 관한 임상 연구들도 활발하게 진행되길 기대한다. 그리고 주사의 경우 만성적인 경과를 보이고 재발이 흔하므로 치료 후 재발률과 추적 관찰에 대한 연구도 필요할 것으로 보인다.

18편의 연구 결과를 종합하자면 주사 치료에 양약, 레이저 기반 치료, 외용제 등의 양방 단독 치료보다 한약과의 병행 치료를 시행했을 때 유의한 효과가 있었으므로 한방과 양방의 복합 치료가 치료 기간을 단축시키고 치료 효율을 높이는 데 도움이 될 것이라 생각한다. 비록 본 연구는 분석 방법의 제한과 적은 표본 수, 비뿔림의 위험이 존재하는 RCT 등의 제약이 있어 강력한 권고를 제공하는데 한계가 있지만 주사의 한약 치료의 효과와 안전성에 대해 최신 연구들을 대상으로 체계적으로 종합하고 분석하였다는 것에 의의가 있다.

V. 결 론

1. 2016년부터 2021년 3월까지 수행된 18개의 RCT 연구는 모두 중국에서 수행되었고 한약과 양약 병행 치료군과 대조군을 비교한 연구는 8편, 한약과 레이저 기반 치료를 병행한 치료군과 대조군을 비교한 연구는 3편, 한약과 양약 및 외용제를 병행한 치료군과 대조군을 비교한 연구는 5편, 한약 및 레이저 기반 병행 치료군과 레이저 기반 단독 치료군, 한약 단독 치료군을 비교한 연구는 1편, 한약과 레이저 기반 치료 및 양약 병행 치료군과 대조군을 비교한 연구는 1편이었다.
2. 일차 결과 지표로는 치료 유효율, 피부 병변 변화 점수로 선정했고 이차 결과 지표로 삶의 질, 병리 검사 지표, 치료 만족도 등이 사용되었고, 18편 모두 치료 유효율을 사용하여 평가했다.
3. 치료 유효율에 있어서 한약 치료와 양방 치료를 병행하는 것이 양방 치료를 단독으로 시행하는 것보다

통계적으로 유의하게 높았다. 한약 및 양약 복용 병행 치료군의 홍조 점수와 한약과 양약 및 외용제 병행 치료군의 소양감의 점수는 각각의 대조군보다 통계적으로 유의한 효과가 있었다.

4. 18편의 연구 중 16편의 연구에서 이상 반응에 대해 보고하였는데 1편은 부작용이 없다고 하였고 15편은 위장관계 증상, 두통 등의 경미한 증상이 발생하였다.
5. 17편의 연구는 무작위 배정 과정과 결과 측정 영역에서 비뿔림 위험이 불확실하여 최종적으로 비뿔림 위험이 약간 우려되는 것으로 평가되었다. 1편의 연구는 의도된 중재 영역에서 비뿔림 위험이 발생하여 최종적으로 비뿔림 위험이 높은 것으로 평가되었다.

ORCID

Eun-Jeong Kang

(<https://orcid.org/0000-0001-6112-1197>)

Eun-Young Kam

(<https://orcid.org/0000-0003-1363-2632>)

Seo-Hee Kim

(<https://orcid.org/0000-0001-8697-4225>)

Seok-Yeong Yoon

(<https://orcid.org/0000-0003-3884-2230>)

Seok-Hee Jeon

(<https://orcid.org/0000-0003-0207-476>)

Jung-Wha Choi

(<https://orcid.org/0000-0002-5500-141X>)

Jong-Han Kim

(<https://orcid.org/0000-0003-0302-3673>)

Soo-Yeon Park

(<https://orcid.org/0000-0001-6812-0787>)

Min-Yeong Jung

(<https://orcid.org/0000-0003-2344-1960>)

References

1. Plewig G, Jansen T, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York:McGraw-Hill. 2003:688-96.
2. Turbeville JG, Hossein A, Tuchayi SM, Bahrami N, Cardwell LA, Awosika O, et al. Patient Costs Associated with Rosacea. *Dermatologic Clinics*. 2018;36(2):167-70.
3. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465-71.
4. Kim KJ, Kim NK, Kim YB, Kim JH, Park MC, Park SY, et al. Text of Traditional Korean Dermatology & Surgery. Busan:Seonu. 2007: 491-3.
5. Lee SC. Dermatology for Clinicians. Revised ed. Seoul:Korean Medical Books. 2019: 243-6.
6. Kallis PJ, Price A, Dosal JR, Nichols AJ, Keri J. A biologically based approach to acne and Rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(6):611-7.
7. Huang N, Yan SL, Sun DJ. Systematic evaluation of Liangxue Siwu Decoction in the treatment of rosacea. *Dermatology and Venereology*. 2020;42(5):641-5.
8. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584-7.
9. Sterne JA, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *British Medical Journal*. 2019;366:1-8.
10. Bi L. Clinical observation of Jiawei Xiaoyao Powder and minocycline hydrochloride in treatment of rosacea. *Journal of Clinical Medical*. 2016;3(37):440-1.
11. Lai Y, Liu B, Zhang Y. Clinical Study on Treatment of 80 Cases of Rosacea Stage I with Traditional Chinese Medicine Combined with Laser and Postoperative Nursing. *Modern Traditional Chinese Medicine*. 2016;36(6):67-9.
12. Ren C. To observe the clinical effect of Liangxue Siwu Decoction Combined with western medicine in the treatment of rosacea. *Chinese Medical Digest : Otorhinolaryngology*. 2017;32(2):82-5.
13. Wan Y, Dan K, Tao C. Efficacy of Liangxue Qingfei Powder Combined with Minocycline in Treatment of Rosacea. *Medical Review*. 2017;23(4):802-9.
14. Liang Z. Clinical observation of 62 cases of rosacea treated with shufeng jiedu capsules and minocycline hydrochloride. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. 2018;13(9):1298-301.
15. Zhang C. Observation on the efficacy of Zhu's Piyan Decoction combined with doxycycline hydrochloride in the treatment of rosacea. *Qinghai Medical Journal*. 2018; 48(10):56-7.
16. Jiang L. Clinical efficacy of Liangxue Qingfei San plus minocycline on rosacea. *Clinical Journal of Chinese Medicine*.

- 2019;11(7):91-3.
17. Sheng P, Xu X, Yu Q. Clinical effect of modified Pipa Danggui decoction combined with bezoar lotion in treatment of rosacea: An analysis of 35 cases. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2019;35(5): 7-10.
 18. Xu J, Qiu G, Long Y. Clinical Effect of Liangxuexiaofengsan Plus Minocycline on Rosacea of Erythema Capillary Type and Papule Pustular Type. *World Latest Medicine Information (Electronic Version)*. 2019;19 (92):216-7.
 19. Yang G, Huang Y. Clinical Observation of Piyan Decoction in the Treatment of Rosacea. *Hebei J TCM*. 2019;41(12):1824-6.
 20. Zhu R, Song W, Lin B. Clinical Observation on 32 Cases of Type I Rosacea Treated by Narrow-band Pulsed Light Combined with Qingwei Powder. *Chin J Dermato Venerol Integ Trad W Med*. 2019;18(5):456-9.
 21. Ding L, Zhu G, Ji Y, Ji X. The Effect of Formula for Clearing Away Heat and Removing Toxicity and Cooling Blood and Clearing Lung Heat on Rosacea with Excessive Lung-stomach Heat Syndrome and the Influence on Skin Erythema Index and Interleukin-37 of Patients. 2020;40(4): 589-92.
 22. Lu Y, Zhou C. Comparison of self-made Kanghong Decoction and doxycycline in the treatment of rosacea. *Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy*. 2020;27 (21):13-4.
 23. Shao L, Tian R, Yang Q, Zhao G, Li Y. Clinical effect of minocycline plus adjusted decoction of liangxuewuhua for rosacea. *China Medical Cosmetology*. 2020;10(6): 84-7.
 24. Song H, Tian Q. Clinical Evaluation of Blood-cooling Four Agents Decoction Combined with Intense Pulsed Light in the Treatment of Rose Acne. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*. 2020;29(4):141-3.
 25. Wu D. Therapeutic effect of minocycline hydrochloride combined with Shufeng Jiedu capsule on rose acne. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2020;12(27):84-5.
 26. Zhang T, Ou Y, Song W. Effect of Using Self-made Baiqin Jiedu Lishi Decoction Combined with Laser in the Treatment of Rosacea and Its Influence on Quality of Life. *Chin J Dermato Venerol Integ Trad W Med*. 2020;38(10):179-81.
 27. Yuan J, Zhao H. Clinical observation on the treatment of rosacea from the liver. *Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021;40(1):15-7.
 28. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *J. British Journal of Dermatology*. 2017;176 (2):431-8.
 29. Gallo RL, Granstein RD, Kang SW, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148-55.
 30. Kang H, Kang HY, Gye YC, Ku DW, Kwuan

- OS, Kim GM, et al. Text book of dermatology. 6th ed. Seoul:Korean Medical Books. 2015:538-42.
31. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Nardo AD. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2728-36.
32. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, Linden V, Arents BW, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):65-79.
33. Wang B, Yuan X, Huang X, Tang Y, Zhao Z, Yang B, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: a multi-center, randomized, doubleblind, double-dummy, pilot study. *J Amer Acad Dermatol.* 2020;84(2):543-5.
34. Zhang Y, Jiang S, Lu Y, Yan W, Yan H, Xu Y, et al. A decade retrospective study of light/laser devices in treating nasal rosacea. *J Dermatol Treat.* 2020;31(1):84-90.
35. Park KY. Pharmacological treatment options for acne. *J Korean Med Assoc.* 2018;61(11):680-6.
36. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(1):13-24.
37. Kallis PJ, Price A, Dosal JR, Nichols AJ, Keri J. A biologically based approach to acne and Rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(6):611-7.
38. Lu DM, Tan XH, He QH, Yu WQ, Chen HF, Qin GZ, et al. Traditional Chinese Medicine Surgery. 2nd ed. Beijing:People's Medical Publishing House Co. 2016:913-7.
39. Zou Q, Shi Y, Wei F, Lin R, Ma S. Study on Chemical Composition and Pharmacological Effects of Bovis Calculus Medicinal Materials. *Chinese Pharmaceutical Affairs.* 2014;28(6):646-9.
40. Nam HJ. Treatment of Rosacea with Herbs-medication and Acupuncture. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2002;15(2):228-36.
41. Kang EJ, Lee HC, Kam EY, Choi JH, Kim JH, Park SY, et al. A Case Report of Erythematotelangiectatic Rosacea Patient Treated with Yangdokbaekho-tang and Hwangryunhaedok-Tang Wet dressing. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2019;32(3):235-43.
42. Fisk WA, Lev-Tov HA, Clark AK, Sivamani RK. Phytochemical and Botanical Therapies for Rosacea: A Systematic Review. *Phytother Res.* 2015;29(10):1439-51.
43. Sung YY, Yoon T, Jang JY, Park SJ, Kim HK. Topical application of *Rehmannia glutinosa* extract inhibits mite allergen-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol.* 2011;134(1):37-44.
44. Zhou Z, Lin J, Huo R, Huang W, Zhang J, Wang L, et al. Total glucosides of paeony attenuated functional maturation of dendritic cells via blocking TLR4/5 signaling in vivo. *Int Immunopharmacol.* 2012;14(3):275-82.
45. Ju YS. Ungok Herbology. Jeonju:Woosuk Press. 2013:476-93.