

## 절박 유산의 한약 치료 효과에 대한 무작위 대조 임상시험 연구 고찰

대구한의대학교 한의과대학 부인과학교실  
노언지, 김동철

### ABSTRACT

#### A Review of Randomized Controlled Trials on the Treatment Effects of Herbal Medicine for Threatened Abortion

Eon-Ji Rho, Dong-Chul Kim  
Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine,  
Daegu Hanny University

**Objectives:** This review is aimed to figure out the effectiveness of herbal medicine for treating threatened abortion by analyzing randomized controlled trials.

**Methods:** We searched relevant studies using seven databases including 4 domestic databases and 3 foreign databases. Data retrieval was conducted on May 18, 2022, and the papers published from January 1, 2018 to May 18, 2022 were included. The risk of bias was assessed by using Cochrane's risk of bias tool.

**Results:** 182 studies were searched in domestic and foreign databases, and 9 studies were finally selected. Among 9 studies, the treatment group was treated with only oral herbal medicine in 4 studies and with combined treatment of herbal medicine and western medicine in 5 studies. On the other hand, the control group was treated with only western medicine. In all 9 studies, evaluation indexes in the treatment group showed more effectiveness than those of the control group, evaluation indexes were different for each study though.

**Conclusions:** Herbal medicine was more effective for treating threatened abortion whether using it alone or combining with western medicine compared to using western medicine alone. Additional studies which include large number are needed to confirm long-term effectiveness and safety of herbal medicine treatment.

**Key Words:** Threatened Abortion, Herbal Medicine, Systemic Review

## I. 서 론

절박 유산(Threatened Abortion)은 임신 20주 이전에 질 출혈이 있는 것으로 정의하며 임상적으로 임신 전반기에 자궁 경부는 닫힌 상태에서 혈성 질 분비물 또는 질 출혈이 있는 경우에 진단할 수 있다. 증상은 대부분 질 출혈로 시작되고 몇 시간 또는 며칠 후 복통이 수반된다. 유산 시의 통증은 복부 앞면의 주기적인 통증, 골반부 압박감을 동반하는 하부 요통, 치골 상부의 중앙선의 둔중감 등으로 다양하다<sup>1)</sup>. 임신부의 약 20~25%에서 임신 20주 전에 질 출혈을 경험하며 이 중 약 반수가 자연 유산으로 진행된다<sup>2)</sup>.

현재까지 절박 유산을 치료하기 위한 확실하고 효과적인 방법은 없다<sup>1)</sup>. 2021년 11월에 업데이트된 영국국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)의 임상 지침에 따르면 절박 유산 환자에게 임신 16주까지 경질 프로게스테론(Progesterone) 치료를 권고한다<sup>3)</sup>. 그러나 프로게스테론의 주 분비 장소가 모체 임신 황체에서 임신 9주부터는 태반으로 바뀌면서, 임신 12주 이후부터는 프로게스테론 치료가 유용하지 않다는 주장이 있다<sup>4)</sup>. 또한 임신 첫 삼분기의 프로게스테론 치료가 생아 출생률을 유의미하게 높이지 못한다는 보고가 있으며<sup>5,6)</sup>, 프로게스테론 노출이 태아에게 미치는 영향과 출생 시에는 현저하지 않더라도 장기적으로 유발할 수 있는 건강 문제에 대한 안전성 우려가 있다<sup>4,6)</sup>.

한의학에서 절박 유산은 胎漏, 胎動不安의 범주에 속한다. 胎漏, 胎動不安은

태아나 태반에 이상이 있거나 모체의 元氣가 부족해서 태아를 기르기 어려운 상태이지만 아직 임신이 종결된 상태가 아니므로 安胎가 치료 원칙이 된다. 질 출혈의 양, 색, 질에 따라 변증하며 固腎, 扶脾, 養血, 清熱 등의 처방을 사용한 한약 치료와 침구 치료를 시행한다<sup>7)</sup>.

국외에서는 절박 유산의 한의학적 치료에 대한 논문들이 다수 검색된다. 침구 치료가 임신부와 태아의 상태를 효과적으로 호전시킨다는 분석 연구<sup>8)</sup>를 포함하여 절박 유산으로 인해 발생한 여러 임상 증상들에 침 치료를 활용할 수 있다는 논문<sup>9)</sup>이 보고된 바 있다. 최근에는 COVID-19로 인해 발생한 절박 유산에 침 치료를 활용해 유효한 효과를 보인 증례 논문<sup>10)</sup>이 있었다.

한편 현재 국내에 보고된 절박 유산의 한의학적 치료와 관련된 논문은 5편<sup>11-5)</sup> 뿐이었다. 이 중 4편<sup>11-4)</sup>은 증례 논문이었으며 절박 유산과 관련된 이론과 처방에 대한 문헌 연구 1편<sup>15)</sup>이 보고되었다. 증례 논문 4편은 모두 1례 보고에 불과했으며 1편<sup>11)</sup>은 침 치료만을 시행하였고 나머지 3편<sup>12-4)</sup>의 연구도 침 치료와 한약 치료를 병행하여, 절박 유산 치료에 한약이 가지는 효과를 알아보기에는 부족함이 있었다. 이에 절박 유산의 한약 치료 효과와 안전성을 검토하고 향후 임상에서 활용할 수 있는 근거 자료를 마련하고자 본 연구를 수행하였다.

## II. 연구 방법

### 1. 데이터베이스 및 검색 방법

국내·외 7개 데이터베이스를 이용하였

으며 검색일은 2022년 5월 18일이었다. 검색 기간은 2018년 1월 1일부터 2022년 5월 18일까지로 하였다. 국내 데이터베이스로는 대한한방부인과학회, 국가과학기술정보센터(National Digital Science Library, NDSL), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS)를 사용하였고, 국외 데이터베이스로는 Pubmed, Cochrane library, 중국학술정보원(Chinese National Knowledge Infrastructure, CNKI)을 활용하였다. 국내 데이터베이스에서는 '절박 유산'과 '한약'을 활용하여 검색하였고, 국외 데이터베이스의 경우 CNKI를 제외한 모든 데이터베이스에서 'threatened abortion' AND ('traditional Chinese medicine' OR 'oriental medicine' OR 'herbal medicine')을 사용하였다.

## 2. 선정 및 제외 기준

문헌 선정 기준은 절박 유산 환자를 대상으로 한약 치료 혹은 한약 치료와 양약 치료를 병행하여 시행한 논문으로 하였으며 비교 중재로는 양약 단독 치료로 한정하고, 연구 형태는 무작위 대조 임상시험(Randomized controlled trials, RCTs)으로 하였다. 문헌 선정의 제외 기준은 ① 중복이 되는 문헌, ② 연구의 주제가 절박 유산의 한약 치료 효과에 대한 내용이 아닌 경우, ③ 치료군에서 경구 한약 치료 혹은 한·양약 병행치료 이외의 중재기술이 사용된 연구, ④ 사람을 대상으로 한 임상 연구가 아닌 경우, ⑤ 무작위 대조 임상시험이 아닌 연구, ⑥ 대조군에서 양약 치료 외의 중재기술을 사용한 경우, ⑦ 절박 유산과 다른 질

환이 합병된 경우, ⑧ 원문을 찾을 수 없는 연구로 하였다.

## 3. 자료 수집 및 분석

최종적으로 선별된 논문들의 저자, 출판 연도, 연구 대상자의 수, 치료군과 대조군의 치료 방법, 치료 기간, 평가 지표, 주요 결과 등을 분석하여 표로 정리하였다.

## 4. 비뚤림 위험 평가

무작위 대조 임상시험 연구 9편을 대상으로 코크란 그룹(Cochrane group)의 비뚤림 위험 평가 도구(Cochrane risk of bias criteria, RoB)를 이용하여 평가하였다. 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 타당도를 위협하는 잠재적 비뚤림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적 결과 보고의 세부 항목으로 평가하였다. 각 항목에 대하여 논문에 명시된 내용을 바탕으로 Low risk, High risk, Unclear risk로 평가하였다. 평가의 결과는 RevMan 5.3을 이용하여 도식화하였다.

# Ⅲ. 결 과

## 1. 최종 논문 선정

일차적으로 국내외 182편의 논문이 검색되었으며 국내에서 3편, 국외에서 179편의 논문이 검색되었다. 182편의 논문 중 중복 문헌 1편을 제외하였고, 논문의 제목과 초록을 확인하여 연구의 주제가 절박 유산의 한약 치료 효과에 대한 내용이 아닌 연구 76편을 우선적으로 제외

하였다. 논문의 주제가 절박 유산이더라도 다낭성 난소 증후군과 같은 특정 질환이 결합된 경우와 인공 수정 후 발생한 절박 유산과 같이 특정 상황이 결합된 논문 4편은 제외하였다. 무작위 대조 임상시험이 아닌 연구 42편, 사람을 대상으로 한 임상 연구가 아닌 14편, 치료

군에서 경구 한약 치료를 시행하지 않은 연구 13편, 치료군에서 경구 한약 치료와 함께 양약 치료 이외의 중재가 결합된 연구 10편을 제외하였다. 이후 전문을 확인하여 대조군에서 양약 치료 외의 중재시술을 사용한 연구 3편, 원문을 찾을 수 없는 연구 10편을 제외하였다(Fig. 1).

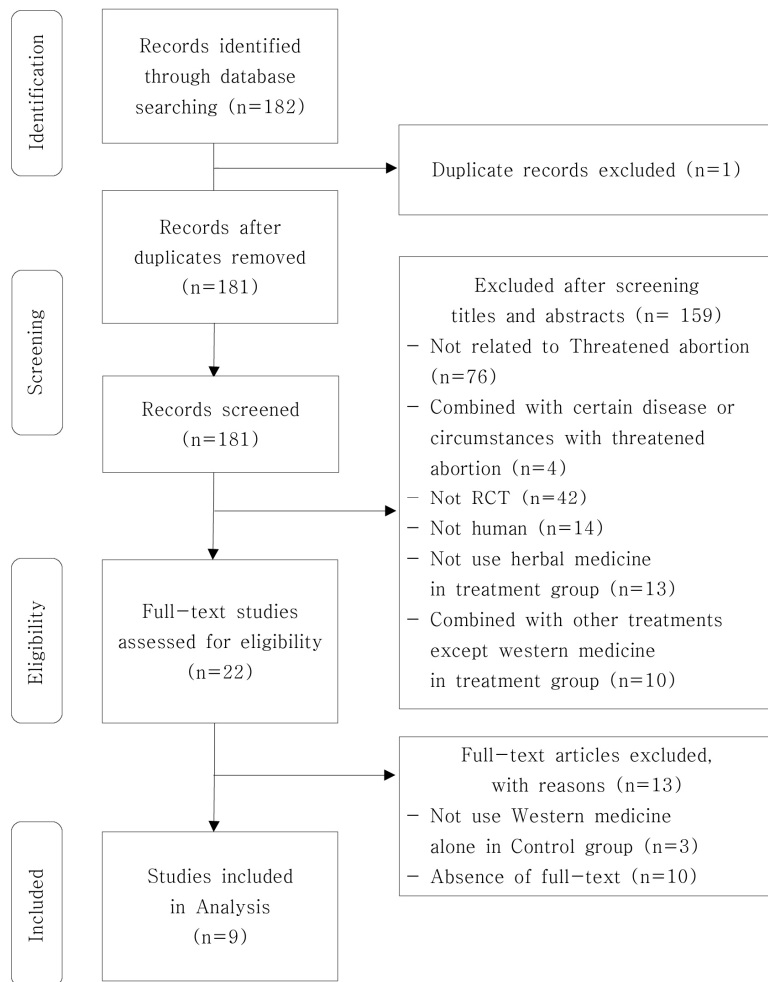


Fig. 1. Flowchart of selection process.

## 2. 선정된 논문의 특성

최종적으로 선정 기준을 통과한 9편의 논문 모두 CNKI에서 검색되었고 중국

어로 출판되었다. 모든 연구들은 단일 대조군을 대상으로 한 무작위 대조 임상 시험이었으며 모든 연구에서 대조군 중

재는 양약 단독 치료였다. 치료군 중재는 한약 단독 치료 4편<sup>16-9)</sup>과 한약과 양약 병행 치료 5편<sup>20-4)</sup>을 선정하였다.

연도별로는 2018년 4편, 2019년 2편, 2020년 3편이 게재되었다.

연구에 참여한 총 연구 대상자 수는 735명이었고, 각 연구에서 연구 대상자는 최대 100명, 최소 50명이었다. 연구 대상자의 평균 연령을 언급한 연구는 총 9편 중 8편이었으며 최소 25.3세에서 최대 29.36세였다. 연구 대상자들의 임신 주수에 대해 언급한 논문은 총 7편이었으며 최단 임신 4주에서 최장 임신 20주였다. 3편의 연구에서 연구 대상자들의 자연 유산, 인공 유산, 자궁 외 임신 과거력에 대하여 언급하였고 4편의 연구에서 임신 차수에 대한 언급을 하였으나 치료군과 대조군 사이의 통계적인 차이는 없다고 하였다.

9편의 연구 모두 치료 기간에 대해 언급하였다. Liu LS(2018)<sup>16)</sup>의 연구에서는 임신 3개월까지를 치료 기간으로 언급하였고, 나머지 8편의 연구에서는 최단 10일에서 최장 3주의 일괄적인 치료 기간을 제시하였다.

이환 기간에 대한 언급은 2편의 연구에서 언급하였으며 Song(2018)<sup>18)</sup>의 연구에서는 최단 1일에서 14일, Zhang HZ(2020)<sup>23)</sup>의 연구에서는 최단 1일에서 최단 8일이었다(Table 1).

### 3. 중재의 특성

총 9편의 연구 중 4편<sup>16-9)</sup>에서는 치료군 중재로 경구 한약 치료를 단독으로 사용하였고 5편<sup>20-4)</sup>의 연구에서는 한약 치료와 양약 치료를 병행하여 시행하였다. 대조군 중재는 모든 논문에서 양약

치료만을 시행하였다. Yang(2019)<sup>20)</sup>의 연구에서는 치료군과 대조군 모두에 Vitamin E를 투여하였고 Song(2018)<sup>18)</sup>과 Zhang HZ(2020)<sup>23)</sup>의 연구에서는 Vitamin E와 Folic acid를 함께 투여하였다.

#### 1) 치료군 중재

치료군 중재에 사용된 한약 처방명과 구성은 9편의 연구에서 모두 차이가 있었다(Table 2). 4편의 연구에서 치료군에 한약 단독 치료로 補腎健脾安胎中藥, 壽胎丸加味, 悅胎湯, 壽胎丸合芍藥甘草湯加減을 사용하였다. 그 외 5편의 논문에서 치료군과 대조군 모두에 양약 치료를 시행하고 한약 치료로 補腎益氣止痛安胎藥方, 補腎益氣安胎合劑加減, 育陰湯, 補腎保胎助孕湯, 補腎安胎方을 병행하여 사용하였다(Table 2).

각 한약 처방당 최소 6가지에서 최대 15개의 약재가 사용되었으며 가장 빈용된 약재는 續斷과 免絲子로 9편의 논문 중 8편의 논문에서 사용되었다. 다음으로 7편의 논문에서 白朮과 桑寄生이 사용되었다(Table 3).

1일 약재 총량은 최소 80 g에서 최대 195 g이 사용되었다.

치료군에서는 모두 하루 두 번에 나누어 한약을 복용하였으며 5편의 연구에서는 환자의 상태에 따라 약재 가감을 시행하였다.

#### 2) 대조군 중재의 특성

대조군 중재는 모든 연구에서 공통적으로 프로게스테론 경구 복용 혹은 근육 치료를 시행하였다. 4편<sup>16,21-3)</sup>의 연구에서 프로게스테론 경구 용법을 사용하였으며 1회 투여 용량은 최소 10 mg에서 최대 150 mg까지였다. 5편<sup>17-20,24)</sup>의 연구에서는 프로게스테론 근육 주사 용법을 사용

하였고 1회 투여 용량은 최소 10 mg에서 최대 40 mg였다. He(2019)<sup>18)</sup>는 프로그스테론 치료에 인체용모성성선자극호

르몬(human Chorionic Gonadotrophin, hCG) 근주 치료를 추가로 시행하였다(Table 2).

Table 1. General Information of Studies

Author (year)	Sample size	Age (Mean age±SD*)	Pregnancy period	Gynecological history		Number of pregnancies	Disease period			
				TG	CG					
Liu LS (2018) <sup>16)</sup>	TG <sup>†</sup> : 40	TG : 22.3~38.2 (25.3±2.5)	N/R <sup>§</sup>	primipara	18	N/R	N/R			
	CG <sup>‡</sup> : 40	CG : 23.2~37.8 (26.5±0.9)		SA <sup>  </sup>	15			16		
				AA <sup>¶</sup>	15			13		
				EP <sup>**</sup>	3			1		
He (2018) <sup>17)</sup>	TG : 39	TG : 25~34 (27.6±2.1)	TG : 6-12 weeks	N/R		N/R	N/R			
	CG : 39	CG : 23~35 (27.1±2.4)	CG : 7-10 weeks							
Song (2018) <sup>18)</sup>	TG : 50	TG : 22~36 (28.63±4.44)	7-14 weeks	SA	9	TG	CG	1-14 days		
	CG : 50	CG : 21~37 (29.17±5.52)		AA	16	14	first time		16	18
				>2 times	34	32				
He (2019) <sup>19)</sup>	TG : 40 CG : 40	20~36 (26.7±3.4)	6-14	SA : 37		N/R	N/R			
Liu FH (2018) <sup>20)</sup>	TG : 42	TG : 21~35 (28.0±2.5)	TG : 6-8 weeks	N/R		N/R	N/R			
	CG : 42	CG : 21~36 (28.5±2.6)	CG : 6-9 weeks							
Yang (2019) <sup>21)</sup>	TG : 25 CG : 25	N/R	N/R	N/R		N/R	N/R			
Zhang LP (2020) <sup>22)</sup>	TG : 42	TG : 22~36 (28.63±4.44)	TG : 37-79 days	N/R		1-3 times	N/R			
	CG : 42	CG : 21~37 (29.17±5.52)	CG : 38-80 days							
Zhang HZ (2020) <sup>23)</sup>	TG : 43	TG : 20~35 (28.01±3.65)	6-12 weeks	N/R		1-5 times	1-8 days			
	CG : 43	CG : 20~36 (27.84±3.69)								
Wang (2020) <sup>24)</sup>	TG : 47	TG : 28~32 (28.89±4.11)	TG : 5-10 weeks	TG		N/R	N/R			
	CG : 46	CG : 25~36 (29.36±3.07)	CG : 4-12 weeks	primipara	24			24		
				mutipara	23			22		

SD\* : standard deviation, TG<sup>†</sup> : treatment group, CG<sup>‡</sup> : control group, N/R<sup>§</sup> : not reported, SA<sup>||</sup> : spontaneous abortion, AA<sup>¶</sup> : artificial abortion, EP<sup>\*\*</sup> : ectopic pregnancy

Table 2. Characteristic of Treatment

Author (year)	Treatment group	Control group	Treatment period
Liu LS (2018) <sup>16)</sup>	補腎健脾安胎中藥	Progesterone 40 mg PO* for initial dose, 10 mg Tid <sup>†</sup> PO from the next day	up to 3 months of pregnancy
He (2018) <sup>17)</sup>	壽胎丸加味	Progesterone 20 mg IM <sup>†</sup> EOD <sup>§</sup>	2 weeks
Song (2018) <sup>18)</sup>	悅胎湯	Progesterone 20 mg IM QD <sup>  </sup>	10 days
He (2019) <sup>19)</sup>	壽胎丸合芍藥甘草湯加減	Progesterone 40 mg IM QD, hCG 2000 U IM EOD	10 days
Liu FH (2018) <sup>20)</sup>	補腎益氣止痛安胎藥方 +CG <sup>¶</sup> Treatment	Progesterone 20 mg IM QD	14 days
Yang (2019) <sup>21)</sup>	補腎益氣安胎合劑加減 +CG Treatment	Progesterone 10 mg Tid PO	14 days
Zhang LP (2020) <sup>22)</sup>	育陰湯 +CG Treatment	Progesterone 150 mg Bid <sup>**</sup> PO	TG <sup>**</sup> 20 days CG 3 weeks
Zhang HZ (2020) <sup>23)</sup>	補腎保胎助孕湯 +CG Treatment	Progesterone 40 mg PO for initial dose, 10 mg PO q12hrs <sup>**</sup>	21 days
Wang (2020) <sup>24)</sup>	補腎安胎方 +CG Treatment	Progesterone 10 mg IM Bid	14 days

PO\* : oral administration, Tid<sup>†</sup> : three times a day, IM<sup>†</sup> : intramuscular injection, EOD<sup>§</sup> : every other day, QD<sup>||</sup> : once daily, CG<sup>¶</sup> : control group, Bid<sup>\*\*</sup> : twice a day, TG<sup>\*\*</sup> : treatment group, q12hrs<sup>\*\*</sup> : per 12 hours

Table 3. Herbal Medicine for Treatment Group

Author (year)	Composition of herbal medicine
Liu LS (2018) <sup>16)</sup>	Root of <i>Boehmeria frutescens</i> Thunberg (苧麻根) 30 g, Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子), Roasted root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (炒續斷), Roasted and skinned rhizome of <i>Dioscorea batatas</i> Decne. (炒山藥) 各 15 g, Stem and branch of <i>Viscum coloratum</i> (Komar.) Nakai (槲寄生), Roasted bark of <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv. (炒杜仲), Fruit of <i>Lycium chinese</i> Mill. (枸杞子), Boiled down and dried skin of <i>Equus asinus</i> L. (阿膠), Roasted root of <i>Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (炒黨參), Roasted rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (炒白朮) 各 10 g
He (2018) <sup>17)</sup>	Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷), Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生) 各 15 g, Root of <i>Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參), Rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), Boiled down and dried skin of <i>Equus asinus</i> L. (阿膠) 各 10 g

Song (2018) <sup>18)</sup>	Root of <i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertner) Liboschitz (生地黃) 20 g, Root of <i>Sanguisorba officinalis</i> Linné (地榆) 15 g, Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (續斷), Skinned rhizome of <i>Dioscorea batatas</i> Decne. (山藥) 各 12 g, Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黃芩), Trunk skin of <i>Phellodendron amurense</i> Ruprecht (黃柏), Root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥), Inner shell of <i>Sepiella maindroni</i> De Rochebrune (海螵蛸), Root of <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge (黃芪), Roasted rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (炒白朮), Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), Herb of <i>Agrimonia pilosa</i> Ledebour (龍牙草), Burned hair of <i>Homo sapiens</i> L. (血餘炭) 各 10 g, Broiled root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH (炙甘草), Rhizome of <i>Cimicifuga heracleifolia</i> Komarov (升麻) 各 6 g
He (2019) <sup>19)</sup>	Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 30 g, Root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥) 20 g, Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷) 各 15 g, Boiled down and dried skin of <i>Equus asinus</i> L. (阿膠) 10 g, Broiled root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH (炙甘草) 各 6 g
Liu FH (2018) <sup>20)</sup>	Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 30 g, Root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥), Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), Root of <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge (黃芪), Fruit stalk of <i>Cucumis melo</i> L. (瓜蒂) 各 20 g, Herb of <i>Eclipta prostrata</i> L. (旱蓮草) 15 g, Root and rhizome of <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參), Seed of <i>Psoralea corylifolia</i> L. (補骨脂) 各 12 g, Rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH (甘草), Fruit of <i>Ligustrum lucidum</i> Ait. (女貞子) 各 9 g
Yang (2019) <sup>21)</sup>	Root of <i>Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參), Ramulus of <i>Uncaria sinensis</i> (Oliv.) Havil. (釣鈎藤) 15 g, Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子), Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷), Bark of <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv. (杜仲), Roasted rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (炒白朮), Root of <i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertner) Liboschitz (生地黃) 各 10 g, Fruit of <i>Amomum villosum</i> Lour. (砂仁), Seed of <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn. (蓮子肉), Broiled root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH (炙甘草) 各 5 g
Zhang LP (2020) <sup>22)</sup>	Steamed root of <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz var. <i>purpurea</i> Makino (熟地黃), Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷), Skinned rhizome of <i>Dioscorea batatas</i> Decne. (山藥), Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), Fruit of <i>Cornus officinalis</i> Sieb. et. Zucc. (山茱萸), Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 各 20 g, Root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥), Boiled down and dried skin of <i>Equus asinus</i> L. (阿膠), Inner shell of <i>Sepiella maindroni</i> De Rochebrune (海螵蛸), Back shell of <i>Cinemys reevesii</i> Gray (龜甲), Shell of <i>Ostrea gigas</i> Thunb. (牡蠣) 各 15 g



Zhang HZ (2020) <sup>23)</sup>	Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, Roasted rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (炒白朮), Stem and branch of <i>Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), Roasted root of <i>Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (炒黨參), Broiled root of <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge (炙黃芪), Skinned and roasted rhizome of <i>Dioscorea batatas</i> Decne. (炒山藥), Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷), Roasted bark of <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv. (炒杜仲) 各 15 g, Root of <i>Boehmeria frutescens</i> Thunberg (苧麻根) 12 g, Fruit of <i>Lycium chinese</i> Mill. (枸杞子), Roasted root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (炒白芍藥), Steamed root of <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz var. <i>purpurea</i> Makino (熟地黃), Boiled down and dried skin of <i>Equus asinus</i> L. (阿膠) 各 10 g
Wang (2020) <sup>24)</sup>	Rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮) 30 g, Root of <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge (黃芪), Root of <i>Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參) 各 20 g, Seed of <i>Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子), Root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥) 各 15 g, Root of <i>Dipsacus asperoides</i> Wall. (續斷) 12 g, Herb of <i>Agrimonia pilosa</i> Ledebour (龍牙草), Root of <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH (甘草) 各 10 g, Boiled down and dried skin of <i>Equus asinus</i> L. (阿膠) 9 g

#### 4. 비플림 위험 평가

선정된 9편의 무작위 대조 임상 시험의 비플림 위험 평가 결과는 아래와 같이 Fig. 2와 Fig. 3으로 나타내었다.

무작위 배정 순서 항목(Random Sequence Generation)에서는 무작위로 배정했다는 언급 외에 추가적인 정보가 없는 연구 4편을 Unclear risk로 평가하였다. 입원순서에 따라 배정한 연구 1편<sup>17)</sup>은 High Risk로 판단하였다. 흘작수법을 이용하여 배정한 연구 1편<sup>19)</sup>과 난수표에 따라 배정한 연구 2편<sup>18,22)</sup>, 동전 던지기 방법으로 배정한 연구 1편<sup>24)</sup>은 Low Risk로 평가하였다.

배정 순서 은폐 항목(Allocation Concealment)은 모든 연구에서 언급되지 않아 Unclear Risk로 평가하였다. 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림 항목(Blinding of Participants and Personnel)은 9편의 연구 모두 중재의 특성상 눈가림이 불가능하다고 판단되어 High risk로 평가하였다.

결과 평가에 대한 눈가림 항목(Blinding of Outcome Assessment)에서는 7편의 연

구에서 혈청 호르몬 수치를 확인하였고, 6편<sup>16-8,20-2)</sup>의 연구는 초음파 검사를 확인하였고, 1편의 연구<sup>23)</sup>에서는 만삭 임신율을 함께 확인하였으므로 Low Risk로 평가하였다. 결과 평가에 있어 눈가림이 어렵더라도 눈가림의 여부가 결과값에 영향을 미칠 수 없어 객관성이 확보된다고 보았다. 1편의 연구<sup>19)</sup>는 피험자들이 임상 치료 효과를 주관적으로 평가한 것 이외에 다른 평가 도구를 언급하지 않았으므로 High Risk로 하였다.

불충분한 결과 자료 항목(Incomplete Outcome Data)에서는 9편의 연구 모두 결측치에 대한 언급이 없었으나 결과 평가 전후의 피험자 수가 동일하여 Low Risk로 평가하였다.

선택적 결과 보고 항목(Selective Reporting)과 그 외 비플림 항목(Other Bias)에 대해 평가할 만한 충분한 정보가 없어 해당 항목들의 비플림 위험은 Unclear Risk로 평가하였다.

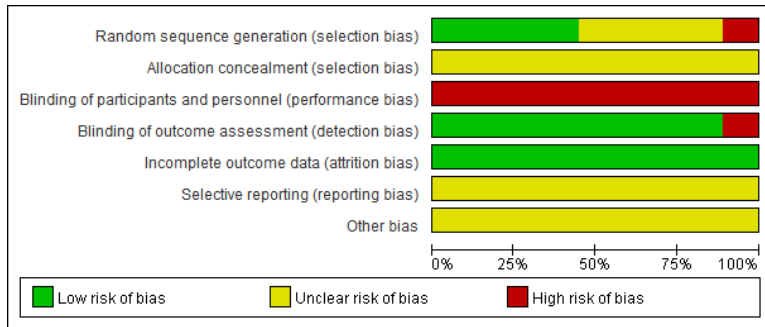


Fig. 2. Risk of bias graph.

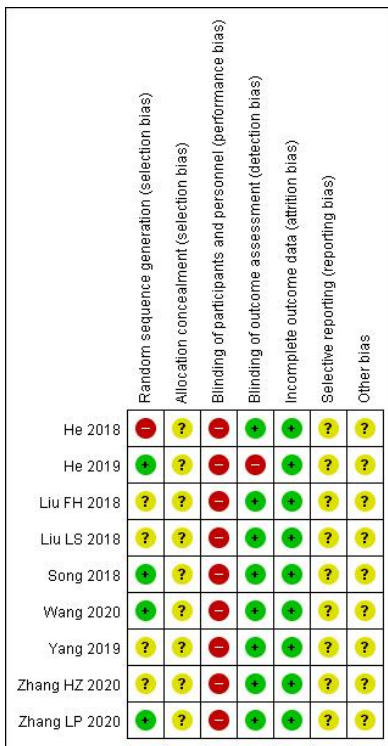


Fig. 3. Risk of bias summary.

### 5. 평가지표 분석

9편의 무작위 대조 임상 시험 연구에서 총 7가지의 평가지표가 사용되었으며 그 중에서 총 유효율<sup>16-8,20-2,24</sup>과 혈청 호르몬 수치<sup>16-8,20,22-4</sup>가 가장 많이 사용된 지표였다. 총 유효율을 측정하기 위한 도구는 각 논문마다 다소 차이는 있었으며 (Table 4), He(2019)<sup>19</sup>의 연구에서는

총 유효율을 산출하지 않고 각각의 유효율만을 비교하였다. 그 외 임상 증상 점수가 3편<sup>18,23,24</sup>에서, 초음파 검사 결과<sup>16,18</sup>와 증상 개선 시간<sup>18,24</sup>이 각각 2편의 논문에서 사용되었으며 이상 반응<sup>22</sup>과 만삭 임신을 및 태아 보존 성공률<sup>23</sup>이 각각 1편의 논문에서 사용되었다 (Table 5).

#### 1) 총 유효율

선정된 논문 9편 중 7편<sup>16-8,20,21,24</sup>에서 총 유효율을 평가지표로 삼았다. 총 유효율은 총 n수에서 無效 수를 제외한 비율로 계산되었다. 치료군 중재로 한약 단독 복용을 시행한 연구에서 모두 치료군의 총 유효율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 치료군 중재로 경구 한약과 양약을 병용한 연구에서도 모두 대조군에 비해 치료군의 총 유효율이 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). He(2019)<sup>19</sup>는 총 유효율을 산출하지 않고 치료군과 대조군의 치료 효과를 顯效, 有效, 無效의 세 단계로 나누어 각각 유효율을 비교하였으며 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다 ( $p < 0.05$ ).

모든 연구에서 공통적으로 임상 증상의 호전 여부를 살펴보았다. 초음파상 정상 배아 발육 상태를 확인한 연구가 5편<sup>16-8,21,22</sup>,

자궁 크기가 임신 주수에 상응하는지 여부를 확인한 연구가 4편<sup>16,17,20,21)</sup>, 임상 증상 점수의 감소율을 사용한 연구가 2편<sup>18,24)</sup>, 합병증을 사용한 연구가 1편<sup>19)</sup>이었다. Wang(2020)<sup>24)</sup>은 임신 기간 중 시행한 검사 결과를 도구로 삼았으나 정확한 검사의 종류는 언급하지 않았다.

## 2) 혈청 호르몬 수치

총 9편 중 7편<sup>16-8,20,22-4)</sup>의 연구에서 혈청 호르몬 수치를 지표로 이용하였다. 가장 많이 사용된 혈청 호르몬 종류는  $\beta$ -hCG<sup>16-8,20,22,23)</sup>와 프로게스테론<sup>17,18,20,22-4)</sup>으로, 각각 6편의 연구에서 언급되었으며 6편 모두 치료 후 혈청 호르몬 수치가 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 3편<sup>18,20,24)</sup>에서는 에스트라디올(Estradiol) 수치를 지표로 이용하였으며 치료 후 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). Zhang HZ(2020)<sup>23)</sup>는 cancer antigen 125(CA 125) 수치를 지표로 활용하였으며 치료 후 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ).

## 3) 임상 증상 점수

총 9편 중 3편의 연구<sup>18,23,24)</sup>에서 모두 주증상과 부증상의 심각도가 높을수록 높은 점수를 매겨 임상 증상 점수를 평가하였다. Song(2018)<sup>18)</sup>는 주증상으로 出血時間, 出血量, 腰痠脹痛, 小腹疼痛墜脹과 부증상으로 心煩少寐, 手足心熱, 小便黃, 大便祕結 항목을 사용하였고 Zhang HZ(2020)<sup>23)</sup>는 주증상으로 陰道少量出血, 下腹下墜, 小腹疼痛, 腰痠痛과 부증상으로 夜尿頻多, 頭暈耳鳴, 神疲肢倦, 大便稀를 사용하였다. Song(2018)<sup>18)</sup>와 Zhang HZ(2020)<sup>23)</sup>의 연구에서는 추가 항목으로 설상과 맥상 이상을 사용하였다. Wang(2020)<sup>24)</sup>의 연구에서는 주증상으로 陰道

出血, 腰痠腹痛과 부증상으로 頭暈耳鳴 항목을 사용하였다. 3편의 연구 모두 치료군에서 대조군에 비해 임상 증상 점수가 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ).

## 4) 초음파 검사 결과

6편<sup>16-8,20-2)</sup>의 연구에서 모두 초음파 검사를 확인했다고 언급하였으나 초음파 검사를 단독 평가지표로 삼은 논문은 2편<sup>16,18)</sup>이었다. Liu LS(2018)<sup>16)</sup>는 초음파 검사를 통해 태아 심장 박동이 관찰된 환자의 수와 치료 후 태아 발육이 중지되고 태아 심장 박동이 소실된 환자의 수를 비교하였다. 치료군에서 대조군에 비해 치료 후 태아 발육 중지 및 심장 박동이 소실된 환자의 수가 유의하게 적었다( $p < 0.05$ ). Song(2018)<sup>18)</sup>은 초음파 검사를 통해 이상 임신양의 개선율을 평가하였으며 치료군은 95.35%, 대조군은 79.07%로 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ).

## 5) 증상 개선 시간

증상 개선 시간을 비교한 논문은 2편<sup>18,24)</sup>이었다. Song(2018)<sup>18)</sup>의 연구에서 치료군 평균 증상 개선 시간은  $3.21 \pm 0.42$ 일, 대조군이 평균  $6.19 \pm 0.57$ 일이었으며 치료군이 대조군에 비해 유의하게 짧았다( $p < 0.05$ ). Wang(2020)<sup>24)</sup>의 연구에서는 특정 증상별 개선 시간을 각각 언급하였으며 小腹墜痛은 치료군에서 평균  $4.31 \pm 0.62$ 과 대조군에서  $7.96 \pm 1.15$ 일, 陰道出血은 치료군에서  $4.79 \pm 0.71$ 일과 대조군에서  $10.68 \pm 2.06$ 일, 腰腹痠痛은 치료군에서  $5.11 \pm 0.88$ 일과 대조군에서  $13.07 \pm 3.81$ 일로 모든 항목에서 치료군이 대조군에 비해 유의하게 짧았다( $p < 0.05$ ).

## 6) 이상 반응

이상 반응을 보고한 연구는 1편<sup>22)</sup>이었

다. 대조군에서 오심 3례, 구건 2례, 변비 1례, 식욕저하 1례가 발생하여 이상 반응 발생률이 16.7%이었고 치료군에서는 오심 2례, 구건 3례, 변비 1례로 이상 반응 발생률이 14.3%으로 대조군과 치료군의 이상 반응 발생에 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$ ).

7) 만삭 임신율 및 태아 보존 성공률

만삭 임신율과 태아보존 성공률을 비교한 연구는 1편<sup>23)</sup>이었으며, 만삭 임신율은 치료군에서 83.72%와 대조군에서 60.47%였고 태아 보존 성공률은 치료군에서 95.35%와 대조군에서 79.07%였다. 두 지표 모두 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p<0.05$ ).

Table 4. Efficacy Index to Compare Before and After Treatment

Author (year)	Efficacy index
Liu LS (2018) <sup>16)</sup>	(1) Cured : vaginal bleeding stops, abdominal pain and low back pain disappear, uterine size corresponds to gestational period, normal embryo development checked by USG*
	(2) Significantly effective : vaginal bleeding stops, abdominal pain and backache significantly improve, uterine size corresponds to gestational period, normal embryo development checked by USG
	(3) Effective : vaginal bleeding stops, abdominal pain with distention and backache improve, uterine size corresponds to gestational period, normal embryo development checked by USG
	(4) Ineffective : no improvement or even exacerbation of clinical symptoms
He (2018) <sup>17)</sup>	(1) Effective : clinical symptoms and signs disappear, stable embryo checked by USG, uterine size consistent with gestational period, pregnancy continues
	(2) Ineffective : clinical symptoms and signs are not controlled, expulsion of gestational product, stopped embryo development
Song (2018) <sup>18)</sup>	(1) Cured : main symptoms disappear within 5 days. USG result consistent with gestational period. reduction rate of symptom scores is more than 95%.
	(2) Significantly effective : main symptoms are significantly reduced within 7 days. USG result consistent with gestational period. $70\% \leq$ reduction rate of symptom scores $<95\%$
	(3) Effective : main symptoms are reduced within 10 days. USG result consistent with gestational period. $30\% \leq$ reduction rate of symptom scores $<70\%$
	(4) Ineffective : main symptoms are not improved or even worsened. USG result consistent with gestational period or less than the gestational period with poor embryo development and even miscarriage. Reduction rate of symptom scores $<30\%$
He (2019) <sup>19)</sup>	(1) Significantly effective : vaginal bleeding stopped, stable fetus and reduced complications.
	(2) Effective : vaginal bleeding and the complications improved.
	(3) Ineffective : not improved vaginal bleeding and worsened complications, stillbirth or abortion.

Liu FH (2018) <sup>20)</sup>	<p>(1) Significantly effective : vaginal bleeding and abdominal pain disappeared, uterus size consistent with gestational period checked by USG</p> <p>(2) Effective : vaginal bleeding and abdominal pain are alleviated, uterus size is almost consistent with pregnancy period.</p> <p>(3) Ineffective : no changes in vaginal bleeding and abdominal pain, even expulsion of gestational tissue through vagina. No gestational sac or fetal heart reaction checked by USG</p>
Yang (2019) <sup>21)</sup>	<p>(1) Cured : main symptoms such as backache and irregular vaginal bleeding disappeared. No abnormality in embryo development checked by USG. Uterus size consistent with pregnancy period.</p> <p>(2) Significantly effective : vaginal bleeding, backache and abdominal pain significantly decreased. No abnormality in embryo development checked by USG. Uterus size is almost consistent with pregnancy period.</p> <p>(3) Effective : vaginal bleeding, abdominal pain and backache improved.</p> <p>(4) Ineffective : vaginal bleeding, abdominal pain and backache were not reduced or even worsened. Embryonic malformation or cessation of development checked by USG</p>
Zhang LP (2020) <sup>22)</sup>	<p>(1) Significantly effective : clinical symptoms disappeared. Alive fetus and fetal development consistent with gestational period checked by USG.</p> <p>(2) Effective : symptoms significantly improved. Fetus alive and fetal development is consistent with gestational period checked by USG.</p> <p>(3) Ineffective : symptoms are not improved or worsened leading to inevitable abortion or fetal demise.</p>
Wang (2020) <sup>24)</sup>	<p>(1) Significantly effective : vaginal bleeding, abdominal pain and backache disappeared, normal examination result during pregnancy, symptom scores decreased over 80%</p> <p>(2) Effective : symptoms were significantly reduced, examination during pregnancy was basically normal, and symptom scores decreased by 30~79%.</p> <p>(3) Ineffective : no significant improvement or even worsened symptoms, symptom scores decreased less than 29%</p>

USG\* : ultrasonography

Table 5. Outcome Measurement and Result

Author (year)	Outcome measurement	Result (TG* vs CG*)
Liu LS (2018) <sup>16)</sup>	1. Total effective rate (%)	1. 92.5 vs 82.5
	2. Serum level of $\beta$ -hCG (mIU/ml)	2. (BT <sup>§</sup> ) 13542.22±6732.18 → (AT <sup>  </sup> ) 71232.20±6356.71 vs (BT) 14320.16±6812.23 → (AT) 62486.13±6021.61
	3. Fetal well-being evaluation through USG*	3. Fetal heart beat observed → Stopped fetal development and Loss of fetal heart beat (number of patient) 37 → 3 vs 33 → 7
He (2018) <sup>17)</sup>	1. Total effective rate (%)	1. 93.2 vs 81.4
	2. Serum levels of $\beta$ -hCG (IU/L) and Progesterone (mmol/L)	2. $\beta$ -hCG (BT) 12855.37±4428.61 → (AT) 18246.27±2250.30 vs (BT) 13002.41±4752.36 → (AT) 15102.42±3407.64 Progesterone (BT) 46.52±3.21 → (AT) 66.24±4.55 vs (BT) 45.71±2.59 → (AT) 61.47±2.71

Song (2018) <sup>18)</sup>	1. Total effective rate (%) 2. Symptom improvement time (days) 3. Symptom scores before and after treatment 4. Serum Levels of $\beta$ -hCG (U/L), Progesterone ( $\mu$ g/L) and Estradiol (pg/L) 5. Abnormal gestational sac improvement rate (%)	1. 94.00 vs 76.00 2. 3.21 $\pm$ 0.42 vs 6.19 $\pm$ 0.57 3. (BT) 42.45 $\pm$ 5.06 $\rightarrow$ (AT) 11.55 $\pm$ 2.3 vs (BT) 45.65 $\pm$ 6.86 $\rightarrow$ (AT) 19.92 $\pm$ 4.57 4. $\beta$ -hCG (BT) 14855.08 $\pm$ 1142.53 $\rightarrow$ (AT) 39742.41 $\pm$ 2570.18 vs (BT) 16163.92 $\pm$ 2036.74 $\rightarrow$ (AT) 28975.53 $\pm$ 3461.62 Progesterone (BT) 18.73 $\pm$ 3.15 $\rightarrow$ (AT) 57.26 $\pm$ 4.39 vs (BT) 17.80 $\pm$ 4.02 $\rightarrow$ (AT) 42.31 $\pm$ 5.51 Estradiol (BT) 33.20 $\pm$ 6.20 $\rightarrow$ (AT) 353.50 $\pm$ 45.10 vs (BT) 33.20 $\pm$ 6.20 $\rightarrow$ (AT) 279.20 $\pm$ 40.20 5. 95.35 vs 79.07
He (2019) <sup>19)</sup>	1. Effective rate (%)	1. Significantly effective 52.5 vs 35.0 Effective 42.5 vs 45.0 Ineffective 5.0 vs 20.0
Liu FH (2018) <sup>20)</sup>	1. Total effective rate (%) 2. Serum levels of $\beta$ -hCG (mIU/L), Progesterone (ng/mL), and Estradiol (ng/mL)	1. 90.5 vs 69.1 2. $\beta$ -hCG (BT) 1368.4 $\pm$ 36.9 $\rightarrow$ (AT) 2078.5 $\pm$ 41.2 vs (BT) 1364.4 $\pm$ 36.5 $\rightarrow$ (AT) 1624.6 $\pm$ 38.7 Progesterone (BT) 11.5 $\pm$ 2.1 $\rightarrow$ (AT) 28.9 $\pm$ 3.7 vs (BT) 11.8 $\pm$ 2.2 $\rightarrow$ (AT) 20.7 $\pm$ 3.1 Estradiol (BT) 36.0 $\pm$ 4.5 $\rightarrow$ (AT) 212.5 $\pm$ 7.0 vs (BT) 35.6 $\pm$ 4.2 $\rightarrow$ (AT) 102.5 $\pm$ 6.1
Yang (2019) <sup>21)</sup>	1. Total effective rate (%)	1. 96 vs 80
Zhang LP (2020) <sup>22)</sup>	1. Total effective rate (%) 2. Serum levels of $\beta$ -hCG (U/L) and Progesterone ( $\mu$ g/L) 3. Adverse event (%)	1. 92.9 vs 71.4 2. $\beta$ -hCG (BT) 66.1 $\pm$ 3.7 $\rightarrow$ (AT) 69.9 $\pm$ 6.7 vs (BT) 65.4 $\pm$ 2.3 $\rightarrow$ (AT) 56.1 $\pm$ 5.4 Progesterone (BT) 20.7 $\pm$ 3.1 $\rightarrow$ (AT) 31.9 $\pm$ 2.8 vs (BT) 20.8 $\pm$ 3.4 $\rightarrow$ (AT) 27.1 $\pm$ 3.4 3. 14.3 vs 16.7
Zhang HZ (2020) <sup>23)</sup>	1. full-term pregnancy rate (%) and fetal protection success rate (%) 2. Changes of clinical symptom score before and after treatment 3. Serum levels of $\beta$ -hCG (kU/L), Progesterone (ng/mL) and CA 125 (kU/L)	1. full-term pregnancy rate 83.72 vs 60.47 fetal protection success rate 95.35 vs 79.07 2. 陰道少量出血 (BT) 4.52 $\pm$ 1.62 $\rightarrow$ (AT) 0.43 $\pm$ 0.15 vs (BT) 4.49 $\pm$ 1.61 $\rightarrow$ (AT) 1.36 $\pm$ 0.38 下腹不適 (BT) 4.68 $\pm$ 1.24 $\rightarrow$ (AT) 0.38 $\pm$ 0.17 vs (BT) 4.59 $\pm$ 1.33 $\rightarrow$ (AT) 1.82 $\pm$ 0.41 腰痠痛 (BT) 4.85 $\pm$ 2.69 $\rightarrow$ (AT) 0.48 $\pm$ 0.20 vs (BT) 4.79 $\pm$ 2.63 $\rightarrow$ (AT) 1.36 $\pm$ 0.43 神脾肢倦 (BT) 3.96 $\pm$ 0.45 $\rightarrow$ (AT) 0.50 $\pm$ 0.15 vs (BT) 4.01 $\pm$ 0.51 $\rightarrow$ (AT) 1.39 $\pm$ 0.52 3. $\beta$ -hCG (BT) 54.82 $\pm$ 12.35 $\rightarrow$ (AT) 148.75 $\pm$ 18.36 vs (BT) 55.24 $\pm$ 11.98 $\rightarrow$ (AT) 131.84 $\pm$ 17.52 Progesterone (BT) 21.68 $\pm$ 6.48 $\rightarrow$ (AT) 46.85 $\pm$ 5.36 vs (BT) 22.05 $\pm$ 6.51 $\rightarrow$ (AT) 41.87 $\pm$ 4.98 CA 125 (BT) 49.15 $\pm$ 8.41 $\rightarrow$ (AT) 24.26 $\pm$ 5.36 vs (BT) 48.87 $\pm$ 8.45 $\rightarrow$ (AT) 34.87 $\pm$ 6.13
Wang (2020) <sup>24)</sup>	1. Total effective rate (%) 2. Symptom scores before and after treatment 3. Symptom improvement time (days) 4. Serum levels of Progesterone (ng/mL) and Estradiol (ng/mL)	1. 93.62 vs 71.74 2. (BT) 13.89 $\pm$ 3.65 $\rightarrow$ (AT) 4.86 $\pm$ 0.67 vs (BT) 14.09 $\pm$ 3.18 $\rightarrow$ (AT) 9.72 $\pm$ 1.91 3. 小腹墜痛 4.31 $\pm$ 0.62 vs 7.96 $\pm$ 1.15 陰道出血 4.79 $\pm$ 0.71 vs 10.68 $\pm$ 2.06 腰腹痠痛 5.11 $\pm$ 0.88 vs 13.07 $\pm$ 3.81 4. Progesterone (BT) 10.02 $\pm$ 1.46 $\rightarrow$ (AT) 29.18 $\pm$ 3.67 vs (BT) 10.44 $\pm$ 1.39 $\rightarrow$ (AT) 19.07 $\pm$ 1.88 Estradiol (BT) 35.71 $\pm$ 2.55 $\rightarrow$ (AT) 215.09 $\pm$ 11.68 vs (BT) 36.09 $\pm$ 2.18 $\rightarrow$ (AT) 107.93 $\pm$ 7.11

TG\* : treatment group, CG<sup>†</sup> : control group, USG<sup>‡</sup> : ultrasonography, BT<sup>§</sup> : before treatment, AT<sup>||</sup> : after treatment

## IV. 고찰

절박 유산은 자연 유산의 종류 중 하나

로 임신부의 나이가 증가할수록 유산이 증가한다. 임신부의 고령화에 따라 우리나라의 자연유산 빈도는 감소하지 않고

있으며<sup>1)</sup> 보건의료 빅데이터 개방시스템에 따르면 '유산된 임신'의 연도별 요양급여비용총액 또한 최근 5년간 지속적으로 상승하는 추세이다<sup>25)</sup>.

유산을 예측하고 확진할 수 있는 검사 및 생화학적 물질은 없으나 가장 도움이 되는 태아 및 태반 기원의 호르몬 검사로 베타-인체융모성성선자극호르몬(beta-human Chorionic Gonadotrophin,  $\beta$ -hCG), 프로게스테론, 에스트라디올 등이 있다<sup>26)</sup>. 그 외 CA 125가 연구되어 왔지만 최근에는 임신 초기에 자연 유산을 예측하는 예후 인자로서 큰 의미가 없다는 주장이 제기되고 있다<sup>26)</sup>.

본 연구에서 분석한 논문들에서 사용한 혈중 호르몬 검사 항목은 프로게스테론,  $\beta$ -hCG, 에스트라디올, CA 125였다. 프로게스테론은 자궁 수축을 조절해 임신 기간 중 자궁을 이완시켜 임신을 유지하게 하는 호르몬이다. hCG는 임신초기에 난소황체의 황체형성 호르몬 수용체에 결합하여 황체를 퇴화시키지 않고 프로게스테론을 생성한다고 알려져 있다<sup>1)</sup>. 에스트로겐은 프로게스테론과 더불어 임신 시 수백 배에서 수천 배까지 증가하여 자궁의 혈류를 증가시키고 태아 안녕상태에 대한 정보를 제공한다<sup>1)</sup>. CA 125는 임신기간 동안 탈락막과 융모막에서 고농도로 발견되므로 임신초기 유산으로 태아 기저막이 파괴되면 모체의 CA 125가 상당히 증가할 것이라는 가정 하에 연구된 지표이다<sup>27,28)</sup>.

평가 지표로 혈청 호르몬 수치를 사용한 논문들의 모든 치료군과 대조군에서 치료 전에 비해 치료 후의  $\beta$ -hCG, 프로게스테론, 에스트라디올 수치가 증가하였으나 치료군에서 대조군에 비해 그 증가폭이 유의하게 더 컸다( $p<0.05$ ). 반면 CA

125 수치는 두 군 모두에서 감소하였으나 치료군에서 대조군에 비해 그 감소폭이 유의하게 더 컸다( $p<0.05$ ). 이는 절박 유산에서 한약 단독 치료 혹은 한약과 양약을 병용하여 치료하는 것이 양약을 단독으로 사용하는 것보다 호르몬 수치를 효과적으로 개선하여 임신 유지에 도움을 줄 수 있음을 보여준다. 이를  $\beta$ -hCG와 프로게스테론의 생리 기전과 연관 지어 볼 때, 한약 치료 혹은 한·양약 병행치료가 프로게스테론 분비를 효과적으로 증가시키고 임신 황체 기능을 향상시켜 임신을 지속시켜준다고 생각된다.

선정된 9편의 연구에서 사용된 한약 처방명과 구성은 각각 차이가 있었는데 그 중 壽胎丸이 두 편<sup>18,20)</sup>의 연구에서 공통적으로 사용되었다. 壽胎丸은 《醫學衷中參西錄》에 수록되어 있는 처방으로 임상에서 腎虛型 반복 유산과 절박 유산을 치료하거나 착상률을 높이기 위한 목적으로 투여한다<sup>7)</sup>. 모든 연구에서 본초학책의 목차 분류에 따른 補氣藥과 補陽藥을 사용하였고 祛風濕強筋骨藥<sup>16-23)</sup>과 補血藥<sup>16-20,22-4)</sup>이 8편의 연구에서 사용되었다. 이를 통해 절박 유산은 대개 補虛하여 安胎하는 것을 기본으로 하여 腰痠痛 증상 조절을 위한 약재들을 사용해 치료한다는 것을 확인하였다. 이외에 3편<sup>18,21,22)</sup>의 연구에서 收澀藥을, 2편<sup>18,24)</sup>의 연구에서 止血藥을 사용한 것을 보아 절박 유산으로 인한 질 출혈 및 혈성 분비물을 대증치료하는 약재들을 활용하였음을 알 수 있으며 2편<sup>18,21)</sup>의 연구에서 清熱藥을 사용하여 임신 중 질 출혈을 유발하게 된 기본 원인을 血熱로 보았음을 알 수 있다. 1편<sup>20)</sup>의 연구에서 活血祛瘀藥을 사용하여, 절박 유산에서 발생한 혈종과 같은 어

혈 병태를 해결하고자 했음을 알 수 있다.

선정된 연구들에서 처방된 약재 개수는 총 34개였으며 본초학책의 목차에 따라 사용 빈도를 살펴보면 補氣藥이 5개로 가장 많았고 補陽藥과 補陰藥이 각각 4개였다. 개별 약재로는 補陽藥인 續斷과 免絲子가 가장 많이 사용되었고 9편의 논문 중 8편의 논문에서 언급되었다. 이외에 補氣藥인 白朮과 祛風濕強筋骨藥인 桑寄生이 7편의 논문에서 사용되었다.

續斷은 肝腎을 補하고 腎虛와 血瘀가 원인이 된 腰膝疼痛을 치료하고 補腎和血 작용으로 胎動漏血, 崩漏를 치료하는 효능이 있다. 免絲子는 補肝腎, 益精髓하는데 腎陽과 腎陰을 모두 補益하는 효능이 있다. 白朮은 健脾益氣, 燥濕利水, 止汗安胎하는 효능을 가진 약재로 임신 중의 부종이나 胎動不安 증상에 응용되는 安胎의 要藥이다. 桑寄生은 補肝腎하여 腰膝痠軟에 쓰이며 胎元을 견고하게 해 妊娠胎漏나 胎動不安에 적용한다<sup>29)</sup>. 연구에서 빈용된 약재들을 종합하여 볼 때, 한의학에서 절박 유산 및 동반되는 근골격계 증상을 대체적으로 허증으로 보아 補肝腎, 補脾益氣의 처방을 사용한다는 것을 알 수 있다.

임상 증상 점수를 비교한 3편의 연구에서 치료군과 대조군 모두 치료 전에 비해 치료 후의 임상 증상 점수가 감소하였으나 치료군의 임상 증상 점수가 대조군에 비해 더 크게 감소하였으며 최종 임상 증상 점수 또한 더 낮았다. 2편의 연구에서는 증상 개선 시간을 비교하였으며 두 연구 모두에서 치료군이 대조군에 비해 증상을 개선하는 데에 걸리는 시간이 더 짧았다( $p < 0.05$ ). Zhang LP(2020)<sup>22)</sup>의 연구에서 이상 반응 지표를 확인한 결

과 치료군과 대조군에서 통계적으로 유의미한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 결과적으로 양약 치료를 시행하는 것 보다 한약 치료를 시행하거나 양약과 한약 치료를 함께 시행하는 것이 부작용의 위험을 증가시키지 않으면서 절박 유산으로 인한 여러 증상에 더 빠르고 효과적인 치료 선택이 될 수 있다.

2편의 연구에서 초음파 검사 결과를 지표로 사용하였다. Liu LS(2018)<sup>16)</sup>에 따르면 치료 전 치료군에서 37명, 대조군에서 33명의 환자에서 태아 심박동이 관찰되었고 치료 후에는 치료군 3명, 대조군 7명의 환자에서 태아 발육이 중지되고 심박동이 소실되어, 치료군이 대조군에 비해 태아 보존 실패율이 유의하게 적었다( $p < 0.05$ ). Song(2018)<sup>18)</sup>은 이상 임신율이 개선되는 비율을 비교하였고 치료군이 대조군에 비해 이상 임신율을 효과적으로 개선함을 초음파로 확인하였다. Zhang HZ(2020)<sup>23)</sup>은 만삭 임신율과 태아 보존 성공률을 지표로 사용하였는데 두 가지 모두 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). 결과적으로 한약과 한·양방 병행 치료가 양약 치료만 시행하는 것보다 태아를 보존하는 것에 더 효과적임을 확인하였고, 이는 초음파 검사로 태아의 안녕 상태와 이상 임신율 개선 상태를 비교한 결과이므로 객관성을 확보하였다고 볼 수 있다. 또한 치료 기간이 지난 후에도 만삭까지 장기적으로 임신을 유지하는 데에 더욱 효과적인 예후를 보임을 알 수 있다.

종합하여 볼 때 절박 유산에서 양약 단독 치료에 비해 한약 치료를 단독으로 시행하거나 한약과 양약을 병용하여 치료했을 때 임신 유지에 더 유효한 효과



가 있으며 임상 증상을 빠르고 효과적으로 해소하는 데에 도움이 된다. 임신부의 4-5명 중 한 명꼴로 임신 초기에 질박 유산을 겪을 정도로 높은 빈도의 질박 유산에 비해 현재까지 질박 유산에 대한 확실한 치료법이 없다는 것을 고려할 때 본 연구를 통해 한약 치료가 안전하고 효과적인 치료법 혹은 병행요법이 될 수 있는 근거를 제시하고자 한다.

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 한계점을 가진다. 첫째, 연구들에 포함된 연구대상자의 수가 적었다. 대다수의 연구에서 100명 미만의 연구대상자가 포함되었다. 둘째, 부작용 발생률을 통해 안전성을 확인한 연구가 한 편뿐이었으며 분만 후의 출생아에 미치는 영향을 추적하지 않았다. 셋째, 만삭 임신율을 확인한 연구가 한 편뿐이었다. 질박 유산의 치료에서는 태아를 만삭 분만 시까지 보존하여 건강하게 출생할 수 있도록 하는 것에 의의가 있다고 볼 수 있기 때문에 장기적인 관찰이 요구된다. 넷째, 질박 유산은 임신 20주 이내의 질 출혈로 정의하는 것을 고려할 때 연구 대상자들의 임신 주수가 최대 14주로 비교적 짧다. 따라서 임신 일삼분기가 지난 질박 유산에서의 한약 치료 효과와 안태 기전을 파악하기에는 부족함이 있었다.

질박 유산의 한약 치료에 대한 장기적인 효과와 안전성을 알아보는 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각되며 보다 높은 타당성을 가지기 위해 대규모의 연구대상자를 포함한 연구가 수행되어야 할 것이다.

## V. 결 론

질박 유산의 한약 치료에 대한 9편의 무작위 대조 임상시험을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 치료군 중재는 4편<sup>16-9)</sup>의 연구에서 한약 단독 치료였고 5편<sup>20-4)</sup>의 연구에서 한·양약 병행치료였다. 다용된 약재는 續斷과 免絲子が 8편에서 사용되었고 白朮과 桑寄生이 7편의 논문에서 사용되어 그 뒤를 이었다. 대조군 중재는 모두 양약 단독 치료로 경구 프로게스테론 복용 혹은 근주 치료를 시행하였으며 1편<sup>19)</sup>의 연구에서는 hCG 근주를 함께 시행하였다.
2. 총 유효율은 총 7편의 논문에서 사용된 평가지표로 가장 다용되었으며 치료군은 최소 90.5%, 최대 96%였고, 대조군은 최소 69.1%, 최대 82.5%였다. 치료군의 총 유효율은 7편의 논문 모두에서 90%를 넘었으며 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다( $p<0.05$ ).
3. 혈청 호르몬 수치를 평가지표로 삼은 7편의 논문 중 각각 6편에서  $\beta$ -hCG와 프로게스테론을 사용하였으며 3편의 연구에서 에스트라디올 수치를 사용하였고 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다( $p<0.05$ ). 1편에서 CA 125 수치를 확인하였으며 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다( $p<0.05$ ).
4. 임상 증상 점수를 평가지표로 사용한 논문 3편 모두 치료군에서 대조군에 비해 임상 증상 점수가 유의하게 감소

하였다( $p < 0.05$ ).

5. 초음파 검사 결과를 평가 지표로 삼은 논문은 2편으로, 태아 심박동과 태아 발육 상태를 치료 전후 비교한 논문이 1편, 이상 임신낭의 개선율을 비교한 논문이 1편이었다. 치료군에서 대조군에 비해 치료 후 태아 발육 중지 및 심장 박동이 소실된 환자의 수가 유의하게 적었으며( $p < 0.05$ ) 이상 임신낭의 개선율은 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ).
6. 증상 개선 시간은 2편의 연구에서 평균 지표로 삼았으며 치료군의 증상 개선 시간이 대조군의 개선 시간에 비해 유의하게 짧았다( $p < 0.05$ ).
7. 이상 반응을 측정할 1편의 연구에서 대조군과 치료군의 이상 반응 발생률에 유의미한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ).
8. 1편의 연구에서 만삭 임신을 및 태아 보존 성공률을 비교하였으며 두 지표 모두 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ).

이상의 결과를 종합하여 볼 때 절박 유산에서 한약 단독 치료 또는 한·양약 병행 치료는 임상적으로 유효한 효과가 있으며 향후 한약 치료의 효과와 안전성을 장기적으로 추적하는 연구가 필요하다.

Received : Oct 11, 2022

Revised : Oct 17, 2022

Accepted : Nov 25, 2022

## References

1. Korean Society of Obstetrics and Gynecology.

- Obstetrics. 6th rev. ed. Paju:Koonja Publishing Company. 2021:62-6, 539-40, 546-7.
2. Basama FM, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. Arch Gynecol Obstet. 2003;270(2):86-90.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline. 2019:17.
4. Duncan WC. Did the NICE guideline for progesterone treatment of threatened miscarriage get it right? Reprod Fertil. 2022;3(2):C4-C6.
5. Coomarasamy A, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. N Engl J Med. 2019;380(19):1815-24.
6. Devall AJ, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4(4):CD013792.
7. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. Korean Medicine Obstetrics & Gynecology(2nd vol). 3rd rev. ed. Seoul:Euseongdang. 2016:448-9, 454-62.
8. Li YZ, Yang KL, Tan HZ. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of acupuncture in the treatment of threatened abortion. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine. 2018;34(7):164-9.
9. Betts D, Smith CA, Dahlen HG. Does acupuncture have a role in the treatment of threatened miscarriage? Findings from a feasibility randomised trial and semi-

- structured participant interviews. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1):1-10.
10. Peng XP. The Effectiveness of Acupuncture in The Treatment of Threatened Miscarriage Caused by Covid-19: A Case Report. *J Gynecol Reprod Med*. 2022;6(2):93-5.
  11. Yun YJ, et al. A Case Report of Threatened Abortion. *J Korean Obstet Gynecol*. 2015;28(1):167-74.
  12. Hong HT, Lee TG. A case report of threatened abortion. *J Korean Obstet Gynecol*. 1997;10(2):117-21.
  13. Cho SY, Park EJ, Yoo JE. A Case Report of Threatened Abortion And Placenta Previa Treated Twice With Korean Medical Hospitalization. *J Korean Med*. 2020;41(3):180-90.
  14. Son JH, Kim DC. A Case Report of the Treated Threatened Abortion in a Pregnant after In Vitro Fertilization (IVF). *J Korean Obstet Gynecol*. 2014;27(3):143-50.
  15. Kim DI, Kang DH, Lee TK. 《景岳全書·婦人規》에 나타난 切迫流産과 관련된 理論과 治方에 대한 研究. *The Journal of Oriental Gynecology*. 1999;12(1):279-96.
  16. Liu LS, Sun L, Zhou YH. Observation on the Curative Effect of Bushen Jianpi Tocolysis in the Treatment of Kidney Deficiency Typetailouaddition and Fetal Irritability. *China Continuing Medical Education*. 2018;10(3):145-7.
  17. He Y. 寿胎丸治疗先兆流产临床观察. *Journal of North Pharmacy*. 2018;15(4):130-1.
  18. Song YW, et al. Clinical effects of Yuetai decoction on blood-heat type fetal leakage and fetal irritability and its effect on blood beta human chorionic gonadotropin, progesterone, estradiol and gestational sac in patients Hebei *J TCM*. 2018;40(4):497-500, 579.
  19. He YL. 寿胎丸合芍药甘草汤加减治疗先兆流产临床研究. *Women's Health Research*. 2019;5:50, 69.
  20. Liu FH, Huang X, Lan BR. 中西医结合治疗早期先兆流产的42例临床观察. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;37(12):54-5.
  21. Yang Y, Zhu YP. 早期先兆流产的中西医结合治疗及症状转归分析. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*. 2019;6(56):19-20.
  22. Zhang LP. 育阴汤联合黄体酮治疗先兆流产临床观察. *Guangming Journal of Chinese Medicine*. 2020;35(1):118-20.
  23. Zhang HZ. The effects of the Bushen Baotai Zhuyun decoction on fetal leakage of the Shenxu type and fetal motion. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2020;12(22):83-6.
  24. Wang YM. 补肾安胎方治疗肾虚型先兆流产的效果观察. *J Med Theor & Prac*. 2020;33(9):1484-6.
  25. Healthcare Bigdata Hub. Statistics of national concern/behavior. [Cited September 1,2022]. Available from: URL:<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIlnsInfo.do>
  26. Shin JS, Kim TJ, Kim YM. Maternal Serum CA 125 Levels in Intrauterine

- Pregnancy and Abortion in the First Trimester. Korean J Perinatol. 2003; 14(3):284-9.
27. Leylek OA, Senocak F, Erselcan T. The prognostic predictive value of maternal serum CA125 levels in threatened abortion. Int J Gynecol Obstet. 1997;59(2):147-9.
28. Ocer F, et al. The prognostic significance of maternal serum CA 125 measurement in threatened abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992;46(2-3):137-42.
29. The national college of Korean medicine herbology textbook compilation committee. Herbology. 3rd rev. ed. Seoul:Younghimsa. 2014:329-30, 579-81, 605-6, 618-20.