

부인과 질환에 대한 『金匱要略』 桂枝茯苓丸의 임상 연구 동향

최현범¹, 이송인^{2*}

1. 광주광역시 남구 서문대로 749 화목한휴일한의원 원장
2. 전남 나주시 동신대학교 한의과대학 방제학교실 부교수

Clinical research trends of *JinGuiYaoLue* *Gyejibokryeong-hwan* for gynecological diseases

Hyunbum Choi¹, Soong-in, Lee^{2*}

1. Hwamokhan Hyoo Il Korean Medical Clinic, Seomundaero 749, Gwangju-si, Jeonnam, South Korea, Republic of Korea
2. Department of Herbal Formula Science, College of Korean Medicine, Dong-Shin University, Naju, Jeonnam, South Korea, Associate Professor

Purpose: This study analyzes the clinical research findings of Gyejibokryeonghwan (GBH), an herbal formula for treating gynecological diseases in 『*JinguiyaoLue*』, and aims to verify the clinical evidence regarding its efficacy and safety.

Methods: Clinical reports on treating gynecological diseases with GBH were collected from RISS, NAVER, KISS, OASIS, PUBMED, and Science Direct. The compiled literature was assessed by disease and research method, and the primary findings were summarized and considered.

Results: Overall, 37 reports were classified by disease: five on uterine leiomyoma; two on polycystic ovary syndrome; two on chronic pelvic peritonitis or unspecified pelvic inflammatory disease; four on endometriosis; nine on primary, secondary, and unexplained dysmenorrhea; 13 on menopause and menopausal status; one on female infertility; and one undetermined. GBH's therapeutic effect on these diseases was confirmed, and no serious side effects were reported. Furthermore, when GBH is administered with modern medicines for existing gynecological diseases, it enhances treatment efficacy and reduces side effects.

Conclusion: GBH is a safe and effective herbal medicine for treating the aforementioned gynecological diseases with minimal side effects.

Keywords: Gyejibokryeong-hwan, uterine fibroids, uterine leiomyoma, polycystic ovary syndrome, chronic pelvicicitis, endometriosis, menstrual pain, menopausal condition

Corresponding Author:

Soong-In Lee, PhD. Associate Professor, Department of Herbal Formula Science, College of Korean Medicine, Dong-Shin University, 120-9 Dongshindae-gil, Naju, Jeonnam, 58245, South Korea.
Tel 82-61-330-3529
Fax 82-61-330-3519
E-mail barunhani@hanmail.net

** 본 논문은 “최현범. 계지복령환의 부인과 질환 임상 연구 동향. 東新大學校大學院:博士學位論文. 2024.” 박사학위 논문을 토대로 작성되었음.

Received 2024/11/23

Revised 2024/12/21

Accepted 2024/12/30

I. 서론

桂枝茯苓丸은 『金匱要略』 「婦人妊娠病脈證并治第二」에 최초로 기록되었으며, 桂枝, 茯苓, 牡丹皮, 桃仁, 芍藥을 각 등분으로 분말로 만든 후, 煉蜜과 함께 반죽하여 兔屎大의 丸을 만들어, 매일 식전 1丸을 복용한다. 『金匱要略』에서는 “婦人이 오래도록 癥病을 앓아, 월경이 멈춘 지 3개월이 되기 전에, 하혈이 지속되고, 배꼽 위쪽에 태동이 느껴지는 병을 치료한다”고 하여 ‘癥瘕’에 의한 유산의 징후가 보일 때 복용하는 한약으로 기록되어 있다^{1,2)}.

『金匱要略』 이후 현대 방제학에서는 자궁의 염증성 질환, 난관염, 난소염, 자궁의 평활근종, 기능성 자궁출혈, 습관적 유산, 자궁 외 임신 등 부인과 질환에 桂枝茯苓丸 처방을 고려한다³⁾. 대만에서 건강보험자료를 분석한 연구들에서는 자궁근종⁴⁾, 자궁내막증⁵⁾, 여성불임^{6,7)} 환자에게 고빈도로 활용되었다고 보고되었다.

대한민국 약전과 약전외한약(생약)규격집에는 桂枝, 茯苓, 桃仁, 牡丹皮, 芍藥 한약재의 기원 식물과 주의사항, 권장 사용량이 수록되어 있다⁸⁾. 각국 공정서에 기록된 1일분 용량 범주는 桂枝 4~12g, 茯苓 6~20g, 桃仁 6~12g, 牡丹皮 6~16g, 芍藥 6~15g이므로, 『金匱要略』의 ‘각 등분’에 해당하는 1일분 용량으로는 6~12g 정도로 사용할 수 있다. 그런데 중국과 북한의 공정서에 따르면 桂枝, 桃仁, 牡丹皮의 경우 임신부에 사용을 삼가도록 되어 있어⁸⁾, 『金匱要略』에서 임신한 여성에게 사용한다^{1,2)}는 내용과 상충한다.

고문헌의 기록은 현대과학적인 방법을 통해 재현 여부를 확인할 필요가 있으며, 이러한 시도는 지금도 많은 연구자들에 의하여 지속되고 있다. 우리는 이러한 연구 성과들에 대한 고찰을 통해 한의학의 가치를 제고할 수 있다. 우리는 부인과 질환에 대한 『金匱要略』 桂枝茯苓丸의 임상 연구 성과가 충분히 축적되고 있는지 확인하였으며, 이를 통해 桂枝茯苓丸의 부인과질환 응용에 대한 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 연구방법

1. 연구 대상

2024년 1월~9월간에 경희열린한의원, 마포 청아

한의원에 방문하여 『康平傷寒論』 159條 赤石脂禹余糧湯을 처방하여 호전된 3명의 환자를 대상으로 하였다. 우리는 본 연구를 시행하기 전 연구자의 '연구윤리서약서'를 작성하고, 환자의 동의를 통해 '연구자료 활용 동의서'를 확보하였다. 이후 본 임상 연구 연구결과 항목은 환자의 진료기록을 토대로 작성되었다.

桂枝茯苓丸에 대한 논문들은 국내와 해외로 구분하여 수집하였다. 국내 논문들은 “계지복령환”, “桂枝茯苓丸”을 키워드로 한국교육학술정보원의 학술연구정보서비스 RISS(<http://www.riss.kr>), 네이버 학술정보(<https://academic.naver.com>), 한국학술정보(주)의 KISS(<http://kiss.kstudy.com/>), 한국한의학연구원 전통의학정보포털 OASIS(<https://oasis.kiom.re.kr>)에서 검색하였다. 해외 논문들은 “Gyejibokryeong”, “Keishibukuryogan”, “Keishibukuryo gan”, “GuizhiFuling”, “Guizhi Fuling”을 사용하여, PUBMED(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Science Direct(<http://www.sciencedirect.com>)에서 검색하였다.

2023년 8월 31일 기준으로 학술연구정보서비스 RISS에서 학술논문 21건, 학위논문 34건이 검색되었고, 네이버학술정보에서 학술논문 748건, 학위논문 30건이 검색되었으며, 한국한의학연구원 전통의학정보포털 OASIS에서 13건이 검색되었다. PUBMED에서 ‘Gyejibokryeong’ 13건, ‘Keishibukuryogan’ 134건, ‘Keishibukuryo gan’ 4건, ‘GuizhiFuling’ 388건, ‘Guizhi Fuling’ 132건이 검색되었고, Science Direct에서 ‘Keishibukuryogan’ 58건, ‘Keishibukuryo gan’ 12건, ‘GuizhiFuling’ 18건, ‘Guizhi Fuling’ 209건이 검색되었다.

그 중 『金匱要略』 桂枝茯苓丸을 이용하여 인간을 대상으로 하는 임상 시험 연구, 관찰 연구, 임상 시험 연구들에 대한 체계적 문헌 고찰에 해당하는 부인과 질환에 대한 논문을 선정하였다. 인간을 대상으로 하지 않는 동물실험, 세포실험, 성분 분석, 대사체 분석, 미생물 분석, 처방의 가감과 합방, 중복된 연구, 원문을 확보할 수 없는 논문들은 배제하였다. 최종적으로 부인과 질환에 대한 임상 연구 논문은 총 “26”건이었다.

선정된 논문들을 연구 방법에 따라 분류하면, 임상 시험 연구 15건, 임상 관찰 연구 4건, 체계적 문헌 고찰 7건이었다. 이들을 제 8차 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases

es, KCD)에 따른 질환별로 분석한 결과, D25 자궁의 평활근종 5건, E28.2 다낭성 난소증후군 2건, N73.4 여성 만성 골반복막염 또는 N73.9 상세불명의 여성골반염증질환 2건, N80 자궁내막증 4건, N94.4 원발성 월경통 또는 N94.5 이차성 월경통 또

는 N94.6 상세불명의 월경통 9건, N95.1 폐경 및 여성의 갱년기 상태 13건, 불특정 1건이었다. 논문 선정 과정을 도식화(Figure.1)하고 목록을 도표화(Table 1.)하면 다음과 같다.

Article researched on the website.

; RISS, NAVER, OASIS, Pubmed, PMC, ScienceDirect

Research word : “계지복령환”, “桂枝茯苓丸”, “Gyejibokryeong-hwan”, “Guizhi Fuling”, “GuizhiFuling”, “Keishibukuryogan”, “Keishibukuryo gan”
Research date : Aug. 31. 2023.

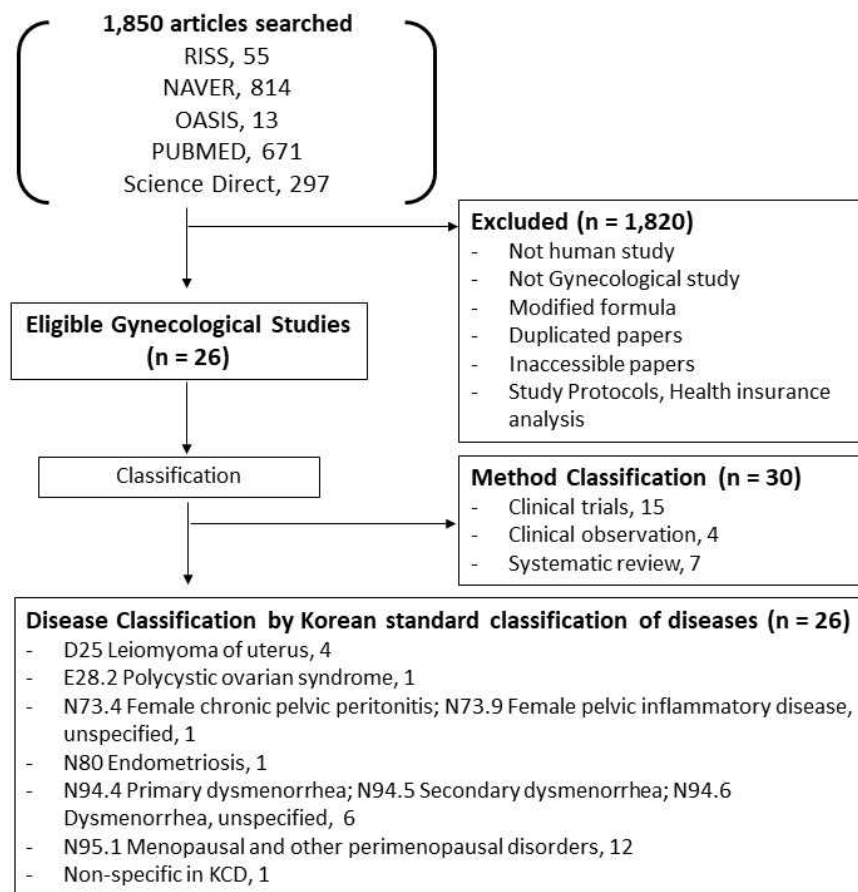


Figure.1 Human gynecological paper selection of the Gyejibokryeong-hwan

III. 결과

1) 임상 시험 연구

1. 자궁근종에 대한 연구

자궁근종(Leiomyoma of uterus)에 대한 연구는 시험 연구가 1건, 체계적 문헌고찰은 3건 보고 되었다.

Sakamoto 등⁹⁾은 110명의 폐경 전, 직경 10 cm 이하 크기의 자궁근종 환자에게 12개월 이상 桂枝茯苓丸을 처방하여 자궁근종의 크기, 증상, 혈장 호르몬의 변화를 보고하였다.

Table 1. List of Clinical Studies Related to Gyejibokryeong-hwan

KCD code	Year	Subjects	Method	No.
D25 Leiomyoma of uterus	1992	Pharmacotherapeutic effects of kuei-chih-fu-ling-wan on human uterine myomas ⁹⁾	Clinical trials	1
	2014	Chinese herbal medicine Guizhi Fuling formula for treatment of uterine fibroids : a systematic review of randomised clinical trials ¹⁰⁾	Systematic review	2
	2023	Efficacy and safety of mifepristone combined with Guzhi Fuling capsules in the treatment of non-surgical patients with uterine fibroids : a meta-analysis ¹¹⁾	Systematic review	3
	2023	The efficacy and safety of Chinese herbal medicine Guizhi Fuling capsule combined with low dose mifepristone in the treatment of uterine fibroids : a systematic review and meta-analysis of 28 randomized controlled trials ¹²⁾	Systematic review	4
E28.2 Polycystic ovarian syndrome	2022	Add-on effect of the Guizhi Fuling formula for management of reduced fertility potential in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials ¹³⁾	Systematic review	5
N73.4 Female chronic pelvic peritonitis; N73.9 Female pelvic inflammator y disease, unspecified	2017	Guizhi Fuling capsule/pill treatment for chronic pelvic inflammatory disease : a systematic review of randomized clinical trials ¹⁴⁾	Systematic review	6
N80 Endometrio sis	2019	Add-on effect of Guizhi Fuling formula to mifepristone for endometriosis : a meta-analysis of randomized controlled trials ¹⁵⁾	Systematic review	7
N94.4 Primary dysmenorrh oea; N94.5 Secondary dysmenorrh oea; N94.6 Dysmenorrh oea, unspecified	2004	Clinical study on the efficacy of Gyejibongnyeong-hwan in the treatment of menorrhagia ¹⁶⁾	Clinical trials	8
	2006	Clinical study on the effect of Gyeibongnyeong capsule in the treatment of primary dysmenorrhea ¹⁷⁾	Clinical trials	9
	2007	A pilot study of the difference between Gyejibongnyeong-hwan and Gyejibongnyeong-hwan combined acupuncture therapy on the primary dysmenorrhea ¹⁸⁾	Clinical trials	10
	2013	Effects and safety of varying doses of guizhi fuling capsule in patients with primary dysmenorrhea : a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study ¹⁹⁾	Clinical trials	11
	2016	The difference between the two representative Kampo formulas for treating dysmenorrhea : An observational study ²⁰⁾	Clinical observational study	12
	2023	Effect of Guizhi Fuling Wan in primary dysmenorrhea : A randomized controlled trial ²¹⁾	Clinical trials	13

N95.1 Menopausal and female climacteric states	2003	Menopausal hot flash and calcitonin gene-related peptide; effect of Keishi-bukuryo-gan, a kampo medicine, related to plasma calcitonin gene related peptide level ²²⁾	Clinical trials	14
	2005	Comparing the effects of estrogen and an herbal medicine on peripheral blood flow in post-menopausal women with hot flashes : Hormone replacement therapy and Gui-zhi-fu-ling-wan, a Kampo medicine ²³⁾	Clinical trials	15
	2007	A clinical trial to verify the quality of life improvement efficacy of Dangguijakyak-san and Gyejibongnyeong-hwan granulation in postmenopausal women ²⁴⁾	Clinical trials	16
	2011	Effect of Gui-zhi-fu-ling-wan on hot flashes in young patients : a retrospective case series ²⁵⁾	Clinical observational study	17
	2011	Effects of the Kampo medication keishibukuryogan on blood pressure in perimenopausal and postmenopausal women ²⁶⁾	Clinical observational study	18
	2011	Effects of three Kampo formulae: Tokishakuyakusan, Kamishoyosan, and Keishibukuryogan on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbances ²⁷⁾	Clinical observational study	19
	2011	Effects of Japanese traditional medicines on circulating cytokine levels in women with hot flashes ²⁸⁾	Clinical trials	20
	2011	The TU-025 keishibukuryogan clinical trial for hot flash management in postmenopausal women : results and lessons for future research ³⁰⁾	Clinical trials	21
	2012	A herbal-drug interaction study of keishi-bukuryo-gan, a traditional herbal preparation used for menopausal symptoms , in healthy female volunteers ³¹⁾	Clinical trials	22
	2014	Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of Keishibukuryogan, a Kampo medicine, on patients with climacteric syndrome ³²⁾	Clinical trials	23
2019	A classic herbal formula Guizhi Fuling Wan for menopausal hot flushes : from experimental findings to clinical applications ³³⁾	Systematic review	24	
2023	Beneficial effect of Gyejibokryeong-hwan on climacteric syndrome with blood stasis pattern : A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical pilot trial ³⁴⁾	Clinical trials	25	
non-specific	1990	Endothelin-1 levels are not influenced by tokishakuyakusan and keishibukuryogan treatment in women ³⁵⁾	Clinical trials	26

복용 후 자궁근종은 68명(62%)의 환자에서 수축되었고, 그 중 21명(19%)는 정상화 되었으며, 37명(35%)는 변화가 없었고, 5명(4%)은 진행되었다. 수반되는 증상 중 과다월경은 63명에서 나타나고 있었으나, 복용 후 48명(95%에서 호전되었으며, 그 중 29명(46%)은 정상화 되었다. 월경곤란증은

51명에서 나타나고 있었으나, 복용 후 48명(94%)에서 개선되었고, 그 중 26명(51%)은 정상화 되었다. 빈혈은 14명에서 나타나고 있었으나, 복용 후 전체 개선되었고, 그 중 6명(43%)은 정상화 되었다. 그러나 혈장 LH, FSH, PRL(prolactin), E2(estradiol)는 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 중앙 표

지자의 일종인 CA-125만 유의하게 감소하였다.

2) 체계적 문헌고찰

Chen 등¹⁰⁾은 자궁근종 환자를 대상으로 桂枝茯苓丸 또는 mifepristone을 단독, 또는 병용 투여한 38건(3,816명)의 RCT 연구들을 메타 분석하였다. 연구 방법의 질적인 측면을 검토할 때, 단정적인 결론을 내리기는 어려웠다. 그러나 桂枝茯苓丸을 mifepristone과 병용 투여하는 것이 mifepristone 단독 투여에 비하여 자궁근종과 자궁의 크기를 더욱 효과적으로 줄일 수 있으며, 부작용이 더 적게 보고되어

안전하다고 보고하였다. 전체 연구에서 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 38건의 RCT 연구 중에서 15건만이 가벼운 부작용을 언급하였으며, 오심, 구토, 소화기 불편감, 식욕 저하, 복통, 유방 팽창감, 후중감, 피로, 졸림, 월경 질 출혈, 성감 저하, 어지럼증, 두통, 두근거림, 복통, 복부 팽만감 등이 보고되었다.

Lei¹¹⁾ 등은 자궁근종 환자를 대상으로 桂枝茯苓丸 (2.79~3.72 g/day)과 저용량 mifepristone(10~12.5 mg/day)을 투여한 28건의 RCT 논문(2,813명)을 메타 분석하였다. mifepristone 단독 투여에 비하여, 桂枝茯苓丸을 병용 투여하는 경우, 자궁 근종

의 크기, 자궁 크기, FSH, estradiol, progesterone, LH 감소 효능이 유의하게 높았다. 그러나 부작용은 유의하게 우수하다고 확인되지 않았다. 따라서

桂枝茯苓丸을 저용량 mifepristone과 병용투여하는 것은 보다 효과적인 자궁근종 치료법이라고 보고하였다.

Xu 등¹²⁾은 자궁근종 크기 5.5cm 이하 환자들에게 mifepristone(10~12.5 mg/day)과 桂枝茯苓丸 (2.79~3.72 g/day)을 투여하여 효능과 안전성을 분석한 20편의 논문(2,252명)을 메타분석하였다. Mifepristone 단독 투여한 환자들에 비하여, mifepristone과 桂枝茯苓丸을 병행한 환자들은 전체적 호전도, 자궁근종의 크기 축소 효과가 유의하게 우수하며, 혈중 progesterone, FSH, estradiol, LH 등이 유의하게 낮았다. 또한 부작용 측면에서도 桂枝茯苓丸을 병행한 환자들이 더 우수하였다. 따라서 5.5 cm 이하 크기로서 수술이 권장되지 않는 자궁근종 환자 치료 시 mifepristone과 桂枝茯苓丸 조합은 시너지 효과가 있으며, 보다 안전한 치료법이라고 보고하였다.

Table 2. A Clinical Study on Leiomyoma of Uterus Using Gyejibokryeong-hwan

Author /year /language	Diagnosis /sex /age	Drug type /dosage /period /control group	Main results	Adverse effects
Sakamoto <i>et al.</i> ⁹⁾ /1992 /English	Uterine myomas, diameter, ≤ 10 cm /Female, 110 /Age: 43.2 ± 5.0	GBH, extract granules (n = 110) /1.5 g/day /More than 12 weeks administration /No control group	1. Uterine myoma size in 110 cases: Normalized, 21 (19%), improved, 47 (43%), unchanged, 37 (34%), progressed 5 (4%) 1. Hypermenorrhea in 63 cases (57%): Normalized, 29 (16%), improved, 31 (49%), unchanged, 3 (5%), progressed 0 (0%) 1. Dysmenorrhea in 51 cases (46%): Normalized, 26 (51%), improved, 22 (43%), unchanged, 3 (6%), progressed 0 (0%) 1. Anemia in 14 cases (13%): Normalized, 6 (43%), improved, 8 (57%), unchanged, 0 (0%), progressed 0 (0%)	-

GBH, Gyejibokryeong-hwan

Table 3. Systematic Reviews of Gyejibokryeong-hwan on Leiomyoma of Uterus

Author /year /language	Diagnosis /papers /patients	Main results
Chen <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾ /2014 /English	Uterine fibroids /RCT, 16 /3,816	- Combination of GBH and mifepristone showed superiority in reducing the volume of fibroids and average volume of multiple fibroids, improving symptoms of dysmenorrhea.
Lei <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾ /2023 /English	Uterine fibroids /RCT, 28 /2,813	- Combination of GBH and mifepristone showed superiority in reducing the volume of fibroids and uterus, reducing FSH, estradiol, progesterone, LH, menstrual flow and increasing clinical efficiency rate.
Xu <i>et al.</i> ⁽¹²⁾ /2023 /English	Uterine fibroids /RCT, 20 /2,252	- Combination of GBH and mifepristone showed superiority in shrinking fibroids size, controlling serum hormone levels and fewer adverse events.

GBH, Gyejibokryeong-hwan; RCT, randomized controlled trials; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone

Table 4. Systematic Reviews of Gyejibokryeong-hwan on Polycystic Ovarian Syndrome

Author /year /language	Diagnosis /papers /patients	Main results
Rong <i>et al.</i> ⁽¹³⁾ /2023 /English	Polycystic ovary syndrome /RCT, 16 /1,385	- GBH combination with clomifene or ethinylestradiol/cyproterone acetate showed superiority in rates of ovulation and pregnancy, and lower levels of plasma FSH, total testosterone, LH, and HOMA-IR.

GBH, Gyejibokryeong-hwan; RCT, randomized controlled trials; LH, luteinizing hormone; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Table 5. Systematic Reviews of Gyejibokryeong-hwan on Chronic Pelvic Inflammatory disease

Author /year /language	Diagnosis /papers /patients	Main results
Zhang <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾ /2017 /Chinese	Chronic pelvic inflammatory disease /RCT, 30 /3,586	- Combination of GBH and western medicine showed superiority in clinical efficacy, and reducing recurrence rate, reducing plasma hs-CRP, TNF and fibrin.

GBH, Gyejibokryeong-hwan; RCT, randomized controlled trials; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; TNF, tumor necrosis factor

2. 다낭성 난소 증후군에 대한 연구

다낭성난소증후군(Polycystic ovarian syndrome)에 대한 연구는 체계적 문헌고찰이 1건 보고 되었다.

Rong 등⁽¹³⁾은 다낭성 난소 증후군 치료제인 clomifene citrate, ethinylestradiol/cyproterone acetate 등을 복용하는 환자들과 桂枝茯苓丸을 병용 투여한 환자들을 비교한 16건의 RCT 연구 논문(1,385명)을 메타 분석하였다. Clomifene(clomiphene)은 선택적 estrogen 수용체 조절제로서 시상하부-성선

축을 조절하는 배란유도제이며, 부작용으로는 골반통과 홍조, 시야 장애, 구토, 수면장애, 발작 등이 있다. Ethinylestradiol/cyproterone acetate는 estrogen, progestin, antiandrogen 등이 조합된 약물로서 Diane 또는 Diane-35라는 상품명으로 잘 알려져 있는데, 배란과 임신을 억제하고, androgen의 영향을 받는 여드름, 지루성피부염, 여성탈모, 다낭성난소증후군으로 인한 고안드로겐혈증 등에 사용된다. Clomifene 혹은 ethinylestradiol/cyproterone acetate 치료만 받은 환자들에 비해 桂枝茯苓丸을 병용 투여한 환자들은 배란, 임신이 유의하게 높았고, 혈장 FSH, 총 testosterone, LH, HOMA-IR(Ho

meostatic Model Assessment of Insulin Resistance)도 유의하게 낮았다. 그러나 유산율과 혈장 estradiol에는 차이가 없었다. 따라서 桂枝茯苓丸은 다낭성난소증후군을 치료할 때, 병용 투여를 고려할 필요가 있다고 보고 하였다.

3. 만성 골반염에 대한 연구

만성 골반염(chronic pelvic inflammatory disease)에 대한 연구는 체계적 문헌고찰이 1건 보고 되었다.

Zhang 등¹⁴⁾은 만성 골반 염증 치료에 western medicine과 桂枝茯苓丸을 투여한 RCT 연구 30건 (3,586명)을 메타 분석하여, 병용 투여의 효과를 보고하였다. western medicine으로만 치료하는 환자들에 비하여, 桂枝茯苓丸을 병용한 환자들의 치료 효능이 유의하게 상승하였고, 염증 재발이 유의하게 낮았다. 또한 혈액의 점도와 염증을 시사하는 지표인 hs-CRP(high sensitivity C-reactive protein), TNF, fibrin이 유의하게 낮았다. 부작용으로는 주로 소화기계의 증상들이 보고 되었는데, 桂枝茯苓丸 병용투여한 환자들이 더 적게 보고 되었다. 이와 같이 western medicine으로 만성 골반 염증을 치료할 때 桂枝茯苓丸을 병용하는 것은 더욱 효과적이고, 안전한 치료법이라고 보고하였다.

4. 자궁내막증에 대한 연구

자궁내막증(endometriosis)에 대한 연구는 체계적 문헌고찰이 1건 보고 되었다.

Meng 등¹⁵⁾은 자궁내막증 치료제인 mifepristone을 복용하는 환자들과 桂枝茯苓丸을 병용 투여하는 환자들을 비교한 10건의 RCT 연구(1,052명) 결과를 메타 분석하여, 부가 효능을 보고하였다. Mifepri-

stone은 스테로이드성 약물로서 progesterone, 당질코르티코이드, 안드로겐의 작용을 차단하여 경구 임신중절과 응급 피임, 쿠싱증후군, 자궁근종, 자궁내막증 등에 사용된다. Mifepristone 치료만 받은 환자들에 비해 桂枝茯苓丸을 병용 투여한 환자들은 자궁내막증의 재발 감소, 임신 성공률 개선, 혈청 estradiol과 progesterone 감소 등 측면에서 유의하게 우수하였다. 단, 혈청 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)와 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)에 대해서는 유의한 차이가 없었다. 따라서 桂枝茯苓丸은 mifepristone을 이용하여 자궁내막증을 치료할 때, 병용 투여를 고려할 필요가 있다고 보고 하였다.

5. 월경통에 대한 연구

월경통(dysmenorrhea)에 대한 임상연구는 시험 연구 5건, 관찰 연구 1건이 보고 되었다.

최 등¹⁶⁾은 원발성 월경통이 있는 13명의 지원자에게 桂枝茯苓丸을 8주간 처방하고 호전 정도를 보고하였다. 월경통은 VAS, MVRS(Multi-dimensional verbal rating scale), VRS(Verbal rating scale modified from the one devised by Bibe roglu and Berhman)를 이용하여 측정하였다. 세 항목 모두 1주기와 2주기에 치료 전에 비해 유의하게 통증이 감소되었으나, 1주기와 2주기는 서로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 초기 지원자 59명 중 46명이 불성실 등의 이유로 실험에서 탈락하였고, 6명은 간헐적 설사, 배노감 이상, 부정출혈 증상으로 인해 탈락하였으나, 약물 투여를 중단하여 호전되었다. 또한 AST, ALT, BUN, Creatinine 수치는 전체에서 모두 정상이었다. 이와 같이 桂枝茯苓丸이 신장과 간장에 대한 독성이 없이, 생리통을 유의하게 개선시켰다고 보고하였다.

남 등¹⁷⁾은 원발성 월경통이 있는 10명의 환자에게 桂枝茯苓丸을 처방하고 2주기의 월경 기간 동안

Table 6. Systematic Reviews of Gyejibokryeong-hwan on Endometriosis

Author /year /language	Diagnosis /papers /patients	Main results
Meng <i>et al.</i> ¹⁵⁾ /2019 /English	Endometriosis /RCT, 10 /1,052	- Combination of GBH and mifepristone showed superiority in reducing the recurrence of endometriosis, improving the pregnancy and reducing serum estradiol, progesterone.

GBH, Gyejibokryeong-hwan; RCT, randomized controlled trials

평균 통증, 최대 통증, 피험자 개선도 평가(Patient's global assessment)을 평가한 결과, 세 항목 모두 점진적으로 감소하였다. 치료 전과 비교할 때 1주기와 2주기 모두 세 항목이 모두 유의하게 개선되었고, 1주기에 비해서 2주기에 세 항목이 모두 유의하게 개선되었다. 따라서 桂枝茯苓丸은 원발성 월경통에 치료적 효과가 있으면서 안전성이 있다고 보고하였다.

조¹⁸⁾는 10명의 원발성 월경통이 있는 환자를 무작위로 배정하여 8주간 桂枝茯苓丸과 침 치료를 병행하는 경우의 효과를 확인하였다. 월경통의 정도를 VAS로 평가한 결과, 8주 후에는 두 그룹 모두 유의한 치료효과를 확인하였으나, 4주 후 평가에서는 桂枝茯苓丸 단독 치료군이 침 치료를 병행하는 환자들에 비해 유의하게 우수한 치료 효과가 나타났다. 초기 모집자 30명 중 다수의 중도탈락자가 발생하여 연구 대상자가 최종적으로 10명의 소수였기 때문에, 연구 결과의 대표성을 확보하기 위해서는 향후 보다 많은 환자를 통한 연구가 필요하다. 단, 전체 피험자의 AST, ALT, BUN, Creatinine 수치는 모두 정상이었다. 이와 같이 桂枝茯苓丸은 안전하게 월경통을 치료하는 효과를 확인하였으나, 침 치료 병행에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 보고하였다.

Liu 등¹⁹⁾은 18~30세의 여성 일차성 월경통 환자 240명을 대상으로 저용량과 고용량의 桂枝茯苓丸, 그리고 위약을 3회 월경 주기 동안 투여하고, 3회의 월경 주기 동안 추적 관찰하여 치료 효능을 확인하였다. 고용량과 저용량의 桂枝茯苓丸 그룹은 위약 그룹에 비해 통증 경감 효과가 유의하게 우수하였다. 통증 기간 감소 효과는 桂枝茯苓丸 그룹들이 위약 그룹에 비해 유의하게 우수하였으며, 고용량 桂枝茯苓丸이 저용량에 비해 유의하게 우수하였다. 따라서 桂枝茯苓丸은 일차성 월경통에 대하여 우수한 치료법으로서의 효능이 확인되었다고 보고하였다.

Yoshino 등²⁰⁾은 월경통 환자에게 當歸芍藥散과 桂枝茯苓丸 중 적합한 처방을 예측할 수 있는 진단 모델을 정립하기 위해 Keio 대학병원에 방문한 222명의 월경통 환자의 128개의 주관적 징후와 10종 객관적 진단 소견, 2종의 설진 소견을 분석하였다. 그 중 當歸芍藥散을 처방한 환자와 桂枝茯苓丸을 처방한 환자의 정보를 이용하여 분석한 결과, 當歸芍藥散 처방 예측 인자로는 현기증, 체질량 지수 18.5 kg/m² 이하, 약한 복부의 긴장감 등이 확인되었다. 桂枝茯苓丸 처방 예측 인자로는 열을 참기 어렵고,

다리의 마비감, 등의 시린 느낌, 강한 복부의 긴장감, 배꼽 주위의 저항감과 압통 항목이 두 그룹 간 유의한 차이가 확인되었다. 이렇게 성립된 예측 인자들은 다시 KAMPO 전문가 2인의 처방과 비교되었으며, 처방 예측 모델을 확립하였다. 이후 68명의 환자를 대상으로 이 예측 모델의 정확도를 평가한 결과, 12명의 當歸芍藥散 처방 환자와 28명의 桂枝茯苓丸 처방 환자에게 85%의 정확도를 나타냈다. 이 연구를 통해 임상적 유효성을 고려하지는 못하였으나, 앞으로 이 모델의 임상적 유효성을 확인하기 위한 전향적 임상연구가 필요하다고 보고하였다.

Luo 등²¹⁾은 이창 제2 인민 병원에 방문한 일차성 월경통 환자 128명에게 桂枝茯苓丸과 위약의 효능을 비교하는 연구를 진행하였다. 환자들은 3 주기의 월경기 동안, 월경 시작일부터 10일동안 약을 복용하였으며, 3개월 동안 추적되었다. 시험기간 6개월 후, 桂枝茯苓丸을 복용한 환자들은 위약군에 비해 월경통의 강도, 월경 징후 평가의 중증도와 기간, 자가 불안 평가, 중의학 증후군 척도에서 유의하게 호전된 것으로 나타났으며, 진통제의 사용 빈도도 유의하게 적었다. 桂枝茯苓丸을 복용한 그룹의 부작용으로는 변비, 어지럼증, 월경주기 변화 각 1건이 있었으나, 경미하였으며 별다른 의학적 처치 없이 조절되었다. 따라서 桂枝茯苓丸은 일차성 월경통에 효과적이며 안전한 양상을 나타냈다고 보고하였다.

6. 갱년기 상태에 대한 임상 연구

갱년기 상태(menopausal and other perimenopausal disorders)에 대한 임상 시험 연구는 8건, 관찰 연구는 3건, 체계적 문헌고찰이 1건 보고 되었다.

1) 임상 시험 및 관찰 연구

Chen 등²²⁾은 폐경기 여성의 안면홍조와 관련되어 있는 생체표지자를 확인하기 위하여, 12명의 폐경기 여성 자원의 홍조 전후의 혈장을 분석하였다. 그 결과, calcitonin gene related peptide(CGRP)만이 유의하게 상승하였으나, 혈청 FSH, LH, PRL, T3, TSH, VIP, Ca, P, iPTH, calcitonin, 혈장 cortisol, ACTH 농도는 변화가 없었다.

4℃의 물에 30초간 손을 담그도록 하는 한랭부하 검사를 시행한 결과, 부하 20분 이후까지의 손가락의 온도는 동일하였으나, 홍조가 있는 환자들은 CG

Table 7. Clinical Studies on Dysmenorrhea Using Gyejibokryeong-hwan

Author /year /language	Diagnosis /sex /age	Drug type /dosage /period /control group	Main results	Adverse effects
Choi <i>et al.</i> ¹⁶⁾ /2004 /Korean	Primary dysmenorrhea /female, 13 /Age: 27.13 ± 6.91 (17-45)	- GBH extracts / 12.5 g/day / 8 weeks	1. MVRS (baseline → 4 weeks → 8 weeks): 5.15 ± 2.73 → 3.96 ± 2.38* → 4.23 ± 2.42* 2. VRS: 2.85 ± 1.34 → 2.00 ± 1.22** → 2.00 ± 1.15** 3. VAS for pain : 8.08 ± 2.47 → 6.00 ± 2.96** → 5.65 ± 2.97***	- Intermittent diarrhea, 3 cases; abnormal feeling of urination, 2 cases; irregular bleeding, 1 case
Nam <i>et al.</i> ¹⁷⁾ /2006 /Korean	Primary dysmenorrhea /female, 10 /Age: 22.10 ± 2.64 (20-29)	- GBH capsule / 9 g/day / for 2 menstrual cycle / No control group	1. VAS for normal pain (baseline → 4 weeks → 8 weeks): 81.30 ± 5.98 → 54.00 ± 21.19** → 34.00 ± 13.90**, ## 2. VAS for maximum pain : 97.00 ± 4.83 → 71.50 ± 20.01* → 54.00 ± 13.29**, ## 3. PGA: 35.90 ± 3.76 → 28.40 ± 6.60** → 19.00 ± 7.60**, ##	- Dyspepsia, 1 case
Cho ¹⁸⁾ /2007 /Korean	Primary dysmenorrhea /female, 10 /Age: 25.25 ± 3.30	-GBH, extract granules / 12.5 g/day / 8 weeks / GBH plus acupuncture therapy, 2 times a week	1. VAS improvement (baseline → 4 weeks → 8 weeks) [GBH] 88.75 ± 14.36 → 64.50 ± 29.96 → 55.00 ± 36.97; [GBH plus Acupuncture] 95.00 ± 8.37 → 93.33 ± 4.08 → 80.50 ± 18.15	-
Liu <i>et al.</i> ¹⁹⁾ /2013 /Chinese	Primary dysmenorrhea /Female, 240 /Age, 18~30	GBH, extract granules / high dose (4.19 g/day, n = 80), low dose (2.79 g/day, n = 80) /3 menstrual cycles administration and follow-up after 3 menstrual cycles / Control group: placebo (n = 39)	1. Reduction of VAS for pain intensity (12 weeks*** → 24 weeks**): - [high GBH] 68.42% → 73.68%; [low GBH] 67.57% → 72.97%; [Placebo] 47.89% → 53.52% 2. Reduction of pain duration (12 weeks*** → 24 weeks*): - [high GBH] 57.88% → 67.93%; [low GBH] 46.17% → 53.56%; [Placebo] 30.40% → 47.46% 3. TCM diagnostic symptoms (12 weeks → 24 weeks): - [high GBH] 85.53% → 94.73%; [low GBH] 87.84% → 87.84%; [Placebo] 57.75% → 67.61%	-
Yoshino <i>et al.</i> ²⁰⁾ /2016 /English	Primary and secondary dysmenorrhea, prescribed GBH or DJS /female,	-	1. Five Subjective symptoms with significant difference out of 128 symptoms - Tendency to sweat: [GBH] 28/68 (41.2%) - Heat intolerance: [GBH] 28/68 (41.2%) - Leg numbness: [GBH] 9/68 (13.2%)	-

	128(+40) /Age: 33.3(12-50)		- Cold sensation in lower back: [GBH] 12/68 (17.6%) - Lightheadness: [DJS] 30/60 (50.0%) 2. Four objective findings with significant difference out of 12 diagnostic findings - Weak abdomen: [DJS] 32/60 (53.3%) - Strong abdomen: [GBH] 18/68 (26.5%) - Paraumbilical tenderness: and resistance: [GBH] 58/68 (85.3%) - Body mass index (BMI, < 18.5 kg/m ²): [DJS] 21/60 (35.0 %)	
Luo <i>et al.</i> ²¹⁾ /2023 /English	Primary dysmenorr hea /Female, 128 /Age, 16-30	GBH, Extract granules (n = 64) /6.5 g/day /3 menstrual cycles administration and follow-up after 3 menstrual cycles /Placebo (n = 64)	1. VAS change in pain intensity at 6 months (Mean, 95% CI): [GBH] 3.45 (2.90, 4.00); [Placebo] 1.21 (0.62, 1.79)++ 2. CMSS of severity (Mean, 95% CI): [GBH] 11.23 (8.78, 13.57); [Placebo] 4.07 (1.91, 6.22)++ 3. CMSS of duration (Mean, 95% CI): [GBH] 8.91 (6.80, 11.01); [Placebo] 2.59 (0.59, 4.60)++ 4. SAS score (Mean, 95% CI): [GBH] 11.79 (8.47, 15.11); [Placebo] 2.09 (- 0.06, 4.25)++ 5. TCM syndrome: [GBH] 4.55 (3.51, 5.58); [Placebo] 2.19 (1.27, 3.11)++	GBH groups, three mild events: 1 case of constipation; 1 case of dizzy; 1 case of menstrual period change. Placebo groups, two mild events: 1 case of coldness; 1 case of menstrual period change.

GBH, Gyejibokryeong-hwan; CI, confidence interval; CMSS, Cox menstrual symptom scale; DJS, danggwijagyak-san; MVRs, multi-dimensional verbal rating scale; PGA, Patient's global assessment; SAS, The self-rating anxiety scale; SDS, The self-rating depression scale; TCM, traditional Chinese medicine; VRS, verbal rating scale modified from the one devised by Bibe roglu and Berhman; *, $p < 0.05$, vs. baseline; **, $p < 0.01$, vs. baseline; ## $p < 0.01$, vs 4 weeks; ++, $p < 0.01$;

RP의 즉각적인 상승이 있었고, 홍조가 없는 환자들은 CGRP가 오히려 하강하였다. 따라서 폐경기 안면 홍조와 CGRP는 특이한 관계가 있음을 확인하였으며, 8명의 환자들에게 4주간 桂枝茯苓丸을 처방하여, 홍조의 빈도와 CGRP 농도가 유의하게 감소하였음을 확인하였다. 따라서 호르몬 조절 요법을 사용하기 부적합한 환자의 홍조 치료에 桂枝茯苓丸은 추천할만한 치료법이라고 보고하였다.

Ushiroyama 등²³⁾은 352명의 폐경기 여성 환자 중 홍조 증상이 있는 140명을 두 그룹으로 나누어 호르몬 대체 약물(estrogen + progesterone)과 桂枝茯苓丸을 한 달간 복용한 환자 최종 131명의 턱 아래, 손가락 끝, 발가락 끝 혈류를 비교하였다. 혈류는 레이저 도플러 측정기를 이용하여 말초혈관 내 적혈구 흐름을 측정하는 방법을 사용하였다. 먼저 홍조 증상이 있는 환자들은 홍조 증상이 없는 환자

에 비해 턱 아래 혈류와 손가락 끝 혈류가 유의하게 높았고, 발가락 끝 혈류는 유의하게 낮았으며, 이러한 경향은 홍조 발생 시 더욱 심했다. 홍조가 있는 환자들이 한 달간 호르몬 대체 약물을 복용한 이후 턱 아래와 손가락 끝 혈류가 유의하게 감소하였다. 桂枝茯苓丸을 한 달간 복용한 환자들은 턱 아래, 손가락 끝의 혈류가 유의하게 감소되었을 뿐만 아니라, 발가락 끝의 혈류는 유의하게 증가하였다. 따라서 치료 기전을 규명하기에는 부족하지만, 桂枝茯苓丸이 호르몬 대체 약물보다 홍조 환자들의 전신 혈류 개선 효과가 우수하다고 보고하였다.

박 등²⁴⁾은 폐경후증후군이 있는 40~60세의 여성 지원자 중 16명을 血虛와 血瘀로 구분하여 각각 當歸芍藥散과 桂枝茯苓丸을 1개월 투여하고 1개월 후 추적 관찰을 통해 폐경 후 삶의 질 개선에 미치는 영향을 평가하였다. 桂枝茯苓丸 그룹은 전체 복약과

추적관찰 기간 동안 점진적으로 폐경기 삶의 질(The Menopause-specific Quality of Life, MENQOL), 홍조(hot flush VAS), 발한(Sweating VAS), 심계(Palpitation VAS), 폐경 평가(Menopause rating scale, MRS) 및 피험자 평가(Patient's Global Assessment, PGA)이 유의하게 개선되었다. 단, 수면장애(Sleep disturbance VAS)는 점진적인 개선 경향이 나타났으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 當歸芍藥散도 전체 항목이 1개월 복용기간에는 점진적으로 개선되었으나, 추적관찰에서는 심계 증상을 제외한 모든 항목이 반전되었다. 약물 종류에 따른 차이는 발견되지 않았다. 이와 같이 桂枝茯苓丸과 當歸芍藥散은 모두 갱년기증후군을 유의하게 개선하였고, 안전성과 수용성을 확인하였다.

Cho 등²⁵⁾은 경희대학교 한방병원 심혈관신경과에 방문한 안면홍조 환자 중에서 桂枝茯苓丸을 장기 복용한 37명의 젊은 안면홍조 환자들(발병이후 7.2±6.4년)의 치료 경과를 후향적으로 분석하였다. 안면홍조 증상의 시각화병증척도(VAS)는 환자들의 성별, 한열 변증과는 상관관계가 없이 40.4% 내외로 호전되었고, 51.3% 이상의 환자가 상당히 호전되었다. 눈 주위의 어두운 테두리, 검푸른 혀, 검푸른 잇몸, 배꼽 우측의 저항감과 압통, 자반, 치핵, 월경곤란 등 17개 증후를 종합하여 판단하는 어혈증 진단 기준(Terasawa's "Oketsu" scoring system, Appendix. 1)도 VAS의 변화에는 유의한 영향을 미치지 않았다. 桂枝茯苓丸 복용 중 1명의 환자에서 소양증과 부종이 나타났고, 다른 1명의 환자에서 소화 장애와 변비 증상이 나타났다. 따라서 桂枝茯苓丸은 안면홍조 증상을 개선 시키면서도 비교적 안전한 약이라고 보고하였다.

Terauchi 등²⁶⁾은 도쿄 의치대학 병원에 방문하여 건강/영양 교육(Systematic Health and Nutrition Education Program)에 참가한 갱년기와 폐경기 여성 1,523명 중 고혈압 전단계(수축기 130~139 mmHg, 이완기 85~90 mmHg)와 고혈압 환자(수축기 ≥ 140 mmHg, 이완기 ≥ 90 mmHg)이면서 건강/영양 조절만 시행하는 것과 추가적으로 桂枝茯苓丸을 복용한 환자들을 비교하였다. 일체 호르몬 요법, 고혈압약, 다른 한약을 복용하는 환자를 제외하고 총 77명의 여성의 정보를 후향적으로 분석하였다. 桂枝茯苓丸을 6개월 내외로 복용한 환자들은 수축기 혈압, 이완기 혈압, 분당 맥박수, 휴식기 대사량이 모두 유의하게 감소하였으나, 대조군은 유의

한 변화가 확인되지 않았다. 갱년기 증상 중 발한, 수면장애, 두통/어지럼증이 대조군과는 달리 桂枝茯苓丸 그룹에서만 유의하게 호전되었다. 따라서 桂枝茯苓丸은 갱년기와 폐경기 여성의 고혈압 환자 중 혈관운동성 증상과 수면장애가 있는 경우 효과적인 치료법이라고 보고하였다.

Terauchi 등²⁷⁾은 도쿄 의치대학 병원에 방문하여 건강/영양 교육(Systematic Health and Nutrition Education Program)에 참가한 갱년기와 폐경기 여성 1,523명 중 중등도 이상의 수면장애를 호소하면서 건강/영양 조절만 시행하는 것과 추가적으로 桂枝茯苓丸, 加味逍遙散, 當歸芍藥散 3개 중 1개의 한약을 5개월 내외로 복용한 환자들을 비교하였다. 일체 호르몬 요법, 고혈압약, 다른 한약을 복용하는 환자를 제외하고 총 151명의 여성의 정보를 후향적으로 분석하였다. 桂枝茯苓丸을 복용한 환자들은 대조군에 비해 주관적 수면 장애 지수와 폐경기 증상 중 '발한'이 유의하게 호전되었다. 참고로 加味逍遙散을 복용한 환자는 대조군에 비해 주관적 수면 장애 지수와 폐경기 증상 중 두통/현기증 증상이 유의하게 개선되었다. 전체 그룹 중에서 桂枝茯苓丸 그룹은 대조군에 비해 복용 전 체중, 체질량지수, 체지방률, 휴식기 대사량, 이완기혈압, 수축기 혈압, 분당맥박수가 모두 유의하게 높은 편이었으며, 이는 Kampo 의학의 독특한 진료방식 때문이라고 분석하였다. 이와 같이, Kampo의 진단에 의한 桂枝茯苓丸 처방은 갱년기와 폐경기 여성의 수면장애 증상에 효과적이라고 보고하였다.

Yasui 등²⁸⁾은 안면홍조와 야간 발한과 같은 혈관운동성 이상 증상을 호소하여 도쿠시마 대학병원에 방문하여 난소절제술을 받은 17명의 환자를 포함하여 총 120명의 중년 여성 환자를 대상으로 桂枝茯苓丸, 加味逍遙散을 6개월 처방하여 사이토카인 농도에 미치는 영향을 조사하였다. 홍조 증상은 어떤 치료도 받지 않은 대조군 39명 중 14명(35.9%)에서 개선되었고, 桂枝茯苓丸 그룹 38명 중 28명(73.7%), 加味逍遙散 그룹 39명 중 27명(69.2%)이 개선되어, 두 실험군 모두 유의한 효능을 나타냈다. 혈중 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone)은 세 그룹 모두 유의하게 상승하였고, 혈중 estradiol은 대조군은 변화 없이, 두 실험군에서 모두 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그룹별 혈중 사이토카인 평가에서 대조군과는 다르게, 桂枝茯苓丸 그룹은 monocyte chemotactic protein (MC

P)-1이 유의하게 감소하였고, 加味逍遙散 그룹은 interleukin(IL)-6와 macrophage inflammatory protein (MIP)-1A가 유의하게 감소하였다. 호전된 환자들의 심층 분석에서 桂枝茯苓丸 그룹에서만 특이하게 감소한 MCP-1은 혈관 내피세포에서 발현되어 동맥경화의 진행에 관여하며, 심한 흉조 증상이 있는 환자들의 잠재적 심혈관 질환 위험성에 관여한다. 그리고 加味逍遙散 그룹에서만 특이하게 감소한 IL-6은 주요 우울 장애와 우울한 정서와 관계되며, 폐경 이후 심리적 증상이 있는 여성의 IL-6가 加味逍遙散을 복용하면 감소한다고 보고²⁹⁾된 적이 있다.

Plotnikoff 등³⁰⁾은 폐경기 흉조 증상이 있는 미국의 178명에게 桂枝茯苓丸과 위약을 12주 처방하여 흉조, 갱년기 증후군, 수면의 질에 대한 4주에 1회 경과를 평가하였으나, 위약과 뚜렷한 차이를 확인할 수 없었다. 위약과 차이를 나타내지 못한 이유로는 세 가지 선정 조건을 제시하였는데, 폐경 1년 이상 경과한 환자만을 대상으로 선택한 것, Kampo의 'sho'를 고려하지 않은 것, 환자들의 체질량지수에 비해 부족한 용량을 사용한 것을 제시하였다.

Saruwatari 등³¹⁾은 31명의 건강한 여성들이 桂枝茯苓丸을 복용할 때 caffeine, dextromethorphan, cortisol과의 약물 상호작용이 있는지 확인하기 위하여 소변의 대사체를 분석하였다. 7일간의 桂枝茯苓丸 복용 이후 cytochrome P450(CYP) 1A2가 16% 감소하여, 桂枝茯苓丸이 내인성 또는 외인성의 e

strogen 대사에 영향을 미쳤다고 보고하였다. 그러나 estrogen 대사와 dextromethorphan, cortisol 대사에 관여하는 CYP2D6, CYP3A, xanthine oxidase(XO), N-acetyltransferase 2(NAT2)는 유의한 변화가 없었다. 따라서 桂枝茯苓丸이 내인성 estrogen 대사에 관여하는 CYP1A2의 활성을 억제하며, caffeine, dextromethorphan, cortisol 대사에는 영향을 미치지 않을 것이라고 보고하였다.

Namiki 등³²⁾은 34명의 갱년기 증후군 환자의 유전형질을 분석하여 桂枝茯苓丸이 효과적인 환자의 estrogen 수용체 형질에 대한 연구를 수행하였다. 갱년기 증후군 환자들은 ER(estrogen receptor) β 유전자에서 cytosine-adenine (CA) 반복 다형성이 나타난다. 연구진은 이들을 대립형질로 구분하여 CA 반복 횟수가 21회 이하인 경우(S, short)와 21회 이상인 경우(L, long)으로 정하였다. 갱년기 증후군 환자 총 34명은 평균 연령 49.5세였으며, 폐경 전 17명, 폐경 이후 17명이었고, estrogen β 수용체 유전자의 CA 반복 횟수로 분류하여 SS 그룹 9명, SL 그룹 12명, LL 그룹 13명의 세 그룹으로 나누었다. 모두 12주간 桂枝茯苓丸을 복용한 결과 LL 그룹은 갱년기 증상 중 안면홍조 등 혈관운동성 증후가 유의하게 개선되었고, SL 그룹은 우울감이 유의하게 개선되었다. 따라서 桂枝茯苓丸을 복용해야 하는 환자의 estrogen β 수용체 발현 유전자 특성을 위한 추가연구가 필요하다고 보고하였다.

Table 8. Clinical Study on Menopausal and Female Climacteric States Using Gyejibokryeong-hwan

Author /year /language	Diagnosis /sex /age	Drug type /dosage /period /control group	Main results	Adverse effects
Chen <i>et al.</i> ²²⁾ /2003 /English	Post-menopausal with hot flashes symptom /Female, 8 /Age: 53.5 \pm 0.58	GBH, extract granules (n = 8) /7.5 g/day /4 weeks /No control drug	1. Hot flush symptoms frequency: 5.25 \pm 0.98 \rightarrow 2.25 \pm 0.16* 2. Calcitonin gene related peptide (pg/ml): 5.76 \pm 1.52 \rightarrow 2.88 \pm 0.81 ($p = 0.057$)	-
Ushiroyama <i>et al.</i> ²³⁾ /2005 /English	Post-menopausal with hot flashes symptom /Female, 131 /Mean age, 53.3; Mean menopausal age, 50.4	GBH, Extract granules / (n = 67) /7.5 g/day /1 months /Combined therapy: (HRT, Premarin ^R : 0.625 mg/day and Provera ^R : 2.5 mg/day (n = 64)	1. Blood flow (mean \pm S.D., k1/ ω P(ω)d ω /12) - Under the jaw: [GBH] 14.4 \pm 7.04 \rightarrow 6.01 \pm 2.96***; [HRT] 15.8 \pm 7.42 \rightarrow 9.57 \pm 5.88*** - Fingertip: [GBH] 45.3 \pm 19.4 \rightarrow 33.4 \pm 12.7***; [HRT] 44.2 \pm 10.0 \rightarrow 40.5 \pm 9.9*** - Toe tip: [GBH] 5.91 \pm 3.77 \rightarrow 8.12 \pm 4.43**	-
Park <i>et al.</i> ²⁴⁾ /2007 /Korean	Postmenopausal syndrome /female, 16	- GBH extract granule (n = 11) / 9 g/day / 1 month	1. Postmenopausal syndrome symptoms in [GBH]: - MENQOL, improved gradually** - Hot flush VAS, improved	-

	/Age: 40-60	administration and 1 month follow-up / Compared with DJS, 9 g/day (n = 5)/	gradually** - Sweating VAS, improved gradually* - Palpitation VAS, improved gradually*** - MRS, improved gradually** - PGA, improved gradually** - Sleep disturbance VAS, tends to improvement gradually	
Cho <i>et al.</i> ²⁵⁾ /2011 /English	Hot flashes symptom /Male, 15; female, 22 /Age: 32.3 ± 10.3	GBH Extract granules (n = 37) /7.5g/day /128±103.2 days /No control drug	- VAS improvement for Hot flashes: 40.4 ± 28.5 % improvement - Assessment of treatment: Remarkable, 9 cases; More than effective, 10 cases; Effective, 11 cases; Not effective, 7 cases.	Itching and edema in 1 case ; dyspepsia and constipation in 1 case
Terauchi <i>et al.</i> ²⁶⁾ /2011 /English	Hypertension in peri- or postmenopausal women /Female, 77 /Mean age: 52.14	GBH, Extract granules (n = 30) /7.5 g/day /182 ± 76 days / Control group (n = 47): no medication.	1. The systolic pressure (mmHg): 148.4 ± 2.6 → 134.8 ± 2.8*** 2. The diastolic pressure (mmHg): 89.7 ± 2.1 → 83.7 ± 1.9*** 3. The pulse rate (beats/min): 79.5 ± 1.7 → 73.5 ± 1.5*** 4. Resting energy expenditure (Kcal/day): 1552 ± 73 → 1373 ± 56* 5. Scores of menopausal symptoms: perspiration, 2.0 → 1.6*; difficulty sleeping, 1.1 → 0.8*; headaches/dizziness, 1.6 → 1.0*	-
Terauchi <i>et al.</i> ²⁷⁾ /2011 /English	Sleep disturbances in peri- or postmenopausal women /Female, 151 /Mean age: 52.26	GBH, Extract granules (n = 16), DJS (n = 42) and GSS (n = 16) /7.5 g/day /144 ± 58 days / Control group (n = 77): no medication.	1. Subjective sleep disturbance score: [GBH] 2.8 (median value and 95% CI, 2.51-2.99) → 1.1 (95% CI, 0.80-1.46)***; [GSS] 2.3 (2.01-2.49) → 1.1 (0.80-1.46)** 2. Scores of menopausal symptoms (mean): [GBH] perspiration, 2.5 → 1.5**; [GSS] Headache/dizziness, 2.3 → 1.1*	-
Yasui <i>et al.</i> ²⁸⁾ /2011 /English	Hot flashes symptom /Female, 116 /Mean age, 51.3(39.3~58.7)	Extract granules, GBH (n =38) and KSS (n = 39) /7.5 g/day /6 months / Control group: with no therapy (n = 39)	1. Hot flashes symptom improvement: [Control] 14 cases; [GBH] 28 cases; [KSS] 27 cases 2. Serum cytokine assay (median value and 10th-90th percentiles, pg/mL): [GBH] MCP-1, 49.7 (20.2-113.9) → 42.9 (21.2-76.5)**; [GSS] IL-6 1.68 (0.67-8.35) → 1.16 (0.55-5.26)*; MIP-1β, 236.7 (65.4-499.5) → 175.6 (80.9-351.7)*	- One case of abnormal feeling in the gastrointestinal tract in GBH - One case of oral bitterness and diarrhea
Plotnikoff <i>et al.</i> ³⁰⁾ /2011 /English	Post-menopausal with hot flashes symptom /Female, 178 /Age: 53.3 ± 0.24	GBH, extract granules /7.5 g/day (n = 62) or 12.5 g/day (n = 57) /12 weeks /Control drug, placebo (n = 59)	1. Mayo hot flash symptom diary scoring system: no significant difference among 3 groups 2. Greene climacteric index: no significant difference among 3 groups 3. Pittsburgh Sleep Quality Scale: no significant difference among 3 groups	- unanticipated diarrhea, 25 cases out of 119 GBH group patients
Saruwatari <i>et al.</i> ³¹⁾ /2012 /English	Healthy volunteers /Female, 31 /Age: 20-27	GBH, extract granules (n = 31) /7.5 g/day /7 days administration /No control drug	1. Phenotyping indices - CYP1A2 (mean ± S.D., Urinary molar ratio of (AAMU+1U+1X)/17U): 4.92 ± 5.45 → 4.11 ± 2.92* - XO, NAT2, CYP2D6, CYP3A: no	-

significant changes.				
Namiki <i>et al.</i> ³²⁾ /2014 /english	Climacteric syndrome with estrogen β receptor polymorphism /Female, 34 /Age: 49.5 \pm 4.69	GBH, extract granules (n = 34) /7.5 g/day /12 weeks administration /No control drug	Estrogen β receptor cytosine-adenine repeat: ≤ 21 , defined as short (S), and > 21 , defined as long (L) 1. LL (n = 13): Kupperman vasomotor index, 10.46 \pm 2.03 \rightarrow 7.08 \pm 4.05* 2. SL (n = 12): Kupperman melancholia index, 1.92 \pm 0.90 \rightarrow 1.25 \pm 0.75*	-
Han <i>et al.</i> ³⁴⁾ /2023 /English	Climacteric syndrome with blood stasis pattern /Female, 50 /Mean Age: 52.85 20-27	GBH, extract granules (n = 24) /2.66 g/day /4 weeks administration and follow-up after 4 weeks /Control group: placebo (n = 25)	1. Menopause rating scale change - Week 5*: GBH, -9.25; Placebo, -6.88 - Week 9: GBH, -6.88; Placebo, -6.04 2. Blood-stasis pattern questionnaire - Week 5: GBH, -5.86; Placebo, -1.32	- GBH group: 1 case, climacteric symptom exacerbation; 1 case, dyspepsia - Placebo group: 1 case, abdominal distention; 1 case, abnormal increase in ALP, γ -GTP, and hsCRP levels

ALP, alkaline phosphatase; CI, confidence interval; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; CYP, cytochrome P450; DJS, danggwijagyak-san; GBH, Gyejibokryeong-hwan; GSS, gamisoyo-san; γ -GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; HRT, hormone replacement therapy; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; MENQOL, The menopause-specific quality of life; MIP-1A, macrophage inflammatory protein-1A; MRS, menopause rating scale; NAT2, N-acetyltransferase 2; PGA, patient's global assessment; VAS, visual analogue scale; XO, xanthine oxidase; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$

Han 등³⁴⁾은 폐경 상태의 갱년기 증후군 환자 50명을 두 그룹으로 나누어 위약과 桂枝茯苓丸을 4주간 처방하고, 4주후 추적 관찰하였다. 폐경기 척도(Menopause rating scale, MRS) 평가는 두 그룹 모두 5주차에 투여 전보다 개선되었으나, 桂枝茯苓丸 그룹은 위약 그룹에 비해 유의하게 개선되었으며, 특히 비뇨생식 계통의 평가에서 뚜렷한 차이가 나타났다. 어혈 유형 평가에서는 5주차에 桂枝茯苓丸 그룹이 투여 전에 비해 유의하게 개선되었으나, 위약에서는 유의하지 않았다. 삶의 질(Korean version of the World health organization quality of life-BREF) 평가에서는 두 그룹 모두 뚜렷한 변화를 나타내지 않았다. 그러나 기상충(氣上衝) 정도 평가와 복부의 저항감과 압통 평가에서는 5주차, 9주차 모두 위약 그룹이 桂枝茯苓丸 그룹에 비해 유의하게 개선되었다. 시험에서 탈락할 정도이거나, 의학적으로 심각한 부작용은 두 그룹 모두 없었으나, 桂枝茯苓丸 그룹에서는 부작용으로 소화장애, 갱년기 증상 악화가 각각 1건 나타났으며, 위약 그룹에서는 부작용으로 복부 팽만감 1건과 alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase(γ -GTP), high sensitivity C-reactive protein(hsCRP) 상승 1건이 나타났다. 따라서 桂枝茯苓丸은 폐경기 증상을 효과

적으로 개선할 수 있는 약이며, 어혈 평가를 사용 지침으로 제시할 수 있다고 보고하였다.

2) 체계적 문헌고찰

Li 등³³⁾은 폐경기 안면홍조에 대한 桂枝茯苓丸의 임상연구 논문 7편과 phytochemical 논문 35편, pharmacodynamics 논문 4편, 총 46건의 전임상과 임상 연구를 종합적으로 고찰하였다. 임상 연구 논문으로는 본 연구와 같이 RCT 2건(Plotnikoff 등¹⁹⁾, Ushiroyama 등¹²⁾과 Parallel study(Yasui 등¹⁷⁾) 1건, 다수 증례 연구(Chen 등¹¹⁾, Namiki 등²¹⁾, Terauchi 등¹⁶⁾, Terauchi 등¹⁵⁾) 4건을 종합하여 고찰하였다. 이 연구를 통해서 桂枝茯苓丸에서 총 169종의 성분이 확인되었고, 폐경기 홍조 증상, 말초 혈류량, 호르몬, 신경전달물질, 싸이토카인 등에 미치는 영향은 연구 방법에 따라 일관된 방향성이 확인되지는 않았는데, 이러한 차이는 각 연구의 약물 용량과 종의 차이 때문이라고 보고하였다. 그리고 폐경기 안면홍조에 대한 桂枝茯苓丸의 작용 기전으로는 estrogen β 수용체의 유전학적 변이 조절, calcitonin gene related peptide (CGRP) 수용체 발현 조절, 그리고 IL-8 조절 등이 확인되었다.

7. 기타 임상연구

질환을 특정하기는 어려우나, 혈관내피에서 혈관 수축에 기여하는 endothelin-1에 대한 임상 시험 연구 1건이 보고되었다.

Usuki³⁵⁾는 강력한 혈관 수축 물질인 endothelin-1 농도와 여성의 월경 주기의 관계를 분석하는 효소 측정법을 정립한 이후, 다양한 월경 주기에 속한 45명의 여성과 다양한 임신 주기에 속한 118명의 여성의 정맥 혈액을 분석하였다. 桂枝茯苓丸과 當歸芍藥散은 생리 및 임신 주기에 따른 endothelin-1 농도 변화에 유의한 영향을 미치지 않았다. 따라서 桂枝茯苓丸은 월경과 임신에서 혈관의 긴장도 조절 작용은 없는 것으로 보이며, 다른 측면에서 규명되어야 한다고 보고하였다.

IV. 고찰

『金匱要略』 「婦人妊娠病脈證并治第二十」에 桂枝茯苓丸은 “부인이 오래도록 癥病을 앓아, 월경이 멈춘지 3개월이 되기 전에, 하혈이 지속되고, 배꼽 위쪽

에 태동이 느껴지는 병을 치료한다”고 기록되어 있다^{1,2)}. 현대의학적으로는 유산 징후를 표현하는 조문이며, 유산의 원인으로 작용한 ‘癥’이 기록되어 있다. 따라서 현대 한의학계에서는 桂枝茯苓丸은 ‘癥’에 대한 한약이며, ‘癥’은 ‘아랫배 속에 단단한 덩어리가 생긴 병증’으로 인식되고 있다.

본 연구에서 분석한 논문은 자궁의 평활근종 4건, 다낭성 난소증후군 1건, 여성 만성 골반복막염 또는 상세불명의 여성골반염증질환 1건, 자궁내막증 1건, 원발성 월경통 또는 이차성 월경통 또는 상세불명의 월경통 6건, 폐경 및 여성의 갱년기 상태 12건, 불특정 1건으로 총 26건의 논문을 분석하였다. 이러한 질환 중 자궁의 평활근종이나 만성 골반복막염, 여성골반염증질환 등은 고문헌에 기록된 ‘癥’과 일정한 정도의 연관성은 추정할 수 있었다. 그러나 ‘癥’의 진단 기준으로 삼을만한 논의는 충분히 진행되지 않았다. 앞으로 『金匱要略』 조문이 현대 桂枝茯苓丸 임상 연구에서 정확하게 적용되기 위해서는 ‘癥’에 대한 한의학적 진단기준에 대한 검토가 필요하며, 치료 경과를 확인할 수 있는 임상 연구 자료가 필요하다.

Table 9. Systematic Reviews of Gyejibokryeong-hwan on Menopausal and Female Climacteric States

Author /year /language	Diagnosis /papers /patients	Main results
Li <i>et al.</i> ³³⁾ /2019 /English	Post-menopausal with hot flashes symptom /RCT, 2; Parallel controlled study, 1; Case series 1	- GBH showed no significant changes in the frequency and severity of menopausal hot flashes - GBH could improve peripheral blood flow.

GBH, Gyejibokryeong-hwan; RCT, randomized controlled trials

Table 10. Clinical Study of the Endothelin-1 and Gyejibokryeong-hwan

Author /year /language	Diagnosis /sex /age	Drug type /dosage /period /control group	Main results	Adverse effects
Usuki <i>et al.</i> ³⁵⁾ /1990 /english	Pregnant and non-pregnant women /Female, /Mean age: 27(21~39)	GBH or DJS, Extract granules /7.5 g/day / Control groups: no medication.	1. Endothelin-1 level during menstrual cycle: no significant difference 2. Endothelin-1 level during pregnancy, labor, and post-partum day: no significant difference	-

DJS, danggwijagyak-san; GBH, Gyejibokryeong-hwan

또한, 『金匱要略』 「婦人妊娠病脈證并治第二十」에 桂枝茯苓丸의 제조법은 “桂枝, 茯苓, 牡丹皮, 桃仁, 芍藥을 각 등분으로 분말로 만들고 煉蜜과 함께 반죽하여 兔屎大의 丸을 만들어, 매일 식전 1환을 복용하며 효과가 없을 경우 3환까지 복용한다”고 기록되어 있다¹⁻²⁾. 兔屎大의 크기는 梧子大(지름 약 6.5 mm)의 85% 정도이다³⁶⁾. 본 연구에서 수집한 임상 연구 논문들에서는 5종의 한약재를 열수로 추출한 탕제, 또는 탕제를 다시 농축, 건조하여 다른 부형 재료들을 추가하여 과립으로 만든 경우가 대부분이다. 이와 같은 제형상의 차이로 인해 현대 桂枝茯苓丸 임상연구에 사용된 제제가 고문헌에 기록된 桂枝茯苓丸과 동일한 생물학적인 작용을 나타낸다고 할 수는 없지만, 부인과 질환에 대한 임상응용 데이터가 광범위하게 축적되어 있는 것을 볼 때 대동소이한 치료적 효능을 나타낸 것으로 생각된다.

Liu 등¹⁹⁾의 연구에서 일차성 월경통 환자에게 桂枝茯苓丸을 투여한 결과 용량-의존적으로 유의하게 통증 경감 효과가 있음을 확인하였는데, 다른 질환에서는 아직 용량의존성을 확인할 수 있는 연구는 확인할 수 없었다. 그러나 전체 연구에서 桂枝茯苓丸은 예상치 못한 가벼운 증상들만 유발하였을 뿐, 심각한 부작용이 없는 비교적 안전한 약물이므로, 앞으로는 단일 용량을 일괄적으로 사용하기 보다는 증상의 경중에 따라 용량을 큰 폭으로 선택하여 임상시험을 설계할 수 있을 것이다.

한편, 본 연구에서 검토한 논문 37건(910명) 중 부작용이 언급된 논문은 7건으로 갱년기증후군¹⁰⁾, 생리통¹⁶⁾, 원발성 월경통^{17,19)}, 폐경기 안면홍조^{25,28,30)}에 대한 임상 효과를 보고한 연구, 남 등이 원발성 월경통에 대한 임상 연구였으며, 총 43건의 부작용이 보고되었다. 언급된 부작용 증상들은 설사 29건, 배뇨감각이상 2건, 부정출혈 1건, 소화불량 3건, 변비 2건, 현훈 1건, 생리주기 변화 1건, 소양감 1건, 부종 1건, 복부 불편감 1건, 쓴 맛 느껴짐 1건, 갱년기증후군 악화 1건이었으며, 모두 새로운 진단을 요하는 상황은 아니었으므로 명확한 병명으로 확인되지는 않았다. 따라서 약 41건(4.5%)의 환자에서 가벼운 증상 수준의 부작용만을 보였고, 복용 환자 대비 부작용의 건수와 부작용의 정도를 고려해볼 때 桂枝茯苓丸은 안전한 약으로 평가할 수 있다.

이와 같이 본 연구를 통해 桂枝茯苓丸은 자궁의 평활근종, 다낭성 난소증후군, 여성 만성 골반막염 또는 상세불명의 여성골반염증질환, 자궁내막증, 원

발성 월경통 또는 이차성 월경통 또는 상세불명의 월경통, 폐경 및 여성의 갱년기 상태 등에 대한 다양한 임상연구 성과가 보고 되었으며, 효능과 안전성에 대한 다양한 정보를 제공하고 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 桂枝茯苓丸의 임상적 효과와 안전성에 대해서는 확인하였으나, 단일 약물이 아닌 복합 약물의 특성상 함유 성분을 모두 확인할 수는 없으므로, 기존에 구축된 성분 데이터만으로는 다른 약물들과의 상호작용에 대해서 충분히 파악하기 어렵다. 그러나 다양한 임상연구들을 통해 기존치료제와의 병용투여 시 상승효과를 확인할 수 있었다. 첫째, 자궁근종 환자에게 桂枝茯苓丸을 mifepristone과 병행 투여하여 치료 효과가 상승하고, 안전성이 높아지는 결과를 얻은 체계적 문헌 고찰 연구 3건¹⁰⁻¹²⁾을 확인하였다. 둘째, 다낭성난소증후군 치료제인 clomifene citrate, ethinylestradiol/cyproterone acetate 등 치료제와 桂枝茯苓丸을 병용 투여하여, 배란과 임신에서 우수한 결과¹³⁾를 확인하였다. 셋째, 만성 골반 염증 치료에 사용되는 western medicine과 桂枝茯苓丸을 병행 투여하여 염증성 지표 감소 효과가 우수하고, 부작용이 감소¹⁴⁾되는 연구결과를 확인하였다. 넷째, 자궁내막증 환자에게 桂枝茯苓丸을 mifepristone과 병행 투여하여 자궁내막증의 재발 감소, 임신 성공률 개선, 혈청 estradiol과 progesterone 감소 등 측면에서 유의하게 우수¹⁵⁾하였다. 이와 같은 병용 투여에 대한 연구 결과들을 검토할 때, 다른 부인과 질환에서도 기존 치료제와 병행할 때 상승효과를 확인할 필요가 있다.

본 연구에서 다른 주요 질환인 자궁근종, 다낭성 난소증후군, 자궁내막증과 만성 골반염 등은 자궁과 부속기관에 해부학·조직학적 병변이 나타나는 질환들이다. 그러나 자궁과 부속기관의 기질적 병변이 명확하지 않은 월경통³⁷⁾ 및 갱년기 안면홍조³⁸⁾ 등의 경우, 증상을 척도화하여 중증도를 평가하고, 범주화하여 진단적 분류가 가능하나, 아직까지 밝혀진 병인은 복합적이며 명료하게 제시되고 있지 않다. 그리고 桂枝茯苓丸 연구에서 유전자나 표적 분자를 규명하는 연구는 부족한 상태이며, 桂枝茯苓丸의 어떤 성분이 어느 농도에서 병인학적인 역할을 수행하는가에 대한 연구도 아직은 어려운 것으로 사료된다. 현재까지 임상연구를 통해 증(症)의 치료에 있어서 일정한 효과가 있다는 장점은 아주 우수한 면모이지만, 보다 세밀한 치료 목표와 더욱 높은 안전성을

요구하는 현대 의학의 요구에 부합하기 위해서는 세포 수준을 넘어 유전체 수준의 연구가 필요한 시점이다. 이렇게 세부적인 치료의 기전을 확인함으로써 전통적인 적응증 외에 다른 질환의 응용도 가능할 것으로 보인다.

V. 결론

桂枝茯苓丸에 대한 국내·외 임상 논문들 중 부인과 질환에 대한 논문 26건을 선별하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 도출할 수 있었다.

1. 총 37건의 논문을 연구대상 질환별로 분석한 결과, 자궁의 평활근종 4건, 다낭성 난소증후군 1건, 골반염 1건, 자궁내막증 1건, 월경통 6건, 폐경 및 갱년기 상태 12건 등의 논문을 통해 임상적 연구 성과가 보고 되었다.

2. 상기 부인과질환들에 대해 桂枝茯苓丸을 투여한 경우, 대체로 유효성을 확인할 수 있었으며, 연구대상의 일부에서만 가벼운 정도의 부작용만 보고되어 대부분의 연구자들이 안전한 약물로 평가하였다.

Refences

- Otsuka K. The lecture of *Jinguiyaolue*. Wonju:Euibang publication. 2003:382-3.
- Lee SI. The new collection of the ancient herbal formula. Seoul:KOOONJA. 2012:309,428.
- The committee of HFS textbook. Herbal Formula Science. Seoul:KOOONJA. 2023:844.
- Yen HR, Chen YY, Huang TP, Chang TT, Tsao JY, Chen BC, Sun MF. Prescription patterns of Chinese herbal products for patients with uterine fibroid in Taiwan: A nation wide population-based study. *J Ethnopharmacol*. 2015;171:223-30.
- Fang RC, Tsai YT, Lai JN, Yeh CH, Wu CT. The Traditional Chinese Medicine prescription pattern of endometriosis patients in Taiwan: a population-based study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:591391.
- Tsai PJ, Lin YH, Chen JL, Yang SH, Chen YC, Chen HY. Identifying chinese herbal medicine network for endometriosis: implications from a population-based database in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:7501015.
- Liao YH, Lin JG, Lin CC, Tsai CC, Lai HL, Li TC. Traditional chinese medicine treatment associated with female infertility in Taiwan: a population-based case-control study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:3951741.
- Ministry of Food and Drug Safety, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Comprehensive information on medicinal herbs. Data available https://www.nifds.go.kr/herb/m_442/list.do. Retrieved 2024-10-25.
- Sakamoto S, Yoshino H, Shirahata Y, Shimodaira K, Okamoto R. Pharmacotherapeutic effects of kuei-chih-fu-ling-wan (keishi-bukuryo-gan) on human uterine myomas. *Am J Chin Med*. 1992; 20(3-4):313-7.
- Chen NN, Han M, Yang H, Yang GY, Wang Y, Wu XK, Liu JP. Chinese herbal medicine Guizhi Fuling formula for treatment of uterine fibroids: a systematic review of randomised clinical trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14:2
- Lei Y, Yang L, Yang H, Li M, Ou L, Bai Y, Dong T, Gao F, Wei P. The efficacy and safety of Chinese herbal medicine Guizhi Fuling capsule combined with low dose mifepristone in the treatment of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2023;23:54.
- Xu Y, Wang C, Lan S, Yan Y, Yang S, Gan Y, Shu J, Dong S, Tang X, Huang Z, Jia Y, Yu C. Efficacy and safety of mifepristone combined with Guizhi Fu Ling Capsules in the treatment of non-surgical patients with uterine fibroids: a meta-analysis. *Curr Res Compl Alt Med*. 2023;7:180.
- Rong A, Ta N, Lihua E, Meng W. Add-on effect of the Guizhi Fuling formula for management of reduced fertility potential in women with polycystic ovary syndrome. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:995106.
- Zhang LS, Yang FW, Zhang JH, Zheng WK, Zhang MY, Li Y, Zhao HJ. Guizhi Fuling capsule / pill treatment for chronic pelvic inflammatory disease: a systematic review of randomized clinical trials. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017;42

- (8):1500-9.
15. Meng W, Ta N, Wang F. Add-on effect of Gui zhi Fuling formula to mifepristone for endometriosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2019;98:33.
 16. Choi GY, Cho JH, Jang JB, Lee GS. Clinical study on the efficacy of Gyejibongnyeong-hwan in the treatment of menorrhagia. *The journal of oriental obstetrics & gynecology*. 2004;17(1):178-86.
 17. Nam EJ, Lee YK, Lee DN, Kim HJ. Clinical Study on the Effect of Gyejibongnyeong capsule in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2006;20(5):1364-68.
 18. Cho JH. A Pilot Study of the Difference between Gyejibongnyeong-hwan and Gyejibongnyeong-hwan combined Acupuncture Therapy on the Primary Dysmenorrhea. *The journal of oriental obstetrics & gynecology*. 2007;20(1):161-8.
 19. Liu YJ, Xiao W, Wang ZZ, Zhao BJ, Zhou ZM, Jiang HZ, Jin Z, Wei SB, Wang Z, Wang DM, Xia QH, Lin J, Wang Q. Effects and safety of varying doses of guizhi fuling capsule in patients with primary dysmenorrhea: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Randomized Controlled Trial Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013;38(12):2019-22.
 20. Yoshino T, Katayama T, Horiba Y, Munakata K, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Mima H, Watanabe K, Mimura M. The Difference between the two representative Kampo formulas for treating dysmenorrhea: an observational study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016:3159617.
 21. Luo Y, Mao P, Chen P, Li C, Fu X, Zhuang M. Effect of Guizhi fuling wan in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2023;307:116247.
 22. Chen JT, Shiraki M. Menopausal hot flash and calcitonin gene-related peptide; effect of Keishibukuryo-gan, a kampo medicine, related to plasma calcitonin gene-related peptide level. *Maturitas*. 2003;45:199-204.
 23. Ushiroyama T, Ikeda A, Sakuma K, Ueki M. Comparing the effects of estrogen and an herbal medicine on peripheral blood flow in postmenopausal women with hot flashes: hormone replacement therapy and Gui-zhi-fu-ling-wan, a Kampo medicine. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2005;33(2):259-67.
 24. Park JM, Yang JM, Kim DI. A Clinical Trial to Verify the Quality of Life Improvement Efficacy of Dangguijakyak-san and Gyejibongnyeong-hwan Granulation in Postmenopausal Women. *The journal of oriental obstetrics & gynecology*. 2007;20(3):213-28.
 25. Cho KH, Kim YS, Jung WS, Kim TH. Effect of Gui-zhi-fu-ling-wan on Hot flashes in young patients: a retrospective case series. *J Acupunct Meridian Stud*. 2011;4(2):129-33.
 26. Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, Kubota T. Effects of the Kampo medication keishibukuryogan on blood pressure in perimenopausal and postmenopausal women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;114:149-52.
 27. Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Obayashi S, Matsushima E, Kubota T. Effects of three Kampo formulae: Tokishakuyakusan (TJ-23), Kamishoyosan (TJ-24), and Keishibukuryogan (TJ-25) on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbances. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:913-21.
 28. Yasui T, Matsui S, Yamamoto S, Uemura H, Tsuchiya N, Noguchi M, Yuzurihara M, Kase Y, Irahara M. Effects of Japanese traditional medicines on circulating cytokine levels in women with hot flashes. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2011;18(1):85-92.
 29. Yasui T, Yamada M, Uemura H, Ueno S-I, Numata S, Ohmori T, Tsuchiya N, Noguchi M, Yuzurihara M, Kase Y, Irahara M. Changes in circulating cytokine levels in midlife women with psychological symptoms with selective serotonin reuptake inhibitor and Japanese traditional medicine. *Maturitas*. 2009;52:146-52.
 30. Plotnikoff GA, Watanabe K, Torkelson C, Valleur JL, Radosevich DM. The TU-025 keishibukuryogan clinical trial for hot flash management in postmenopausal women: results and lessons for future research. *Menopause*. 2011;18(8):886-92.
 31. Junji Saruwatari, Chisato Takaishi, Kousuke Yoshida, Ayaka Takashima, Youhei Fujimura, Yuichiro Umemoto, Tomohiro Abe, Masataka Kitamad

- o, Masatsugu Shimomasuda, Yousuke Muramoto, Kazuko Nakagawa, A herbal-drug interaction study of keishi-bukuryo-gan, a traditional herbal preparation used for menopausal symptoms, in healthy female volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(5):670-6.
32. Namiki T, Sato H, Matsumoto Y, Kakikura H, Ueno K, Chino A, Okamoto H, Hisanaga A, Kaneko A, Kita T, Kihara M, Shozu M, Terasawa K. Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of Keishibukuryogan, a Kampo medicine on patients with climacteric syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:962109.
33. Li M, Hung A, Li H, Yang AWH. A classic herbal formula Guizhi Fuling Wan for menopausal hot flushes: from experimental findings to clinical applications. *Biomedicines*. 2019;7(3):60.
34. Han K, Yoo JE, Kim JE, Kwon O, Kim AR, Park HJ, Jung SY, Kim M, Yang C, Choi JH, Lee JH. Beneficial effect of Gyejibokryeong-hwan on climacteric syndrome with blood stasis pattern: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical pilot trial. *Integr Med Res*. 2023;12(2):100951.
35. Usuki S. Endothelin-1 levels are not influenced by tokishakuyakusan and keishibukuryogan treatment in women. *American Journal of Chinese Medicine*. *Am J Chin Med*. 1990;18(3-4):139-47.
36. Kim IR. The size and administration method of pill preparation in treatise on cold damage diseases. *Kor. J. Herbol*. 2021;36(1):51-7.
37. Itani R, Soubra L, Karout S, Rahme D, Karout L, Khojah HMJ. Primary Dysmenorrhea: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates. *Korean Journal of Family Medicine*. 2022;43(2):101-108.
38. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry*. 2015; 57(Suppl 2):S222-S232.