

본태성 고혈압에 대한 杞菊地黄丸의 효과에 관한 체계적 고찰 및 메타 분석

한인식 · 신지혜 · 조윤영 · 박해모¹ · 양창섭² · 정민정³ · 장인수^{4*} · 선승호*

상지대학교 한의과대학 한방내과학교실, 1: 상지대학교 한의과대학 예방의학교실, 2: 한국한의학연구원 임상연구부,
3: 우석대학교 한의과대학 한방소아과학교실, 4: 우석대학교 한의과대학 한방내과학교실

Qu-Ji-Du-Huang-Wan for Essential Hypertension : Systemic Review and Meta-analysis

In Sik Han, Ji Hye Shin, Yoon Young Cho, Hae Mo Park¹, Chang Sop Yang², Min Jeong Jeong³,
Insoo Jang^{4*}, Seung Ho Sun*

*Department of Korean Internal Medicine, 1: Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Sang-ji University,
2: Clinical Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine,
3: Department of Pediatrics, 4: Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University*

The purpose of this study is to investigate the blood pressure reducing effect of Qi-Ju-Di-Huang-Wan (QJDHW) in adults with essential hypertension by using methods of systemic review and meta-analysis. Major search engines, such as PubMed, EMBASE, Cochrane library, Web of Science, CNKI, CiNii, J-STAGE, KISS, NDSL, RISS, OASIS, DBpia and so on, were used. The search period we used is from the start date of the search engine to October 30, 2016 and no language limits were placed. Randomized controlled trials using QJDHW in adults with essential hypertension were searched and extracted by two independent researchers. Meta-analysis was performed on outcome variables of the total effective rate (TER), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Risk of bias (RoB) of Cochrane was used to assess methodological quality. Thirteen studies were finally selected. We observed that the combined treatment of QJDHW and antihypertensive drug had 3.6 times the odds ratio of TER for blood pressure lowering than a single use of an antihypertensive drug. Additionally, mean differences of SBP and DBP were -8.88 mmHg (95% Confidential Interval (CI) -12.77 mmHg, -5.00 mmHg, P<0.00001), -7.09 mmHg (95% CI -9.93, -4.25, P <0.00001), respectively. Single use of QJDHW did not reduce blood pressure more than an antihypertensive drug. All items of RoB were unclear and the methodological quality was low. Our analysis suggests that the combination of QJDHW and antihypertensive drugs may be more effective in reducing blood pressure than a single antihypertensive drug. But due to low methodological quality, careful interpretation will be needed and systematic long-term clinical trials will be required.

keywords : Herbal medicine, Hypertension, Systemic review, Meta-analysis, Qu-Ji-Du-Huang-Wan

서 론

고혈압은 한의학에서 두통, 현훈, 항강 등의 범주에 속하는 질환으로 만성 순환기계질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환이다. 원인질환이 발견되지 않는 고혈압을 본태성 고혈압(essential hypertension)이라 부르며 전체 고혈압 환자의 90%이상을 차지하

고 있다¹⁾.

고혈압은 우리나라에서도 30대 이상에서도 2014년 기준으로 28.9% 정도 유병률을 보이는 대표적인 만성질환 중 하나로 초기에는 증상이 잘 나타나지 않아 진단되지 않은 잠재적인 환자도 많은 질환 중에 하나이다²⁾. 고혈압 환자의 수축기 및 이완기 혈압이 높을수록 심혈관 질환 중 뇌졸중이나 허혈성 심장질환이 발생할 확률

* Corresponding author

Insoo Jang, Department of Internal medicine, College of Korean medicine, Woosuk University, Junghwasandong 2-5, Jeonju, Jeonbuk, Korea

·E-mail : mackayj@naver.com ·Tel : +82-63-220-8608

Seung-ho Sun, Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sang-ji University & Sang-ji University Korean Medicine Hospital

Sangjidae-gil 83, Wonju, Gangwon, Korea

·E-mail : sunguy2001@hanmail.net ·Tel : +82-33-741-9208

·Received : 2016/12/23 ·Revised : 2017/02/21 ·Accepted : 2017/03/28

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2017.04.31.2.118>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

이 높아진다는 연구결과³⁾도 있다는 것을 보면 증상이 없다고 해서 가볍게 지나칠 만성질환이 아니라고 볼 수 있다.

현재 고혈압의 치료는 ACE(Angiotensin Converting Enzyme)억제제, 베타차단제, 칼슘차단제, 이뇨제 등의 양약치료가 주를 이루고 있다. 그러나 이뇨제와 베타차단제의 경우 혈당이상 증가 소견이 나타나 당뇨병환자에게서 주의를 요하는 경우가 있고, ACE억제제의 경우 혈중 칼륨농도 증가, 칼슘차단제의 경우 빈맥, 발목부종, 두통 등의 부작용이 나타날 수가 있다. 이와 같은 경우 때문에 부작용을 줄이기 위해서 서양의학에서도 고혈압 약물의 단독치료 보다는 소량의 일차약물을 서로 추가하는 병용요법을 쓰기도 한다⁴⁾.

한의학에서도 고혈압 조절에 관한 임상 연구도 점차 늘어나고 있다. 한방병원 환자를 대상으로 한 연구들이 점점 증가하고 있으며⁵⁾, 한약도 ACE활성 억제 및 혈중 ANP(Atrial Natriuretic Peptide) 감소 등의 항고혈압약과 같은 강압 효과를 가진 단미 약재나 복합 처방 같은 다양한 처방이 많이 연구되고 있다⁶⁾. 우리나라의 급격한 고령화 사회진입으로 인해, 노인인구가 점차 증가하고 있고, 이에 따라 고혈압 환자의 수도 늘어나 노인 인구 절반에 가까운 47.70%의 노인들이 항고혈압약 치료를 받고 있다⁷⁾. 이런 사회적 상황에서 한약에 대한 연구의 필요성 및 중요성은 늘어날 수밖에 없다.

杞菊地黄丸은 陰虛陽亢, 肝腎陰虛 변증에 사용되는 처방⁸⁾이며, 신장의 혈류를 개선시키고⁹⁾, 교감신경 α -receptor에 작용하여 혈관의 말초저항을 감소시켜 혈압을 강하시키는 작용이 있다고¹⁰⁾ 보고되고 있다. 그러므로, 杞菊地黄丸이 陰虛陽亢 또는 肝腎陰虛型 본태성 고혈압환자에게서 혈압강하의 효과가 있을 것으로 판단되었다. 이것을 확인하기 위해 본 연구는 陰虛陽亢 또는 肝腎陰虛型 성인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 杞菊地黄丸을 적용한 무작위 임상시험 연구 문헌 대상으로 항고혈압 효과를 파악하기 위해 체계적 고찰 및 메타 분석을 시행하여 그 결과를 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 검색 엔진 및 문헌 검색 전략

검색엔진은 영미권에서는 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), EMBASE (<http://www.embase.com>), Cochrane library (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>), Web of Science (<https://webofknowledge.com/>), ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>), Wiley online library (onlinelibrary.wiley.com)를 사용하였으며, 중국에서는 CNKI (China National Knowledge Infrastructure, <http://search.cnki.net/>), 일본에서는 CiNii articles (<http://ci.nii.ac.jp/>)과 J-STAGE (Japan Science and Technology information Aggregator, Electronic, <https://www.jstage.jst.go.jp/>)를 사용하였다.

국내 논문 검색은 KISS (Korean studies Information Service system, <http://kiss.kstudy.com/>), NDSL (National Digital Science Links, <http://scholar.ndsl.kr>), 한국교육학술정

보원(KERIS)에서 제공하는 RISS (research information service system, <http://www.riss.kr/>), 한의학연구원에서 제공하는 검색엔진인 OASIS (oriental medicine advanced searching integrated system, <http://oasis.kiom.re.kr>), 과학기술학회마을 (<http://society.kisti.re.kr/>), DBpia (<http://www.dbpia.co.kr/>)의 검색엔진을 사용하였다.

영미권의 검색 엔진 키워드는 'essential hypertension', 'hypertension', 'hypertens*', 'high blood pressure', 'randomized controlled trials', 'RCT', 'random allocation', 'Qi-Ju-Di-Huang-Wan', 'Lycium and Chrysanthemum Kidney Qi Pill', 'Chi-Chu-Ti-Huang Wan', 'Kokiku Jio Gan'이었다. 중국의 검색 엔진 키워드는 '高血压', '原发性高血压', '随机', '试验', '对照', '双盲', '杞菊地黄丸', 'Qi-Ju-Di-Huang-Wan' 이었다. 일본의 검색 엔진 키워드는 '本態性 高血压症', '高血压', 'hypertension', '臨床試験', '無作為化', '杞菊地黄丸'이었다. 국내의 검색 엔진 키워드는 '고혈압', '본태성 고혈압', 'hypertension', 'essential hypertension', '무작위화 임상시험', '무작위화', '임상시험', '杞菊地黄丸', '기국지황환'을 사용하였다. 각 국가별 검색 키워드들을 이용하여 국가별 검색엔진의 특성에 따라 조합하여 검색하였다.

검색기간은 검색엔진들이 지원하는 개시 시점부터 2016년 10월 30일까지이며, 언어는 제한을 두지 않았다. 키워드의 조합에 따라 국내의 검색엔진에서 검색된 문헌을 취합하여 중복문헌을 제거하고, 문헌의 선정기준과 제외기준에 따라 일차적으로 제목과 초록을 중심으로 두 명의 검토자(ISH과 JHS)가 독립적으로 문헌을 선정하였다.

2. 선정기준과 제외기준

문헌의 선정기준은 다음과 같다

- 1) 19세 이상의 본태성 고혈압을 가진 성인 환자를 대상으로 한 연구 문헌
- 2) 杞菊地黄丸을 사용한 무작위화 임상시험(Randomized controlled trials; RCT) 문헌
- 3) 시험군에서는 杞菊地黄丸 단독치료 또는 양약과 결합하여 치료한 연구 문헌
- 4) 대조군은 위약, 단독 양약치료, 복합 양약치료 연구 문헌
- 5) 수축기혈압, 이완기 혈압, 총유효율 등 혈압 강하 효과 판단할 수 있는 결과변수와 이상반응과 같은 안전성에 관한 결과변수가 있는 문헌

또한, 문헌의 제외기준은 다음과 같다.

- 1) 19세 미만의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 연구 문헌
- 2) 2차성 고혈압 RCT 문헌
- 3) 杞菊地黄丸을 사용하지 않은 연구 문헌
- 4) 杞菊地黄丸을 사용하였지만, 杞菊地黄丸에 결합한 치료방법이 침, 뜸, 추나, 기타 한의학 또는 대체의학 치료방법을 사용한 연구 문헌(단, 합방이나 한방 보조제는 허용)
- 5) RCT 문헌을 제외한 비무작위화 임상시험 (Non-randomized controlled trials; Non-RCT), 환자-대조군 연구, 단일군 전후 임

상시험, 증례군 및 증례 보고, 실험실 연구(In vivo 및 In vitro 포함), 문헌 고찰연구, letters 문헌

3. 문헌 선정 및 자료 추출

1차 선정 문헌을 대상으로 두 명의 검토자(ISH과 JHS)가 독립적으로 다시 선정 및 제외기준에 맞추어 문헌의 전문을 검토하여 최종 선정을 하였다. 최종 선정된 문헌에 관하여 두 명의 검토자가 미리 검토된 자료 추출 서식에 따라 독립적으로 자료를 추출하였다. 자료 추출 서식에는 환자의 질환, 성별 및 인원, 질병 이환기간, 시험군의 중재(투여약물, 복용방법), 대조군의 중재(투여약물, 복용방법), 시험군과 대조군의 중재기간, 통계방법, 결과변수, 결과, 결론을 포함하였다. 1차와 2차 문헌 선정 시와 최종 선정 문헌의 자료추출 시에 두 명의 검토자의 결과에 차이가 나는 문헌에 관하여 각 단계별로 충분한 토의를 거쳐 합의한 후 다음 단계로 진행하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

선정된 RCT의 연구의 질, 즉 비뚤림 위험을 잘 평가하기 위해 Cochrane group에서 개발한 Risk of Bias (RoB) 도구를 사용하여 분석하였다. RoB 도구는 임상시험 중에 발생할 수 있는 다섯 가지 비뚤림, 즉 선택, 실행, 결과확인, 탈락, 보고 비뚤림을 평가하기 위해 고안되었다. 선택 비뚤림은 무작위 배정순서 생성 및 배정 순서의 은폐 항목으로, 실행 비뚤림은 연구 참여자와 연구자의 눈가림과 타당도를 위협하는 다른 잠재적 비뚤림의 항목으로, 결과확인 비뚤림은 결과 평가자의 눈가림과 타당도를 위협하는 다른 잠재적 비뚤림 항목으로, 탈락 비뚤림은 불완전한 결과 자료 항목으로, 그리고 보고 비뚤림은 선택적 결과 보고 항목으로 평가하는 것이며, 각 항목 당 비뚤림 위험을 'low', 'high', 'unclear'로 평가하였다^{11,12}.

5. 통계 분석

최종 선정된 문헌 중에서 증례군과 대조군의 치료방법이 비슷하여 결과 변수의 효과 추정치를 합성하는 것이 필요하다고 판단되는 문헌 중에서 결과변수가 동일하거나 동일하지 않더라도 자료 변환을 통해 동일한 결과변수를 얻을 수 있는 문헌에 관하여 결과 변수별로 메타 분석(meta-analysis)을 시행하였다. 메타분석은 Review Manager(version 5.3)을 이용하여 분석하였다. 수축기혈압과 이완기 혈압과 같은 연속형 변수는 평균차(Mean Difference, MD)와 95% 신뢰구간(confidence interval; 95% CI)으로 나타냈고, 이분형 변수는 오즈비(Odd ratio, OR)와 95% CI 로 표현하였다.

이질성(heterogeneity)은 I^2 test를 이용하였으며, I^2 값이 50% 이상일 경우 상당한 이질성(substantial heterogeneity) 있다고 판단하였다. 이질성 검사에서 유의성이 없어서 이질성이 낮으면 고정 효과모형 (Fixed-effects model)을 적용하고, 유의성이 있어서 이질성이 높으면 변량효과모형(Random-effects model)을 적용하였다. 이질성이 높으면, 추가적으로 민감도분석(sensitive analysis) 또는 subgroup analysis를 수행하지만, 대상 문헌연구의 수가 적으면 생략하였다.

결 과

1. 문헌 검색

최초 55개 문헌이 검색되었으며, 1개 중복 문헌을 제외하여 1차적으로 54개 문헌이 선정되었다. 선정 및 제외기준에 따라 문헌의 제목과 초록을 검토하여 26개 문헌을 배제하고 2차적으로 28개 문헌이 선정되었다. 다음 단계에서 문헌의 전문을 검토하여 고혈압을 대상으로 하지 않은 문헌 4개, Non-RCT 문헌 8개와 시험군이 변증에 맞춰 여러 처방을 한 문헌 3개를 배제하여 최종적으로 13개의 문헌이 선정되었으며, 이 13개 문헌은 메타 분석까지 진행되었다(Fig 1).

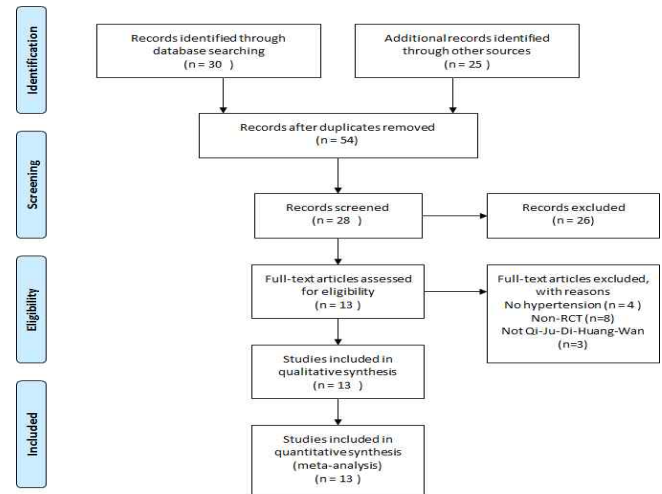


Fig. 1. PRISMA flow diagram for process of literature search.

2. 선정 문헌의 특성(Table 1)

최종 선정된 13개 문헌은 모두 중국에서 시행된 연구를 출판한 문헌이었다. 그 중 석사학위논문은 2건이며, 나머지 문헌은 학회지 논문이었다.

13건의 본태성 고혈압 대상질환 중에서 중 老年单纯收缩期高血压이 4건¹³⁻¹⁶, 노년 고혈압이 1건¹⁷이었고, 변증을 같이 진단에 사용한 문헌은 8건이었다. 변증은 肝腎陰虛 3건^{16,18,19}, 陰虛陽亢 3건^{8,20,21}, 肝腎虧虛兼血瘀²², 陰虛 1건¹⁴이었다. 모든 문헌이 중국에서 시행 및 출판된 연구였다.

연구대상 연령대는 40대가 2건^{19,21}, 50대가 1건¹⁸, 60대가 4건^{17,20,22,23}, 70대가 5건^{13-16,24}이었으며, 나머지는 언급이 없었다.

약물투여기간은 28일부터 30일, 40일, 56일, 84일 순으로 길었고, 56일(8주)이 7건, 30일이 3건순으로 기간을 많이 사용하였다.

한약을 항고혈압약과 비교한 문헌은 총 3건으로, 杞菊地黄丸과 항고혈압약을 비교한 문헌 1건²¹과 杞菊地黄丸과 天麻鉤藤飲의 동시복용과 항고혈압을 비교한 문헌 2건^{8,24}이었다. 그 외에 나머지 10개 문헌은 모두 杞菊地黄丸과 항고혈압약 동시복용과 항고혈압약과의 비교 문헌이었다.

대조군으로 사용된 항고혈압약 중에서 단독으로 사용한 항고혈압약은 칼슘채널차단제(Calcium-channel blockers; CCB)인 nifedipine 4건^{8,17,18,24}, felodipine 1건²⁰, amlodipine 2건^{14,19}이

었고, 앤지오텐신 전효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor: ACEI) 인 captopril이 2건^{13,21)}이었으며, 앤지오텐신II 수용체 길항제(Angiotensin II receptor blockers: ARB)인 irbesartan이 1건²³⁾이었다. CCB인 amlodipine와 ARB인 valsartan을 동시 복용 시킨 문헌은 2건^{15,16)}이었고, CCB인 felodipine과 ARB(losartan)와 이뇨제(hydrochlorothiazide) 복합제제를 동시 복용시킨 문헌은 1건²²⁾이었다.

결과변수(outcome variable)는 13개 문헌 모두 수축기 혈압과 이완기 혈압을 사용하였고, 11개 문헌에서는 총유효율(Total effective rate: TER)을 사용하였다. 그러므로 13개 문헌 모두 결과를 통합하여 메타 분석이 가능하였다.

杞菊地黄丸과 항고혈압제 약물을 동시에 복용하거나, 항고혈압제 단독 복용에서 보고된 이상반응(adverse event)은 선정된 13개의 모든 문헌에서 없었다.

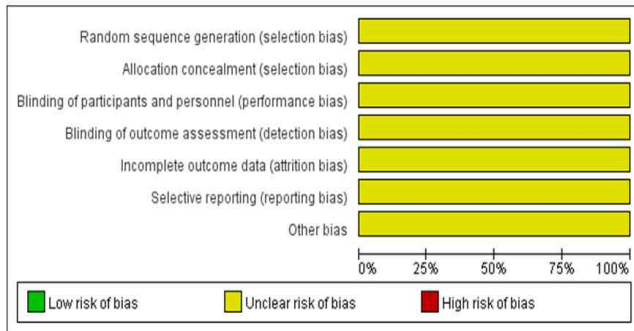
Table 1. Characteristics and methodological quality of included studies

Authors (Published year)	Study design	Hypertension classification	Participants N(intervention/control) 1) Intervention group N=Male/Female ; age(yr) ; HTN duration(yr) 2) Control group N=Male/Female; age(yr) ; HTN duration(yr)	Intervention Treatment	Control Treatment	Treatment duration	Outcome Variables	Effective Results	Adverse event
Zheng ²²⁾ (2016)	RCT	Elderly HTN with Deficiency of Liver and Kidney and Internal Static Blood Obstruction; stage I, II	160(80/80) 1) 45/35 68.1±7.9 ; 9.3±4.9 2) 47/33 67.5±7.2 ; 8.9±4.6	QJDHW bid po+Songling Xuemaikang Capsule tid po+ Felodipine 10mg qd po+Losartan/Hydrochlorothiazide(50mg/12.5 mg) qd po	Felodipine 10mg qd po+Losartan/Hydrochlorothiazide(50mg/12.5mg) qd po	84 days	1. TER 2. SBP 3. DBP	1. P<0.05 2. P<0.01 3. P<0.01	none
Huang ¹⁸⁾ (2016)	RCT	EHT with Liver and Kidney Yin Deficiency; stage I, II	100(50/50) 1) 27/23 ; 59.62±3.6 ; 3.8±1.3 2) 25/25 ; 58.36±3.2 ; 3.7±1.5	QJDHW bid po + Nifedipine 30mg qd po	Nifedipine 30mg qd po	28 days	1. TER 2. SBP 3. DBP	1. P<0.05 2. P<0.01 3. P<0.01	none
Gao ⁸⁾ (2012)	RCT	ETH with Yang excess and Yin deficiency; stage I, II	196(137/59) 1) 75/62 ; none ; none 2) 38/21 ; none ; none	QJDHW combined Tianma Gouteng decoction bid po	Nifedipine 10mg tid po	40 days	1. TER 2. SBP 3. DBP	1. P<0.05 2. P<0.05 3. P<0.05	none
Liao ¹⁴⁾ (2014)	RCT	The elderly isolated systolic HTN with Yin deficiency	80(40/40) 1) 16/14 ; 71.30±5.26 ; 2.70±1.52 2) 17/13 70.10±4.71 ; 2.60±1.64	QJDHW tid po + Amlodipine 5mg qd po	Amlodipine 5mg qd po	56 days	1. TER 2. SBP 3. DBP 4. TER(Symptom)	1. P>0.05 2. P<0.05 3. P>0.05 4. P<0.05	none
Jiang ¹³⁾ (2015)	RCT	The elderly isolated systolic HTN	58(29/29) total 33/25 ; 75.4±2.9 ; 26.1±2.1	QJDHW bid po + Captopril 25mg tid po	Captopril 25mg tid po	56 days	1. TER 2. SBP 3. DBP	1. P<0.05 2. P<0.05 3. P<0.05	none
Zhang ¹⁹⁾ (2015)	RCT	ETH with Liver-Kidney Yin-Deficiency	68(34/34) 1) 20/14 ; 48.56±6.32 ; 8.42±2.81 2) 16/18 ; 46.78±5.71 ; 9.27±3.21	QJDHW bid po + Amlodipine 5mg qd po	Amlodipine 5mg qd po	30 days	1. TER 2. SBP 3. DBP 4. TER(Symptom)	1. P<0.05 2. P<0.05 3. P<0.05 4. P<0.05	none
Wang ²³⁾ (2014)	RCT	ETH	90(60/30) Total 48/42 ; 63±8.2 ; none	QJDHW bid po + Irbesartan 150mg qd po	Irbesartan 150mg qd po	56 days	1. SBP 2. DBP	1. P<0.05 2. P<0.05	none
Zhu ¹⁷⁾ (2012)	RCT	The elderly ETH	92(46/46) Total 49/43 ; 63.7±3.6 ; 8.7±2.5	QJDHW bid po + Nifedipine 30mg qd po	Nifedipine 30mg qd po	56 days	1. TER 2. SBP 3. DBP	1. P<0.05 2. P<0.05 3. P<0.05	none
Jiang ²⁴⁾ (2012)	RCT	ETH	140(70/70) Total 78/62 ; 41.2±5.1 ; 27.8±3.1	QJDHW combined Tianma Gouteng decoction bid po	Nifedipine 10mg tid po	30 days	1. TER 2. SBP 3. DBP	1. P<0.05 2. P>0.05 3. P<0.05	none
Du ²⁰⁾ (2009)	RCT	ETH with Yang excess and Yin deficiency	120(60/60) 1) 32/28 ; 64.63±8.01 ; 3.46±2.71 2) 34/26 ; 63.37±8.16 ; 3.52±2.71	QJDHW tid po + Felodipine 5mg qd po	Felodipine 5mg qd po	30 days	1. SBP 2. DBP 3. TER(Symptom)	1. P>0.05 2. P<0.01 3. P<0.01	none
Li ²¹⁾ (2014)	RCT	ETH with Yang excess and Yin deficiency	120(60/60) 1) 37/23 ; 47.1±9.4 ; 10.2±4.6 2) 39/21 ; 46.9±9.2 ; 10.3±4.7	QJDHW bid po	Captopril 25mg tid po	56 days	1. TER 2. SBP 3. DBP 4. TER(Symptom)	1. P>0.05 2. P>0.05 3. P>0.05 4. P<0.01	none
Zhang ¹⁵⁾ (2011)	RCT	The elderly isolated systolic HTN	60(30/30) 1) 17/13 ; 70.30±5.16 ; 2.60±1.42 2) 14/16 ; 69.10±4.61 ; 2.50±1.54	QJDHW bid po + Amlodipine 5mg qd po + Valsartan 80mg qd po	Amlodipine 5mg qd po + Valsartan 80mg qd po	56 days	1. TER 2. SBP 3. DBP 4. TER(Symptom)	1. P>0.05 2. P<0.05 3. P>0.05 4. P<0.05	none
Guan ¹⁶⁾ (2011)	RCT	The elderly isolated systolic HTN with Liver and Kidney Yin Deficiency	60(30/30) 1) 16/15 ; 69.51±3.14 ; 6.2 2) 18/12 ; 70.45±2.11 ; 5.7	QJDHW bid po + Amlodipine 5mg qd po + Valsartan 80mg qd po	Amlodipine 5mg qd po + Valsartan 80mg qd po	56 days	1. TER 2. SBP 3. DBP 4. TER(Symptom)	1. P>0.05 2. P<0.05 3. P<0.05 4. P<0.05	none

RCT : Randomized controlled trials ; HTN: Hypertension ; EHT: Essential hypertension ; yr: year ; N: Number ; QJDHW : Qi-Ju-Di-Huang-Wan ; TER : Total effective rate ; SBP : Systolic blood pressure ; DBP : Diastolic blood pressure

3. Risk of bias

선정된 모든 문헌에서 Risk of bias의 평가 항목에 관련된 내용의 언급이 없어서, 모든 항목에서 “unclear”라고 평가하였다(Fig. 2).



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Du 2009	?	?	?	?	?	?	?
Gao 2012	?	?	?	?	?	?	?
Guan 2011	?	?	?	?	?	?	?
Huang 2016	?	?	?	?	?	?	?
Jiang 2012	?	?	?	?	?	?	?
Jiang 2015	?	?	?	?	?	?	?
Li 2014	?	?	?	?	?	?	?
Liao 2014	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2014	?	?	?	?	?	?	?
Zhang 2011	?	?	?	?	?	?	?
Zhang 2015	?	?	?	?	?	?	?
Zheng 2016	?	?	?	?	?	?	?
Zhu 2012	?	?	?	?	?	?	?

Fig. 2. Risk of bias graph and summary.

4. 메타분석 결과

총유효율, 수축기혈압과 이완기혈압이 공통된 결과변수이므로, 세 가지 변수로 메타분석을 실시하였다.

1) 杞菊地黄丸과 항고혈압약 결합치료와 항고혈압약 단독치료간의 혈압강하 비교

杞菊地黄丸과 항고혈압약 결합치료는 항고혈압약 단독치료보다 결합된 추정 값인 TER의 오즈비가 3.6배(95% 신뢰구간 2.16, 5.99, P<0.00001)로 높아서 혈압강하의 효과를 보여주었다. I²값은 비율이 높으면 선정된 문헌간의 이질성이 높는데, 본 연구 결과에서는 0%로 각 문헌간의 이질성이 없었다(Fig. 3). 수축기 혈압에서 결합된 평균 값 차이 추정 값이 -8.88 mmHg (95% 신뢰구간 -12.77 mmHg, -5.00 mmHg, P<0.00001) 이었으며, I²값은 95%로 문헌 간 이질성이 매우 높았다(Fig. 4). 이완기 혈압의 평균값차이 추정 값은 -7.09 mmHg (95% 신뢰구간 -9.93, -4.25, P<0.00001)이며, I²값은 94%로 문헌 간 이질성이 매우

높았다(Fig. 5). 수축기 및 이완기 혈압의 경우 이질성이 매우 높아서 추가적으로 민감도 분석 및 subgroup analysis를 시행하였으나, I²값의 감소변화가 크지 않아서 제시하지 않았다.

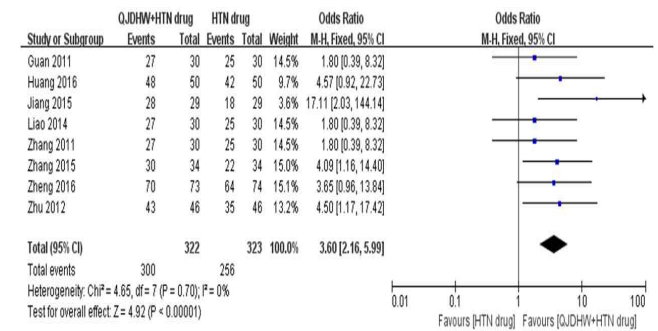


Fig. 3. Meta results of Total effective rate (QJDHW + HTN drug vs HTN drug).

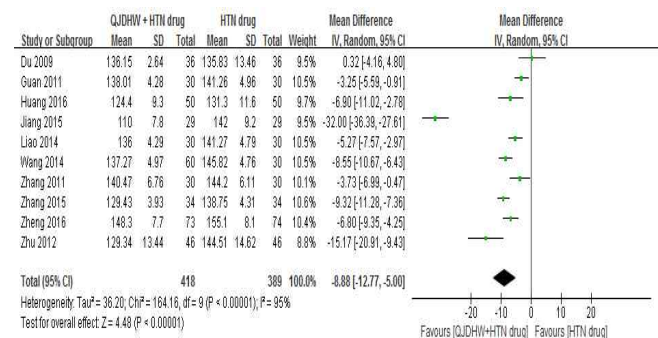


Fig. 4. Meta results of Systolic blood pressure (QJDHW + HTN drug vs HTN drug).

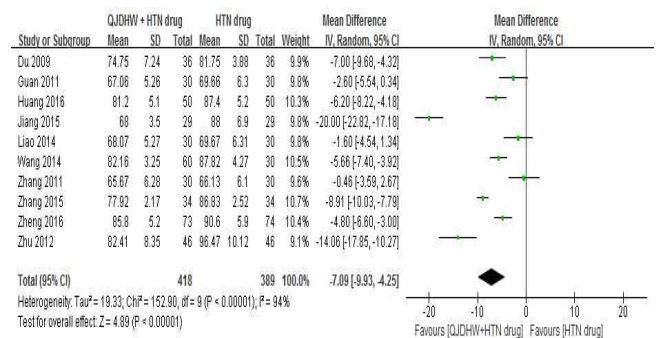


Fig. 5. Meta results of Diastolic blood pressure (QJDHW + HTN drug vs HTN drug).

2) 杞菊地黄丸과 항고혈압약 간의 혈압강하 비교

杞菊地黄丸 치료는 항고혈압약간의 치료보다 결합된 추정 값인 TER의 오즈비가 2.55배 (95% 신뢰구간 0.58, 11.28, P=0.22)의 혈압강하의 효과가 있었지만, 유의성은 없었다. I²값은 67%로 각 문헌간의 이질성이 중등도 이상으로 높았다(Fig. 6). 수축기 혈압에서 결합된 평균값차이 추정 값이 -1.31 mmHg (95% 신뢰구간 -2.54 mmHg, -0.09 mmHg, P=0.04) 이었으며, I²값은 0%로 문헌 간 이질성이 없었다(Fig. 7). 이완기 혈압의 평균 값 차이 추정 값은 -0.37 mmHg (95% 신뢰구간 -4.37 mmHg,

3.63 mmHg, P=0.86)이며, 유의성이 없었다. I²값은 91%로 문헌 간 이질성이 매우 높았다(Fig. 8). 杞菊地黄丸과 항고혈압약 간의 메타분석은 단 3개 문헌으로 수행되었기 때문에 추가적으로 민감도 분석 및 subgroup analysis를 시행하지 않았다.

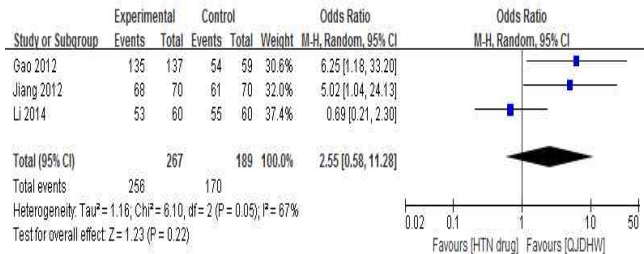


Fig. 6. Meta results of Total effective rate (QJDHW vs HTN drug).

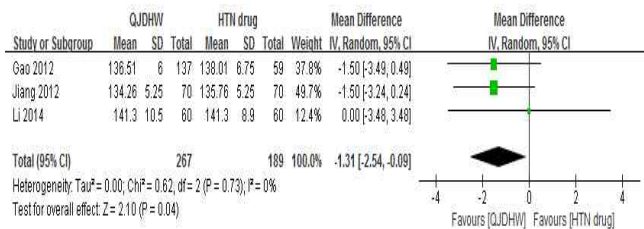


Fig. 7. Meta results of Systolic blood pressure (QJDHW vs HTN drug).

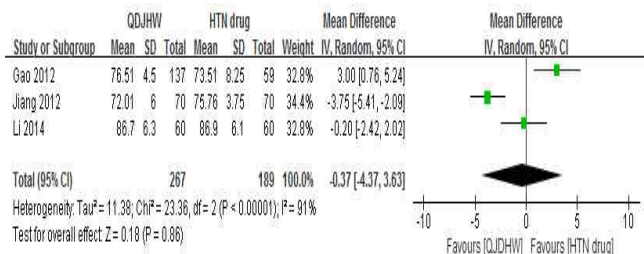


Fig. 8. Meta results of Diastolic blood pressure (QJDHW vs HTN drug).

고찰

본 연구는 杞菊地黄丸의 고혈압에 관한 효과를 파악하기 위하여 객관적인 효과 여부를 보여주는 RCT 논문을 중심으로 체계적 고찰을 하였고, 그 중 결과변수가 일치되는 문헌을 중심으로 메타 분석을 시행하였다. 고혈압은 만성 순환기 질환에 영향을 주기 때문에 연구대상 환자를 주로 19세 이상의 성인을 대상으로 하였다. 중재는 임상 현장에서 사용될 수 있는 杞菊地黄丸의 치료 방법을 보다 폭넓게 수집하기 위해 단독 투여뿐만 아니라, 항고혈압제와의 결합치료까지 포함시켰다. 대조군도 다양한 방법을 수집할 목적으로 위약, 단독 양약치료, 복합 양약치료까지 포함시켰으며, 결과변수도 역시 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총유효율 등과 같은 혈압 강하 효과를 나타내는 결과변수를 모두 포함시켰다.

선정된 문헌을 분석하여 보면, 연구 대상자의 연령대는 60대 이상의 노년 본태성 고혈압 환자를 대상으로 진행한 연구가 많았다. 40대와 50대에서 시행한 문헌이 있기는 하지만, 대부분 노년에

서 고혈압 환자의 발생률이 증가하기 때문이며 연구대상도 60-70대 연령에서 진행한 것으로 보인다.

다양한 검색엔진을 통하여 검색하여 보았으나, 선정문헌 대부분이 중국에서 연구가 진행되고 출판되었으며, 다른 나라의 연구는 없었다. 영미권 및 국내의 한약 또는 한약제제 연구가 없는 이유를 살펴보면, 한약 또는 한약제제를 이용한 임상연구를 시행하기 위해서는 GMP(Good manufacturing procedure) 시설에서 제조한 한약 또는 한약제제를 사용해야 하며, 새로운 질환에 관한 임상연구는 임상시험 허가를 받아야 하는 절차를 밟아야 하고, 이 절차는 양약의 개발 및 임상시험 절차를 동일하며, 많은 시간과 비용이 소요되기 때문이다. 이와 같은 이유로 임상시험 진행상의 어려움이 많을 것으로 생각되므로, 향후 항고혈압 한약을 개발을 위해 국가에서는 연구 과제, 관련 기반 연구 확대 등을 통하여 투자하고, 연구자들의 지속적인 관심과 연구가 필요할 것으로 판단된다.

杞菊地黄丸은 六味地黄湯에 枸杞子和 甘菊을 가감한 처방으로, 肝腎陰虛, 虛火上炎, 頭暈目眩에 사용되는 처방이다²⁵⁾. 처방 내역을 살펴보면 枸杞子是 補腎益精, 養肝明目하고, 甘菊은 清利頭目, 宣散肝經之熱하고, 熟地黃은 滋陰補腎, 填精益髓하고, 山茱萸는 養肝腎而澀精, 山藥은 補益脾陰固精하며, 牡丹皮는 清瀉肝火, 活血化癥하며, 澤瀉는 瀉腎利濕, 茯苓은 淡滲脾濕의 효능이 있어 平肝潛陽, 滋補肝腎하는 효과가 있는 처방이다²⁶⁾. 선정된 문헌에서의 杞菊地黄丸이 丸으로 쓰인 처방은 앞서 서술한 약재 구성과 차이가 없었으나, 탕으로 쓰인 처방에서는 牛膝, 天麻, 龜板 등을 가감한 문헌^{12,23)} 등이 있었다. 杞菊地黄丸의 혈압강하 효과에 대한 가능한 많은 정보를 파악하기 위하여, 선정당시 논문 제목에 가감이라는 표현을 쓰지 않았고, 처방 구성 내용 중 가감한 경우도 본 처방의 효과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 문헌을 포함시켜 연구를 진행하였다. 杞菊地黄丸은 肝腎陰虛, 陰虛陽亢의 虛證에서 사용된다. 선정된 문헌의 연구대상은 주로 노인이었는데, 노인은 기본적으로 신체 활동의 감소, 영양 결핍 등으로 인해 나타나는 신체능력 및 인지능력 감소, 무기력 등의 허약 증상이 나타나기 쉽다. 이는 한의학에서 말하는 虛證 상태에 있을 가능성이 매우 높고²⁷⁾, 따라서 肝腎陰虛의 병증을 가진 본태성 고혈압 노인에게 頭痛 眩暈 등의 고혈압 증상을 치료하는 杞菊地黄丸²⁸⁾을 응용한다면 좋은 결과를 얻을 수 있었다고 판단되었다. 향후 노인뿐만 아니라 일반 성인을 대상으로 杞菊地黄丸의 항고혈압 효과도 추가적으로 연구되어야 할 것으로 보인다.

RoB의 항목 내용은 RCT 연구에서 빠짐 없이 체계적으로 수행되었는지를 평가하는 항목으로 중요하게 보고 있다. 그러나 최종 선정된 중국 문헌에는 이런 RoB에서 평가하는 항목 부분에 관한 내용 언급이 전혀 없었다. 이 이유를 추론해보면, 중국 문헌이 일반적으로 2-3쪽에 불과하기 때문에 상세한 연구내용을 서술보다는 최소한의 내용만을 기술하는 자체의 서술방식이 문제로 판단되었다. 또한, 임상시험을 절차에 따라 명확하게 시행하지 않아서 최소한의 언급조차 하지 않았을 가능성도 고려해 볼 수 있다. 명확한 언급이 없는 상태에서 실제로 시행하였으나, 논문 서술자체의 문제로 못했을 가능성을 배제할 수는 없기 때문에 평가는 unclear(불명확)으로 평가하였다.

杞菊地黄丸과 혈압약을 결합하여 치료하는 것이 항고혈압약 단독치료보다 혈압강하의 효과가 우수했다. 杞菊地黄丸과 혈압약의 결합치료가 항고혈압약 단독 치료보다 총유효율(TER)에서는 3.60배의 오즈비로 혈압강하의 효과를 보이며, 문헌간의 이질성도 없었다. 수축기 혈압과 이완기 혈압도 각각 8.88 mmHg, 7.09 mmHg 정도로 혈압 강하효과를 보였고, 이 감소 수치 값도 임상적으로 혈압강하의 의미가 있다고 판단된다. 문헌 간의 이질성이 매우 높아서 혈압강하 효과를 그대로 반영하기는 어려울 수 있으나, 1건의 문헌을 제외하고 모든 연구 결과에서 좌측으로 결합치료의 혈압 강하 효과를 나타내는 경향성을 보였다. 그러므로 杞菊地黄丸은 혈압약과 결합하여 치료할 때 혈압 수치를 낮출 수 있을 것으로 판단된다.

杞菊地黄丸 단독 한약치료에 대한 메타분석에서 총유효율과 이완기 혈압을 살펴보면 유의성이 없으며, 유의성이 있는 수축기 혈압 또한 혈압 강하 추정 값이 0.37로 임상적 의미도 없는 것으로 보인다. 이 분석 결과는 항고혈압약보다 혈압강하 효과가 우수하다고 보기는 어렵다는 판단을 하게 되지만, 연구가 3개 문헌에 불과하여 추가적으로 임상시험 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다. 또한, 杞菊地黄丸과 항고혈압약과 동등성 또는 비열등성 임상시험이 추가적으로 시행되어야 할 것이다.

본 연구는 여러 나라의 검색 엔진을 사용하였지만, 주로 중국에서만 연구된 결과만 선정된 것이 아쉽다. GMP 시설에서 제조되고, 동일한 처방구성을 가진 杞菊地黄丸이 아닌 탕약으로 한 임상 시험이기 때문에, 그 혈압 강하의 결과에도 일관성이 떨어질 수 있다. 또한, TER은 문헌간의 이질성이 낮고, 항고혈압 효과가 우수했으나, 고혈압의 결과 변수인 수축기 혈압과 이완기 혈압의 메타 결과에서 문헌간의 이질성이 높았다. 그러므로, 연구결과를 해석할 때 주의해야 할 것이다. 향후 한약의 처방 구성과 함량이 일정하고 GMP 시설에서 제조된 동일 제형(캡슐 등)의 杞菊地黄丸으로 항고혈압과 결합치료와 항고혈압간의 효과비교를 위하여 연구 질의 높은 이중 맹검 RCT 연구가 추가적으로 필요할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구는 성인 본태성 고혈압 환자에 대하여 杞菊地黄丸의 단독 한약 치료는 효과가 미비하지만, 杞菊地黄丸과 항고혈압약의 결합치료가 항고혈압약 단독 치료보다 혈압강하의 효과가 있다는 것을 보여주었다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한약선도 기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구입니다. (과제고유번호 HB16C0023)

References

1. Association of Korean Medicine Professors for Cardiovascular and Neurological Medicine. Cardiovascular and Neurological Medicine in Korean Medicine. Seoul: Koonja; 2010. p. 435-7.
2. Bureau of Healthcare Policy, Ministry of Health and Welfare. 2014 Second year of National Health and Nutrition Examination Survey the sixth term, 2015. p. 52-3.
3. Lawes CM, Bennett DA, Parag V, Woodward M, Whitlock G, Lam TH, et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2003;42(1):69-75.
4. The board of establishing guideline for diagnosis in the Korean society of hypertension. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in the Korean society of hypertension. 2013. p. 33-7.
5. Baek HG, An JJ, Jo HK, Yoo HR, Kim YS, Seol IC. Korean Herbal Medicine on Hypertension : A Systematic Review in Korean Internal Medicine's Studies. *Korean journal of oriental medicine, Daejeon university*. 2009;18(2):81-8.
6. Kim CS, Kim YE, Kim C, Kim JH, Yea SJ, Song MY. Analysis of Research Articles on Oriental Herbal Medicines for Hypertension. *Kor. J. Oriental Preventive Medical Society*. 2011;15(3):17-38.
7. Kim HR, Son HG. Prevalence of Hypertension and Its Risk Factors among Aged 65 and over in Korea. *The Journal of Korean Biological Nursing Science*. 2012;14(4):282-90.
8. Gao HQ, Wang Y, Wang JH, Wang HM, Yan JJ. Clinical analysis of the treatment with Tianma Gouteng decoction combined with Lycium-rehmanniapill. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 2012;21(2):129-30.
9. Yue ZJ, Zhou ZD, Li DH, Zhang HY, Mu Y. The effect of blood pressure and renal blood flow for essential hypertension's rat using the method to tonify kidney. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2009;15(1):42-4.
10. An IH, Kim SG. Effect of the water extract of Gi Kook Jee Hwang Tang on the blood pressure of rabbits. *Journal of Korean Medicine*. 1989;10(1):93-8.
11. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA). NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Chapter 6. The evaluation for risk of bias. Seoul, NECA, 2011. p. 64-71.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for

- assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343.
13. Jiang W. Clinical efficacy of Qiju Dihuang pills in elderly patients with isolated systolic hypertension. 2015(4):17-8.
 14. Liao HY. The clinical study of Qi ju Dihuang Pill on elderly isolated systolic hypertension. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2014.
 15. Zhang J. The clinical study of enrich the kidney and nourish the liver on elderly isolated systolic hypertension. Guangzhou Guangzhou University of Chinese Medicine; 2011.
 16. Guan HL, Zhang J, Liao HH. 30 cases clinical study to treat senile systolic hypertension using the method of nourishing kidney and emolliating the liver. *Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 2014;14(2):12-4.
 17. Zhu CQ. Effective Analysis about treating senile hypertension using Qiju Dihuang Wan combined with Nifedipine Controlled released Tablets. *China Medicine and Pharmacy*. 2012;2(3):119-21.
 18. Huang Q. Qiju Dihuang Wan combined with Nifedipine in the Treatment of Liver and Kidney Yin Deficiency Hypertension Randomized Controlled Study. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*. 2016;30(11):1-4.
 19. Zhang J. Clinical study on essential hypertension using Chinese medicine combined with western medicine. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*. 2015;30(9):830-1.
 20. Du BJ, Huang ZF, Kong XC. The effect of blood plasma Ang II, ET and CGRP on Qiju Dihuang Wan combined with felodipine sustained release tablets. *Information on Traditional Chinese Medicine*. 2009;26(4):53-4.
 21. Li W, Chen HG, You W. 60 cases report to treat hypertension using Qiju Dihuang Wan. *China's naturopathy*. 2012;20(2):37-8.
 22. Zheng Y, Lin Z, Zheng P, Ye MF. Effects of Songling Xuemaikang Capsule combined with Qiju Dihuang pill on vascular endothelial function in patients with elderly hypertension with deficiency of liver and kidney and internal static blood obstruction. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2016;22(8):164-8.
 23. Wang YC. Protective effect of Qiju Dihuang Decoction on renal damage in early hypertension. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine*. 2014;30(1):107-8.
 24. Jiang LL. Clinical effect for treating essential hypertension using Qiju Dihuang Wan combined with tianma gouten yin. *Guide of China Medicine*. 2012;10(27):271-2.
 25. Yun YG. Dong-ui Bang-je & cheo-bang hae-seol. Seoul: Eui Seong Dang Publishing Co.; 2007. p. 516.
 26. Hu X. 30 cases report for treating hypertension with yin deficiency and yang hyperactivity using Qiju Dihuang Wa combined with Apocynum venetum tea. *Chinese and Foreign Medical Research*. 2013;11(36):51-2.
 27. Choi KW, Lee YS. The Concept of Frailty: A Review of the Literature. *Korean J Rehabil Nurs*. 2008;11(2):67-73.
 28. Bao RJ. Chinese traditional medicine treatment for renal hypertension. *Henan Traditional Chinese Medicine*. 2013;33(5):713-4.