

Review Article

# 빈혈에 대한 보중익기탕 및 그 가미방의 효과: 체계적 문헌고찰과 메타분석

김미경<sup>1</sup>, 한창호<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>상지대학교 한의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>동국대학교 한의과대학 내과학교실

## Effects of *Bojungikgi-tang* and its modifications for Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Mikyung Kim<sup>1</sup>, Chang-ho Han<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University

**Objectives:** This study aimed to evaluate the efficacy and safety of *Bojungikgi-tang* (BJIG) and its modifications for patients with anemia.

**Methods:** The subject of analysis of this study was a parallel design randomized controlled trial in which BJIG or its modifications was administered orally to patients who met the World Health Organization's anemia criteria and the efficacy and safety were prospectively measured. Electronic databases were searched to retrieve eligible literature published from 1 January 2000 to 12 February 2023. A meta-analysis was conducted, and the risk of bias (RoB) and level of evidence of the included studies was assessed using the Cochrane RoB 2 tool and GRADE method, respectively.

**Results:** Five studies were included in the meta-analysis. When BJIG or its modifications was administered to anemia patients receiving conventional treatment, additional benefits compared to the non-administered group were found in terms of an increase in red blood cell count (mean difference (MD)  $0.46 \times 10^{12}/L$ , 95% confidence interval (CI) 0.17 to 0.74), hemoglobin concentration (MD 9.28 g/L, 95% CI 6.06 to 12.51), hematocrit (MD 2.57%, 95% CI 1.76 to 3.38), total effective rate (odds ratio 5.29, 95% CI 2.05 to 13.68), and traditional Chinese medicine symptom scores (standardized MD -1.51, 95% CI -2.79 to -0.24).

**Conclusions:** This study demonstrated the clinical potential of BJIG and its modifications to provide additional benefits to patients with anemia receiving conventional treatment.

**Key Words** : anemia, *Bojungikgi-tang*, *Buzhong yiqi-tang*, *Hochuekkito*, systematic review

## 서론

빈혈(anemia)은 적혈구가 부족하여 조직과 세포가 필요로 하는 산소 요구량이 충분히 충족되지 못한

상태를 말하며, 혈중 혈색소(hemoglobin, Hb) 농도를 기준으로 성인 남성은 130 g/L 미만, 성인 여성은 120 g/L 미만인 경우 빈혈로 진단한다<sup>1)</sup>. 2019년 기준 전 세계 인구의 22.8%가 빈혈에 이환되어 있

• Received : 26 March 2023      • Revised : 26 April 2023      • Accepted : 10 May 2023

• Correspondence to : Chang-ho Han

123, Dongdae-ro, Gyeongju-si, Gyeongsangbuk-do 38066, Dongguk University WISE campus

Tel : +82-54-770-1260, E-mail : hani@dongguk.ac.kr

으며, 빈혈로 인한 장애생활년수(years lived with disability)는 5860만년에 달하는 것으로 추정된다<sup>2)</sup>.

대한민국에서도 빈혈은 흔한 질병이다. 2020년 현재 국내 30세 이상 국민에서 빈혈 유병률은 10.5%이다<sup>3)</sup>. 남자의 경우 연령이 증가할수록 유병률이 높아지고, 여자는 월경 및 자궁 질환의 영향으로 10대부터 40대까지 유병률이 높아지다가 50대에 감소한 뒤 다시 점차 증가하는 양상을 보인다<sup>3,4)</sup>. 전반적으로 여자 환자가 더 많지만, 고령층에서는 남녀 모두 유병률이 높다<sup>3-5)</sup>.

한의학에서 빈혈(貧血)은 혈(血) 부족, 혹은 혈허(血虛)로 해석하며 다양한 치료전략이 존재한다<sup>6,7)</sup>. 그 중 대표적인 것이 보혈제와 보기제를 병용하는 보비익기(補脾益氣) 전략이다. 음식물을 소화흡수하는 비(脾)가 조혈(造血)에 필요한 기본 자원을 제공하고(脾主運化), 혈이 혼자서 움직이는 것이 아니라 기(氣)를 따라 움직이며(氣爲血之帥), 혈이 혈맥 내를 정상적으로 순행하는 것은 비의 통섭 작용에 기반한다(脾統血)<sup>6-8)</sup>. 따라서 빈혈과 같은 혈허한 병태가 발생하였을 때 주요 치법 중 하나로 보비익기법이 제시된 것이다.

보비익기의 대표적 처방 중 하나가 보중익기탕(補中益氣湯)이다. 보중익기탕은 이동원(李東垣)의 내외상변혹론(內外傷辨惑論)에 수록된 처방으로, 기운이 허약하고 중기(中氣)가 하함(下陷)되어 나타나는 제반 증상에 지금까지도 널리 사용되고 있다<sup>9,10)</sup>.

보중익기탕은 대한민국 건강보험이 적용되는 56종의 한약 혼합단미엑스산제에 포함되어 있으며, 다빈도 보험제제 중 하나이다<sup>5)</sup>. 국내 처방 다빈도 처방 통계에서도 보중익기탕은 십전대보탕에 이어 두번째에 해당한다<sup>11)</sup>. 보중익기탕은 혈액계통 질환에 가장 많이 처방된 보험 한약 및 처방 중 하나이며<sup>5)</sup>, 실제로 국내외 한의 임상 진료현장에서 빈혈 환자에게 사용하는 주요 처방 중 하나이기도 하다<sup>6,12,13)</sup>.

빈혈 환자에게 보중익기탕을 투여한 결과를 보고한 국내 증례 중에는 인공 무릎관절 수술이나 뇌출

혈 수술 후, 혹은 뇌출혈 후 급성 출혈성 빈혈에 보중익기탕을 투여하여 약 1-2주 만에 Hb이 호전된 사례가 있으며<sup>14,15)</sup>, 만성 철결핍빈혈 환자에게 철분제와 보중익기탕을 투여하여 약 2주 만에 Hb이 현저히 상승하고, 이후 철분제를 중단한 뒤에도 Hb 수치가 꾸준히 상승한 사례도 보고된 바 있다<sup>16)</sup>. 재생 불량빈혈 환자에게 보중익기탕 가미방을 장기간 투여하면서 호전된 상태가 유지되는 것을 약 1년에 걸쳐 추적관찰한 결과도 발표되었다<sup>17)</sup>. 그러나 보중익기탕의 빈혈에 대한 효과에 관한 임상 근거들을 종합적으로 분석한 연구는 아직 보고된 바 없다.

이에 저자는 빈혈에 대한 보중익기탕 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가한 임상 근거를 체계적으로 검색·검토·분석하여 빈혈 환자에게 보중익기탕 처방을 고려하는 임상한의사의 의사 결정에 유용한 정보를 제공하고자 한다.

## 방법

### 1. 선정제외기준

#### 1) 환자

혈액검사를 통해 국제보건기구의 빈혈 기준<sup>1)</sup>에 부합하는 환자를 대상으로 한 연구를 선정하였다. 인간을 대상으로 한 연구가 아니거나 연구 대상이 빈혈 환자가 아닌 경우는 배제하였다. 환자의 나이, 성별, 국적 및 빈혈의 종류나 원인질환, 중증도, 이환 기간은 제한하지 않았다.

#### 2) 치료 중재

논문 제목 및 본문을 통해 연구대상자에게 보중익기탕을 경구 투여한 것으로 확인된 연구를 선정하였다. 보중익기탕 가감방이나 보중익기탕과 다른 한약 처방을 합방한 경우를 포함하였다. 보중익기탕의 제형이나 용량, 투여 빈도, 투여 기간은 제한하지 않았다.

보중익기탕 외에 다른 중재를 병행한 경우는 배제하였다. 단, 대조군에도 동일한 중재를 시행하여 보

중익기탕의 효과를 확인할 수 있는 연구는 선정하였다.

### 3) 대조 중재

대조 중재에는 제한을 두지 않았다. 빈혈에 대한 모든 치료를 허용하였고, 위약 투여군이나 무처치 대군도 포함하였다.

### 4) 결과평가지표

빈혈에 대한 유효성 평가지표로 혈액검사의 전체 혈구계산(complete blood count) 항목 중 적혈구와 관련된 지표를 우선 선정하여 중재 전후 해당 항목의 측정값을 제시한 연구를 선정하였다. 즉, 적혈구수(red blood cell count, RBC count), 혈색소(Hb) 농도, 적혈구용적률(hematocrit, HCT), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 중 하나 이상의 항목에 대해 보중익기탕 투여 전후의 수치를 확인할 수 있는 연구만을 포함시켰다. 그밖에 각 논문에서 보고한 모든 결과평가지표를 수집하여 검토하였다. 안전성 평가 지표로 임상연구 기간 중 발생한 모든 이상사례를 수집한 경우 이를 검토하였다.

5) 연구설계: 빈혈 환자를 대상으로 보중익기탕을 경구 투여하고 유효성과 안전성을 전향적으로 측정하여 한 군 이상의 대조군과 비교한 평행 설계 무작위대조시험(randomized controlled trial, RCT)을 선정하였다. 대조군이 없는 증례보고, 증례군보고, 전후비교연구, 교차설계(crossover) 연구나 과거대조군(historical control)을 활용한 연구는 배제하였다.

## 2. 문헌검색

핵심 데이터베이스(PubMed, Embase, Cochrane Library)와 중국의 CNKI, 일본의 J-STAGE, CiNii

를 검색하였다. 국내 데이터베이스 중에는 과학기술 지식인프라 ScienceOn, 학술연구정보서비스 RISS, 한국학술정보 KISS, 한국학술지인용색인 KCI와 전통의학정보포털 OASIS의 논문검색 시스템을 사용하였다. 그밖에 국내 관련 학술지로 대한한의학회지, 대한한방내과학회지, 동의생리병리학회지, 대한한방부인과학회지, 대한한방소아과학회지를 선정하여 수기검색하였다.

검색어로는 보중익기탕과 빈혈에 해당하는 한글, 한자, 중국어, 일본어 용어 및 영어 표기법을 다음과 같이 선정하였다: (보중익기 OR 보중익기탕 OR 補中益氣 OR 補中益氣湯 OR 补中益气 OR 补中益气汤 OR 補中益氣 OR 補中益氣湯 OR Bojungikgi OR Bojungikgi-Tang OR Bojungikgi decoction OR Bu-Zhong-Yi-Qi OR Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang OR Bu-Zhong-Yi-Qi-decoction OR BuZhong YiQi OR BuZhong YiQi Tang OR BuZhong YiQi decoction OR middle-tonifying qi-replenishing decoction OR Hochuekkito OR TJ-41) AND (빈혈 OR 貧血 OR 貧血 OR anemia). 이들 용어를 각 검색 플랫폼의 지침에 따라 조합하여 검색하였다.

학술지에 발간된 논문 외에 학위논문이나 학술대회 초록도 검토하였다. 연구자의 국적, 문헌의 언어는 제한을 두지 않았다.

2023년 2월 13일 문헌 검색을 실시하였다. 문헌 출판연도는 2000년 1월 1일부터 2023년 2월 12일 사이로 제한하였다.

## 3. 문헌선정 및 자료추출

데이터베이스 검색과 학술지 수기검색을 통해 확보한 서지 정보를 모아 이중 2000년 이전 출간된 문헌과 중복 문헌을 배제하였다. 남은 문헌의 제목과 초록을 검토하여 이 연구에 포함할 후보 문헌을 일차 선별하였다. 선별된 문헌의 원문을 읽고 선정제의 기준에 따라 최종 분석 대상을 선정하였다. 문헌선정은 두 명의 연구자가 각각 실시하고 선정 결과에 이

견이 있으면 토론을 통해 하나의 결론을 도출하였다.

최종 선택된 논문의 일반적 특성 파악을 위해 논문 발간 연도, 주저자 소속 기관의 소속 국가, 연구 설계, 연구 환경을 확인하였다. 연구 대상자의 특성 파악을 위해 환자 수, 연령, 성별 외에 빈혈의 원인 질환 및 유형, 중재전 빈혈의 중증도, 한의 변증 유형에 대한 정보도 수집하였다. 빈혈의 중증도는 국제 보건기구 기준(Appendix I)에 따라 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe) 중 하나로 분류하되, 연구 대상자 각각의 성별과 연령에 따른 각각의 Hb 기저치를 알 수 없는 경우, 논문에서 전체 평균값으로 제시된 수치를 취하여 15세 이상 성인 남성 빈혈 기준에 따라 판단하였다. 치료 중재로 투여된 보충약기타의 제형, 처방의 조성, 용량, 투여 횟수 및 투여 기간에 대한 정보도 추출하였다. 그밖에 대조 중재에 대한 정보, 치료군과 대조군에 모두 실시된 공통 중재, 평가 시점, 결과평가지표의 종류, 측정 결과에 대한 자료를 추출하여 마이크로소프트 엑셀 스프레드시트에 입력하였다.

#### 4. 메타분석

두 개 이상의 논문에서 보충약기타 투여 후 동일한 평가지표의 측정값이 존재하는 경우, 이들을 Review Manager 5.4에 입력하여 합산하였다. 치료 중재 적용 후 2회 이상 측정값이 존재하는 경우, 치료기간 종료 시점과 가장 근접한 시점에 측정된 수치를 선택하여 메타분석하고 forest plot을 제시하였다. 측정값이 연속형 변수이면 역분산 추정법(inverse variance method)을 이용하여 평균차(mean difference, MD)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 산출하였다. 단, 포함된 연구들이 사용한 측정 도구가 이질적인 경우에는 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 구하였다. 측정값이 이분형 변수이면 멘텔-헨젤 추정법(Mantel-Haenszel method)을 이용하여 승산비(odds ratio, OR)와 95% CI를 계산하였다. 연구들 간의 통계적 이질성은

Higgins'  $I^2$  통계량으로 추정하였다. 메타분석 시 고정효과모형(fixed effect model)을 우선 고려하되, 포함된 연구들의 결과값의 통계적 이질성이 현저하거나(Higgins'  $I^2 \geq 50\%$ ) 각 연구마다 대상자의 특성, 중재 방법, 평가 방법 등의 차이가 현저하여 연구들 간의 동질성을 보장하기 어려운 경우에는 변량효과 모형(random effect model)을 적용하였다.

#### 5. 비뚤림 위험 평가

포함된 연구의 비뚤림 위험(risk of bias, RoB) 평가를 위해 코크란 RoB 2 도구를 사용하였다. RoB 2 도구는 다섯 가지 영역(무작위배정 과정에서 발생하는 비뚤림, 의도한 중재 이탈에 의한 비뚤림, 중재 결과 자료 결측에 의한 비뚤림, 중재결과 측정에 의한 비뚤림, 보고된 연구결과 선택에 의한 비뚤림)에 대해 각각 비뚤림 위험 낮음(low risk), 일부 우려가 있음(some concerns), 비뚤림 위험 높음(high risk)의 세 가지 중 하나로 분류하고, 최종적으로 전반적 비뚤림 위험에 대해서도 마찬가지로 세 가지 분류 중 하나로 판단하는 방식으로 평가한다. 이 연구에서는 RoB 2 도구 웹사이트(<https://www.riskofbias.info/>)에서 제공하는 엑셀 매크로에 자료를 입력하고 알고리즘이 자동 연산하여 출력한 결과를 제시하였다. 단, RoB 2 도구의 특성을 고려하여, 메타분석을 실행한 평가지표별로 RoB를 각각 평가하되, 평가지표의 특성이 유사한 경우에는 한꺼번에 묶어서 평가 결과를 제시하였다.

#### 6. 근거수준평가

메타분석으로 도출한 결과의 질 평가를 위해 GRADE(The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법론을 적용하였다. GRADE 방법론은 연구설계(study design), 비뚤림위험(RoB), 비일관성(inconsistency), 비직접성(indirectness), 비정밀성(imprecision), 기타 고려사항(other considerations)의 6가지 영역을 고려

하여 최종적으로 근거의 확실성(certainty of evidence)을 높음(high), 중간(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low) 중 하나로 분류한다. 이 연구에서는 GRADEpro GDT 웹사이트(<https://www.gradepro.org/>)에 메타분석 결과를 입력하여 근거수준을 평가하였다.

첫 번째 영역인 연구설계의 경우, 논문 본문 중에 해당 연구를 RCT로 간주할 수 있는 단서가 있으면 연구설계를 RCT로 분류하여 GRADE 등급을 낮추지 않았다. 두 번째 영역인 RoB의 경우, RoB 2 도구에서 산출된 전반적 비뚤림 위험 평가 결과를 기준으로 결정하였다. 일부 우려 있음(some concerns)으로 평가된 연구가 한 건이라도 섞여 있으면 GRADE에서 근거수준을 한 등급 낮췄고, 비뚤림 위험 높음(high risk)으로 평가된 연구가 섞여 있는 경우에는 등급을 두 단계 낮췄다. 비일관성 영역은 연구의 이질성으로 판단하였다. Higgins  $I^2$  통계량이 50% 이상-75% 미만이면 근거 등급을 한 단계 낮추고, 75% 이상인 경우에는 두 단계 낮췄다. 비직접성 영역은 포함된 연구가 이 연구의 목적을 얼마나 잘 반영하는지 검토하여 판단하였다. 연구 대상자나 치료 중재, 결과평가지표가 이 연구의 목표에 정확히 부합하지 않는 경우 등급을 한 단계씩 낮췄다. 비정밀성 영역은 forest plot의 95% 신뢰구간이 효과없음 영역을 가로지르거나, 메타분석에 포함된 연구 대상자 수가 400명 보다 적을 경우 등급을 각각 한 단계씩 낮추는 방식으로 평가하였다. 기타 고려사항으로 출판비뚤림을 고려하였다. funnel plot에서 비대칭이 현저한 경우 근거등급을 낮추되, 포함된 연구 수가 적어서 판단하기 곤란한 경우에는 등급을 조정하지 않았다.

## 결 과

### 1. 문헌선정

전자 데이터베이스에서 121건, 국내 주요 저널에서 4건, 총 125건의 문헌이 검색되었다. 2000년 이

전에 출간된 문헌 34편과 중복 문헌 12편을 제외하고 79편의 제목과 초록을 검토하여 이번 연구의 목적에 맞지 않는 문헌 54편을 배제하였다. 남은 25편의 원문을 확보하여 선정제외기준에 부합하는 연구인지 확인하였다. 이 중 RBC, Hb, HCT, MCV, MCH, MCHC 중 하나 이상의 항목에 대해 치료 전후 측정값을 구체적으로 제시하지 않은 연구 5편, 연구 대상자가 빈혈 환자가 아닌 연구 3편, 동물 실험 2편, 증례(군) 보고 7편, 대조군이 없는 전후비교연구 2편, N-of-1 연구 1편을 배제하여 최종적으로 5편의 연구<sup>18-22)</sup>를 분석 대상으로 선정하였다(Fig 1).

### 2. 선정된 연구의 특성

#### 1) 일반적 특성

최종 선정 연구 5편은 2005년부터 2021년 사이에 증문으로 발간된 논문으로 모두 중국의 단일 의료기관에서 실시된 RCT였다. 그 중 1편<sup>20)</sup>은 석사학위 청구 논문이었고, 나머지 4편<sup>18,19,21,22)</sup>은 중국 국내 학술지에 게재된 논문이었다. 5편의 연구 대상자, 치료 중재, 대조 중재, 유효성 및 안전성 평가 상의 특성을 표1에 요약하였다(Table 1).

#### 2) 연구 대상자

각 논문에서 분석한 연구 대상자 수는 60명에서 148명 사이에 분포하였다. 5편 모두 무작위 배정 대상자 전원에서 취득한 자료를 분석한 것으로 보고하였다.

연구 대상자의 평균 연령은 20대부터 70대까지 분포하였다. He 등<sup>18)</sup>은 모집 대상자의 연령을 제한하지 않았고, Li<sup>19)</sup>와 Chen 등<sup>21)</sup>은 연령 기준을 각각 16-50세, 혹은 18-60세와 같이 포괄적으로 설정하였다. 반면, Zhou 등<sup>22)</sup>은 21-39세, Xu 등<sup>20)</sup>은 65세 이상으로 설정하여 연구 대상자의 연령 분포에 확연한 차이가 있었다.

4 편의 연구<sup>18-21)</sup>는 대상자 모집 과정에서 성별을 제한하지 않았다. 단, 임산부를 연구 대상으로 설정

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

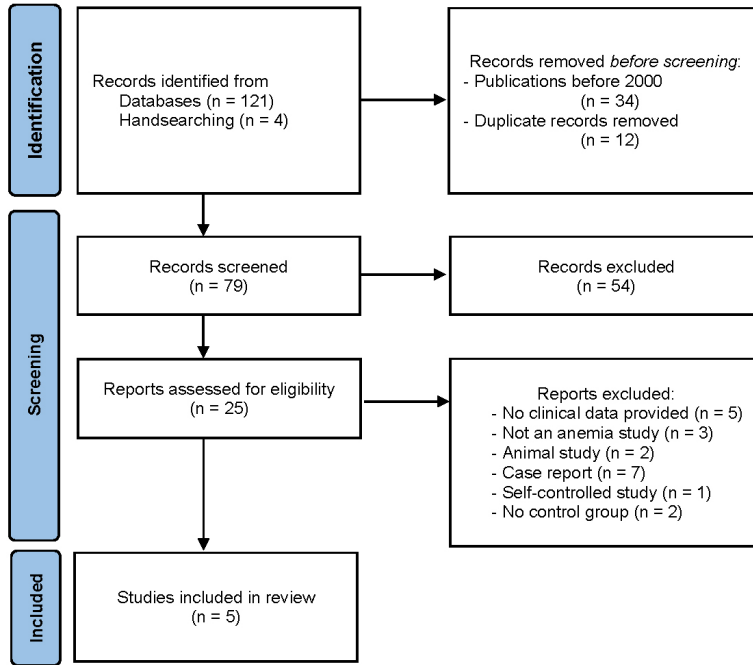


Fig. 1. Flowchart of study selection process

한 Zhou 등<sup>22)</sup>의 연구에는 100% 여성만 포함되었다.

연구 대상자의 빈혈 유형 중 가장 많은 것은 출혈성 빈혈이었다. 두 편의 연구가 대퇴 골절 수술 후 발생한 급성 실험성 빈혈을 대상으로 하였고<sup>19,20)</sup>, Chen 등<sup>21)</sup>은 치질에 의한 실험성 경증-중등도 빈혈을 동반한 환자를 대상으로 하였다. He 등<sup>18)</sup>은 만성 신질환에 의한 신성 빈혈 환자를, Zhou 등<sup>22)</sup>은 철결핍빈혈을 동반한 임신부를 모집하였다.

중재전 평균 Hb 기저값은 He 등의 연구<sup>18)</sup>에서 평균치가 치료군, 대조군 각각 63.23, 64.31 g/L로 가장 낮았으며, 그 다음으로 낮은 값은 Li 등의 연구<sup>19)</sup>에서 수술후 1일차, 중재 1일전 측정값으로 제시한 평균치 73.4, 74.6 g/L로, 이들 평균값은 중증 빈혈에 해당하였다. Chen 등의 연구<sup>21)</sup> 대상자의 평균 Hb 농도는 86.03, 85.83 g/L로 중등도 빈혈에 해당

했으며, Zhou 등의 연구<sup>22)</sup>에서 Hb 측정값은 평균 73.3, 74.5 g/L로 낮았으나 대상자가 임신부임을 고려하면 역시 중등도에 해당하였다. 수술전 측정값을 기저치로 제시한 Xu 등의 연구<sup>20)</sup>의 Hb 평균치는 110.95-116.27 g/L로 가장 높았고 이는 경증 빈혈에 해당하였다.

대상자 모집 과정에서 한의 변증을 고려한 연구는 두 편이었다. Li 등<sup>19)</sup>은 대퇴 골절 수술 후 환자 중 기허혈어증에 해당하는 자를, Chen 등<sup>21)</sup>은 치질에 의한 빈혈 환자 중 비허기함증에 해당하는 자를 대상으로 제한하였다.

### 3) 치료 중재

치료 중재로 경구 투여된 보충약기타의 제형은 대부분 탕제였다. Zhou 등의 연구<sup>22)</sup>만이 시판 과립제

Table 1. Characteristics of Included Studies

Study ID	Age		No. of patients		Target patients		Anemia severity	Intervention	Control	Formulation	Dose	Frequency	Duration
	TG/CG	TG/CG	TG(M)/CG(M)	Type of anemia (+PI)	Baseline Hb (g/L)								
He 2013 <sup>(8)</sup>	47.5±13.6/ 45.3±10.96		91(59)/57(34)	Renal anemia	TG: 63.23±3.17 CG: 64.31±3.02	Severe	mBJIG+Conv for anemia	Conv for anemia	decoction	1/2 pack*	2	8 wks	
Li 2005 <sup>(9)</sup>	25.6±13.2/ 27.33±11.8		60(49)/40(31)	Post op. hemorrhagic anemia + PI <sup>†</sup>	TG: 73.4±4.3 CG: 74.6±3.8	Severe	mBJIG+Conv for op.	Conv for op.	decoction	1/2 pack	2	2 wks	
Xu 2021 <sup>(20)</sup>	74.57±6.6/ 75.68±8.58		30(13)/31(14)	Post op. hemorrhagic anemia	TG: 110.95±22.36 CG: 116.27±25.84	Mild	mBJIG+Conv for op.	Conv for op.	decoction	1/3 pack	3	Over 1 wk	
Chen 2021 <sup>(21)</sup>	35.53±7.84/ 35.67±9.29		30(15)/30(13)	Anemia with hemorrhoids+ PI <sup>†</sup>	TG: 86.03 ± 11.36 CG: 85.83 ± 9.61	Moderate	BJIG+mox	Mox	decoction	1/2 pack	2	1 mns	
Zhou 2019 <sup>(22)</sup>	28.6±6.4/ 29.2±6.1		60(0)/60(0)	Pregnant women with iron deficiency anemia	TG: 73.3±9.6 CG: 74.5±9.8	Moderate	BJIG+iron capsule	iron capsule	Granule	3 gram	3	4 wks	

\*Pack=帖, PI<sup>†</sup>: qi deficiency and blood stasis (氣虛血瘀), PI<sup>†</sup>: spleen deficiency and sinking of qi (脾虛氣陷)  
 Abbreviations: TG, treatment group; CG, control group; No., number; M, male; PI, pattern identification; Hb, hemoglobin; mBJIG, modified *Bojungki-tang*; Conv, conventional treatment; wks, weeks; op., operation; BJIG, *Bojungki-tang*; mox, moxibustion; mns, months

(보중익기과립, 북경한전제약유한공사)를 사용하였다.

다섯 편의 연구 모두 보중익기탕 처방의 구성을 공개하였다(Table 2). 황기와 승마, 백출은 5개 연구 모두에서 사용되었다. 감초와 당귀, 진피, 시호는 He 등의 연구<sup>18)</sup>를 제외한 모든 연구<sup>19-22)</sup>에서 사용되었다. 인삼은 Xu<sup>20)</sup>와 Chen<sup>21)</sup> 등의 연구에서만 활용되었고, He<sup>18)</sup>, Li<sup>19)</sup>, Zhou<sup>22)</sup> 등은 인삼을 당삼으로 교체하였다. 이동원의 내외상변혹론<sup>9,10)</sup>에 제시된 보중익기탕 원방과 동일한 구성(황기, 자감초, 인삼, 당귀신, 굴피, 승마, 시호, 백출)의 처방을 사용한 연구는 Chen 등의 연구<sup>21)</sup> 한 편 뿐이었다. Xu 등<sup>20)</sup>은 원방의 약재를 모두 사용하되 백작약, 적작약, 천궁, 계지, 목단피 등 행혈활혈지제를 추가하였다. 나머지 세 편은 인삼을 당삼으로 대체하고 대조를 추가하였다. Zhou 등<sup>22)</sup>이 사용한 과립제는 인삼 대신 당삼이 포함된 보중익기탕 원방 구성에 생강, 대조와 부형제인 텍스트린으로 조성되었다. Li 등<sup>19)</sup>은 당삼, 대조 외에 단삼, 선학초, 삼칠근, 토벌충 등 활혈거지혈제 외에 금은화를 추가하였고, He 등<sup>18)</sup>은 생미인(生米仁)과 익모초, 구기자, 복령, 산약, 상심자 및 생대황을 추가하였다.

탕제를 사용한 네 편의 연구<sup>18-21)</sup> 모두 1첩 내에 포함된 한약재의 용량을 제시하였다(Table 2). Zhou 등<sup>22)</sup>은 과립제의 총량 정보만을 제공하여 각 약재별 용량은 알 수 없었다.

탕제 연구 경우 모두 1일 1첩 분량의 처방을 2회<sup>18,19,21)</sup> 내지 3회<sup>20)</sup>에 나누어 투여하였다(Table 1). 과립제를 사용한 Zhou 등<sup>22)</sup>은 3 g의 제제를 하루 3회 투여하였다.

보중익기탕을 가장 오랫동안 투여한 연구는 He 등<sup>18)</sup>의 8주였다. Chen<sup>21)</sup>과 Zhou 등<sup>22)</sup>이 각각 1개월, 4주간 투여하였고, Li 등<sup>19)</sup>은 수술후 2일차부터 2주간 투여하였다. 한편, Xu 등<sup>20)</sup>의 연구에서의 투여 기간은 대상자 마다 조금씩 달랐다. 이들은 입원 당일부터 수술 1일전까지 투여하고, 수술후 1일뒤부터 1주일까지 투여하였다고 했는데, 연구 대상자 전

원이 대퇴 골절 수술을 위해 입원한 환자였으므로 실제 보중익기탕 투여기간은 최소한 1주일+1일 이상으로 간주할 수 있었다.

#### 4) 대조 중재

최종 선정된 연구 5편 모두 치료군과 대조군, 2개군의 평행설계 연구였으며, 모든 연구 대상자에게 동일한 치료를 제공하고 치료군에만 보중익기탕을 추가 투여하는 형태로 설계하였다. 보중익기탕의 효과를 위약대조군이나 활성대조군과 직접 비교한 연구는 없었다.

철결핍빈혈을 동반한 임신부를 대상으로 한 Zhou 등<sup>22)</sup>의 연구는 모든 대상자에게 다당철복합제제를 투여하고, 신성빈혈을 대상으로 한 He 등<sup>18)</sup>의 연구 역시 모든 대상자에게 erythropoietin 및 철분제, 엽산제 등 빈혈 치료제 투여를 포함한 통상적 빈혈 치료를 제공하였다. 수술후 급성 실혈성 빈혈 환자를 대상으로 한 Xu<sup>20)</sup>와 Chen 등의 연구<sup>21)</sup> 역시 모든 대상자에게 수술후 감염예방, 지혈 등 통상적 처치를 실시하였으며, 치질을 동반한 비허기함형 환자를 대상으로 한 Chen 등<sup>21)</sup>의 연구는 두 군의 대상자에게 뜸 치료(독맥구 요법)를 공통으로 시행하였다.

#### 5) 유효성 평가

5편의 연구 모두 중재 시작 전과 후에 얻은 유효성 평가지표 측정값을 제공하였다. 중재 전 치료군과 대조군간 유효성 평가지표 측정값에 유의한 차이는 없었다.

He 등<sup>18)</sup>은 중재 4주, 8주 후 혈중 RBC, Hb, HCT 값을 측정하였다. 치료군과 대조군 모두에서 중재후 3종 지표가 유의하게 증가했으나 치료군의 수치가 대조군보다 유의하게 높았다.

Li 등<sup>19)</sup>은 수술직후와 수술후 1일차에 RBC와 Hb 값을 측정하여 수술에 의한 급성 실혈성 빈혈이 발생했음을 확인하였다. 수술후 2일차부터 중재를 시작하여 수술후 4일, 8일, 14일차에 혈액검사를 실시



Table 2. Prescription Composition of *Bojungkji-tang* Used in Included Studies

Study ID/ ingredients	Astragali Radix (黃芪)	Glycyrrhizae Radix (甘草)	Ginseng Radix (人蔘)	Angelicae Gigantis Radix (當歸)	Citri Pericarpium (陳皮)	Cimicifugae Rhizoma (升麻)	Bupleuri Radix (柴胡)	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (白朮)	Other ingredients
He 2013 <sup>18)</sup>	30		15*			10		12	Jujubae Fructus 15, Lycii Fructus (枸杞子) 15, Rhei Radix Et Rhizoma (大黃) 9, Poria (茯苓) 15, Dioscoreae Rhizoma (山藥) 15, Mori Fructus (桑椹子) 15, Oryzae Semen (生米仁) 30, Leonuri Herba (益母草) 30
Li 2005 <sup>19)</sup>	30	6	30*	6	6	6	10	15	Jujubae Fructus 30, Salviae Miltiorrhizae Radix (丹參) 30, Lonicerae Flos (金銀花) 30, Agrimoniae Herba (仙鶴草) 30, Notoginseng Radix (三七根) 15, Eupolyphaga (土鱉蟲) 15
Xu 2021 <sup>20)</sup>	30	10	10	15	10	10	10	10	Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15, Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) 10, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 10, Cnidii Rhizoma (川芎) 10, Moutan Cortex (牡丹皮) 10
Chen 2021 <sup>21)</sup>	30	10	15	10	10	10	10	10	-
Zhou 2019 <sup>22)</sup>	DNR	DNR	DNR*	DNR	DNR	DNR	DNR	DNR	Jujubae Fructus (大棗), Zingiberis Rhizoma Crudus (生薑), dextrin

The number in the table represents the daily dose of each ingredient.

\* Codonopsis Pilosulae Radix (黨蔘) was used instead of Panax ginseng C.A. Meyer. Abbreviation: DNR, dosage not reported.

하였고, 3회의 측정값 모두 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다. 한편, 수술후 14일차에 Hb 수치를 기준으로 총유효율을 평가한 결과, 치료군에서 98.3%, 대조군에서 95.0%의 유효율을 달성하였고, 두 군간 통계적으로 의미있는 차이는 없었다.

Xu 등<sup>20)</sup>은 수술 전부터 중재를 시작하여 수술후 1일, 2일, 3일, 5일차에 Hb, HCT 값을 측정하였다. 중재 전 두 군간 측정값에 차이가 없었으나 수술후 1일차부터 최종 평가시까지 치료군의 측정값이 대조군에 비해 유의하게 높았다고 하였다. 그밖에 출혈량, 수혈 시행율, 수술관련 통증 등을 평가하여 역시 대조군에 비해 치료군의 성과가 좋았다고 보고하였다. 또한 9개의 항목으로 구성된 중의증후효판정 지표를 이용하여 총유효율과 유효점수를 평가하였다. 유효율은 두 군 모두 100%였고, 유효점수 역시 두 군 모두 중재 전에 비해 감소하였으나 치료군이 대조군에 비해 더 많이 개선되었다.

Chen 등<sup>21)</sup>은 1개월의 투여 종료 후 RBC, Hb, HCT와 MCV 측정값을 제공하였다. 중재후 치료군의 RBC와 Hb, HCT 측정값은 대조군보다 유의하게 높았으나, 두 군의 MCV 값은 의미있는 차이가 없었다. 그밖에 그물적혈구(reticulocyte) 수치를 측정하여 치료군의 개선 효과가 더 높았다고 하였고, 연구 대상자 중 중등도 빈혈이 있는 경우, 치료군의 적혈구 2,3-diphosphoglycerate 농도가 대조군보다 높았다고 보고하였다. 또한 빈혈 및 비허기함 관련 증상을 기반으로 치료효과를 판정하는 중의증후효판정에 따라 총유효율과 중의증후점수를 평가하였다. 그 결과, 치료군의 총유효율은 93.3%, 대조군은 56.7%로 현저한 차이가 있었다. 중의증후점수는 치료군에서만 유의하게 감소하였고, 두 군간의 차이도 유의한 차이가 있었다.

Zhou 등<sup>22)</sup>은 4주간의 중재 종료 후 RBC, Hb 및 MCH 값을 측정하여 세 항목 모두에서 대조군에 비해 치료군의 측정값이 유의하게 높음을 보여주었다. 철결핍빈혈을 동반한 임신부를 대상으로 한 이 연구

에서는 그밖에 혈청철, 혈청페리틴, 헵시딘, 트랜스페린 수용체도 측정하여 치료군의 철 대사 지표가 대조군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였다. 또한 RBC와 Hb의 측정값 및 어지럼증, 피로와 같은 빈혈 임상 증상을 조합하여 빈혈 치료기준을 설정하고 총유효율을 측정한 결과, 치료군의 유효율(95.0%)이 대조군(83.3%)에 비해 유의하게 높았다.

### 6) 안전성 평가

연구 기간 중 발생한 이상사례에 대해 보고한 연구는 두 편이었다. Xu 등의 연구<sup>20)</sup>는 대퇴 골절로 수술한 환자를 대상으로 한 연구로, 혈중 D-dimer 수치와 양 하지 혈관초음파 검사를 통해 주로 심부정맥색전과 관련된 이상반응을 중점적으로 감시하였다. 그 결과, 중재후 치료군의 D-dimer 수치가 대조군에 비해 더 낮았고, 양 하지 혈관초음파 검사로 확인한 안전성 지표에는 군간 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Zhou 등<sup>22)</sup>은 임신부를 대상으로 연구를 실시하여 중재가 끝난 뒤에도 분만시까지 연구 대상자에서 발생한 이상사례를 추적하였다. 이상사례 발생률은 치료군 6.7%, 대조군 10.0%로 유의한 차이가 없었다. 보고된 이상사례는 모두 현훈, 오심, 구토, 복통, 설사, 식욕감퇴와 같은 경증으로 대증 치료 후 모두 호전되었다고 하였다. 한편, 조산, 산후출혈 등 불리한 임신 결과 발생률도 치료군 10.0%, 대조군 13.3%로 유의한 차이가 없었다.

### 3. 메타분석

두 편 이상의 논문에서 동일한 평가지표의 측정값을 제시한 경우 이들을 메타분석 하였다. 빈혈의 유효성 평가지표 중 RBC, Hb, HCT 값에 대한 자료 합성이 가능하였다. 그밖에 총유효율 및 유효점수에 대해서도 메타분석 가능한 자료를 확보할 수 있었다. 안전성 지표 중에는 메타분석 가능한 자료가 없었다.

#### 1) RBC

네 편<sup>18,19,21,22)</sup>의 연구에서 치료군 241명, 대조군

187명의 RBC 수치를 제시하여 보충의기탕 투여군과 비투여군 간 효과크기의 차이를 계산하였다. 이때, Higgins'  $I^2$  값이 73%로 연구간 통계적 이질성이 높으며, 각 연구마다 대상자의 빈혈 유형 및 중증도에 현저한 차이가 존재하여 변량효과모형을 적용하였다. 그 결과, 보충의기탕 투여군의 적혈구 수는 비투여군에 비해  $0.46 \times 10^{12}/L$  더 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 0.17 to 0.74,  $P = 0.002$ )(Fig 2A).

## 2) Hb

다섯 편의 연구 모두<sup>18-22)</sup> 중재후 Hb 값을 제시하여 치료군 271명, 대조군 218명의 자료를 합성하였다. 단, Xu 등의 논문<sup>20)</sup>에서 최종 측정값인 수술후 5일차의 Hb 값으로 제시한 수치가 중재 전 수치와 동일하여 불가피하게 수술후 3일차에 측정한 값을 취하였다. Higgins'  $I^2$  값이 54%로 높고, 각 연구마다 대상자의 빈혈 유형, 중증도 뿐 아니라 중재 기간에도 현저한 차이가 있으므로 변량효과모형을 적용하였다. 그 결과, 보충의기탕 투여군의 혈색소 농도는 비투여군에 비해 9.28 g/L 더 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 6.06 to 12.51,  $P < 0.00001$ )(Fig 2B).

## 3) HCT

세 편<sup>18,20,21)</sup>의 연구에서 치료군 151명, 대조군 118명의 HCT 수치를 제시하여 보충의기탕 투여군과 비투여군 간 평균차를 계산하였다. 연구들간의 통계적 이질성은 낮았으나(Higgins'  $I^2 = 0\%$ ), 각 연구마다 대상자의 빈혈 유형, 중증도, 중재 기간에 현저한 차이가 존재하므로 변량효과모형을 적용하였다. 그 결과, 보충의기탕 투여군의 적혈구용적률은 비투여군에 비해 2.57% 더 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 1.76 to 3.38,  $P < 0.00001$ ) (Fig 2C).

## 4) 총유효율

네 편<sup>19-22)</sup>의 연구의 치료군 174명과 대조군 136명에서 확보한 총유효율을 제시하여 이들을 합성하였다. 연구들간 통계적 이질성은 낮았으나(Higgins'  $I^2 = 0\%$ ), 유효성 판단 기준이 연구마다 모두 상이하고 각 연구 대상자의 빈혈 유형 및 중증도, 중재 기간 등에도 현저한 차이가 있어 변량효과모형을 적용하였다. 그 결과, 보충의기탕 투여군이 유효할 가능성이 비투여군에 비해 5.29배 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(OR 5.29, 95% CI 2.05 to 13.68,  $P = 0.0006$ )(Fig 2D).

## 5) 중의증후점수

두 편<sup>20, 21)</sup>의 연구에서 치료군 60명, 대조군 61명에서 얻은 중의증후점수를 제시하여 보충의기탕 투여군과 비투여군 간 효과크기의 차이를 계산하였다. 두 연구의 중의증후평가 항목이 다르고, 평가 항목의 수, 배점, 총점이 다르므로 표준화된 평균차를 구하였다. 또한 Higgins'  $I^2$  값이 89%로 연구간 통계적 이질성이 높고, 연구 대상자의 빈혈 유형, 중증도, 중재 기간 등에도 현저한 차이가 있으므로 변량효과모형을 적용하였다. 그 결과, 보충의기탕 투여군의 중의증후점수가 비투여군에 비해 유의하게 낮았다(SMD -1.51, 95% CI -2.79 to -0.24,  $P = 0.02$ ) (Fig 2E).

## 4. 비뚤림 위험

RoB 2 도구로 평가한 결과를 Fig 3에 제시하였다(Fig 3). 메타분석 결과를 도출한 다섯 가지 평가지표 중 RBC, Hb, HCT 수치는 연구 대상자나 평가자의 주관에 개입할 수 없는 객관적 측정값이므로 혈액학적 지표(hematological outcomes)로 묶어서 한꺼번에 평가하였고, 총유효율과 중의증후점수에 포함된 연구들의 비뚤림 위험도 각각 평가하였다.

첫 번째 영역인 무작위배정 과정에서 발생하는 비뚤림 위험에 대해 모든 경우 일부 우려가 있다고 평

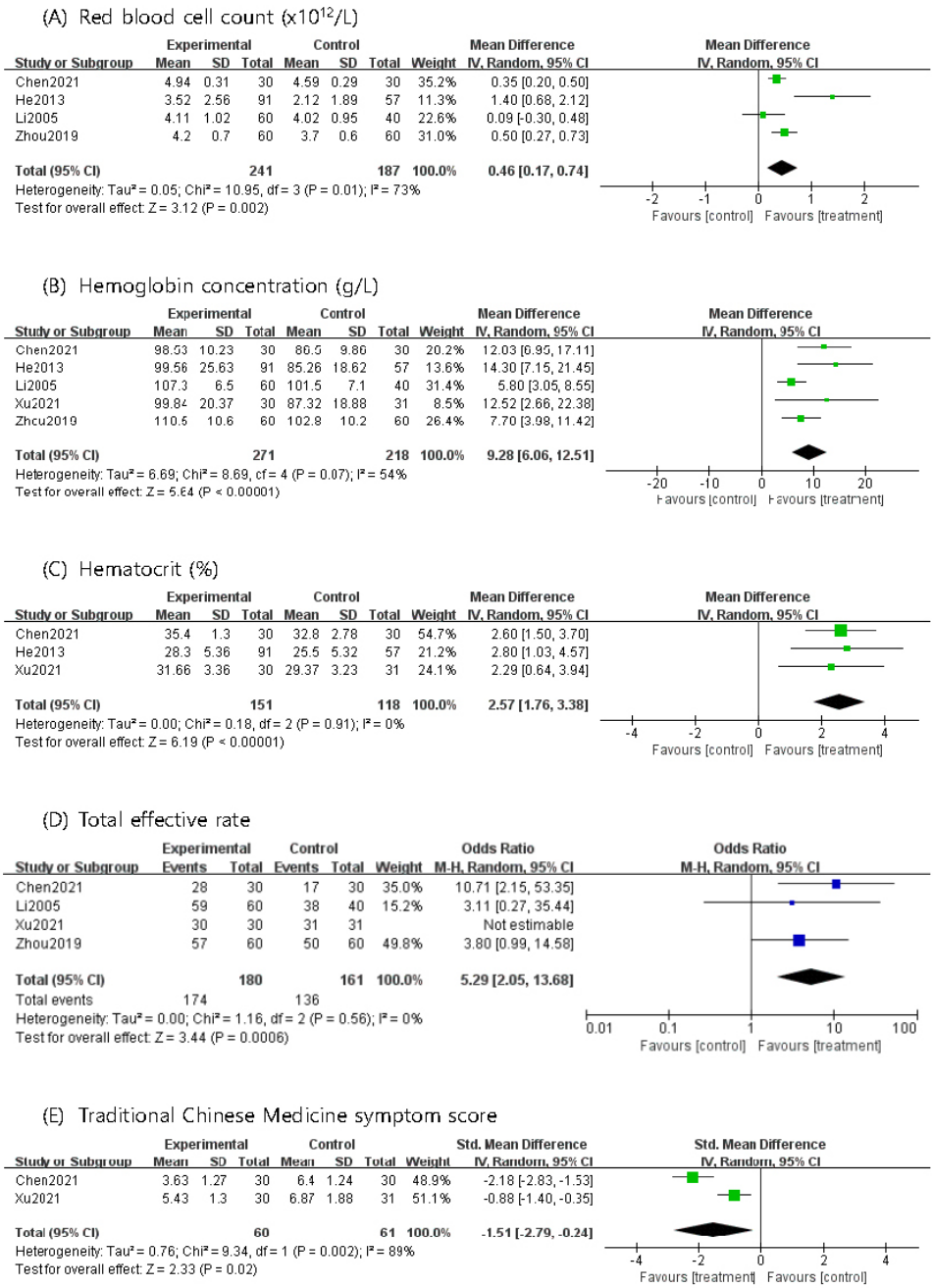


Fig. 2. Forest Plots (*Bojungjigi-tang* Plus Conventional Treatment Versus Conventional Treatment)

- (A) Red blood cell count ( $\times 10^{12}/L$ )
- (B) Hemoglobin concentration (g/L)
- (C) Hematocrit (%)
- (D) Total effective rate
- (E) Traditional Chinese Medicine symptom score

Study ID	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
He2013	Hematological outcomes	!	+	+	+	!	!
Li2005		!	+	+	+	!	!
Xu2021		!	+	+	+	!	!
Chen2021		!	+	+	+	!	!
Zhou2019		!	+	+	+	!	!
Li2005	Total effective rate	!	+	+	+	!	!
Xu2021		!	+	+	!	!	!
Chen2021		!	+	+	!	!	!
Zhou2019		!	+	+	!	!	!
Xu2021	TCM symptom score	!	+	+	!	!	!
Chen2021		!	+	+	!	!	!

+	Low risk
!	Some concerns
!	High risk

- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result

Fig. 3. Risk of Bias Summary

가하였다. 모든 연구가 RCT였고 기저상태에서 군간 불균형이 발견되지 않았으나, 배정순서은폐에 대해 언급한 연구가 한 편도 없었기 때문이었다.

두 번째 영역인 의도한 증재 이탈에 의한 비뚤림에 대해서는 모든 경우 위험성이 낮다고 평가하였다. 비록 환자 및 연구자 눈가림에 대해 기술한 연구는 없었으나, 최초에 무작위 배정으로 결정된 치료 프로토콜이 연구 도중 변경된 근거도 없었기 때문이었다.

세 번째 영역인 증재결과 자료 결측에 의한 비뚤림 위험에 대해서는 모든 경우 위험 수준이 낮다고 평가하였다. 네 편의 연구<sup>18,19,21,22</sup>가 무작위 배정된 대상자 전원으로부터 자료 취득을 하였고, 중도 탈락자가 있었던 나머지 한 연구<sup>20</sup>에서도 탈락자의 수가 희소하고 두 군간 차이가 거의 없기 때문이었다.

네 번째 영역인 증재결과 측정에 의한 비뚤림에 대해서는 평가지표 별로 판단이 달랐다. 환자나 결과평가자 눈가림에 대해 언급한 연구가 없었으므로 결과확인 비뚤림(detection bias) 위험이 기본적으로 높다고 판단하였다. 단, 그럼에도 불구하고 혈액학적 지표를 사용한 경우나 오직 혈액검사 결과에 따라 충유효율을 결정한 경우에는 평가자 눈가림 여부가 결과에 영향을 미칠 가능성이 낮으므로 결과확인 비뚤림 위험이 낮다고 평가하였다.

마지막 영역인 보고된 연구결과 선택에 의한 비뚤림에 대해서는 모든 경우 일부 우려가 있다고 평가하였다. 사전계획에 따라 자료를 분석했는지 여부를 평가할 수 있는 근거를 제공한 연구가 한 편도 없었고, 실제로 결과 측정이나 자료 분석을 여러 번 반복했는지, 이들 결과를 모두 보고했는지 확인할 수 없었기 때문이었다.

최종적으로, 혈액학적 지표를 보고한 모든 연구와 혈액검사 지표를 기준으로 충유효율을 평가한 Li의 연구의 경우 전반적 비뚤림 위험에 일부 우려가 있다고 평가하였다. 그밖에 주관적 임상증상을 기준으로 충유효율을 평가하거나 증의임상지표 점수를 보고한 모든 연구는 전반적 비뚤림 위험이 높다고 평가하였다.

### 5. 근거수준

GRADE 방법론으로 근거수준을 평가한 결과를 Table 2에 제시하였다(Table 2). 메타분석에 포함된 연구 모두가 RCT이므로 연구단계 영역에서 등급을 낮추지 않았고, 포함된 연구 수가 적어서 funnel plot에서 현저한 비대칭성을 확인할 수 있는 경우가 없었으므로 기타 고려사항 영역에서도 등급을 낮추지 않았다.

RBC, Hb, HCT과 같은 혈액학적 지표에서 도출된 결과의 경우, RoB 2 도구에서 모두 일부 우려 있음으로 판정되었으므로, GRADE에서 RoB 가능성을 배제할 수 없다고 보고 한 등급 낮추었다. RBC와 Hb의 경우, 포함된 연구간의 통계학적 이질성이 현저하였으므로 비일관성이 심각하다고 평가하여 한 등급 낮추었고, HCT의 경우 메타분석에 포함된 총 인원이 269명으로 400명 보다 적으므로 비정밀성 영역에서 한 등급 낮추었다. 결과적으로, 3종 혈액학적 지표 분석 결과에 대해서는 모두 근거의 확실성이 낮음으로 판정하였다.

총유효율과 증의증후점수의 경우, RoB 2 도구에서 비플림 위험이 높은 것으로 평가된 연구들이 다수 섞여 있었으므로, GRADE에서도 RoB 가능성이 높다고 보고 두 등급 낮추었다. 비일관성 영역의 경우, 증의증후점수를 제시한 연구들간 통계적 이질성을 평가한 Higgins' I<sup>2</sup> 통계량이 89%로 매우 높았으므로 두 등급 낮추었다. 비직접성 영역의 경우, 총유효율을 제시한 연구 네 편<sup>19-22)</sup> 중 세 편<sup>20-22)</sup>과 증의증후점수를 제시한 연구 두 편<sup>20,21)</sup>의 유효성 평가 기준이 주관적 임상 증상에 기반하였으므로 빈혈의 치료 효과를 측정하는 이 연구의 목적에 온전히 부합한다고 보기 어려우므로 한등급씩 낮추었다. 비정

밀성 영역에서는 총유효율과 증의증후점수 메타분석에 포함된 대상자 수가 400명 미만이므로 모두 한등급씩 낮추었다. 결과적으로, 총유효율과 증의증후점수에 대해서는 모두 근거의 확실성이 매우 낮음으로 판정하였다.

### 고찰

이 연구는 빈혈 환자에게 보충의기탕 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가한 RCT에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 보충의기탕이 혈액검사 상 RBC 수, Hb 농도, HCT 상승에 효과적임을 확인하였다. 특히 빈혈 진단과 치료 반응을 평가하는 가장 대표적인 지표인 Hb 농도의 경우<sup>23)</sup>, 최종 선정된 모든 논문에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다고 보고하였고, 메타분석 결과 역시 대조군에 비해 평균 9.28 (95% CI 6.06 to 12.51) g/L 더 높았다. 이는 기존 한약 중 빈혈의 임상 적용 분야에서 가장 많이 연구된 처방 중 하나인 귀비탕 메타분석에서 도출된 효과차이(effect size)(MD 7.41, 95% CI 6.27-8.56)<sup>24)</sup> 보다 크며, 빈혈 치료제 임상시험에서 사용하는 동등성 역치(therapeutic equivalence margin)인 0.5 g/dL<sup>25-27)</sup>을 훨씬 상회하

**Table 3.** Summary of Findings

Outcome measures	No. of studies	No. of participants	Certainty of evidence
RBC	4	428	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>ac</sup>
Hb	5	489	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>ac</sup>
HCT	3	269	⊕⊕⊕⊕ Low <sup>af</sup>
TER	4	341	⊕⊕⊕⊕ Very Low <sup>bcf</sup>
TCM	2	121	⊕⊕⊕⊕ Very Low <sup>bdef</sup>

Superscripts: a, serious RoB; b, very serious RoB; c, serious inconsistency; d, very serious inconsistency; e, serious indirectness; f, serious imprecision

Abbreviations: No, number; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; HCT, hematocrit; TER, total effective rate; TCM, traditional Chinese medicine symptoms score

는 값이다. 따라서 이번 연구 결과는 빈혈 치료를 목적으로 보충익기탕 처방을 고려하는 임상 의에게 긍정적인 관점을 제공한다고 할 수 있다.

건강한 사람이나 실험동물에서 보충익기탕 투여의 안전성을 평가한 선행 연구에 의하면 보충익기탕은 RBC, Hb, HCT를 포함한 일반혈액검사 상 어떤 항목에서도 유의한 변화를 유발하지 않았다<sup>28-30</sup>. 그러나 방사선 조사나 항암제 투여를 통해 조혈계 손상을 유발한 실험적 환경에서는 적혈구를 포함한 범혈구 감소 억제 효과가 수차례 확인된 바 있다<sup>31-33</sup>. 이러한 선행 연구 결과와 이번 연구 결과를 고려하면, 보충익기탕이 빈혈이 없는 사람의 적혈구 계통에는 유의한 영향을 주지 않으나, 빈혈과 같은 병리적 상황에서는 조혈계 손상을 억제하고 회복을 촉진하는 효과가 있을 것으로 추정할 수 있다.

이번 연구에 포함된 논문 중 안전성을 보고한 경우는 두 편<sup>20,22</sup>이었다. 메타분석을 할 수는 없었으나, 각각의 연구 모두 보충익기탕의 안전성에 대해 긍정적인 결론을 도출하였다. 즉, 수술 후 급성 출혈성 빈혈 환자에서 보충익기탕 투여가 혈중 D-dimer 수치와 하지 혈관초음파검사로 추적한 심부정맥색전증 발생에 영향을 주지 않았고<sup>20</sup>, 철결핍 빈혈이 있는 임신부에게도 보충익기탕 투여가 일반 이상사례 발생은 물론, 임신결과에도 부정적 영향을 미치지 않았다<sup>22</sup>.

이번 연구 결과를 해석할 때에는 다음과 같은 점들을 충분히 고려할 필요가 있다. 첫째, 이번 연구의 분석 대상 모두가 중국에서 실시되어 중국 학술지에 중문으로 수록된 논문이었던 탓에 위치 비뚤림(location bias)이나 언어 비뚤림(language bias)의 가능성을 배제할 수 없다는 점이다<sup>34</sup>. 따라서 이 연구 결과를 다른 인종이나 다른 지역의 인구 집단에 직접 적용하는 것이 적정한지에 대해서는 신중한 접근이 필요하다.

둘째, 이번 연구의 분석 대상 모두가 통상적 빈혈 치료 및 관리를 받는 환자를 대상으로 보충익기탕

추가 투여의 효과를 관찰하는 형태의 연구였다는 점이다. 보충익기탕 치료군을 활성 대조군과 비교한 연구가 없었으므로, 이번 연구 결과를 보충익기탕이 기존 빈혈 치료제 보다 우월하다고 해석할 수는 없다.

셋째, 모든 연구가 A+B versus B 형태의 연구 설계를 채택했는데도 불구하고 위약 대조군을 설정한 경우가 한 건도 없었고, 이러한 방법론적 약점을 보완할 수 있는 환자 및 평가자 눈가림(blinding) 장치를 적용하지도 않았다는 점이다. 다만, Hb, RBC, HCT와 같은 객관적 평가지표를 사용한 경우에는 이러한 방법론적 결함이 연구 결과에 영향을 미칠 가능성이 낮다고 판단하였다. 그러나 환자가 주관적 느끼는 임상 증상에 기반하여 유효성을 평가한 경우, 연구 결과에 왜곡된 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 이러한 방법론적 취약성은 각 연구의 전반적 비뚤림 위험 가능성을 높였고, 최종적으로는 GRADE로 평가한 근거 확실성 수준에도 나쁜 영향을 주었다.

넷째, 보고 품질(reporting quality)의 문제이다. 논문이 지나치게 소략하여, 연구 실시 전 계획한 프로토콜 대로 연구를 실시하고 자료를 분석하고 이들을 빠짐없이 보고했는지 확인할 수 없었다. 사전에 프로토콜을 임상시험 레지스트리나 학술지에 발표했는지 여부를 기술한 연구가 없었고, 배경군 은폐 전략, 샘플 사이즈 계산, 중도 탈락에 의한 결측치 처리 계획 등에 대해서도 명시한 사례가 없었다.

다섯째, 중재의 이질성 문제이다. 이동원의 내외상 변혹론과 동일한 구성의 처방을 사용한 연구는 Chen 등<sup>21</sup>의 연구 한 편뿐이었다. 많은 연구에서 인삼을 당삼으로 대체한 것을 고려하면, 원방에서 인삼을 당삼으로 대체하고 생강, 대조 및 부형제를 추가한 과립제를 사용한 Zhou 등<sup>22</sup>의 경우도 원방과 거의 동일한 구성이라고 할 수 있다. 하지만 전탕액을 사용한 나머지 연구는 상당히 많은 약재를 추가한 형태의 보충익기탕 가미방을 처방하였다. 그중 수술 후 급성 출혈성 빈혈을 대상으로 한 Li<sup>19</sup>와 Xu 등의

연구<sup>20)</sup>에서 가미한 약재는 주로 행혈활혈 내지 거어 지혈지제로, 신성빈혈 환자를 대상으로 한 He 등의 연구<sup>18)</sup>에서 가미된 약재와 뚜렷한 차이를 보였다.

여섯째, 연구 대상자의 이질성 문제이다. 빈혈은 원인질환에 따라 경과와 예후가 크게 달라지는데 연구마다 빈혈의 원인 및 중증도가 모두 달랐다. 만성 신질환에 의한 중증 신성 빈혈 환자를 모집한 He 등<sup>18)</sup>의 연구 대상자 집단과 임신으로 철결핍 빈혈이 발생한 20-30대 여성을 모집한 Zhou 등<sup>22)</sup>의 연구 대상자 집단을 동질하다고 보기는 어려울 것이다. 출혈성 빈혈 환자를 모집한 나머지 세 건의 연구<sup>19,21)</sup>도 Chen 등<sup>21)</sup>은 치질에 의한 빈혈 환자를 모집했고, Li<sup>19)</sup>와 Xu 등<sup>20)</sup>은 대퇴골절 수술에 의한 출혈성 빈혈 환자를 모집하여 대상자 집단에 확연한 차이가 있다. 수술 후 출혈성 빈혈을 다룬 두 연구<sup>19,20)</sup> 간에도 이질성이 존재한다. Li 등<sup>19)</sup>은 수술후 출혈이 시작된 수술후 2일차부터 증재를 시작하여 2주 후 평가했고, Xu 등<sup>20)</sup>은 수술을 앞둔 65세 이상 고령의 환자를 대상으로 입원 당일부터 증재를 시작하여 수술후 3일에서 5일까지, 아직 출혈성 빈혈이 진행 중인 상태에서 관찰을 종료했다는 점에서 Li 등의 연구<sup>19)</sup>와 큰 차이가 있다. 뿐만 아니라 연구 대상자의 빈혈 중증도 또한 경증에서 중증까지 골고루 분포하였다.

일곱째, 치료기간 및 추적 관찰 기간이 짧다는 점이다. 포함된 연구들의 증재 기간은 최장 8주였고, 모든 연구의 최종 평가 시점은 증재가 끝난 직후였다. 따라서 이번 연구 결과는 해당 증재가 끝난 시점에서의 Hb 농도 등 혈액학적 지표나 임상증상의 변화에 대해서만 설명할 뿐, 장기적으로 빈혈의 악화나 이로 인한 입원, 사망 및 합병증 발생에 대해서는 예측하기 어렵다. 특히 수술후 빈혈을 다룬 Li<sup>20)</sup>와 Xu<sup>21)</sup>의 연구는 치료기간이 각각 2주와 약 1주 이상으로 유독 짧았다. 심지어 Xu등의 연구<sup>21)</sup>는 아직 급성 출혈성 빈혈이 진행 중인 수술후 3일 혹은 5일차에 혈액검사 평가를 종료하여 해당 연구 결과는 보증의

기탕의 빈혈 교정 효과라기 보다는, 수술후 급성 빈혈의 중증도 완화 효과 정도로 해석하는 것이 더 적절할 것이다.

여덟째, 대상자 선정 과정에서 보증의기탕 처방 적응증인 비기허 및 중기하함 변증을 고려한 경우가 적었다는 점이다. 본래 보증의기탕의 적용 대상은 비위(脾胃)의 기(氣)가 허(虛)하고 중기(中氣)가 하함(下陷)"한 자이다<sup>7,9)</sup>. 그러나 이러한 변증 기준을 적용한 연구는 Chen 등의 연구<sup>21)</sup> 한 편뿐 이었다. Chen 등<sup>21)</sup>은 비허기함(脾虛氣陷)에 해당하는 환자를 선정하고 치료군에게 보증의기탕 원방의 구성과 동일한 처방을 제공하여 이번 분석 대상 연구 중 보증의기탕의 본 취지를 가장 잘 구현하였다. 그밖에 Li 등<sup>19)</sup>도 대상자 선정 과정에서 변증을 고려했지만, 이들은 기허혈어(氣虛血瘀)라는 이질적인 변증 기준을 사용했고, 따라서 한약 처방에도 다수의 활혈거어지혈약재가 추가하였다.

마지막으로, 연구 수 및 연구 규모의 문제이다. 이번 연구의 선정제외기준에 부합하는 연구가 5편뿐이었고, 각각의 연구들에 포함된 대상자 수도 61명에서 148명 사이에 분포하였다. 따라서 앞서 언급한 바와 같은 각종 이질성의 문제에도 불구하고 소집단 분석을 시도하기 어려웠다. 앞서 언급한 비뚤림 위험의 가능성까지 감안하면 이 연구 결과를 광범위한 인구집단에 직접 적용하기에는 적절하지 않을 수 있다.

그럼에도 불구하고 이 연구는 RCT의 체계적 고찰과 메타분석 방법론을 통해 보증의기탕의 빈혈 임상 적용 가능성을 탐색한 첫 번째 연구라는 점에서 의의가 있다. 기존 연구들의 규모적 취약성과 방법론적 품질을 보완하여 향후 좀 더 다양한 연구 대상자 집단에서 보증의기탕의 유효성과 안전성을 평가하는 임상연구가 진행될 필요가 있다. 이러한 임상 근거가 확보된다면 보증의기탕의 효과를 최적화할 수 있는 인구 집단을 선별하고, 각 집단별로 좀 더 효과적이고 구체적인 치료 전략을 제시할 수 있을 것으로 기대한다.



## 결론

이번 연구를 통해 빈혈로 통상 치료를 받는 환자에게 보충익기탕 혹은 그 가미방의 경구 투여가 RBC, Hb, HCT 개선을 포함한 추가적 이득을 제공할 가능성이 있음을 확인하였다. 다만, 이 연구를 빈혈 환자에게 적용하려면 분석 대상 논문의 비풀림 위험 가능성, 투여된 보충익기탕 처방 구성의 이질성, 연구 대상자의 빈혈 원인 질환 및 증증도의 이질성, 포함된 연구들의 양적 취약성 등의 한계로 인해 연구의 근거 수준이 높지 않았다는 점을 고려해야 한다. 향후 기존 연구들의 규모와 품질을 보완하여 좀 더 다양한 연구 대상자 집단에서 보충익기탕의 효과와 안전성을 검증하는 임상 근거를 확보하는 시도를 진행하고 이에 기반하여 보충익기탕의 효과를 최적화할 수 있는 구체적인 치료 전략을 제시할 필요가 있다.

## 참고문헌

1. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Geneva: World Health Organization. 2011 [cited 2023 Mar 26]. Available at: ULR: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>
2. Gardner, W., & Kassebaum, N. (2020). Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Current Developments in Nutrition*, 4(Supple 2), 830. [http://doi.org/10.1093/cdn/nzaa053\\_035](http://doi.org/10.1093/cdn/nzaa053_035)
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Health Outcomes: Prevalence of Anemia 2020. In: *Chronic Disease Health Statistics. 2020* [cited 2023 Mar 26]. Available at: URL: <https://chs.kdca.go.kr/cdhs/biz/pbleVis/details.do?ctgrSn=37>
4. Nah, E., Cho, S., Kim, S., Chu, J., Kwon, E., & Cho, H. (2020). Distribution of Hemoglobin Levels and Prevalence of Anemia according to Sex, Age Group, and Region in 13 Korean Cities. *International Journal of Laboratory Hematology*. 42(2),223-229. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13160>
5. Chueh, H.W., Jung, H.L., Shim, Y.J., Choi, H.S., Han, J.Y., & on the behalf of the Red Blood Cell Disorder Working Party of The Korean Society of Hematology. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007-2016 KNHANES. *BMC Geriatrics*, 20(1):509. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01918-9>
6. Faculty of Internal Medicine of Liver System of Korean Medicine. (2016). *Textbook of Internal Medicine of Liver System in Korean Medicine*. Seoul: Book Publisher Nadoh. 153-155, 166-170, 172-179, 526, 530-531, 548-550, 561, 566.
7. East-West Medical Convergence Research Society. (1997) *East-West Clinical Medicine*. Seoul: Younglim Publishing Company. 113-116, 316-318.
8. Kim, J., Jeong, C., Jang, W., & Baik, Y. (2015). A Study on the Function of Pi(脾) in Huangdineijing. *The Journal of Korean Medical Classics*, 28:141-158. <https://doi.org/10.14369/skmc.2015.28.3.141>
9. Compliation Committee for Common Textbooks of Prescription of Herbal Medicine. (2020) *Prescription of Herbal Medicine. Particulars Vol. 1*. Paju: Gunja Publishing House. 556-557.

10. So, J. (2022). Translation of the theory of internal and external injury (內外傷辨惑論) by Dongyuan Li (李東垣). Paju: Fish forest. 68.
11. Park, J., & Kim, K. (2017). A Survey on Uncovered Services in National Health Insurance of Traditional Korean Medicine Institution. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*, 21(3), 43-50. <https://doi.org/10.25153/spkom.2017.21.3.005>
12. Kim, D., Shin, J., Park, B., Won, J., O, K., & Moon, G. (2008). Change of RBC Indices with Serum Iron, TIBC Level in Iron Deficiency Anemia Patients Who Treated Oriental Medicine. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*, 22(6), 1579-1584.
13. Chen, W., Huang, H., Su, Y., Chou, S., Ho, W., & Kao, M., et al. (2018). The Characteristics and Prescription Patterns of Chinese Herbal Medicine in Clinical Practice for the Treatment of Anemia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(4):570-577. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.030>
14. Kim, J., Park, S., Sin, C., Kwon, O., Lee, J., Seo, C., & et al. (2009). Clinical Study of Bojungikki-tang on Cerebrovascular Accident Patients with Normocytic Normochromic Anemia. *The Journal of East-West Medicine*, 34(1), 33-43.
15. Choi, S., Lee, J., Nam, W., Jin, M., Jeong, H., Ju, W., & et al. (2012). A Case Reports of Cerebral Infarction with Normocytic Normochromic Anemia Treated with Bojungikki-tang and Bojungikki-tang-gamibang. *The Journal of Internal Korean Medicine*, Oct, 192-200.
16. Son, C. (2009). Chronic Iron Deficiency Anemia Treated with Bojungicki-tang: A Case Report. *The Journal of Internal Korean Medicine*, 30(1), 228-232.
17. Kim, D., Wu, H., Ha, S., Cho, G., Rhee, S., & Han, C. (2003). A Clinical Process Report on the Patient of Aplastic Anemia Treated with Bojoongyikgiboyol-tang. *The Journal of Internal Korean Medicine*, Nov, 238-245.
18. He, M., Kong, S., & Shen, W. (2013). Objervation on Curative Effect of Modified Buzhong Yiqi Decoction Combined with Erythropoietin in Treating Renal Anemia (加减补中益气汤联合促红细胞生成素治疗肾性贫血疗效观察). *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology (中国中西医结合肾病杂志)*, 14(03), 260-261.
19. Li, W., Guo, Y., & Zou, Y. (2005). Observation of Curative Effect of Supplementing Qi and Removing Blood Satsis on 60 Cases of Hemorrhagic Anemia Induced by Trauma (益气祛瘀法治疗创伤致失血性贫血60例疗效观察). *New Journal of Traditional Chinese Medicine (新中医)*, 37(08), 24-25.
20. Xu, L. (2021). Clinical Study of Jiawei Buzhong Yiqi Decoction on Occult Blood Loss after Artificial Femoral Head Replacement. *Yunnan University of Traditional Chinese Medicine*. [Master's thesis].
21. Chen, L., Feng, Q., Lin, F., Yue, H., & Tang, Y. (2021). Clinical Observation on Buzhong Yuqu Decoction Combined with Governor Vessel Moxibustion for the Treatment of Hemorrhoids with Mild to Moderate Anemia (补中益气汤联合督灸治疗轻中度贫血痔的临床疗效观察). *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (广州中医药大学学报)*, 38(08), 1596-1601. <https://doi.org/10.13048/jkm.23024>

- 13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.08.011
22. Zhou, Z., Wu, L., & Chen, Y. (2019). Efficacy and Safety of Buzhong Yiqi Granule Combined with Polysaccharide Iron Complex in the Treatment of Iron Deficiency Anemia during Pregnancy (补中益气颗粒联合多糖铁复合物治疗妊娠期缺铁性贫血疗效和安全性分析). *Journal of International Reproductive Health/Family Planning (国际生殖健康/计划生育杂志)*, 38(02), 116-119.
  23. Garcia-Casal, M.N., Pasricha, S.R., Sharma, A.J., & Peña-Rosas, J.P. (2019). Use and Interpretation of Hemoglobin Concentrations for Assessing aAnemia Status in Individuals and Populations: Results from a WHO Technical Meeting. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 5-14. <https://doi.org/10.1111/nyas.14090>
  24. Chen, L.J., Yu, Y., & Xiong, W.S. (2019). A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Guipi Decoction in Assisting Treatment of Iron Deficiency Anemia (归脾汤辅助治疗缺铁性贫血随机对照实验的 Meta 分析). *Journal of Zhejiang University of TCM (浙江中医药大学学报)*, 43(12), 1368-1376. <https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2019.12.01>
  25. Ministry of Food and Drug Safety. (2011). *Guidelines for Non-Clinical and Clinical Evaluation of Biosimilars of Erythropoietin*. Osong: MFDS. 10.
  26. Goh, B., Ong, L., Sivanandam, S., Lim, T., & Morad Z. (2007). Randomized Trial on the Therapeutic Equivalence between Eprex and GerEPO in Patients on Haemodialysis. *Nephrology*, 12(5), 431-436. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00831.x>
  27. Locatelli, F., Villa, G., Messa, P., Filippini, A., Cannella, G., & De Ferrari, G., et al. (2008). Efficacy and Safety of Once-Weekly Intravenous Epoetin Alfa in Maintaining Hemoglobin Levels in Hemodialysis Patients. *Journal of Nephrology*, 21(3), 412-420.
  28. An, S., Jeong, Y., Kim, J., Shin, H., & Kwon, Y. (2021). Safety of Bojungikgi-tang Soft Extract after Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers, Single Center Study. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*, 31(4), 157-166. <https://doi.org/10.18325/jkmr.2021.31.4.157>
  29. Lee, J., Hwang, Y., Kwak, D., Kim, T., & Ma, J. (2011). Single Oral Dose Toxicity Test of Bojungikgi-tang (Buzhongyiqi-tang) and Fermented Bojungikgi-tang (Buzhongyiqi-tang) Extracts in Mice. *Korean Journal of Oriental Internal Medicine*, 32(4), 599-609.
  30. Han, Y., Shin, H., & Lee, S. (2010). Toxicological Effect of Bojungiggatang and Gwibitang(Herbal prescription) in the Pregnant Rat and Fetuses — Focusing on Reproductive and developmental Toxicity. *Korean Journal of Oriental Preventive Medical Society*, 14(2), 91-104.
  31. Park, H., Kim, S., Byun, M., & Jo, S. (2005). Effect of a Herb Mixture (HIM-I) on the Protection of the Hematopoietic-Immune System and Self-Renewal Tissue against Radiation Damage. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 34(5), 605-612.
  32. Ikeda, S., Kaneko, M., Kumazawa, Y., & Nishimura, C. (1990). Protective Activities of a Chinese Medicine, Hochu-ekki-to, to Impairment of Hematopoietic Organs and to Microbial

- Infection. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 110(9), 682-687.
33. Lee, N., & Choe, S. (1996). Effects of Bojungikgi-tang and Sayuk-tang on proliferation of splocytes of N:GP(S) mouse after irradiation. *Journal of Korean Oriental Oncology*, 2(1), 91-100.
34. Kang, H. (2015). Statistical Considerations in Meta-Analysis. *Hanyang Medical Reviews*,

35(1), 23-32. <http://doi.org/10.7599/hmr.2015.35.1.23>

### ORCID

김미경 <https://orcid.org/0000-0002-9912-6249>  
한창호 <https://orcid.org/0000-0003-3460-9263>