

골다공증 다빈도 처방과 구성 약물의 네트워크 분석 - 오아시스 검색을 중심으로

신선미, 고 흥
세명대학교 한의과대학 한방내과학교실

Network Analysis of Herbs that are Frequently Prescribed for Osteoporosis with a Focus on Oasis Platform Research

Seon-mi Shin, Heung Ko
Dept. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University

ABSTRACT

Objectives: This study analyzed, through network analysis and data mining analysis, the relationship between herbs used in osteoporosis prescriptions, diversified the analysis of osteoporosis-related prescriptions, and analyzed the combination of herbs used in osteoporosis-related prescriptions.

Methods: The prescriptions used in osteoporosis treatment and experiments were established by conducting a full survey of the papers published by the OASIS site. A database for osteoporosis-related prescriptions was established, herbs were extracted, and the frequency of frequent herbs and prescriptions were investigated using Excel (MS offices ver. 2013). Using the freeware R version 4.0.3 (2020-10-10), igraph, and arules package, network analysis was performed in the first second of prescription composition.

Results: Among the osteoporosis-related prescriptions, the most studied prescriptions are as follows.: *Yukmijihwang-tang* (六味地黃湯) and *Samul-tang* (四物湯). In the osteoporosis prescription network, herbs with connection centrality, proximity centrality, mediation centrality, and eigenvector centrality appeared in the order of *Rehmanniae Radix Preparata*, *Angelicae Gigantis Radix*, *Poria Sclerotium*, *Paeoniae Radix*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*. After extracting the herbal combination network, including the corresponding herbs, and clustering it, it can be divided into drugs of the *Yukmijihwang-tang* (六味地黃湯) series and the *Samul-tang* (四物湯).

Conclusions: This study could assist researchers in diversifying formula analysis in future studies. Moreover, the herbal combination used in osteoporosis prescriptions could be used to search for osteoporosis prescriptions in other databases or to create a new prescription.

Key words: osteoporosis, herb medicine, network analysis, prescription herbal network

1. 서 론

골다공증은 골량 감소와 미세 구조 이상으로 골

강도 약화가 유발되어 뼈가 부러지기 쉬운 상태가 되는 골격계 질환이다¹. 폐경기 여성, 고령에서 자주 발생하고 주 원인으로는 유전적, 환경적 요소들이 있으며 성호르몬, 폐경기 estrogen 부족뿐만 아니라 칼슘과 비타민섭취, 육체 활동, 체중, 흡연, 당질코르티코이드 등의 만성적 사용과도 관련이 있다². 골다공증 환자는 특별한 증상을 호소하지 않

· 투고일: 2021.09.06, 심사일: 2021.09.27, 게재확정일: 2021.09.27
· 교신저자: 고 흥 충청북도 충주시 상방4길 63
세명대학교 부속 충주한방병원
TEL: 043-841-1731 FAX: 043-856-1731
E-mail: yurie99@naver.com

으나 외상없이 혹은 작은 충격으로도 골절이 발생하여 후유증이 있거나 삶의 질이 떨어질 수 있다. 여성의 경우 남성보다 발병률이 높아 특히 70세 이상 여성 중 약 25%에서 발병하며, 80세 이상 여성 중 약 50%에서 골다공증이 발병한다고 보고하고 있다³. 《素問·五藏生成論》에서는 ‘腎之合骨也’, 《素問·陰陽應象大論》에서는 ‘腎生骨髓’라 하며, ‘腎이骨, 骨髓를 주관한다고 보는데, 임상에서도 骨痿, 骨痺와 골다공증을 연결하여 腎虛, 腎陽虛, 腎陰虛, 肝腎虧虛, 脾腎兩虛 등으로 변증하여 치료한다⁴.

최근 한의학 분야의 처방연구 경향을 살펴보면 특정 처방의 실험연구, 증례보고, 임상연구 및 문헌 연구를 기본으로, 최근에는 네트워크 모델을 통한 처방 분석⁵⁻¹¹이나 처방 ontology 구축 연구¹² 등 information technology와의 융합연구 등으로 한의학 처방 연구가 다양하게 시도하고 있다. 골다공증 처방에 관한 기존 연구들 역시, 단일 본초 또는 개별처방의 실험연구, 증례보고, 임상연구 및 문헌 연구가 주로 이루어지며, 한의처방에서 사용된 본초에 대한 네트워크 분석 연구는 미비한 실정이다. 본 연구에서는 대한한의학회 산하 분과학회 및 한의과대학 부설의 연구소에서 발행한 학술논문 서비스를 제공하고 있는 한국 한의학연구원의 정보포털 OASIS를 이용하여 기존에 국내에 보고된 논문을 수집하였으며 골다공증 처방을 조사하고, 골다공증 연구에서 활용된 본초들을 정리, 분석하였다. 특히, 네트워크 분석을 통해 골다공증 처방에서 활용된 본초들 간의 관계를 분석, 골다공증 관련 처방에 대한 분석을 다양화하고, 골다공증 관련 처방에 활용된 본초의 조합에 대한 분석을 수행하였다.

II. 본 론

1. 연구방법

한의학 학술논문 포털사이트인 OASIS에서 구축하여 제공하고 있는 학술지 논문에서 검색을 통해 추출한 논문을 대상으로 골다공증 치료 및 실험에

사용된 처방을 구축하였다. 처방을 추출하고 데이터베이스를 구축하여 1차 정제된 골다공증 관련 처방은 Excel(MS offices ver. 2013)을 활용하여 다빈도 처방 및 본초의 빈도를 조사하였다. 프리웨어인 R version 4.0.3(2020년 10월 10일)과 igraph, arules package를 활용하여 처방 구성 본초간의 네트워크 분석 분석을 수행하였다. OASIS에서 검색어 “골다공증”으로 검색되어지는 2000년~2021년 게재 발표된 148편의 논문(2021년 3월 30일 기준)에 대하여, 논문 조사를 통해 관련 처방의 효과를 대상으로 한 실험, 임상, 증례논문 80편을 대상논문으로 1차 채택하였다. 제외된 논문의 기준은 다음과 같다. ① 메타분석 등 문헌 및 고찰논문, ② 한의처방의 약재구성이 명확히 제시되어 있지 않은 경우, ③ 중복게재의 경우, ④ 특정의 진단기준으로 처방되어 후세방의 일반적 본초개념과 다르게 활용된 경우: 사상처방, 상한처방, ⑤ 본문 제공이 되지 않는 비공개 논문. 본 기준에 따라 논문 내용을 직접 확인하여 논문을 선정, 이에 1차 선정된 80편의 논문에서 해당 처방 및 구성 약재를 직접 확인하고 추출하여 데이터베이스를 구축하였다. 데이터베이스에는 단일 본초(단방)에 대한 연구도 포함되었다. 구축된 처방들은 해당 처방 내 구성 본초를 확인하여 동명의 처방들을 정제하는 작업을 수행하였다. 또한 처방명에 가감, 가미 등의 용어가 포함된 경우 또는 가감 본초가 포함되어 처방이 구성된 경우에는 해당 명칭의 원방이 실제로 존재 하는지 확인하고 해당 처방의 처방명을 정제하였다. 골다공증 처방에서 사용된 구성 본초는 1차적으로 본초명을 분리하고, 각 본초명에 대하여 OASIS의 약재백과의 대표 명을 참고하여 스크리닝 작업을 실시하였다. 처방별 본초구성이 동일한 경우 한 건의 처방으로 처리하였다. 정제과정을 통해 구축된 한의학 논문 기반 골다공증 처방 39개와 단방 35개, 총 74개로 977개의 본초조합 이었다(Fig 1, Table 1).

중심성 분석 중 연결정도 중심성(degree centrality)

은 네트워크에서 각 노드(본초)들이 몇 개의 연결을 가지고 있는지 정량화하여 나타낸 것으로서, 산출식은 식 (1)과 같다.

$$C_i = d_i/n-1 \quad (1)$$

식 (1)에서 d_i 는 특정 노드(본초)에서의 연결정도, n 은 네트워크 내 전체 노드(본초) 수이다.

근접 중심성(closeness centrality)은 네트워크 내의 다른 노드(본초)들과 얼마나 근접하게 연결되어 있는지를 정량화하여 나타낸 것으로, 산출식은 식 (2)와 같다.

$$C_i = \frac{1}{\sum_{j=1}^n d_{ij}} (n-1) \quad (2)$$

식 (2)에서 d_{ij} 는 특정노드(본초, j)에 대한 연결거리를 의미하며, n 은 네트워크 내 전체 노드(본초)의 수이다.

매개 중심성(betweenness centrality)은 하나의 노드(본초)가 네트워크를 구축함에 있어서 중개자 역할의 정도를 정량화하여 나타낸 것으로, 산출식

은 식 (3)과 같다.

$$C_i = \frac{\sum_{j,k} g_{jk}(i)}{(n-1)(n-2)/2} \quad (3)$$

(단, $j \neq k \neq i, j, k, i \in N$)

식 (3)에서 n 은 네트워크 내 전체 노드 수이다. g_{jk} 는 노드 j 와 노드 k 간에 존재하는 최단거리경로의 수이며, $g_{jk}(i)$ 는 노드 j 와 노드 k 간에 존재하는 최단거리경로 중에서 노드 i 를 통과하는 경로의 수이다.

고유벡터 중심성(Eigenvector Centrality)은 식 (4)를 이용하여 산출하였다.

$$x_i = \frac{1}{\lambda} \sum_{j \in M(i)} x_j = \frac{1}{\lambda} \sum_{j=1}^N a_{ij} x_j$$

x_i 는 노드 i 의 고유벡터 중심성 점수, M_i 는 노드 i 와 연결된 모든 노드들의 집합, λ 는 상수, N 은 모든 노드들의 집합, a_{ij} 는 노드 i 의 인접행렬에서 j 와 연결되어 있으면 1, 연결되어 있지 않으면 0으로 계산한다. 이후 Apriori 알고리즘 이용하여 연관성 분석을 시행하였다.

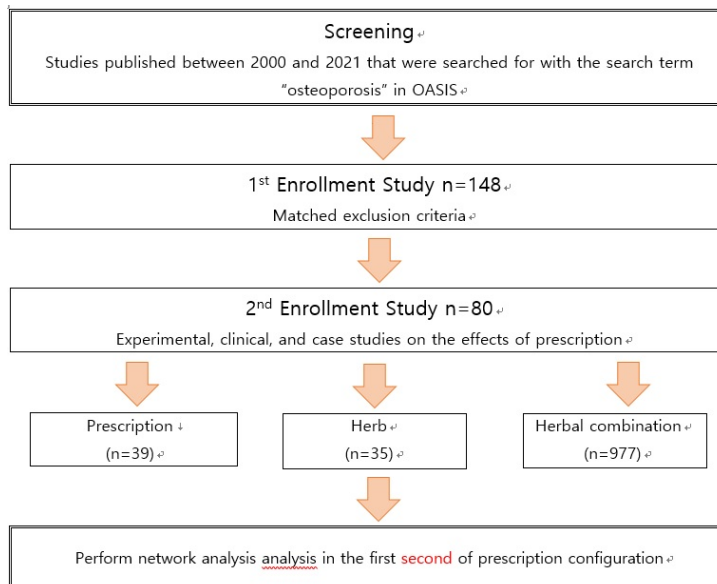


Fig 1. The study screening flow chart.

Table 1. Prescription and Herb in Korean Medicine for Osteoporosis Studies from OASIS

Rank	Prescription name	Frequency	Rank	Herbal name	Frequency
1	六味地黃湯	5	1	鹿茸	3
2	四物湯	3		何首烏	3
3	青娥元 加感	2	3	葎子	2
4	加減歸脾溫膽湯	1		杜沖	2
	加味羌活續斷湯	1	5	金雀根	1
	加味逍遙散	1		木瓜	1
	加味左歸飲	1		白僵蠶	1
	加味八味地黃湯	1		補骨脂	1
	固眞飲子	1		山茱萸	1
	骨碎補複合抽出物	1		山藥	1
	骨疽養生丸	1		蟾酥	1
	龜鹿二仙丸	1		桑椹子	1
	歸脾湯	1		桑螵蛸	1
	歸腎丸	1		鼠目太	1
	桔梗混合抽出物	1		石斛	1
	當歸地黃飲	1		續斷	1
	大補元煎	1		熟地黃	1
	大營煎	1		魚腥草	1
	獨活寄生湯	1		牛膝	1
	醱酵雙和湯	1		益智仁	1
	補骨生髓膠囊加減	1		人蔘	1
	補骨湯	1		紫河車	1
	補中益氣湯	1		接骨木	1
	三氣飲加味方	1		大豆黃卷	1
	蔘苓白朮散	1		兔絲子	1
	鎖陽 杜沖 抽出物	1		巴戟天	1
	身痛逐瘀湯	1		葫蘆巴	1
	雙補丸	1		紅花子	1
	溫經湯	1		黑大豆	1
	右歸飲	1			
	滋陰八味煎	1			
	青娥地黃湯	1			

2. 연구결과

1) 빈도분석

골다공증 관련 처방 중 2번 이상의 활용 처방은 六味地黃湯 5건, 四物湯 3건이었다(Table 1). 골다공증 관련 치료 및 실험 분석에 활용된 본초 중 다

빈도 상위본초는 熟地黃, 當歸, 甘草, 茯苓 순으로 나타났으며, 다빈도 상위 약대는 熟地黃-山茱萸, 熟地黃-茯苓, 熟地黃-當歸, 甘草-當歸 순으로 다음과 같다(Table 2, 3).

Table 2. Frequency on Medicinal Materials in Korean Medicine for Osteoporosis

Rank	Herbal name	Frequency
1	熟地黄 Rehmanniae Radix Preparata	29
2	當歸 Angelicae Gigantis Radix	22
3	甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	18
4	茯苓 Poria Sclerotium	17
5	杜仲 Eucommiae Cortex	16
	山茱萸 Corni Fructus	16
7	山藥 Dioscoreae Rhizoma	15
8	人參 Ginseng Radix	12
9	芍藥(白) Paeoniae Radix	11
10	牡丹皮 Moutan Radicis Cortex	10
11	澤瀉 Alismatis Rhizoma	9
	白朮 Atractylodis Rhizoma Alba	9
13	牛膝 Achyranthis Radix	8
	枸杞子 Lycii Fructus	8
15	肉桂 Cinnamomi Cortex	7
	川芎 Cnidii Rhizoma	7
17	生薑 Zingiberis Rhizoma Recens	6
	紫河車 Hominis Placenta	6
	菟絲子 Cuscutae Semen	4
19	桔梗 Platycodonis Radix	4
	鹿茸 Cervi Parvum Cornu	4
	補骨脂 Psoraleae Semen	4
	紅花 Carthami Flos	4
	黃芪 Astragali Radix	4
	大棗 Zizyphi Fructus	3
	附子 Aconiti Lateralis Radix Preparata	3
	麥門冬 Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber	3
25	細辛 Asiasari Radix et Rhizoma	3
	續斷 Dipsaci Radix	3
	柴胡 Bupleuri Radix	3
	五加皮 Acanthopanax Cortex	3
	秦艽 Gentianae Macrophyllae Radix	3
	陳皮 Citri Unshius Pericarpium	3
	梔子 Gardeniae Fructus	3
	胡桃 Juglandis Semen	3
	黃柏 Phellodendri Cortex	3

Table 3. Frequency on Herbal Combinations in Korean Medicine for Osteoporosis

Rank	Herbal combination		Frequency
1	熟地黃山茱萸	Rehmanniae Radix Preparata - Corni Fructus	18
2	熟地黃茯苓	Rehmanniae Radix Preparata - Poria Sclerotium	16
3	熟地黃當歸	Rehmanniae Radix Preparata - Angelicae Gigantis Radix	15
	甘草當歸	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma - Angelicae Gigantis Radix	15
6	山茱萸山藥	Corni Fructus - Dioscoreae Rhizoma	15
	熟地黃杜仲	Rehmanniae Radix Preparata - Eucommiae Cortex	13
	熟地黃山藥	Rehmanniae Radix Preparata - Dioscoreae Rhizoma	13
9	茯苓山茱萸	Poria Sclerotium - Corni Fructus	13
	熟地黃澤瀉	Rehmanniae Radix Preparata - Alismatis Rhizoma	12
11	山茱萸澤瀉	Corni Fructus - Alismatis Rhizoma	12
	牡丹皮茯苓	Moutan Radicis Cortex - Poria Sclerotium	11
	熟地黃牡丹皮	Rehmanniae Radix Preparata - Moutan Radicis Cortex	11
	牡丹皮澤瀉	Moutan Radicis Cortex - Alismatis Rhizoma	11
	茯苓山藥	Poria Sclerotium - Dioscoreae Rhizoma	11
	茯苓澤瀉	Poria Sclerotium - Alismatis Rhizoma	11
	牡丹皮山茱萸	Moutan Radicis Cortex - Corni Fructus	11
17	當歸芍藥	Angelicae Gigantis Radix - Paeoniae Radix	10
	熟地黃甘草	Rehmanniae Radix Preparata - Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	10
19	當歸茯苓	Angelicae Gigantis Radix - Poria Sclerotium	9
20	當歸杜仲	Angelicae Gigantis Radix - Eucommiae Cortex	8

2) 중심성 분석

(1) 연결중심성

연결중심성은 식 (1)을 통해서 산출하여 골다공증 처방 구성본초를 연결중심성이 높은 순으로 정리하였을 때, 熟地黃, 當歸·茯苓, 芍藥·甘草 순으로 나타났다(Table 4).

(2) 근접중심성

근접중심성은 식 (2)를 통해서 산출하여 골다공증 처방 본초들을 근접 중심성이 높은 순으로 정리하였을 때, 熟地黃, 當歸·茯苓, 芍藥·甘草 순으로 나타났다(Table 5).

(3) 매개 중심성

매개 중심성은 식 (3)을 통해서 산출하여 골다공증 처방 본초들을 매개 중심성이 높은 순으로 정리하였을 때, 熟地黃, 當歸·茯苓, 芍藥, 甘草 순으로 나타났다(Table 6).

(4) 고유벡터 중심성(Eigenvector centrality)

고유벡터 중심성은 산출하여 골다공증 처방 본초들을 매개 중심성이 높은 순으로 정리하였을 때, 熟地黃, 當歸, 茯苓, 甘草, 芍藥 순으로 나타났다(Table 7).

Table 4. Top of Degree Centrality Analysis in Herbs used in Korean Medicine for Osteoporosis

Rank	Herbal name	Degree centrality
1	熟地黄 Rehmanniae Radix Preparata	33
2	當歸 Angelicae Gigantis Radix	32
	茯苓 Poria Sclerotium	32
4	芍藥(白) Paeoniae Radix	30
	甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	30
6	人蔘 Ginseng Radix	28
7	杜沖 Eucommiae Cortex	26
	山藥 Dioscoreae Rhizoma	26
9	山茱萸 Corni Fructus	25
10	牡丹皮 Moutan Radicis Cortex	23
	白朮 Atractylodis Rhizoma Alba	23
12	牛膝 Achyranthis Radix	22
	生薑 Zingiberis Rhizoma Recens	22
14	澤瀉 Alismatis Rhizoma	21
15	肉桂 Cinnamomi Cortex	20
16	川芎 Cnidii Rhizoma	19
17	黃柏 Phellodendri Cortex	18

Table 5. Top 20 of Closeness Centrality Analysis in Herbs Used in Korean Medicine for Osteoporosis

Rank	Herbal name	Closeness centrality
1	熟地黄 Rehmanniae Radix Preparata	0.02857143
2	當歸 Angelicae Gigantis Radix	0.02777778
	茯苓 Poria Sclerotium	0.02777778
4	甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	0.02631579
	芍藥(白) Paeoniae Radix	0.02631579
6	人蔘 Ginseng Radix	0.025
7	杜沖 Eucommiae Cortex	0.02380952
	山藥 Dioscoreae Rhizoma	0.02380952
9	山茱萸 Corni Fructus	0.02325581
10	牡丹皮 Moutan Radicis Cortex	0.02222222
	白朮 Atractylodis Rhizoma Alba	0.02222222
12	牛膝 Achyranthis Radix	0.02173913
	生薑 Zingiberis Rhizoma Recens	0.02173913
14	澤瀉 Alismatis Rhizoma	0.0212766
15	肉桂 Cinnamomi Cortex	0.02083333
16	川芎 Cnidii Rhizoma	0.02040816
17	黃柏 Phellodendri Cortex	0.02
18	黃芪 Astragali Radix	0.01960784
	五加皮 Acanthopanax Cortex	0.01960784
	枸杞子 Lycii Fructus	0.01960784

21	紫河車	Hominis Placenta	0.01923077
	細 辛	Asiasari Radix et Rhizoma	0.01886792
22	陳 皮	Citri Unshius Pericarpium	0.01886792
	麥門冬	Liriope seu Ophiopogonis Tuber	0.01886792
	附 子	Aconiti Lateralis Radix Preparata	0.01851852
26	紅 花	Carthami Flos	0.01851852
	桔 梗	Platycodonis Radix	0.01818182
28	秦 芩	Gentianae Macrophyllae Radix	0.01785714
	大 棗	Zizyphi Fructus	0.01785714
	梔 子	Gardeniae Fructus	0.01785714
31	柴 胡	Bupleuri Radix	0.01754386
	胡 桃	Juglandis Semen	0.01754386
33	補骨脂	Psoraleae Semen	0.01724138
	鹿 茸	Cervi Parvum Cornu	0.01724138
35	菟絲子	Cuscutae Semen	0.01639344

Table 6. Top 20 of Degree Betweenness Centrality Analysis in Herbs Used in Korean Medicine for Osteoporosis

Rank	Herbal name	Betweenness centrality	
1	熟地黃	Rehmanniae Radix Preparata	32.66
2	當 歸	Angelicae Gigantis Radix	27.79
	茯 苓	Poria Sclerotium	27.79
4	芍藥 (白)	Paeoniae Radix	22.92
5	甘 草	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	19.31
6	人 蔘	Ginseng Radix	18.60
7	山 藥	Dioscoreae Rhizoma	15.72
8	杜 冲	Eucommiae Cortex	13.40
9	山茱萸	Corni Fructus	13.30
10	白 朮	Atractylodis Rhizoma Alba	9.10
11	牡丹皮	Moutan Radicis Cortex	8.97
12	生 薑	Zingiberis Rhizoma Recens	8.82
13	牛 膝	Achyranthis Radix	6.56
14	澤 瀉	Alismatis Rhizoma	5.69
15	川 芎	Cnidii Rhizoma	5.48
16	肉 桂	Cinnamomi Cortex	3.42
17	枸杞子	Lycii Fructus	3.30
18	紫河車	Hominis Placenta	2.57
19	黃 柏	Phellodendri Cortex	2.54
20	黃 芪	Astragali Radix	2.12
21	紅 花	Carthami Flos	2.12
22	五加皮	Acanthopanax Cortex	1.69

Table 7. Top 20 of Degree Eigenvector Centrality Analysis in Herbs Used in Korean Medicine for Osteoporosis

Rank	Herbal name	Eigenvector centrality
1	熟地黄 Rehmanniae Radix Preparata	1
2	當歸 Angelicae Gigantis Radix	0.98363169
	茯苓 Poria Sclerotium	0.98363169
4	甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	0.95415671
5	芍藥(白) Paeoniae Radix	0.94183561
6	人參 Ginseng Radix	0.88894183
7	杜沖 Eucommiae Cortex	0.85079889
8	山藥 Dioscoreae Rhizoma	0.82948856
9	山茱萸 Corni Fructus	0.80805226
10	牡丹皮 Moutan Radicis Cortex	0.77929076
11	白朮 Atractylodis Rhizoma Alba	0.75289307
12	牛膝 Achyranthis Radix	0.74539739
13	生薑 Zingiberis Rhizoma Recens	0.72786409
14	澤瀉 Alismatis Rhizoma	0.72770909
15	肉桂 Cinnamomi Cortex	0.71270336
16	黃柏 Phellodendri Cortex	0.64300861
17	川芎 Cnidii Rhizoma	0.63911322
18	黃芪 Astragali Radix	0.61733873
19	五加皮 Acanthopanacis Cortex	0.61699016
20	枸杞子 Lycii Fructus	0.60095598

3) 네트워크 분석

총 74건의 처방 및 단방(단일본초)을 대상으로, 본초조합 출연 빈도 3 이상의 네트워크구조를 살펴보면 총 3개의 그룹으로 본초조합을 구조화 할 수 있었으며, 각 그룹별 본초 조합과 본초의 분류¹³는 하였다(Fig. 2, Table 8).

4) 연관 분석 및 네트워크 분석

Apriori알고리즘을 이용한 연관규칙 관계마이닝

분석을 통해 최소 지지도(Min. Support) 0.07, 최소 신뢰도(Min. Confidence) 0.9인 연관규칙을 도출하였고(Table 9), 이에 따라 네트워크 분석을 실시 및 그룹별로 본초를 분류¹³하였다(Fig. 3, Table 10). 지지도(Support)란 전체 사건 중 항목 A와 B가 동시에 일어나는 확률이고, 신뢰도(confidence)는 항목 A가 포함된 사건 중 항목 B도 같이 포함된 사건의 비율이다¹⁴.

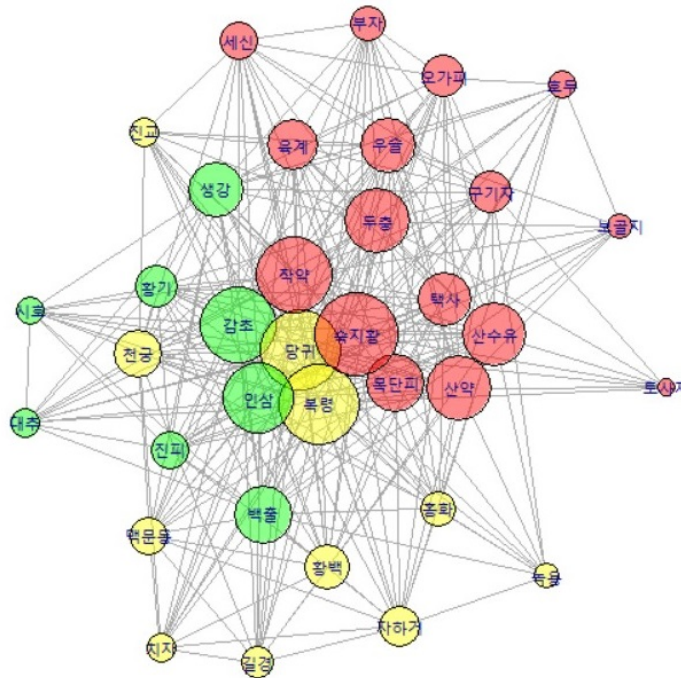


Fig. 2. Network diagram for herbs used in Korean medicine for osteoporosis.

Minimum support 0.07, minimum confidence 0.9

Table 8. The Groups of Network Analysis for Herbs Used in Korean Medicine for Osteoporosis

	Herbal composition	Composition herbal classification
Group 1	桔梗, 鹿茸, 當歸, 麥門冬, 茯苓, 紫河車, 秦艽, 川芎, 梔子, 紅花, 黃柏	Tonic medicine : 4 Resolving phlegm, relieving cough and relieving asthma medicine : 1 promoting blood circulation and removing blood stasis medicine : 2 Antipyretic medicine : 2 anti-rheumatic medicine : 1 diuresis and dampness medicine :1
Group 2	甘草, 大棗, 白朮, 生薑, 柴胡, 人蔘, 陳皮, 黃芪	Tonic medicine : 5 anti-epidermic medicine : 2 Qi Regulating Medicine : 1
Group 3	枸杞子, 杜沖, 牧丹皮, 補骨脂, 附子, 山茱萸, 山藥, 細辛, 熟地黃, 五加皮, 牛膝, 肉桂, 芍藥, 澤瀉, 兔絲子, 胡桃	Tonic medicine : 8 Warm medicine : 2 diuresis and dampness medicine : 1 promoting blood circulation and removing blood stasis medicine : 1 Hepatic medicine : 1 anti-rheumatic medicine : 2 Antipyretic medicine : 1

Table 9. Herbal Combinations by Association Analysis

lhs (Antecedent)		Rhs (Consequent)	
1	山茱萸	Corni Fructus	山藥 Dioscoreae Rhizoma
2	山藥	Dioscoreae Rhizoma	山茱萸 Corni Fructus
3	山茱萸	Corni Fructus	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
4	山藥	Dioscoreae Rhizoma	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
5	山茱萸, 山藥	Corni Fructus Dioscoreae Rhizoma	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
6	山茱萸, 熟地黃	Corni Fructus Rehmanniae Radix Preparata	山藥 Dioscoreae Rhizoma
7	山藥, 熟地黃	Dioscoreae Rhizoma Rehmanniae Radix Preparata	山茱萸 Corni Fructus
8	芍藥(白)	Paeoniae Radix	當歸 Angelicae Gigantis Radix
9	杜仲, 山茱萸	Eucommiae Cortex, Corni Fructus	山藥 Dioscoreae Rhizoma
10	杜仲, 山藥	Eucommiae Cortex, Dioscoreae Rhizoma	山茱萸 Corni Fructus
11	茯苓, 山茱萸	Poria Sclerotium, Corni Fructus	山藥 Dioscoreae Rhizoma
12	杜仲, 山茱萸	Eucommiae Cortex, Corni Fructus	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
13	茯苓, 山茱萸	Poria Sclerotium, Corni Fructus	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
14	杜沖, 山藥	Eucommiae Cortex, Dioscoreae Rhizoma	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
15	甘草, 杜沖	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Eucommiae Cortex	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
16	當歸, 杜沖	Angelicae Gigantis Radix, Eucommiae Cortex	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
17	杜沖, 山茱萸, 山藥	Eucommiae Cortex, Corni Fructus, Dioscoreae Rhizoma	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
18	杜沖, 山茱萸, 熟地黃	Eucommiae Cortex, Corni Fructus, Rehmanniae Radix Preparata	山藥 Dioscoreae Rhizoma
19	杜沖, 山藥, 熟地黃	Eucommiae Cortex, Dioscoreae Rhizoma, Rehmanniae Radix Preparata	山茱萸 Corni Fructus
20	茯苓, 山茱萸, 山藥	Poria Sclerotium, Corni Fructus, Dioscoreae Rhizoma	熟地黃 Rehmanniae Radix Preparata
21	茯苓, 山茱萸, 熟地黃	Poria Sclerotium, Corni Fructus, Rehmanniae Radix Preparata	山藥 Dioscoreae Rhizoma
22	茯苓, 山藥, 熟地黃	Poria Sclerotium, Dioscoreae Rhizoma, Rehmanniae Radix Preparata	山茱萸 Corni Fructus
23	川芎	Cnidii Rhizoma	當歸 Angelicae Gigantis Radix
24	澤瀉	Alismatis Rhizoma	山茱萸 Corni Fructus
25	澤瀉	Alismatis Rhizoma	山藥 Dioscoreae Rhizoma

III. 고찰

골다공증은 그 증상이 骨痿와 유사한데, 痿證 중의 하나이며, 주요 증상으로 腰背酸軟, 難於直立, 下肢痿弱無力 등이 나타난다. 骨痿는 大熱로 인해 陰液이 손상되거나, 장기간의 虛勞, 腎精虧損, 腎火亢盛 등으로 인해 뼈가 乾枯해지고 骨髓가 감소되어 발생하는데, 병인병기로 腎精不足, 氣血兩虛, 寒濕凝滯, 瘀血阻絡이다.

본 연구에서는 한의학 학술논문 검색 사이트인 OASIS에서 구축하여 제공하고 있는 학술지 논문에서 검색을 통해 추출한 논문을 대상으로 골다공증 치료 및 실험에 사용된 처방을 데이터 베이스로 구축한 뒤, 처방 추출을 거쳐 1차 정제된 골다공증 관련 처방에 대하여 처방에 사용된 구성 본초간의 네트워크 분석 및 연관규칙 관계 마이닝 분석을 수행하였다.

정제과정을 통하여 구축된 논문 기반 골다공증 처방은 처방 39개와 단방 35개, 총 74개로 977개의 본초조합이었다. 골다공증 관련 처방 중 2번 이상의 활용 처방은 六味地黃湯 5건, 四物湯 3건이었다. 골다공증 관련 치료 및 실험 분석에 활용된 본초 중 다빈도 상위본초는 熟地黃, 當歸, 甘草, 茯苓 순으로 나타났으며, 다빈도 상위 약대는 熟地黃-山茱萸, 熟地黃-茯苓, 熟地黃-當歸, 甘草-當歸 순으로 나타났다.

네트워크 분석은 대상과 대상 간 관계를 초점으로 하여 자료를 해석하는 방법으로 분석대상이 되는 개체는 노드(node)로, 노드 간의 연결 관계는 링크(link)로 표현하여 현실의 여러 시스템을 모델링하는 방법으로^{10,16-18} 이를 통해 빅데이터를 종합적으로 분석하여 시각화하여 향후 골다공증 치료 시에 처방 선택 및 골다공증 관련 천연물 제제 개발 및 복합제제, 기능성 원료 개발의 기초자료가 될 수 있을 것이라는 판단으로 본 연구를 수행하게 되었다. 이러한 연계성 분석을 통해서 기존의 변증이 실제 임상에서 사용되는 것과 부합되고, 약

물간의 상호연관성을 통해서 시너지한 약물을 개발하거나, 새로운 효과를 증진시킬 수 있는 약물을 검색하거나, 처방에서 중심이 되는 약물이 무엇인지 확인하고 재검증할 수 있다. 이와 같이 네트워크를 분석하는 주요 방법으로는 노드의 수준분석, 중심성 분석, 하위집단 분석 등이 있으나, 특히 중심성 분석은 네트워크 분석에서 가장 많이 사용되는 기법이다¹⁷.

중심성(centrality)의 의미는 한 개체가 전체 네트워크에서 위치하는 정도를 표현한 것이며, 주로 표현되는 중심성 지표는 연결중심성(degree centrality), 근접중심성(closeness centrality) 및 매개중심성(betweenness centrality)이다¹⁰. 연결중심성(degree centrality)은 네트워크의 노드가 몇 개의 연결을 가지고 있는지를 정량화하여 나타낸 것으로서, 높은 연결 중심성은 네트워크 내에서 영향력이 크다는 것을 의미하며, 일반적으로 중심성 분석에 가장 빈번하게 사용되고 있는 방법이다.

연결중심성은 식 (1)을 통해서 산출하여 골다공증 처방 구성본초를 연결중심성이 높은 순으로 정리하면 Table 3과 같았다. 골다공증 처방 네트워크에서 가장 높은 연결중심성을 갖는 본초는 熟地黃, 當歸·茯苓, 芍藥, 甘草, 人蔘순으로 나타났다. 사용빈도가 가장 높았던 熟地黃, 當歸는 연결중심성도 가장 높았으며, 甘草는 처방빈도에서는 3위였으나 연결중심성 순위에서는 4위였다. 반면에 芍藥은 처방빈도에서는 9위 11회였으나 연결중심성 순위에서는 3위 30회로 강한 연결 정도를 갖는 것으로 나타났다. 처방빈도 상위 10종은 개별 순위의 변동은 있었으나, 연결중심성 순위 10종과 같았다. 熟地黃은 補益藥 중 補陰藥에 해당하고, 노화로 인한 腎虛에 다용되는 본초로서 六味地黃湯에 균약으로 사용되어지므로 높은 순위를 나타낸 것으로 사료되며, 當歸는 補益藥 중 補血藥으로 血虛에 사용되는 본초로서 氣血兩虛의 경우에 사용되므로 높은 순위를 나타낸 것으로 사료된다. 연결성을 통해서 볼 때 甘草가 주약물이 아니고 연결성에서 다용되

는 약물이라는 것을 이해할 수 있다.

근접중심성(closeness centrality)은 한 노드가 네트워크 내의 다른 노드들과 얼마나 근접하게 연결되는지를 정량화하여 네트워크 전체에서 각 노드의 일반적인 영향력을 파악할 수 있다. 근접 중심성이 높은 노드는 전 네트워크 수준에서 해당 노드가 중심임을 의미한다. 근접중심성은 식 (2)를 통해서 산출하여 골다공증 처방 본초들을 근접 중심성이 높은 순으로 정리하면 Table 4와 같았다. 골다공증 처방 네트워크에서 가장 높은 근접중심성을 갖는 본초는 熟地黄, 當歸·茯苓, 芍藥, 甘草, 人蔘 순으로 나타났다. 熟地黄, 當歸, 茯苓, 芍藥, 甘草, 人蔘은 처방빈도 및 연결중심성에서도 상위 10위안에 있었고, 근접중심성도 높았다.

매개 중심성(betweenness centrality)은 네트워크를 구축함에 있어서 하나의 노드의 중개자 역할 정도를 정량화하여 나타낸 것으로, 이를 통해서 네트워크 내에서 중개 중심을 수행하는 노드를 파악할 수 있다. 식 (3)을 통해서 매개 중심성을 산출하여 매개 중심성이 높은 순으로 정리하면 Table 4와 같았다. 매개 중심성의 경우 연결중심성과 근접중심성과는 유사한 경향을 보여주었다.

고유벡터 중심성(Eigenvector centrality)은 해당 노드에 직접적으로 연결된 다른 노드들의 개수를 비롯하여 연결된 다른 노드들의 중요도도 동시에 반영하여 연결된 노드의 중요성에 가중치를 주면서 노드의 중심성을 측정하는 방법이다. 영향력이 높은 노드와 연결되는 것이 영향력이 높지 않은 노드와 연결하는 것보다 중요하다는 것을 기준으로 측정된다. 네트워크 내에서 적은 수의 영향력이 높은 노드들과 연결되어 있는 것이 다수의 일반 노드들과 연결된 것보다 더 큰 영향력을 가진다. 고유벡터 중심성이 가장 높은 본초는 熟地黄, 當歸, 茯苓, 甘草, 芍藥, 人蔘 순으로 역시 다른 중심성 지표와 유사한 결과를 보였다. 熟地黄은 六味地黄湯의 근약으로 가장 큰 영향력을 보였고, 상위권에 六味地黄湯 계열의 본초가 차지함을 볼 때 補腎제

열의 약물이 골다공증 연구에서 큰 영향력을 보이며, 사용된 것으로 사료된다.

중심성을 파악해 보면 주로 六味地黄湯 구성 약물, 四物湯 구성 약물이 높은 중심성을 보였다. 六味地黄湯과 四物湯의 근약인 熟地黄은 연결중심성, 근접중심성, 매개중심성, 고유벡터 중심성에서 모두 가장 높은 영향을 보였다. 熟地黄은 조혈기능 촉진, 갑상선호르몬 정상화, 혈당강화 등의 약리작용이 있으며¹⁹, 益精填髓하여 肝腎陰虛로 인한 증상이 사용되는데, 이는 골다공증에 병리에 해당하며, 골다공증 치료와 연구에 다용되며, 중심적인 본초로서 위치를 점하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 중심성에서 2위에 나타난 當歸는 항종양, 면역증강, 혈소판 응집 억제, 조혈기능 촉진, 혈중지질 개선, 성선자극호르몬 억제 등의 약리작용이 있으며, 補血의 대표적인 약제로 주로 폐경으로 인한 골다공증 실험 연구에 많이 사용된 것으로 사료된다. 茯苓은 연결중심성, 근접중심성, 매개중심성에서는 當歸와 함께 2위에 고유벡터 중심성에서도 2위에 위치하였다. 利水滲濕으로 이뇨작용, 혈당강하, 면역증강 등의 작용이 있으며, 健脾補中하여 補하면서 혈액순환을 촉진하는 것으로 虛勞 등으로 발생한 골다공증에 사용하거나 연구에 사용된 처방에 사용된 것으로 사료된다. 芍藥은 연결중심성, 근접중심성, 매개중심성에서 4위를 고유벡터 중심성에서 5위에 랭크되었다. 芍藥은 진경, 진통, 면역증강 등의 작용이 있으며, 養血柔肝하여, 四物湯의 구성약물로 血虛한 병태에 사용되며, 緩中止痛하여 肝血虧虛 등으로 인한 통증에 사용되어, 血虛한 상태에서 발생하는 골다공증에서 진통에 필요한 경우에 사용될 수 있을 것으로 사료되며, 四物湯의 구성 본초로서 상위에 랭크된 것으로 생각된다. 人蔘은 연결중심성, 근접중심성, 매개 중심성, 고유벡터 중심성에서 모두 6위에 위치하였다. 대표적인 補益藥으로 중추신경에 대한 흥분, 억제작용을 동시에 가지고, 뇌하수체 부신피질계의 흥분 및 분비 촉진을 일으켜 외부 스트레스에 대한 생체 저항력

을 증강시킨다. 大補元氣하여 허로, 과로 등으로 인한 氣血兩虛한 골다공증에 사용 가능하며, 이러한 이유로 높은 중심성을 보인 것으로 사료된다. 杜沖은 연결중심성, 근접중심성, 고유벡터 중심성에서 7위 매개중심성에서 8위에 랭크되었다. 補益藥으로 補肝腎 強筋骨하여 腰膝痠痛, 筋骨無力한 경우에 사용되며, 여러 원인으로 발생한 골다공증의 통증과 근육 강화에 사용되어졌고 이로 인해 중심성에서 높은 영향력을 나타낸 것으로 사료된다.

중심성 분석 이후 본초들에 대하여 해당 본초들이 포함된 본초조합 네트워크를 추출한 후, 클러스터링하여 세 개의 그룹으로 나누어졌다(Fig. 3). 본초 처방빈도의 네트워크 분석 결과 대체적으로 補益藥을 중심으로 클러스터링 되었다. 그룹 1은 특히 전반적으로 補益藥 위주의 본초들과 活血祛瘀, 清熱, 化痰止咳平喘, 利水滲濕, 解表藥으로 구성되어 있었고, 그룹 2의 경우 補益藥 위주로 구성된 본초 구성이었다. 그룹 3의 경우 補益藥, 溫裏藥 위주의 본초 구성으로 八味地黃湯을 구성하는 약물로 구성된 조합이었다. 따라서 약물의 연계중심으로 볼 때는 관절을 보강하는 약물을 군으로 하여 사용하는 경우, 氣血을 雙補하면서 兼證에 따라 약물을 사용하는 경우, 腎精不足을 보완하면서 兼證에 따른 약물 보강하는 경우로 분류되어 나타난다. 이러한 점은 골다공증의 발생은 “연로하여 腎虛해져서 腎精不足하거나 飲食不節로 인해 氣血의 化生이 부족해지거나, 脾胃가 손상되어 氣血의 化生이 不良해지거나, 腎精不足, 氣血兩虛로 인해 衛外가 不固하면 風寒濕의 邪氣가 虛한 틈은 타고 들어와 經脈을 阻滯시키고 瘀血이 阻絡되어 발생한 다¹⁵⁾는 것을 뒷받침해 주는 것으로 사료된다.

연관성 분석은 마케팅 분야에서 자주 사용되며, 장바구니 분석이라고도 불린다. 거래 데이터 베이스에서 한꺼번에 구매된 항목들 간의 연관된 규칙들을 찾아내는 관계마닝 분석방법이다. 이 분석방법의 장점은 “만약 X가 구매되면 Y도 구매될 가능성이 높다”는 명확하고 간단한 규칙을 생성한

다는 것이다¹⁹⁾. 즉, 구매 데이터베이스를 분석하여 어떤 제품들이 동시에 구매되는 경향이 나타날 경우, 빈도와 연관규칙의 신뢰도를 분석하고, 이를 마케팅에 활용하는 온라인 추천시스템에서 시작되었다. Table 9는 이러한 빈발 패턴 마이닝에 대표적으로 활용되는 Apriori 알고리즘¹⁷⁾을 이용하여 분석한 결과이며, 신뢰도와 향상도를 고려한 유의성이 높은 본초조합 상위 25개를 나타낸 것이다. 연관규칙은 ‘If-Then’구조로 방향성을 가지고 있기 때문에 최종 조합이 같더라도 방향이 다르면 순위에서 다른 규칙으로 처리하였다. 특징적으로 熟地黃, 山藥, 山茱萸, 芍藥, 當歸 등의 六味地黃湯 계열의 본초로 그룹 3에 대부분 속하였다. Apriori 알고리즘을 통한 네트워크 분석에서도 기존 빈도분석을 통한 네트워크 분석과 결과가 유사하게 나타났다. 최소 지지도(Min. Support) 0.07, 최소 신뢰도(Min. Confidence) 0.9인 연관규칙을 도출하였는데, 지지도(Support)란 전체 사건 중 항목 A와 B가 동시에 일어나는 확률이고, 서로 연관 상대인 항목에 대한 비중에 영향을 받는다. 이러한 이유로 지지도는 대상항목의 비중이 크고 연관성도 큰 경우에는 유용한 지표가 되지만, 대상항목의 전체에 대한 포함비중이 낮은 경우에는 연관성을 판단하는 데 어려움이 있다. 신뢰도(confidence)는 항목 A가 포함된 사건 중 항목 B도 같이 포함된 사건의 비율로 항목 A가 발생하는 경우 중 B가 발생하는 경우의 조건부확률과 같다. 신뢰도 지표는 지지도와 달리 대칭적이지 않으며 포함비중에 의존적인 지지도의 문제점을 보완하여 사용할 수 있다¹⁴⁾. 이 같은 규칙에 따라 네트워크 분석을 실시 및 그룹별로 본초를 분류¹³⁾하였다(Fig 3, Table 10). 그룹 1은 특히 전반적으로 補益藥 위주의 본초들과 活血祛瘀, 清熱, 去風濕 強筋骨, 利水滲濕, 解表藥으로 구성되어 있었고, 그룹 2의 경우 補益藥위주로 구성된 본초 구성이었다. 그룹 3의 경우 補益藥, 溫裏藥, 去風濕 強筋骨, 利水滲濕 본초 구성으로 八味地黃湯을 구성하는 약물로 구성된 조합이었다. 네트워크 분석

에서는 補氣, 補血의 補益藥을 중심으로 細辛, 桔梗(解表藥), 陳皮(理氣藥), 牛膝, 杜沖, 五加皮, 秦芫(去風濕 強筋骨藥), 附子, 肉桂(溫理藥), 黃柏, 梔子(清熱藥)의 가감으로 구성되어 있음을 알 수 있었다. 이들 본초 중 杜沖을 제외하면 중심성 분석에서 10위 이하의 영향력을 보였다. 杜沖은 최근 약리학 적 연구로는 항노화작용, 항피로작용, glucosidase inhibitor 작용, 심장수축력 억제 작용, 혈관확장 작용, 항당뇨 작용, 진통 및 신경통, 단백질 합성 및 지질대사 촉진작용 등이 있고, 난소를 절제한 쥐의 골다공증 억제 효과가 있는 것으로 나타났다²⁰. 生薑은 甘草와 유사한 경우로 연결중심성과 근접중심성 다소 높아 주약물로 볼 수 있으나 이는 연결성으로 보게 되면 빈도는 높지만, 주약물이 아니고 연결성에서 다용되는 약물이라는 것을 이해할 수 있다. 이러한 분석은 君臣佐使 이론과도 유사하다. 골다공증 다빈도 처방에는 君藥에 해당하는 補益藥, 臣藥에 해당하는 去風濕 強筋骨, 利濕水, 祛痰理氣藥, 佐藥인 清熱藥, 溫裏藥 그리고 生薑, 大棗, 甘草 등의 佐藥으로 분류될 수 있다고 사료된다.

본 연구는 OASIS라는 국내 한의학 플랫폼을 통해 골다공증 치료 및 실험 관련 국외 연구에 내용이 없다는 단점이 있지만 본 연구를 통하여 골다공증 질환 변증의 근거를 확립함과 동시에, 효과적인 본초조합을 가진 약물 개발에도 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

IV. 결 론

한국 한의학연구원의 정보포털 OASIS의 골다공증 처방을 조사하고, 네트워크 분석 관계 마이닝 분석을 통해 골다공증 처방에서 활용된 본초들 간의 관계와 조합을 분석한 결과, 다음과 같은 결과를 얻었다.

골다공증 관련 처방 중 2번 이상의 활용 처방은 六味地黃湯 5건, 四物湯 3건이었다. 골다공증 처방 네트워크에서 연결중심성, 근접중심성, 매개중심성,

고유벡터 중심성을 갖는 본초는 熟地黃, 當歸, 茯苓, 芍藥, 甘草순으로 나타났다.

해당본초들이 포함된 본초조합 네트워크를 추출한 후, 클러스터링하였을 때 補益藥으로 六味地黃湯 계열의 약물과 四物湯 중심으로 나뉘어지면서 溫裏藥, 祛風濕藥, 活血化瘀藥, 解表藥의 약물로 골다공증의 검증에 사용되는 약물로 구성되어 있음을 알 수 있었다.

감사의 글

본 논문은 2021년도 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단 생애 첫 연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(과제번호: 2021R1G1A100854911).

본 논문은 2021년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다.

참고문헌

1. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics. 7th ed. Seoul: ChoiSin medical Publishing Co: 2013, p. 251-68.
2. Korean Society for Bone and Mineral Research. Osteoporosis. 3rd ed. Seoul: Hanmi Medical Publishing; 2006, p. 12.
3. Kim SW, Chung YK. Longterm follow-up of osteoporotic vertebral fractures according to the morphologic analysis of fracture pattern. *J Korean Soc Spine Surg* 2000;7(4):611-7.
4. Hong SM, Lee EJ. Effects of Herbal Medicines on Bone Mineral Density Score in Osteoporosis or Osteopenia: Study Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation* 2021;31(2):49-55.
5. Hong DK, Yook SH, Kim MY, Park YG, Oh

- HS, Nam DH. A structural analysis of sanghanron by network model. *Journal of Korean Oriental Medicine* 2011;32(1):55-66
6. Jeong YK, Kim HS, Kim HH, Park YJ, Park YB. Exploratory Structural Analysis on Eight Positions for New Formulations in Jingyuequanshu by Network Analysis. *Journal of Korean Oriental Medicine* 2014;35(3):49-59.
7. Lee JH, Kwon OM. An analysis of the network of interactions among medicinal herbs and their uses. *Korean Journal of Oriental Preventive Medical Society* 2013;17(10):1-11.
8. Tao BLW, Zheng C, Shar P, Huang C, Fu Y, Wang Y. Systems pharmacology-based approach for dissecting the addition and subtraction theory of traditional Chinese medicine: An example using Xiao-Chaihu-Decoction and Da-Chaihu-Decoction. *Computers in Biology and Medicine* 2014;53:19-29.
9. Yao Y, Zhang X, Wang Z, Zheng C, Li P, Huang C, et al. Deciphering the combination principles of Traditional Chinese Medicine from a systems pharmacology perspective based on Ma-huang Decoction. *Journal of Ethnopharmacology* 2013;150(2):619-38.
10. Song LJ, Guo HZ, Zhu DS, RZW Ren, Ji XM. Analysis on composition principles of prescriptions for allergic rhinitis using traditional Chinese medicine inheritance platform system. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formula* 2015;21(6):210-4.
11. Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chinese Journal of Natural Medicines* 2013;11(2):110-20.
12. Jang HC. Ontology-based traditional Korean medicine knowledge framework. *Korea Institute of Oriental Medicine* 2013.
13. QX Mei. Handbook of Pharmacology and Clinical Application of Modern Chinese Medicine. *China Press of Traditional Chinese Medicine* 2016;3:1-8.
14. Lim JS, Lee KJ, Cho YS. A study of association rule by considering the frequency. *Journal of the Korean Data & Information Science Society* 2010;21(6):1061-9.
15. Department of Internal Nephrology Medicine. National College of Korean Medicine, New Internal Nephrology Medicine. 2nd edition. Seoul: Gunja Publishing House; 2015. p. 116, 177.
16. Jeong YK, Kim HS, Kim HH, Park YJ, Park YB. Exploratory Structural Analysis on Eight Positions for New Formulations in Jingyuequanshu by Network Analysis. *J Korean Med* 2014;35(3):49-59.
17. Hong DK, Yook SH, Kim MY, Park YJ, Oh HS, Nam DH, et al. A structural analysis of Sanghanron by network model-centered on symptoms and herbs of Taeyangbyung compilation in sanghanron. *J Korean Med* 2011;32(1):56-66.
18. Yang DH, Kang JH, Park YB, Park YJ, Oh HS, Kim SB. Association rule mining and network analysis in oriental medicine. *PLoS One* 2013;8(3):e59241.
19. Joo YS. Ungok Herbology. Vol 2. Jeonju: Wooseok; 2013. p. 710, 1030, 1257, 1305, 1313.
20. Lee DS, Byun SY. Effects of the Dietar y Mixture of *Eucommia ulmoides* Oliver on Osteoporosis. *Korean J Biotechnol Bioeng* 2001;16(6):614-9.