

철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과와 안전성 : 체계적 문헌 고찰과 메타분석

김채은¹, 김미경², 선승호¹

¹상지대학교 한의과대학 내과학교실, ²동국대학교 한의과대학 내과학교실

The Effectiveness and Safety of Danggui Buxue Decoction for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Chae-eun Kim¹, Mikyung Kim², Seung-ho Sun¹

¹Dept. of Internal Korean Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University
²Dept. of Internal Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dong-Guk University

ABSTRACT

Objectives: This study was aimed at evaluating the effectiveness and safety of Danggui buxue decoction (DBD) for iron deficiency anemia (IDA) by systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials (RCTs).

Methods: Randomized controlled trials on the treatment of DBD for IDA patients were selected from among the literature published from the beginning of each database to May 30, 2023 in nine domestic and foreign databases (PubMed, EMBASE, Cochrane, Chinese Academic Journals (CAJ), CiNii Research, J-STAGE, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), Research Information Sharing Service (RISS), and ScienceON). The quality of the literature was evaluated using the Cochrane ROB tool 2.0 (ROB2) and GRADE method. The meta-analysis was conducted using RevMan5.4.

Results: A total of 636 patients with IDA were finally selected from the 7 RCTs. The meta-analysis showed that the treatment groups that underwent both DBD and conventional treatment were statistically higher than the control groups that performed only conventional treatment in all indicators that showed effectiveness of DBD such as red blood cell (mean difference (MD) $0.38 \times 10^{12}/L$, 95% CI: 0.16-0.60), hemoglobin (MD 12.45 g/L, 95% CI: 10.27-14.63), serum ferritin (MD 3.50 $\mu g/L$, 95% CI: 1.71-5.29), and total effective rate (relative risk (RR) 1.13, 95% CI: 1.05-1.21). The incidence of adverse events was 0.39 times lower in the DBD group than in the conventional group (RR 0.39, 95% CI: 0.22-0.70).

Conclusion: This study demonstrated the effectiveness and safety of DBD with conventional treatment and further provided a basis for administering DBD to patients with IDA in clinical treatment.

Key words: iron deficiency anemia, Danggui buxue decoction, meta analysis, systematic review

1. 서론

- 투고일: 2024.07.16, 심사일: 2024.09.30, 게재확정일: 2024.10.01
- 교신저자: 선승호 강원도 원주시 상지대길 80
상지대학교 부속 한방병원 2내과
TEL: 033-741-9202 FAX: 033-732-2124
E-mail: sunguy2001@hanmail.net
- 이 논문은 2024년도 상지대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

철결핍빈혈(iron-deficiency anemia)은 체내 철 요구량 및 소실이 철 흡수량에 비해 많아 유발되는 빈혈이다¹. 체내 철이 부족하게 되면 혈액소 생성에 장애를 일으켜 결과적으로 적혈구 크기는 감소된다. 따라서 철결핍빈혈은 저색소성 소적혈구

빈혈로 관찰된다.

철결핍빈혈의 원인은 다양하나 환자 내원 시 출혈 여부를 확인하는 것이 중요하다. 출혈이 의심되면 출혈이 있을 것이라 예상되는 병소와 관련된 검사를 시행해야 하며 출혈 위험도가 높은 약물 관련 병력이 없는지도 반드시 확인해야 한다¹. 출혈에 비해 드물기는 하나 위염이 심하거나 위 또는 십이지장에 수술 소견이 있을 시 철 흡수 장애로 인해 철결핍이 될 수 있다². 이러한 병적인 상황을 제외하고 성장기에 철 요구량이 증가되거나 철이 함유된 음식의 섭취가 부족할 시에도 철결핍이 발생할 수 있다¹.

철결핍빈혈은 세계적으로 가장 흔한 빈혈로 선진국에서는 유병률이 감소하고 있으나 후진국에서는 유병률이 높고, 남성보다는 여성에서 흔하며 소아 또한 유병률이 높은 빈혈이다³. 국내의 2010년 국민건강영양조사 자료 보고에서 철결핍빈혈의 유병률은 4.3%로 전체 빈혈의 50%를 차지했다⁴. 2022년 건강보험심사평가원 자료에서 철결핍빈혈(D50) 코드로 병원에 내원한 환자 수는 385,063명이며, 그중 여성은 비율상 75.5%, 남성은 24.5%로 여성이 남성보다 3배 이상 많았다⁵.

철결핍빈혈 치료 시 경구 철분제 투여가 가장 안전한 방법으로 고려된다. 현재 국내에서 시판되는 철분제는 2가철인 무기철제에 해당하는 황산제일철이 비용적인 면에서 합리적이며 생체이용률(bioavailability)이 높아 일차적으로 선택되어 복용되고 있다. 다만 무기철제에는 철의 산화 성질이 위장관을 자극하여 소화불량, 복통, 복부 팽만감, 오심, 변비 등의 부작용을 일으키게 된다¹. 부작용 발생 시 용량을 조절하여 투여하고 조절 후에도 부작용이 심하거나 제대로 반응하지 않는다면 경정맥 철분 투여를 고려할 수 있다. 그러나 경정맥 철분 투여의 경우 아나필락시스와 같은 과민반응을 일으킬 수 있다².

한의학에서는 철결핍빈혈을 脾陽不進, 氣血陽虛로 변증하고 각각 健脾補脾, 益氣補血의 처방을 선

택한다. 사용할 수 있는 처방으로는 이중탕, 삼출건비탕, 팔물탕, 익기보혈탕(益氣補血湯) 등이 있다⁶.

당귀보혈탕은 이동원의 《內外傷辨惑論》에 수록되어 있는 처방으로 황기와 당귀가 5:1의 비율로 구성되어 補氣補血의 효능이 있다⁷. 국내에서 시행된 빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효능 관련 연구로는 강⁸, 김⁹ 등의 실험 논문에 그쳤다. 중국에서는 빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과 관련 연구가 동물 실험에서 그치지 않고 무작위 배정 임상시험(Randomized Controlled Clinical Trial, RCT) 등 다양하게 이루어지고 있으며, 빈혈 중에서도 신성빈혈¹⁰, 중양으로 인한 빈혈¹¹, 수술 후 빈혈¹²의 경우 해당 질환에 대한 당귀보혈탕의 효과가 체계적 문헌 고찰로 시행되었다.

그러나 철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과에 관한 체계적 문헌 고찰은 기존에 보고된 연구가 없었다. 이에 저자는 철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과와 안정성을 평가한 RCT를 체계적 고찰과 메타분석을 시행하여 보고하고자 하는 바이다.

II. 연구 대상과 방법

1. 데이터베이스 선택 및 검색

각 서지 데이터베이스에서 지원하는 개시 시점부터 2023년 5월 30일까지 국내외 발표된 모든 논문을 대상으로 문헌 검색을 하였다. PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), EMBASE(<https://www.embase.com>), Cochrane(www.cochrane.org)과 같은 핵심 서지 데이터베이스를 기본으로 중국의 Chinese Academic Journals(CAJ: www.cnki.net), 일본의 CiNii Research(<https://cir.nii.ac.jp>), J-STAGE(<https://www.jstage.jst.go.jp>), 국내의 오아시스(oasis.kiom.re.kr), 학술연구정보서비스(www.riss.kr), 사이언스온(<https://scienceon.kisti.re.kr>)을 포함한 9개의 국내외 온라인 데이터베이스를 활용하여 철결핍빈혈을 포함하여 빈혈에 대한 당귀보혈탕 치료를 적용

한 연구를 검색하였다.

빈혈에 대해 영어는 “Anemia”, “Anemias”, 중국어는 “贫血”, “貧血”, 한국어는 빈혈로 검색하였고 당귀보혈탕에 대해 영어는 “danggui buxue”, “dangguibuxue”, “Dang-Gui-Bu-Xue”, 중국어는 “当归补血汤”, “當歸補血湯”, 일본어는 “当歸保血湯” 그리고 한국어는 “당귀보혈탕”으로 검색하여 활용하였다.

자세한 검색식은 Appendix에 기록하였다.

2. 문헌 선정 기준

1) 연구 대상

철결핍빈혈을 진단받고 통상적인 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 당귀보혈탕을 투여한 연구를 모두 포함하였다. 연령, 성별, 원발 질환, 빈혈의 중증도, 이환 기간 등은 제한을 두지 않았다.

2) 치료 중재

치료군에 당귀보혈탕과 통상적인 치료를 함께 시행한 연구를 포함시켰다. 논문 제목 및 본문에서 처방의 이름이 당귀보혈탕으로 명시되어 있으면 다른 약재를 가감하였거나 다른 한약 처방과 합방하였어도 포함시켰다. 통상적인 치료 없이 당귀보혈탕만 투여한 연구는 제외하였다. 당귀보혈탕의 용량, 투여 빈도, 기간 등은 제한시키지 않았다.

3) 공통 중재

경구용 철분제 외 철분제 정맥 투여, 수혈 등 철결핍빈혈에 대한 통상적인 치료를 공통 중재로 하였다.

4) 대조 중재

당귀보혈탕을 제외한 모든 치료를 허용하였으며, 무처치군이나 위약 투여군도 포함하였다.

5) 결과 평가 지표

효과를 평가하기 위해 일반 혈액 검사(Complete blood count, CBC) 항목 중 빈혈 자체를 평가하는 지표인 적혈구 수(red blood cell count, RBC count), 혈색소(hemoglobin, Hb)를 비롯하여 철 관련 검사인 혈청 페리틴(serum ferritin, SF), 혈청 철(serum iron, SI), 총철결합능(total iron binding capacity,

TIBC), 트랜스페린(transferrin) 중 하나 이상의 항목의 수치를 당귀보혈탕 투여 전후로 제시한 연구를 선정하였다. 또한 해당 연구의 안전성을 검토하기 위해 이상반응을 제시했는지 확인하였으며 이상반응 또한 평가 지표로 포함시켰다.

6) 연구 설계

철결핍빈혈 환자를 대상으로 하여 당귀보혈탕을 투여한 무작위 대조 임상시험(randomized controlled trial, RCT)을 선별하였고 비무작위 연구(non-randomized study for intervention, NRSI), 교차설계(crossover) 연구, 증례보고, 실험실 연구, 리뷰 및 고찰 연구, 회색 문헌 등은 제외하였다.

3. 연구 대상 자료 분석

각 데이터베이스에서 검색된 문헌을 취합하여 중복된 문헌을 제외시킨 후 두 명의 독립된 연구자(CEK, MKK)가 검색된 연구들의 제목, 초록, 원문 등을 상세히 검토하여 최종적인 연구를 선정하였다.

1) 자료 추출

최종 선정된 연구를 검토하여 두 명의 독립된 연구자(CEK, MKK)가 제1 저자, 출판 연도, 참가한 대상자 수 및 평균 연령, 치료군 및 대조군의 중재 방법, 치료 기간, 평가 지표에 대한 결과, 이상반응 등을 요약하여 표로 정리하였다. 내용에 대하여 의견이 일치하지 않을 경우 재논의를 거쳤다. 치료 중재인 당귀보혈탕은 처방 구성과 핵심 약재인 황기와 당귀의 용량, 황기와 당귀의 5:1 비율을 준수하였는지 여부를 구분하고 제형, 투여량, 투여 빈도, 투여 기간 등을 함께 제시하였다.

2) 메타분석

동일한 결과 변수가 2개 이상일 경우 Review Manager(RevMan) Version 5.4에 측정값을 입력하여 forest plot을 도출했다. 측정값이 이분형 변수인 경우 멘텔-헨젤 추정법(Mantel-Haenszel method)을 활용하여 상대위험도(relative risk, RR), 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 추출하였고,

연속형 변수인 경우 평균차(Mean difference, MD)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 산출하였다¹³. 각 연구의 당귀보혈탕 처방 구성이 상이하며, 연구 설계도 일관되지 않기 때문에 변량 효과 모형(random effect model)을 사용하였다.

3) 비뚤림위험 평가

비뚤림위험을 평가하기 위해 Cochrane ROB 도구 2.0(ROB 2)을 사용하였다. ROB 2는 무작위 배정 과정에서 발생하는 비뚤림, 의도한 증재에서 이탈로 인한 비뚤림, 증재결과 자료의 결측으로 인한 비뚤림, 증재결과 측정의 비뚤림, 보고된 연구결과 선택의 비뚤림이라는 5가지의 영역으로 구성되어 있다¹³. 한 연구에서 각 영역에 대해 낮은 비뚤림위험(low risk), 일부 우려(some concerns), 높은 비뚤림위험(high risk)의 세 가지 판단 중 하나로 분류하고, 각 영역에 대한 판단을 종합하여 최종적으로 비뚤림위험을 평가하였다. 두 명의 독립된 연구자(CEK, MKK)가 평가하며, 의견이 일치하지 않는 경우 재논의를 하였다.

4) 근거 수준 평가

GRADE 접근법은 연구 설계(study design), 비뚤림 위험(risk of bias), 비일관성(inconsistency), 비직접성(indirectness), 비정밀성(imprecision) 그리고 기타 고려사항(other considerations)의 6가지 영역으로 구성되어 있다¹⁴. 증재 결과에 대해 각 영역을 심각하지 않음(not serious), 심각(serious), 매우 심각(very serious)으로 평가한 후 종합하여 근거의 확신도를 높음(High), 중등도(Moderate), 낮음(Low) 및 매우 낮음(Very low)으로 결정한다¹⁴.

두 명의 독립된 연구자(CEK, MKK)가 다음과 같은 기준에 따라 평가하였으며 평가 결과가 다른 경우 재논의를 거쳤다. 연구 설계 영역에서는 RCT인 경우에만 등급을 낮추지 않았다. 비뚤림 위험 평가 영역은 ROB2 도구에서 평가 결과가 일부 우려 있음(some concerns)인 연구가 포함되어 있으면

근거수준을 한 단계 낮춰 심각으로 분류하였고, 높은 비뚤림 위험으로 분류된 연구가 섞여 있으면 근거 수준을 두 단계 낮춰 매우 심각으로 분류하였다. 비일관성 영역은 Higgins I² 통계량을 활용하여 연구간 이질성으로 평가하였으며 Higgins I² 통계량이 50% 이상이면 상당한 이질성이 있다고 판단하였다. 따라서 Higgins I² 통계량이 50% 이상 75% 미만이면 한 단계를 낮추고 75% 이상이면 두 단계 낮췄다. 비직접성 영역은 증재 결과 지표가 혈액 검사를 통해 얻어진 수치나 객관적인 평가가 아닌 주관적인 임상 증상 개선 정도를 반영하여 평가한 연구가 포함된다면 등급을 한 단계 낮췄다. 비정밀성 영역은 forest plot의 95% 신뢰구간이 효과없음 영역을 지나거나 해당 연구의 총 연구 대상자 수가 400명 보다 적으면 등급을 한 단계씩 낮추었다. 분석된 연구의 개수가 10개 이상이면 출판 비뚤림도 함께 평가하였다.

III. 결 과

1. 자료선별

데이터베이스를 통해 검색한 결과 Pubmed에서 19편, EMBASE 21편, Cochrane library 8편, CNKI 217편, CiNii 28편, J-stage 1편, OASIS 6편, RISS 7편, ScienceON 11편 총 318편의 논문이 검색됐으며 그중에서 중복되는 59편의 논문을 우선적으로 제외하였다. 일차적으로 검색된 문헌들의 제목과 초록, 원문을 보고 대상과 증재에 해당하지 않는 연구 241편을 일차 배제하였다. 이차적으로 원문을 분석해서 RCT가 아닌 연구 8편, 출판된 연구가 아닌 회색 문헌에 해당하는 연구 2편 그리고 치료군에 통상적인 치료를 함께 시행하지 않고 당귀보혈탕을 단독으로 투여한 연구 1편을 제외하여 최종적으로 7편¹⁵⁻²¹의 논문을 선정하여 분석하였다(Fig. 1).

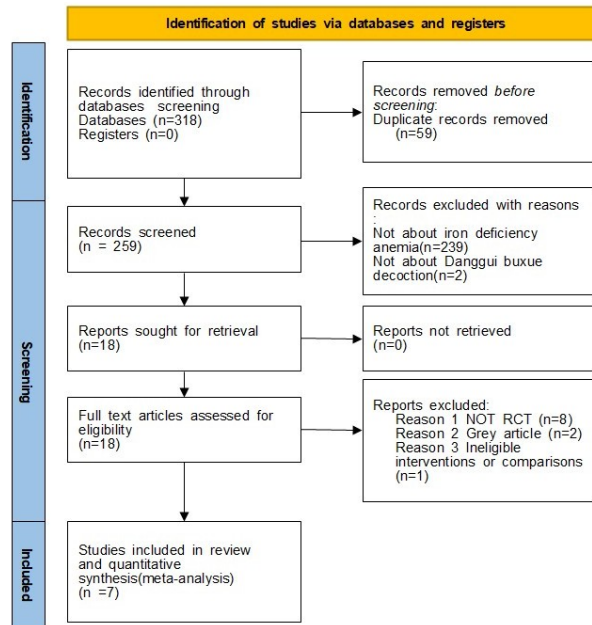


Fig. 1. PRISMA flow chart of study selection for systematic reviews.

2. 선정된 문헌 분석

1) 연구 대상자 분석

최종 선정된 7개¹⁵⁻²¹의 논문은 중국어로 집필되었으며 총 636명, 그중 치료군은 321명, 대조군은 315명이었다. 참여자 수가 가장 적은 문헌은 Li(2015)¹⁶의 연구으로 42명, 참여자 수가 가장 많은 문헌은 Qin(2007)¹⁸의 연구로 148명이었다. 참여자 수가 50명 미만인 연구는 1편¹⁶, 50명~100명인 연구는 4편^{15,17,20,21}, 100명 이상 150명 미만인 연구는 2편^{18,19}이었다.

7편¹⁵⁻²¹의 연구 모두 참여자의 연령에 대해 언급하였으며 연구 참여자의 연령은 6개월부터 78세까지 다양하게 나타났다. 보편적인 인구를 대상으로 하는 연구는 15세부터 78세까지의 다양한 연령의 인구가 분포했다. 소아를 대상으로 하는 연구는 2편으로 Qin(2007)¹⁸의 연구는 6개월부터 2세까지의 영아기에서 유아기의 소아를 대상으로 하였다. Song(2008)¹⁹의 연구는 5세에서 14세까지의 연령인 유아기에서 청소년기의 소아를 대상으로 하였다.

임신 여성을 대상으로 하는 연구는 22세부터 35세까지의 연령을 대상으로 하였다.

남성은 총 287명, 여성은 349명으로 여성의 수가 더 많았다. 임신 중인 여성을 대상으로 하는 Wan(2021)²¹의 연구를 제외하고는 남, 여 모두 각 연구에 참여하였다. 남성만 대상으로 하는 연구는 없었다.

모든 연구에서 철결핍빈혈로 진단받은 환자를 대상으로 연구를 진행을 하였다. 그중 두 연구에서만 철결핍빈혈을 유발한 원발 질환에 대해 밝혔다. Li(2015)¹⁶의 연구는 만성사구체신염, 만성간질성신염, 당뇨병성신증, 다낭신 등의 이유로 혈액투석 환자에서 철결핍 빈혈이 있는 경우를 대상으로 하였다. Tuo(2017)²⁰의 연구는 소화성 궤양, 월경과다, 치질로 인한 출혈, 편식으로 철결핍빈혈이 된 환자를 대상으로 하였다.

2) 치료 기간 분석

치료 기간은 최소 18일부터 최대 8주까지 다양했다(Table 2). 평균 치료 기간은 약 5주였다. 치료 기간이 1주 이상 4주 미만인 연구는 1편²¹, 4주 이

상 6주 미만인 연구는 4편¹⁷⁻²⁰, 6주 이상인 연구는 2편^{15,16}이었다.

3) 치료중재 분석

3개^{15,17,20}의 연구에서 당귀보혈탕의 처방 구성인 황기와 당귀를 5:1 비율로 처방하였다. Du(2020)¹⁵의 연구는 당귀보혈탕에 귀비탕을 합방하였고 그의 증상에 따라 약재를 가미시켰다. Liu(2016)¹⁷의 연구, Tuo(2017)²⁰의 연구는 황기, 당귀 외에 백출, 아교, 자하거, 복령의 약재를 가미하였다. Qin(2007)¹⁸의 연구는 황기와 당귀의 5:1 비율을 지키지 않았으며 그 외 복령, 진피, 계내금, 감초의 약재가 공통으로 가미되었고 증상에 따라 약재를 추가하였다. Li(2015)¹⁶, Song(2008)¹⁹의 연구는 당귀보혈탕 처방 구성에 대해 본문에 언급하고 있지 않았다. Wan(2021)²¹ 연구는 당귀보혈탕의 처방 구성 중 당귀의 용량에 대한 언급이 없었는데 처방 이름을

당귀보혈탕으로 명시한 점, 고찰에서 당귀의 기혈을 자양하는 효능에 대해 언급하고 있는 바 내용이 누락된 것으로 추정된다.

모든 연구에서 한약의 제형은 탕제로 동일하였다. 용량 및 투여 횟수는 연구마다 상이하였는데, 혈액 투석 환자를 대상으로 하는 Li(2015)¹⁶의 연구에서는 당귀보혈탕 10 ml를 하루에 2번 경구 복용하였다. 영아기에서 유아기의 소아를 대상으로 하는 Qin(2007)¹⁸의 연구에서는 1세 이하에서 시간과 용량에 관계없이 하루 동안 150 ml 복용하고 1~2세는 30 ml씩 1일 5회 경구 복용하였다. 유아기에서 청소년기의 소아를 대상으로 하는 Song(2008)¹⁹의 연구는 용량에 대한 언급은 없었고 1일 2회 경구 복용하였다. 나머지 4편의 연구^{15,17,20,21}에서는 당귀보혈탕 1첩을 하루에 2회 나누어 경구 투여하였다(Table 1).

Table 1. Prescription Composition of Danggui Buxue decoction

Study ID/ ingredients	Astragali Radix (黃芪)	Angelicae Gigantis Radix (當歸)	Other ingredients	Preparation form	Dosage (/day)	Frequency (/day)	Duration
黃芪:當歸=5:1							
Du (2020) ¹⁶	45 g	9 g	Codonopsis Pilosulae Radix (黨參), Glycyrrhizae Radix (甘草), Atractylodis Rhizoma (白朮), Zizyphi Semen (酸棗仁), Loganae Arillus (龍眼肉), Saussurea lappa (木香), Zingiberis Rhizoma Crudus (生薑), Zizyphi Fructus (大棗)	Decoction	1劑	Twice	2 months
Liu (2016) ¹⁸	30 g	6 g	Asini Corii Colla (阿膠), Hoelen (茯苓), Hominis Placenta (紫河車), Atractylodis Rhizoma (白朮)	Decoction	1劑	Twice	4 weeks
Tuo (2017) ²¹	30 g	6 g	Atractylodis Rhizoma (白朮), Asini Corii Colla (阿膠), Hominis Placenta (紫河車), Hoelen (茯苓)	Decoction	1劑	Twice	28 days
黃芪:當歸≠5:1							
Qin (2007) ¹⁹	5~15 g	3~9 g	Atractylodis Rhizoma (白朮), Hoelen (茯苓), Citri Unshii Pericarpium (陳皮), Galli Stomachichum Corium (雞內金), Glycyrrhizae Radix (甘草)	Decoction	150 ml	<1 year old : regardless of time and dose. 1~2 years old : 30 g/time, 5 times/d	4 weeks
Li (2015) ¹⁷	NR	NR	NR	Decoction	20 ml	Twice	8 weeks
Song (2008) ²⁰	NR	NR	NR	Decoction	NR	Twice	60 days
Wan (2021) ²²	75 g	NR	Red Ginseng (紅參), Rehmanniae radix Preparata (熟地黃), Asini Corii Colla (阿膠), Paeoniae Radix (白芍藥), Glycyrrhizae Radix (甘草)	Decoction	1劑	Twice	18 days

NR : not reported

4) 공통중재 분석

모든 연구에서 공통중재로 경구용 철분제를 투여하였다. Du(2020)¹⁵, Qin(2007)¹⁸, Wan(2021)²¹의 연구에서는 2가철 제제인 황산제일철을 경구 투여하였다. Liu(2016)¹⁷, Tuo(2017)²⁰의 연구는 비타민과 철분이 결합된 서방정을 복용하게 하였고, Song(2008)¹⁹의 연구는 호박산 철분제를 경구 투여하였다. 혈액투석 환자를 대상으로 하는 Li(2015)¹⁶의 연구에서는 철분제를 경구 투여하거나 중증의 환자군은 정맥 주사로 철분을 투여하였고, 비타민 등 보조 치료제를 함께 복용하게 하였으며 중증의 환자군에서는 적혈구 생성에 관여하는 에리트르포이에틴도 정맥으로 투여하였다(Table 2).

5) 대조중재 분석

대조중재는 공통중재만 투여하였다. 위약투여한 연구는 없었다(Table 2).

6) 평가 지표 분석

빈혈 개선 정도를 확인하기 위해 객관적인 지표인 혈색소, 적혈구, 혈청 페리틴, 혈청철 그리고 트랜스페린 포화도(Transferrin saturation, TSAT)를 평가하였다. 혈색소는 총 4편^{15-17,21}, 적혈구는 3편^{15,17,21}, 혈청 페리틴은 4편^{15-17,21}, 혈청철은 1편¹⁵, 트랜스페린은 1편¹⁶에서 평가 지표로 활용되었다. Du(2020)¹⁵ 연구에서만 중의증후점수도 평가 항목으로 포함되었다. 중의증후점수는 1명의 중의사가 심계, 피로, 면색창백, 모발탈락, 조갑불화, 기단, 자한, 두훈의 각 증상에 대해 정도에 따라 1~3점의 점수를 부여

하고 계산하였다(Table 2).

선정된 7편¹⁵⁻²¹의 논문 모두 총유효율을 평가하였다. Li(2015)¹⁶의 연구를 제외하고는 적혈구, 혈색소, 혈청 페리틴 등 혈액 관련 지표 개선과 임상 증상 및 징후 개선 정도를 반영하여 유효율을 평가했다. Li(2015)¹⁶의 연구는 임상 증상 및 징후 개선, 증후점수만 사용하여 유효율을 측정하였다. 총 유효율만을 평가 지표로 활용한 연구는 Qin(2007)¹⁸, Song(2008)¹⁹, Tuo(2017)²⁰의 연구였다(Table 2).

7) 안전성 분석

연구 기간 중 이상 반응에 대해 보고한 논문은 총 6편^{15-17,19-21}이었다. Tuo(2017)²⁰의 연구는 치료군과 대조군 모두 복부 팽만, 설사 및 기타 위장관 증상이 있었으며, 치료군은 11.4%, 대조군은 22.9%의 이상 사례 발생률을 보고하였으나 개별 이상 사례에 대한 상세 정보는 제공하지 않았다. Li(2015)¹⁶의 연구에서는 치료군과 대조군 모두 이상 반응은 없었다고 하였다.

그 외 4편^{15,17,19,21}의 연구에서는 이상 반응으로 식욕부진, 오심, 구토, 설사, 변비, 기력 저하 같은 증상을 나열하고, 해당 증상을 호소하는 환자 수를 각각 제시하였다. 이상 사례 발생률은 각 군의 환자 수 대 이상 반응을 호소한 환자 수로 도출되었으며 4편^{15,17,19,21} 모두 치료군이 대조군보다 이상반응 발생률이 낮았다. 두 군간의 차이는 통계적으로 유의했다(Table 2).

Table 2. Summary of Randomized Controlled Trial

Author (year)	Study design	Number of participants (male/female)	Age	Intervention	Control	Duration	Outcome	Results	Adverse effect
Du (2020) ¹⁶	RCT	I : 31 (14/17) C : 31 (15/16)	I : 42±9.28 C : 41±10.62	DBD +ferrous sulfate tid po	ferrous sulfate tid po	2 months	① RBC (10 ¹² /L) ② Hb (g/L) ③ SI (μmol/L) ④ SF (μg/L) ⑤ Syndrome score ⑥ Total Effective Rate (%)	① I : 4.09±0.49 C : 3.85±0.43 (P<0.05) ② I : 111.22±6.88 C : 98.03±13.13 (P<0.05) ③ I : 17.98±1.14 C : 17.14±1.09 (P<0.05) ④ I : 42.83±3.72 C : 40.19±5.41 (P<0.05) ⑤ I : 4.52±0.55 C : 5.58±1.96 (P<0.05) ⑥ I : 31/31 (100%) C : 28/31 (90.32%) (P<0.05)	I : 3/31 (9.7%) C : 10/31 (32.3%)
Li (2015) ¹⁷	RCT	I : 21 (13/8) C : 21 (14/7)	I : 36±7.8 C : 36.5±7.7	DBD + Oral iron therapy qd po or iron surconse once/month iv	Oral iron therapy qd po or iron surconse once/month iv	8 weeks	① Total effective rate (%) ② Hb (g/L) ③ SF (ng/mL) ④ TSAT (%)	① I : 18/21 (85.71%) C : 12/21 (57.14%) (P<0.05) ② I : 106.8±4.8 C : 92.3±4.1 (P<0.05) ③ I : 468.2±187.4 C : 256.6±179.4 (P<0.05) ④ I : 28.3±5.9 C : 16.3±3.6 (P<0.05)	None
Liu (2016) ¹⁸	RCT	I : 43 (21/22) C : 43 (23/20)	I : 29±19 C : 30±17	DBD + ferrous ascorbate qd po	ferrous ascorbate qd po	4 weeks	① Total effective rate (%) ② RBC (10 ¹² /L) ③ Hb (g/L) ④ SF (ug/L)	① I : 39/43 (90.7%) C : 33/43 (76.7%) (P<0.05) ② I : 3.68±1.21 C : 2.99±1.23 (P<0.05) ③ I : 107.1±4.62 C : 95.01±5.13 (P<0.05) ④ I : 14.12±5.54 C : 9.65±6.12 (P<0.05)	I : 5/43 (11.6%) C : 10/43 (23.3%)
Qin (2007) ¹⁹	RCT	I : 77 (39/38) C : 71 (36/35)	NR	DBD + ferrous sulfate tid po	ferrous sulfate tid po	4 weeks	① Total effective rate (%)	① I : 77/77 (100.0%) C : 68/71 (95.77%)	NR
Song (2008) ²⁰	RCT	I : 70 (NR) C : 70 (NR)	I : 9.35±2.43 C : 9.46±3.57	DBD + ferrous succinate tid po	ferrous succinate tid po	30 days	① Total effective rate (%)	① I : 68/70 (97.1%) C : 60/70 (85.7%) (P<0.05)	I : 3/70 C : 12/70
Tuo (2017) ²¹	RCT	I : 35 (NR) C : 35 (NR)	NR	DBD + ferrous ascorbate qd po	ferrous ascorbate qd po	28 days	① Total effective rate (%)	① I : 32/35 (91.4%) C : 27/35 (77.1%) (P<0.05)	I : 11.4% C : 22.9%
Wan (2021) ²²	RCT	I : 44 (0/44) C : 44 (0/44)	I : 28.5.6±3.61 C : 28.73±3.50	DBD + ferrous sulfate bid po	ferrous sulfate bid po	18 days	① Total effective rate (%) ② RBC (10 ¹² /L) ③ Hb (g/L) ④ SF (mg/L)	① I : 42/44 (95.45%) C : 36/44 (81.82%) (P<0.05) ② I : 3.85±0.87 C : 3.41±0.62 (P<0.05) ③ I : 114.76±13.52 C : 106.54±10.28 (P<0.05) ④ I : 53.84±20.54 C : 40.31±15.14 (P<0.05)	I : 3/44 (6.82%) C : 5/44 (11.36%)

RCT : randomized controlled trial, I : intervention, C : control, DBD : Danggui buxue decoction, RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, SI : serum iron, SF : serum ferritin, TSAT : Transferrin saturation, NR : not reported

3. 메타분석

1) 효과 분석

(1) Red blood cell count(RBC count)

3편^{15,17,21}의 연구에서 적혈구 수치를 제시하였고, 치료군 118명, 대조군 118명의 자료를 합성하였다.

그 결과 당귀보혈탕 투여군의 적혈구 수는 비투여군에 비해 $0.38 \times 10^{12}/L$ 더 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 0.16 to 0.60, $P=0.0009$) (Fig. 2).

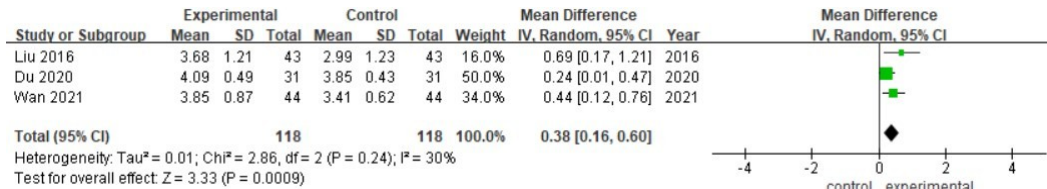


Fig. 2. Forest plot for red blood cell count ($\times 10^{12}/L$).

(2) Hemoglobin(Hb)

4편^{15-17,21}의 연구에서 치료군 139명, 대조군 139명의 치료 후 혈색소 수치를 제시하였고 치료 전후의 효과를 평가하였다. 그 결과 당귀보혈탕 투여

군의 혈색소 수치는 비투여군에 비해 12.45 g/L 더 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 10.27 to 14.63, $P<0.00001$) (Fig. 3).

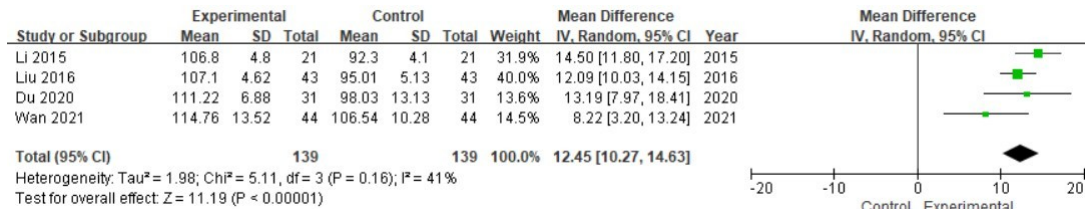


Fig. 3. Forest plot for Hemoglobin (g/L).

(3) Serum Ferritin(SF)

4편^{15-17,21}의 연구에서 혈청 페리틴 값을 제시하였다. 다만 Li(2015)¹⁶의 연구는 혈청 페리틴 값이 비정상적으로 높아 측정 시 오류가 있었거나 단위를 변환함에 있어 오류가 있을 것이라 추정하였다. Wan(2021)²¹의 연구는 단위 표기(mg/L)에 오류가 있을 것으로 추정되어 2편^{16,21}의 연구의 측정값은 제외하고 메타분석을 시행하였다. 그 결과 당귀보혈탕 투여군의 혈청 페리틴값은 비투여군에 비해

3.50 $\mu g/L$ 더 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 1.71 to 5.29, $P=0.0001$) (Fig. 4).

(4) Total effective rate

7편의 연구¹⁵⁻²¹의 치료군 307명과 대조군 264명에서 얻은 총유효율을 제시하고 합성하였다. 메타분석한 결과 당귀보혈탕 투여군이 비투여군에 비해 1.13배 높았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(RR 1.13, 95% CI 1.05 to 1.21, $P=0.001$) (Fig. 5).

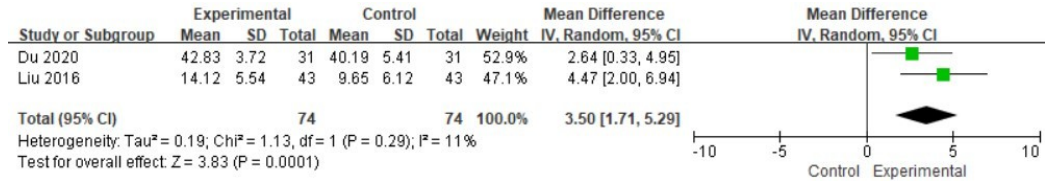


Fig. 4. Forest plot for serum Ferritin (µg/L).

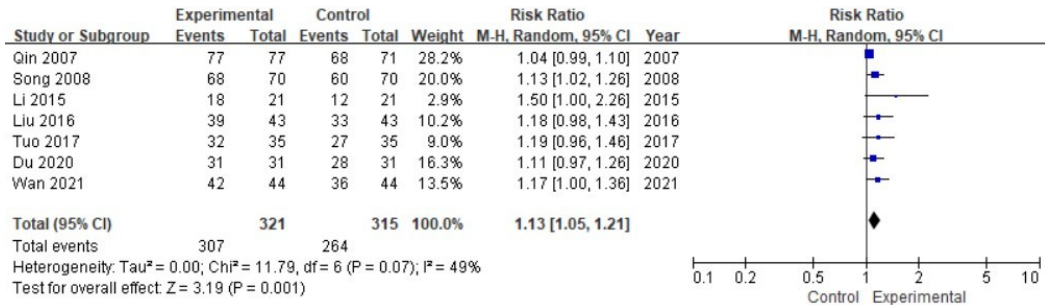


Fig. 5. Forest plot for total effective rate (%).

2) 안전성 분석

(1) 이상반응

6편의 연구^{15-17,19-21}가 이상반응을 보고하였으나 Tuo (2017)의 연구²⁰는 이상반응 발생률 수치만을 제시하였고, Li(2015)의 연구¹⁶는 치료군, 대조군 모두 이상 반응이 없었으므로 메타분석 시 제외시켰다.

그 외 4편의 연구^{15,17,19,21}의 치료군, 대조군 각 188명에서 확보한 이상반응을 합성하였다. 그 결과 당귀보혈탕 투여군은 비투여군에 비해 이상반응 발생률이 0.39배로 낮았고 이 차이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI 0.22 to 0.70, P=0.002)(Fig. 6).

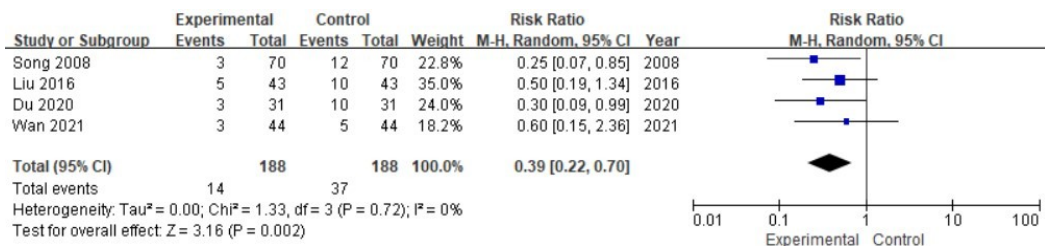


Fig. 6. Forest plot for adverse effect.

4. 비뿔림위험

ROB2를 사용하여 7개¹⁵⁻²¹의 연구에 대해 비뿔림 위험 평가를 실시했다. 우선 각 영역의 비뿔림을 판단하고 종합하여 평가하였다(Fig. 7, 8).

1) 무작위과정에서 생기는 비뿔림

7편¹⁵⁻²¹의 연구 모두 RCT로 무작위배정 과정을 기반으로 하였다. 배정순서 방법에 대해서는 Du (2020)¹⁵의 연구에서만 난수표 방식을 채택했다고 언급하였고 나머지 연구는 언급이 없었다. 모든 연구에서 배정순서가 적절히 은폐되었는지 여부는

언급이 없어 비플림위험에 대해 일부 우려가 있다고 평가하였다.

2) 의도한 중재에서 이탈로 인한 비플림

모든 연구에서 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림 시행 여부에 대해 언급하고 있지 않지만 평가 지표 특성상 실험적 맥락 때문에 의도한 중재에서 벗어날 가능성은 낮다고 판단하였다. 따라서 일곱 편의 연구 모두 의도한 중재에서 이탈로 인한 비플림위험에 대해 낮다고 평가하였다.

3) 중재결과 자료의 결측으로 인한 비플림

7편¹⁵⁻²¹의 연구 모두 중도 탈락자 없이 모든 연구대상자에서 중재결과가 측정되었다. 또한 중재결과 측정이 누락되었음을 의심할 수 있는 소지가 없어 중재결과 자료 결측에 의한 비플림위험에 대해 모든 경우 위험 수준이 낮다고 판단하였다.

4) 중재결과 측정의 비플림

Li(2015)¹⁶의 연구와 Wan(2021)²¹의 연구는 혈청 페리틴 값이 오류가 있을 수 있으므로 추정되어 중재결과 측정으로 인한 비플림 위험이 높다고 평가하였다. 그 외 5편^{15,17-20}의 연구는 중재결과 측정

과 평가자에 대한 정보가 없으며 평가자 눈가림에 대한 정보도 없어 비플림위험에 대해 일부 우려가 있다고 평가하였다.

5) 보고된 연구결과 선택의 비플림

Qin(2007)¹⁸, Song(2008)¹⁹, Tuo(2017)²⁰의 연구는 중재결과를 총유효율에 대해 여러 복합 결과에 대해 생성된 효과를 추정하였기 때문에 비플림 위험을 높다고 평가하였다. 그 외 4편^{15-17,21}의 연구는 레지스트리, 프로토콜에 따라 임상시험을 분석했는지 여부를 평가할 수 있을만한 근거가 없어 보고된 연구결과 선택에 의한 비플림에 대해 일부 우려가 있다고 평가하였다.

종합하여 5편^{16,18-21}의 연구는 한 영역에서 비플림위험이 높다고 판단되어 전반적 비플림 위험이 높다고 평가하였고, 2편^{15,17}의 연구는 전반적인 비플림 위험에 일부 우려가 있다고 평가하였다.

6) 출판 비플림

메타분석에 포함된 연구가 10개 이하이기 때문에 출판 비플림을 확인하기 위한 Funnel plot은 시행하지 않았다.

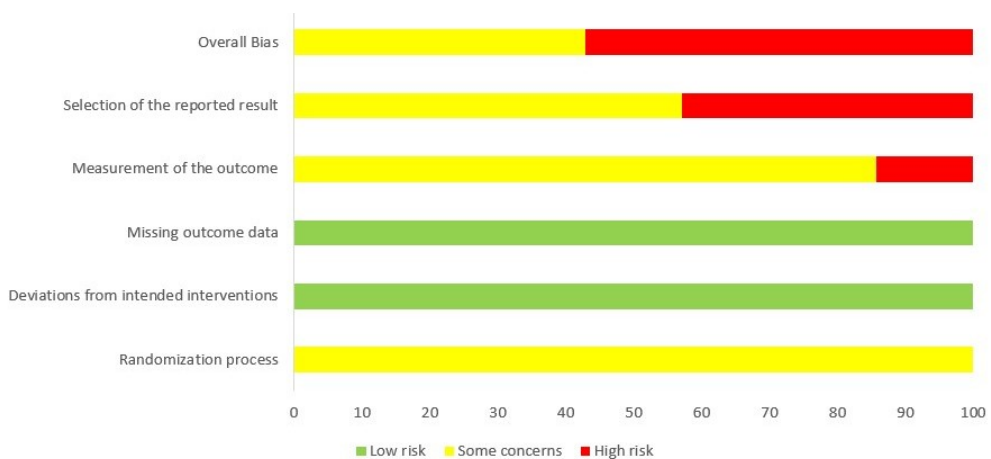


Fig. 7. Risk of bias graph.

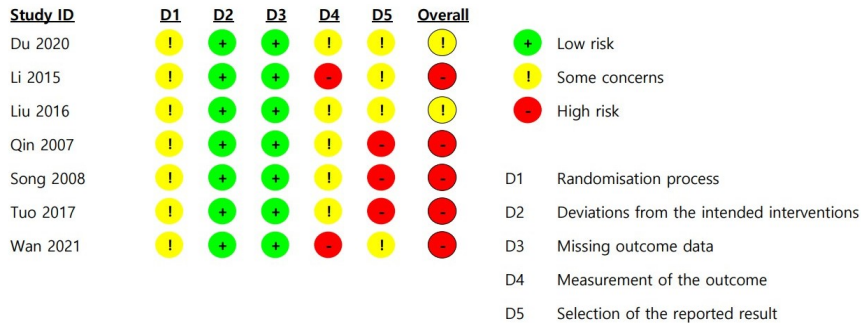


Fig. 8. Risk of bias summary.

5. 근거수준

GRADE 방법론으로 메타분석된 결과 지표의 근거수준을 평가하였다.

1) RBC, Hb, SF

포함된 연구^{15-17,21} 모두 RCT이므로 연구 설계 영역에서 등급을 낮추지 않았다. 비뿔림위험 영역에서 SF의 경우 SF 값이 증재결과 측정의 비뿔림이 있다고 추정되는 연구를 제외하고 메타분석을 시행하였다. 따라서 일부 우려있음으로 판정된 연구^{15,17}만 포함되어 GRADE에서는 한 등급 낮추었다. RBC, Hb의 경우 최소 하나 이상의 비뿔림 위험이 높은 연구가 포함되어 있어 두 등급 낮추었다. 비일관성 영역은 모두 이질성이 낮아 심각하지 않음으로 평가하였다. 비직접성 영역은 모두 객관적으로 측정된 혈액학적 지표를 활용하였으므로 심각하지 않음으로 평가하였다. 비정밀성 영역은 RBC, Hb, SF 모두 연구대상자 수가 400명보다 적어 등급을 한 단계 낮추었다. 이에 따라 RBC, Hb의 경우 근거의 확실성이 매우 낮음으로 판정되었고, SF는 근거의 확실성이 낮음으로 판정되었다 (Table 3).

2) Total effective rate

해당되는 연구¹⁵⁻²¹ 모두 RCT로 연구 설계 영역에서 등급을 낮추지 않았다. 비뿔림위험이 높은 연

구가 포함되어 있어 비뿔림위험 영역은 등급을 두 단계 낮추었다. 비일관성 영역은 이질성이 낮아 심각하지 않음으로 평가하였다. 비직접성 영역은 총 유효율을 평가하기 위해 주관적인 임상 증상 개선 정도를 포함시켰기 때문에 등급을 한 단계 낮추었다. 비정밀성 영역은 메타분석에 포함된 연구대상자 수가 400명이 넘고, forest plot의 95% 신뢰구간도 효과없음 영역을 지나지 않아 등급을 낮추지 않았다. 결론적으로 총유효율의 경우 근거의 확실성이 매우 낮았다 (Table 3).

3) 이상반응

메타분석에 포함된 연구^{15,17,19,21} 모두 RCT로 연구 설계영역에서 등급을 낮추지 않았다. 비뿔림위험 영역은 비뿔림위험이 높은 연구 2편^{19,21}이 포함되어 있어 등급을 두 단계 낮추었다. 비일관성 영역은 이질성이 낮아 심각하지 않다고 평가하였다. 비직접성 영역은 메타분석에 포함된 연구 모두 해당 증상을 호소하는 환자 수를 각각 나열하고 취합하여 이상반응을 호소하는 환자 수를 객관적으로 도출해냈으므로 등급을 낮추지 않았다. 비정밀성 영역은 해당되는 연구 대상자가 400명을 넘지 않아 한 단계 낮추었다. 결과적으로 이상반응의 경우 근거의 확실성은 매우 낮았다 (Table 3).

Table 3. The Quality of Evidence Regarding Outcome and Adverse Effect between Danggui Buxue Decoction and Conventional Treatment

Outcome measures	No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				No. of patients		Effect		Certainty	
				Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBD +WM	WM	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
RBC	3	Randomized trials	Very serious	Not serious	Not serious	Serious	None	118	118		MD 0.38 higher (0.16 higher to 0.6 higher)	⊕○○○ Very low	
Hb	4	Randomized trials	Very serious	Not serious	Not serious	Serious	None	139	139		MD 12.45 higher (10.27 higher to 14.63 higher)	⊕○○○ Very low	
SF	2	Randomized trials	Serious	Not serious	Not serious	Serious	None	74	74		MD 3.5 higher (1.71 higher to 5.29 higher)	⊕⊕○○ Low	
Total effective rate	7	Randomized trials	Very serious	Not serious	Serious	Not serious	None	307/321 (95.6%)	264/315 (83.8%)		RR 1.13 (1.05 to 2.21)	109 more per 1,000 (from 42 more to 176 more)	⊕○○○ Very low
Adverse effect	4	Randomized trials	Very serious	Not serious	Not serious	Serious	None	14/188 (7.4%)	28/188 (14.9%)		RR 0.39 (0.22 to 0.70)	91 fewer per 1,000 (from 116 fewer to 45 fewer)	⊕○○○ Very low

No : number, DBD : Danggui buxue decoction, WM : West medicine, RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, SF : serum ferritin

Ⅳ. 고 찰

철결핍은 실험, 부적절한 식이, 임신, 급성장 등의 이유로 철의 요구량과 소실량이 흡수량보다 많을 때 발생한다. 체내 철이 결핍되면 망상내피계의 저장소에서 저장철을 활용하여 부족한 철을 보충하게 된다. 따라서 저장철이 존재하는 한 혈청철, 총결합능 수치는 정상범위이며, 적혈구의 형태 및 지수도 정상이다. 이후 저장 철이 고갈되기 시작하면 혈청 철이 감소하고, 혈청 철이 감소되면 혈색소 합성도 되지 않아 결국 혈색소와 적혈구용적률이 감소하게 되어 철결핍빈혈이 된다²².

혈액검사에서 철 관련 검사로 혈청 페리틴(Serum ferritin), 혈청 철(Serum iron), 총 철결합능(Total iron-binding capacity), 트랜스페린(Transferrin)을 측정하게 된다¹. 철결핍빈혈이 발생되면 혈청 페리틴, 혈청 철은 감소하고, 총 철결합능과 트랜스페린은 증가한다. 따라서 철결핍빈혈 관련 연구 시에는 전혈구검사 항목인 적혈구 수, 헤모글로빈뿐만 아니라 철 관련 검사 항목의 수치의 변화도 관찰해야 한다.

당귀보혈탕은 황기와 당귀가 5:1(황기 30 g, 당

귀 6 g)의 비율로 구성되어 있으며 보기생혈의 대표적인 처방이다²³. 황기 다당류는 골수 조혈 기능을 향상시키는 효능이 있고, 당귀 다당류는 조혈성장인자를 방출하도록 자극하여 조혈 세포의 증식 및 분화를 촉진시킨다²⁴. 황기와 당귀가 배오됨으로서 그 효과가 증가될 수 있는데 당귀에서 추출된 페롤린산은 황기의 유효성분의 용해성을 향상시켜 당귀보혈탕의 효능을 높일 수 있다²⁵.

철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 치료 기전에 대해 Zhou²⁶의 연구에서는 당귀보혈탕이 혈관내피 기능을 개선하고 염증을 억제하여 조혈을 촉진하고 다중 성분, 표적 및 경로를 통해 초기 적혈구 전구물질 burst forming unit-erythroid(BFU-E)의 발달을 자극하여 철결핍빈혈을 치료할 수 있다고 하였다. Huang²⁷의 연구에서는 당귀보혈탕과 철분을 병행 치료 시 효과를 알아보기 위해 실험 연구를 하였다. 연구 결과 당귀보혈탕이 Caco-2 세포에 페리틴을 생합성시켜 철 흡수를 증가시켰고, 철분제 투여 2시간 전에 당귀보혈탕 복용하여야 철 흡수율이 가장 증가하였다. 따라서 당귀보혈탕은 다양한 작용을 통해 철결핍빈혈을 개선시킬 수 있으며, 당귀보혈탕과 철분제를 병용 투여 시 적절한 시

간 간격을 두고 복용하여야 치료의 효과를 높일 수 있을 것이다.

이미 빈혈 중 신성 빈혈¹⁰, 중양으로 인한 빈혈¹¹, 수술 후 빈혈¹²에서 당귀보혈탕의 효과와 안전성에 대해 체계적 문헌 고찰과 메타분석이 시행되었다. 각 연구 모두 빈혈에 대해 통상 치료와 당귀보혈탕을 병행 투여한 치료군과 통상 치료만 시행한 대조군을 비교하였으며, 당귀보혈탕 단독 치료와 통상 치료의 효과와 안전성을 비교한 연구는 없었다. 신성 빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과를 분석한 Zhao(2017)¹⁰의 연구에서는 황기와 당귀의 비율이 5:1인 연구가 아닌 연구보다 메타분석 시 효과가 우수했다. 치료군에서 이상반응을 보고한 연구는 없었고, 오직 한 연구에서만 대조군의 이상반응을 보고하였다. 중양으로 인한 빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과를 분석한 Wang(2023)¹¹의 연구에서는 메타분석 결과 치료군의 효과가 더 뛰어났으며, 치료군이 대조군보다 이상반응 발생률이 낮다고 평가하였다. 수술 후 빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과를 분석한 Yu(2019)¹²의 연구에서는 메타분석 시 치료군이 대조군보다 더 효과적이나 이상반응에 대해 보고한 논문이 극히 적어 안전성을 평가하기 어렵다고 보고하였다. 이러한 연구 결과를 통해 빈혈에 대한 당귀보혈탕과 통상치료의 병행 치료에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 황기와 당귀의 비율에 따라 치료 효과가 상이할 수 있음을 알 수 있었다.

본 연구에서도 각 논문의 황기와 당귀의 약재 구성 비율을 확인하였다. 7편의 논문 중 3편^{15,17,20}에서 황기와 당귀가 5:1의 비율로 처방되었으나 모두 다양한 약재가 가미된 당귀보혈탕가미방이었다. 그 외 3편^{16,19,21}의 연구에서는 황기와 당귀 중 하나 이상의 약재의 용량을 밝히지 않아 황기와 당귀가 5:1의 비율을 지켰는지 여부에 대해 알 수 없었다. 따라서 본 연구에서는 황기와 당귀가 5:1의 비율을 지키는 것이 그렇지 않은 경우보다 효과가 좋은지를 평가하기는 어렵다고 판단했다.

철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 효과와 안전성을 확인하기 위해 당귀보혈탕 단독 투여와 통상 치료의 효과를 비교한 RCT도 찾았으나 해당되는 연구는 Ai²⁸의 연구 한 편뿐이었다. Ai²⁸의 연구에서는 임신성 철결핍빈혈 환자를 대상으로 당귀보혈탕을 투여한 치료군과 통상치료를 시행한 대조군을 비교하였다. 치료 후 총유효율과 RBC, SF 모두 치료군이 대조군보다 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다. 그러나 이 한 편의 논문으로 철결핍빈혈에서 당귀보혈탕 단독 투여가 통상 치료보다 우수하다고 평가하기에는 비약이 있다. 따라서 본 연구에서는 당귀보혈탕과 통상치료를 병행한 치료군과 통상치료만 시행한 대조군을 비교하여 철결핍빈혈에서 당귀보혈탕 투여의 효과와 안전성에 대해 알아보려고 하였다.

철결핍빈혈에서 당귀보혈탕의 효과를 확인하기 위해 최종 선정된 7개의 연구¹⁵⁻²¹에서 적혈구, 혈색소, 혈청 페리틴, 총유효율 등을 활용하여 철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 치료 효과를 평가하였다. 모든 연구에서 당귀보혈탕을 투여한 치료군이 대조군보다 해당 지표의 결과값이 높았다.

Qin¹⁸의 연구를 제외하고 모든 논문에서 각 연구의 안전성을 보고하였다. 메타분석을 시행하기에 적합하지 않은 Li(2015)¹⁶의 연구와 Tuo(2017)²⁰의 연구를 제외하고 나머지 4편의 연구^{15,17,19,21}들의 측정치를 합성한 결과 relative risk(RR) 값이 0.39배(95% CI: 0.22 to 0.70)로 치료군이 대조군보다 이상반응을 유의하게 감소시킴을 확인하였다. 철결핍빈혈의 통상 치료로 대다수 논문이 경구 철분제를 사용하였다. 그러나 경구 철분제는 소화기 증상과 관련된 부작용이 발생하기 쉽다. 부작용 발생 시에는 용량을 감량하거나 복용을 중단하고 철분 정맥 투여 방식으로 변경하는 등의 방식을 취하게 된다. 논문에 언급된 부작용은 복통, 오심, 구토, 설사, 기력저하와 같은 증상이 있었고, 메타분석 결과를 고려해봤을 때 경구 철분제 복용 후 부작용 발생하였다면 철분제 복용을 중단하기보다는 당귀보혈탕

과 병행 치료를 고려할 수 있을 것이다.

이 논문은 다음과 같은 한계점이 있다.

첫째 최종 선발된 논문 수는 총 7편¹⁵⁻²¹이고, 포함된 연구 참여자 수는 총 636명이다. 또한 7편¹⁵⁻²¹ 모두 중국에서 실시된 연구였다. 따라서 이 연구 결과를 전 세계 인구집단 혹은 우리나라에 일반화시켜 적용하기 어렵다. 더 많은 연구를 검토하기 위해 검색식에 연구 설계 형태를 포함시키지 않는 등 시도를 하였으나 해당 조건을 만족하는 연구는 7편이 최대였다.

둘째 난수표 방식을 시행한 Du(2020)¹⁵의 연구를 제외하고 6개의 논문¹⁶⁻²¹에서 무작위 배정을 시행한 방법에 대해 언급하지 않았다. 7개 연구¹⁵⁻²¹ 모두 눈가림, 배정순서 은닉이 시행되었는지 불확실하다. 또한 선택적 보고에 대해 언급한 논문은 없었다. 따라서 모든 논문의 질이 우수하다고 평가하기는 어려우므로 향후 비뚤림 위험이 낮은 연구가 필요하다.

셋째 단순 철결핍빈혈에 대한 통상 치료, 철결핍 빈혈을 유발한 질환에 대한 통상 치료와 당귀보혈탕을 병행한 치료를 비교했기 때문에 이번 연구 결과를 토대로 당귀보혈탕이 철결핍빈혈의 통상 치료보다 우수하다고 평가하기는 어려우며, 철결핍 빈혈에 대한 당귀보혈탕의 단독 치료의 효과를 예측하기는 어렵다. 당귀보혈탕과 통상 치료의 병행 치료가 통상 치료만 시행했을 때와 비교 시 효과가 있었으므로 본 연구 결과가 의미가 있지만 철결핍빈혈에 대한 당귀보혈탕의 단독 치료와 통상 치료를 비교한 연구도 적극적으로 이루어져야 할 것이다.

넷째 각 논문마다 당귀보혈탕 처방 구성이 상이하다는 것이다. Liu(2016)¹⁷와 Tuo(2017)²⁰의 연구에서 당귀 6g, 황기 30g의 원방 구성에 가미된 처방을 사용하였고, Du(2020)¹⁵, Qin(2007)¹⁸의 연구는 황기 대 당귀의 5:1 비율은 지키고자 했으나 원방과 용량이 다르며 다른 약재가 가미된 방식이었다. Wan(2021)²¹의 연구에서는 당귀의 용량에 대해

정확한 언급이 없었으며, Li(2015)¹⁶, Song(2008)¹⁹의 연구에서는 처방 구성에 대한 설명이 없었다.

다섯째 포함된 논문 모두 치료 기간이 짧으며, 추적관찰이 없었다는 점이다. 연구의 치료 기간은 최대 8주였고 가장 짧은 경우 18일이었으며 평균 5주였다. 모든 연구¹⁵⁻²¹에서 평가는 중재가 끝난 직후에만 이루어졌다. 철 보충 후 48~72시간이 되면 망상적혈구가 증가하고 이어서 혈색소가 증가하게 된다²⁹. 혈색소 수치는 4일째부터 매일 0.15~0.5 g/dL씩 오르기 시작하여 2주마다 1~2 g/dL 정도로 상승된다²⁹. 6주가 지나게 되면 혈색소 수치가 정상이고 이어서 혈청 페리틴이 상승하기 시작한다²⁸. 그러므로 혈색소 수치가 정상화되어도 고갈된 저장 철을 보충하려면 철분제를 적어도 3~6개월 이상 투여하여야 한다³⁰. 따라서 해당 연구가 끝난 시점의 평가에 그치지 말고 해당 처치를 최소 3개월 이상 지속적으로 받아 장기적인 예후를 평가할 필요성이 있다. 이에 향후 시행될 연구에서는 치료 직후뿐만 아니라 일정 기간이 지난 후 치료의 평가도 필요할 것이다.

여섯째 이 연구는 연구대상자 간의 이질성이 존재한다. 일반 인구를 대상으로 하는 연구 3편^{15,17,20}, 소아에 대한 연구 2편^{18,19}, 임신 여성에 대한 연구 1편²¹, 혈액 투석 환자에 대한 연구 1편¹⁶으로 각 인구 집단의 특성에 따라 빈혈의 중증도 및 개선 정도를 평가하는 기준이 다를 수 있다.

일곱째 결과 지표 중 SF의 경우 연구 결과를 논문에 제시함에 있어 결과값 표기에 오류가 있었으므로 추정되는 연구가 있었다. SF는 체내 저장철의 상태를 반영하는 지표이며, 철결핍빈혈에서 체내 철 요구량 증가 시 SF는 감소한다². 그러나 Li(2015)¹⁶의 연구와 Wan(2021)²¹의 연구에서 SF 값이 치료 전에도 비정상적으로 높기 때문에 측정값을 기입하거나 단위를 변환함에 있어 오류가 있었을 수 있음을 추정할 수 있다. SF는 급성기 반응물질로 작용하여 염증 및 감염으로 인해 비정상적으로 증가할 수 있다³¹. Wan(2021)²¹의 연구는 임신

여성을 대상으로 하였기 때문에 염증 및 감염과의 관련성은 없다고 할 수 있다. Li(2015)¹⁶의 연구는 만성사구체신염, 만성간질성신염, 당뇨병성신증, 다낭신 등의 병변으로 인해 혈액투석을 환자를 대상으로 하였기에 해당 연구대상자들의 C-반응성단백(Creative protein, CRP)은 높을 수 있다. 다만 당귀보혈탕 병행투여 후 SF의 증가를 이상반응으로 평가하지 않았으며 오히려 유효한 결과로 평가하였으므로 SF 값이 오류가 있었음을 추정할 수 있다. 연구 결과 확인을 위해 해당 연구의 교신저자와 연락을 시도하려 하였으나 이메일 주소 등의 부재로 연락을 할 수 없었다. 따라서 측정에 오류가 있을 수 있는 결과는 제외하고 메타분석을 시행하여 연구의 타당도를 높이려고 하였다.

마지막으로 치료 효과를 평가할 때 총유효율만 활용하여 평가한 연구¹⁸⁻²⁰가 포함되어 있다는 것이다. 총유효율 평가 시 혈액 관련 지표 개선을 반영하였지만 적혈구, 혈색소, 혈청 페리틴 등 각 지표의 개선 정도를 파악하기 어렵다. 또한 혈액학적 지표의 개선은 미미해도 임상 증상의 호전을 보이면 효과가 있다고 평가하였기 때문에 주관적인 판단일 수 있다. 다만 주관적인 판단이 들어갔다고 할 수 있을지라도 총유효율도 치료 효과를 평가하는 지표이기 때문에 의미가 있다고 판단하여 메타분석도 시행하였다.

이와 같은 연구의 한계들로 인해 비뚤림 위험이 낮은 연구는 없었다. 또한 결과 지표의 근거 수준 평가 시 모든 지표의 근거수준이 낮았다. 그렇지만 당귀보혈탕의 효과를 평가하는 혈액학적 지표인 RBC, Hb, SF와 임상 증상을 포괄하여 종합적으로 평가한 총유효율은 모든 연구에서 당귀보혈탕을 병행 투여한 경우가 개선율이 높았다. 따라서 이러한 일관성 있는 결과를 바탕으로 해당 연구는 신뢰도가 높다고 평가할 수 있다. 안전성에 대해 보고한 모든 연구^{15-17,19-21}에서 당귀보혈탕을 병행 투여 시 부작용 발생률이 적었고, 메타분석 시 결과 값에서도 당귀보혈탕 투여 시 부작용 발생률이 낮

음을 확인할 수 있었다. 이는 당귀보혈탕이 철결핍빈혈에 효과가 있으며 안전성이 높아 임상에서 철결핍빈혈 환자 내원 시 당귀보혈탕을 적극 활용할 수 있음을 시사한다.

이 연구는 당귀보혈탕의 철결핍빈혈에 대한 치료 효과를 체계적으로 고찰하고 메타 분석한 첫 번째 논문으로서 의의가 있다. 당귀보혈탕의 빈혈에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는 가운데 이 연구를 토대로 더 정교한 실험 방법의 설계가 필요하다고 사료되며 추후 더 질 높은 대규모의 임상 연구가 시행되어야 할 것이다. 또한 이를 통해 당귀보혈탕의 효과 및 안전성을 입증하고 더 나아가 한의 임상 진료에서 철결핍빈혈을 호소하는 환자에 당귀보혈탕을 투여할 수 있는 근거를 마련할 수 있어야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구는 철결핍빈혈 환자에 대한 당귀보혈탕의 효과와 안전성에 대해 각 데이터베이스의 게시 시점부터 2023년 5월 30일까지 발표된 연구를 검색하여 선정된 7편의 무작위 대조 임상연구를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 메타 분석 결과에 따르면, 당귀보혈탕 투여군에서 비투여군보다 RBC, Hb, SF 등 철결핍빈혈 관련 지표와 Total effective rate의 수치가 유의하게 개선된 것으로 나타나 당귀보혈탕의 효과를 확인하였으며, 당귀보혈탕 투여군이 비투여군에 비해 이상반응 발생률이 낮아 안전성을 확인할 수 있었다.

참고문헌

1. Kim SY. Iron Deficiency Anemia: Diagnosis and Treatment. *Korean J Med* 2017;92(2):155-61.
2. Yhim HY, Kwak JY. Treatment of Iron-Deficiency Anemia. *Korean J Med* 2015;89(1):43-7.

3. The Korean Society of Hematology. Hematology. Seoul: Panmuneducation: 2018, p. 60-1.
4. Lee JO, Lee JH, Ahn S, Kim JW, Chang H, Kim YJ, et al. Prevalence and risk factors for iron deficiency anemia in the Korean population: results of the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci* 2014;29(2):224-9.
5. 건강보험심사평가원, HIRA 빅데이터 개방포털 질병 소분류(3단 상병) 통계 <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfoTab3.do>
6. 전국한외과대학 간계내과학교수. 肝系內科學. 서울: 나도; 2013, p. 521-31.
7. 彭懷仁. 中醫方劑大辭典. 北京: 人民衛生出版社; 1995, p. 389-92.
8. Kang SA, Chang MS, Oh MS, Kim DR, Kim JS, Park Sk. Comparison of Dangguibohyel-tang and Erythropoietin on Cyclophosphamide-induced Anemia in Rats. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2006;20(1):31-6.
9. Jin JD, Kim YH, Jung TY, Seo JC, Leem SC, Han SW, et al. Effects of Combination of Dangguibohyeol-tang Herbal-acupuncture on Anemic Rats. *Korean J Meridian & Acupoint* 2003;20(2):77-92.
10. Zhao MM, Zhang Y, Li LS, Yu ZK, Li B. Efficacy and safety of danggui buxue decoction in combination with western medicine treatment of anemia for renal anemia: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine* 2017;5(6):1-9.
11. Wang L, Yang L, Chen L, Qiu X, Huang B, Sheng X, et al. Meta-analysis and GRADE evaluation of Danggui Buxue Decoction in the treatment of cancer-related anemia. *Journal of Shanxi University of Chinese Medicine* 2023; 24(01):1-9.
12. Yu Y, Hu L, LAO S. Danggui Buxue Decoction for Postoperative Anemia: A Meta-analysis. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine* 2019;46(12):2483-9.
13. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
14. Kim SY, Park DA, Seo HJ, Shin SS, Lee SJ, Lee M, et al. Health Technology Assessment Methodology : Systematic Review. Seoul: National Evidence based Healthcare Collaborating Agency; 2020, p. 207-13.
15. 杜輝, 孫海青, 鄭干, 馮超喜, 張爽, 盧莎莎, et al. 當歸補血湯聯合歸脾湯對氣血兩虛證型缺鐵性貧血患者的療效分析. *中醫臨床研究* 2020;12(30):34-7.
16. 李曉東. 當歸補血湯改善氣陰不足之維持性血液透析患者功能性缺鐵的觀察. *大家健康(學術版)*. 2015; 9(08):36-7.
17. 陸泳萍. 加味當歸補血湯聯合維鐵緩釋片治療缺鐵性貧血43例臨床觀察. *中藥導報* 2016;22(02):67-9.
18. 秦春優. 中西醫結合治療小兒缺鐵性貧血77例觀察. *甘肅中醫*. 2007(01):29-30.
19. 宋先中. 中西醫結合治療兒童缺鐵性貧血140例療效觀察. *現代醫藥衛生*. 2008(03):401-2.
20. 虞小剛, 唐萍, 周正榮. 加味當歸補血湯聯合維鐵緩釋片治療缺鐵性貧血的臨床觀察. *世界最新醫學信息文摘*. 2017;17(32):93.
21. 萬納, 魏卓恒. 當歸補血湯聯合硫酸亞鐵片治療妊娠合併缺鐵性貧血的療效觀察. *內蒙古醫學雜誌*. 2021;53(01):77-8.
22. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine (19th edition.). Seoul: McGraw-Hill Education Korea; 2017, p. 996-7.
23. Lee SI. Herbal Formula Science. Seoul: Young

- Lim Sa: 1990, p. 172.
24. 李影迪, 初杰, 范颖等. 当归多糖与黄芪多糖配伍对骨髓造血干细胞增殖分化的影响. *辽宁中医药大学报*. 2016;18(06):31-4.
 25. Zheng KY, Zhang ZX, Du CY, Zhang WL, Bi CW, Choi RC, et al. Ferulic acid enhances the chemical and biological properties of astragali radix: a stimulator for danggui buxue tang, an ancient Chinese herbal decoction. *Planta Med* 2014;80(2-3):159-64.
 26. Zhou W, Huang L. Potential Mechanism of Danggui Buxue Decoction in Treating Iron Deficiency Anemia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology. *Medicinal Plant* 2021;12(06):33-6.
 27. Huang GC, Chen SY, Tsai PW, Ganzon JG, Lee CJ, Shiah HS, et al. Effects of Dang-Gui-Bu-Xue-Tang, an herbal decoction, on iron uptake in iron-deficient anemia. *Drug Des Devel Ther* 2016;2(10):949-57.
 28. Ai HL, Chen JQ, Li LD, Miao H. Effect of Danggui Buxue Decoction on erythrocyte and serum ferritin level in patients with pregnancy anemia. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 2019;11(36):48-9.
 29. The Korean Society of Hematology. Hematology. 2nd edition. Seoul: Panmuneducation; 2011, p. 65-6.
 30. 도서출판 정담 편집부. SIM 통합내과학 혈액 part 1. 서울: 도서출판 정담; 2013, p. 49-52.
 31. Kim MS, Kim SH. Causes of Hyperferritinemia and Red Blood Cell Transfusion. *Korean J Blood Transfus* 2018;29(3):273-81.

【Appendix】 검색식

CNKI	(ti,kw,ab : 贫血 OR ti,kw,ab : 貧血 OR ti,kw,ab : Anemia OR ti,kw,ab : Anemias) AND (ti,kw,ab : 当归补血汤 OR ti,kw,ab : 當歸補血湯 OR ti,kw,ab : 当归保血湯 OR ti,kw,ab : danggui buxue OR ti,kw,ab: dangguibuxue OR ti,kw,ab : Dang-Gui-Bu-Xue)
EMBASE	(贫血:ti,ab,kw OR 貧血:ti,ab,kw OR anemia:ti,ab,kw OR anemias:ti,ab,kw) AND (当归补血汤:ti,ab,kw OR 當歸補血湯:ti,ab,kw OR 当归保血湯:ti,ab,kw OR (danggui AND buxue:ti,ab,kw) OR dangguibuxue:ti,ab,kw OR 'dang gui bu xue':ti,ab,kw)
PubMed	((贫血[Title/Abstract]) OR (貧血[Title/Abstract]) OR (Anemia[Title/Abstract]) OR (Anemias[Title/Abstract])) AND (((当归补血汤[Title/Abstract]) OR (當歸補血湯[Title/Abstract])) OR (当归保血湯[Title/Abstract]) OR (danggui buxue[Title/Abstract]) OR (dangguibuxue[Title/Abstract]) OR (Dang-Gui-Bu-Xue[Title/Abstract]))
Cochrane library	(‘贫血’ OR ‘貧血’ OR ‘Anemia’ OR ‘Anemias’) AND (‘当归补血汤’ OR ‘當歸補血湯’ OR ‘当归保血湯’ OR ‘danggui buxue’ OR ‘dangguibuxue’ OR ‘Dang-Gui-Bu-Xue’)
RISS	(논문명 : 빈혈 <OR> 논문명 : 貧血) (논문명 : 당귀보혈탕 <AND> 논문명 : 當歸補血湯)
OASIS	(논문명 : 빈혈 <OR> 논문명 : 貧血) (논문명 : 당귀보혈탕 <AND> 논문명 : 當歸補血湯)
ScienceON	(논문명 : 빈혈 <OR> 논문명 : 貧血) (논문명 : 당귀보혈탕 <AND> 논문명 : 當歸補血湯)
CiNii	Title danggui buxue OR 当归补血汤 OR 当归補血湯
J-stage	Title danggui buxue OR 当归补血汤 OR 当归補血湯