

고혈압에 대한 한약 이수 처방 효과에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

강자연¹, 강기완¹, 정민정², 김홍준³, 장인수¹

¹우석대학교 한의과대학 한방내과학교실, ²우석대학교 한의과대학 소아과학교실, ³우석대학교 한의과대학 방제학교실

The Effect of Korean Herbal Medicine that Function by Inducing Diuresis for Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Ja-yeon Kang¹, Ki-wan Kang¹, Min-jeong Jeong², Hong-jun Kim³, In-soo Jang¹

¹Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

²Dept. of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

³Dept. of Prescription, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to review the clinical research on antihypertensive effects of Korean herbal medicines that function by inducing diuresis.

Methods: Literature searches were performed using PubMed, Cochrane, CNKI, Wanfang, Cini, Oasis, KISS, NDSL, RISS, DBpia, with the keywords “利水”, “利尿”, “高血壓”, “hypertension”, and “lishui.” The search range included only randomized controlled trials that verified the effects of Korean herbal medicine interventions on hypertension. The selected studies were assessed by risk of bias (RoB).

Results: 26 reports were selected from a total of 532 identified. For these reports, meta-analysis was performed using Revman 5.3. From this analysis, it was observed that the combined treatment of Korean medicine and antihypertensive drugs had a significantly higher total effective rate (TER) and improvement in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) than did the use of a single antihypertensive drug. The risk ratio of TER for lowering blood pressure was 1.25. The mean differences of SBP, DBP were -19.63 mm Hg (95% confidential interval (CI), -22.45 mm Hg, -16.80 mm Hg, $p<0.00001$), and -5.39 mm Hg (95% CI, -7.36 mm Hg, -3.42 mm Hg, $p<0.00001$) respectively. The use of Korean medicine only did not improve blood pressure, as compared to the use of an antihypertensive drug. Most of items of RoB were unclear, and the methodological quality was low.

Conclusions: The combination of antihypertensive drugs and Korean medical treatment can effectively improve SBP, DBP, and TER. This finding could be widely utilized in clinical practice in Korean medicine.

Key words: Korean medicine, traditional medicine, hypertension, induce diuresis

1. 서론

- 투고일: 2017.09.22, 심사일: 2017.11.10, 게재확정일: 2017.11.20
- 교신저자: 장인수 전북 전주시 완산구 어은로 46
우석대학교 부속 한방병원
TEL: 063-220-8608
E-mail: mackayj@naver.com
- 본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의표준 임상진료지침개발사업」의 재정지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: HB16C0023).
- 본 논문은 우석대학교 교내 학술 연구비 지원에 의하여 연구됨.
- 이종게재를 방지하기 위한 출처 기재법: 이 논문은 2017년도 우석대학 대학원 한의학 석사학위 논문임.

만성질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환인 고혈압의 유병률은 2015년 기준 30세 이상 성인 인구의 27.9%이며¹, 나이가 들어감에 따라 유병률이 높아져 70세 이상의 남성의 경우 61.3%, 여성의 경우 71.3%¹이다. 90% 이상은 원인이 분명치 않은 본태성 고혈압이며 고유한 증상은 없고 무증상으로 경

과하는 사이에도 심혈관장애는 진행되어 동맥경화증을 촉진시키고 각종 심혈관질환의 발병률을 높인다².

고혈압의 치료는 생활습관 개선과 항고혈압제 약물요법으로 크게 분류할 수 있다. 항고혈압제의 대표적인 약물로 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 이노제, 칼슘 채널 차단제(CCB), 교감신경 수용체인 α , β 수용체 차단제 등이 있다^{3,4}. 원위세뇨관에 작용하여 나트륨의 재흡수를 억제하는 원리로 소변을 통하여 체액량을 낮춰 혈관에 미치는 압력을 낮추는 thiazide계 이노제는 대표적으로 사용되는 항고혈압제 중의 하나로 여러 나라의 고혈압 진료지침에 1차 선택약으로서 포함되어 있으며, 단독치료 또는 병용치료 시 사용할 수 있다³.

한의학에서 利水劑는 利水滲濕, 利尿通淋 등의 효과를 포함하는 개념으로서, 利水劑의 대표적 처방인 五苓散의 경우, 실제로 원위세뇨관에 작용하여 이노작용을 보이는 것으로 알려져 있다. 이러한 작용기전에 착안하여 고혈압에 대한 五苓散의 강압효과에 대한 문헌고찰⁵과 증례보고⁶가 있었으나, 보다 포괄적인 개념인 利水劑의 강압효과에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다. 이에 본 저자는 한약의 이노기전을 통한 고혈압 환자의 혈압 감소 효과에 대하여 알아보기 위하여 성인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한약 이수처방을 적용한 무작위 임상시험 연구 문헌 대상으로 항 고혈압 효과를 파악하고자 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하여 그 결과를 보고하고자 한다.

II. 방 법

1. 데이터베이스 선택 및 문헌 검색

검색엔진은 영문 검색 사이트에서는 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), EMBASE (<http://www.embase.com>), Cochrane library(<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>)를

사용하였으며 검색 엔진 키워드는 'essential hypertension', 'hypertension', 'high blood pressure', 'randomized controlled trials', 'RCT', 'random allocation', 'Chinese Medicine Diuretics', 'Lishui treatment'를 사용하였다. 중국 검색 사이트인 CNKI (China National Knowledge Infrastructure, <http://search.cnki.net/>), Wanfang(万方数据, <http://www.wanfangdata.com>)에서 엔진 키워드로 '高血壓', '原發性高血壓', '隨機', '利水', '利尿'를 사용하였다. 일본에서는 CiNii article(<http://ci.nii.ac.jp>)을 사용하여 '本態性 高血壓症', '高血壓', 'hypertension', '臨床試驗', '無作為化', '利水', '利尿'로 검색하였다. 국내 논문 검색은 한의학연구원에서 제공하는 검색 엔진인 OASIS(oriental medicine advanced searching integrated system, <http://oasis.kiom.re.kr>), KISS (Korean studies Information Service system, <http://kiss.kstudy.com/>), NDSL(National Digital Science Links, <http://scholar.ndsl.kr>), 한국교육학술정보원 (KERIS)에서 제공하는 RISS(research information service system, <http://www.riss.kr/>), 과학기술학회마을(<http://society.kisti.re.kr/>), DBpia(<http://www.dbpia.co.kr/>)의 검색엔진을 사용하였다. 국내의 검색 엔진 키워드는 '고혈압', '본태성 고혈압', 'hypertension', 'essential hypertension', '무작위화 임상시험', '무작위화', '임상 시험', '이수', '이노'를 사용하였다.

각 국가별 검색 키워드들을 이용하여 국가별 검색엔진의 특성에 따라 조합하여 검색하였다.

2. 포함 및 배제기준

저널 및 학위논문 중 국내·외의 온라인데이터 베이스들에서 2017년 5월 31일까지 검색된 논문을 선정하였고, 발표년도에 제한은 두지 않았다. 검색된 논문 중 19세 이상의 본태성 고혈압을 가진 성인 환자를 대상으로 이수처방을 사용한 무작위화 임상시험(Randomized Controlled trials, RCT) 문헌을 선정하였고, RCT 문헌을 제외한 비무작위화 임상시험(Non-randomized Controlled trials, Non-RCT),

환자-대조군 연구, 단일군 전후 임상시험, 증례군 및 증례 보고, 실험실 연구(In vivo 및 In vitro 포함), 문헌 고찰연구, letters 문헌은 배제하였다.

대조군의 경우 위약, 단독양약치료, 복합 양약치료 연구문헌을 포함하였고 시험군의 경우 중재로 사용한 이수처방 단독치료 또는 항고혈압제와 결합한 치료 모두 포함하였다. 단, 이수처방과 결합한 치료방법이 침, 뜸, 추나, 다른 한약, 기타 한의학 또는 대체의학 치료방법을 사용한 연구 문헌은 배제하였다.

3. 자료 선정 및 분석

1) 자료 검색 및 선별

문헌 검색 및 선별은 두 명의 연구자(KJY, KKW)가 독립적으로 진행하였다. 검색된 문헌을 취합하여 중복문헌을 제거 하고, 문헌의 선정기준과 제외 기준에 따라 1차로 제목(title)과 초록(abstract)을 확인하여 문헌을 선별하였고, 이후 본문을 조사하여 고혈압의 치료 목적으로 한약 이수처방 치료를 사용한 RCT 연구를 선별하였다. 의견이 불일치할 경우 두 명의 연구자간의 합의 및 제 3의 연구자의 자문을 구하여 최종 포함여부를 결정하였다.

2) 자료 분석

두 명의 독립된 연구자가 선별된 문헌의 전문을 확인하여 연구 디자인, 시험군 및 대조군의 치료방법 및 기간, 연구 대상 수, 평가지표, 치료효과 등에 대한 자료를 추출하였다. 자료 추출에 대하여 불일치가 있을 경우, 제 3의 다른 연구자로부터 의견을 구하였다. 추출한 자료를 바탕으로 각 문헌들의 특성에 대하여 고찰을 시행하였다.

3) 비뿔림 평가

두 명의 독립된 연구자가 최종 선별한 26건의

RCT 문헌을 대상으로 코크란 비뿔림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB) 도구를 이용하여 무작위 배정 순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 잠재적인 다른 비뿔림 위험 총 7가지 항목에 대해서 비뿔림 위험 측정을 시행하고, 메타분석에 포함하였다. 평가에 있어 의견불일치가 발생한 경우 제 3의 다른 연구자와 함께 재논의 하였다.

4. 데이터 추출 및 자료합성

선정된 문헌의 결과를 요약 및 합성하기 위해 Cochrane Software[Review Manager Version 5.3, RevMan 5.3]을 이용하였다. 결과값이 이분형 변수인 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 알아보았고 연속형 변수인 경우 평균차(mean difference, MD) 또는 표준화 평균차(standardized mean difference, SMD)와 95% 신뢰구간(CI)을 알아보았다. 개별 분석에서 이질성은 I^2 를 이용하여 나타내었다.

III. 결 과

1. 자료 선별

2017년 5월 31일까지 검색 결과 8개의 온라인데이터베이스에서 검색된 논문 중 중복문헌(n=36)을 제외하고 총 532편이었다. 454건은 이수 또는 고혈압과 관련이 없는 논문인 것으로 확인되어, 본 연구에서 제외하였다. 1차로 선별된 78건에 대하여 세부적으로 검토하여 문헌 26건을 2차로 선별하였다(Fig. 1).

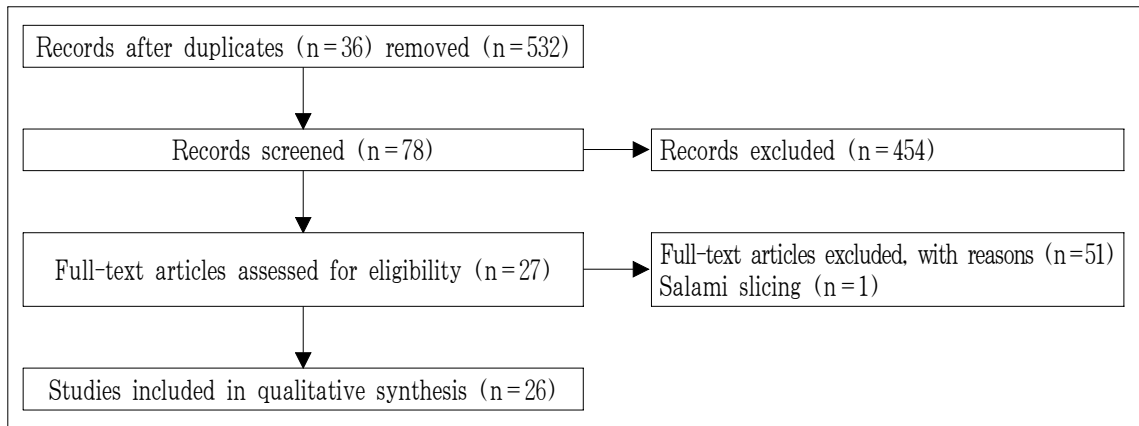


Fig. 1. PRISMA flow chart.

2. 자료 분석

선정된 논문 모두 중국에서 수행된 연구였다 (n=26). 연구대상, 시험군 및 대조군의 치료방법, 결과변수는 다음과 같다(Table 1).

1) 연구설계

한약과 항고혈압제 병용 치료군과 항고혈압제 단독 복용군을 비교한 연구는 24편이었으며 한약 단독 치료군과 항고혈압제 단독복용군을 비교한 연구는 2편이었다.

2) 치료개입 및 대조군

(1) 치료기간 및 대상

치료기간은 4주에서 8주까지 분포하였고 연구대상자 수는 68명에서 604명으로 다양했으며 총 4301명이고 그 중 시험군은 2128명이다.

(2) 한약 이수처방 치료

시험군의 경우 이수처방을 통하여 치료하였는데 利水方은 14편, 利水通絡方은 3편, 平肝降濁活血利水方 2편, 利水健脾補腎方은 1편, 活血利水中藥方 1편, 活血化瘀利水方 1편, 溫腎利水活血湯 1편, 柴苓降壓湯 1편, 五苓散 1편, 黃龍四苓湯加減方 1편이었다.

(3) 대조군

대조군의 치료는 항고혈압제로 그 중에서도 Captopril이 9편으로 가장 흔하게 사용 되었으며

다음으로 Nifedipine 4편, Felodipine 3편, Amlodipine, Valsartan, Losartan, Enalapril, Metoprolol과 Valsartan, Amlodipine과 Valsartan 각 1편씩 사용되었고 항고혈압제 중 하나로만 표기된 경우가 3편 있었다.

3) 평가지표

26편의 검색된 논문에서 시험군 및 대조군의 전후 수축기혈압과 이완기혈압의 평균, 총 유효율 3가지의 평가지표를 확인하였다. 13편의 논문에서 총 유효율을 확인할 수 있었고 수축기혈압, 이완기혈압의 평균을 평가지표로 사용한 논문은 각각 21편, 20편이었다.

4) 치료 효과

선정된 26편의 논문을 시험군의 치료 방법에 따라 한약 단독 치료군과 항고혈압제 병행 치료군으로 나누어서 분석하였다.

한약 단독치료군인 2편 모두 총 유효율은 시험군이 대조군에 비하여 높았으나 SBP, DBP의 경우 1편은 시험군의 유의한 혈압의 감소를 확인하였으나 다른 1편은 그렇지 않았다.

항고혈압제 병행치료군에서 총 유효율을 확인한 11편 모두 대조군에 비하여 시험군의 총 유효율이 높았으며 SBP와 DBP의 경우 1편을 제외하고 시험군의 유의한 혈압감소를 확인할 수 있었다. 결과는 다음과 같다.

(1) 한약 단독 치료 versus 항고혈압제 단독치료
 시험군을 한약 단독치료로 시행한 논문은 총 2
 편^{13,19}으로 柴苓降壓湯과 利水方을 사용하였다.

2편의 무작위 배정 임상연구를 종합하여 분석할
 때, 성인 고혈압 환자에게 항고혈압제 단독 치료보
 다 이수법의 한약 단독치료가 총유효율, 수축기혈
 압, 이완기 혈압에서 부가적인 혈압 개선에 더 효
 과적이라고 할 수는 없었다.

총유효율은 1.07배의 개선이 나타났으며(95% CI:

0.99, 1.15 p=0.07), $I^2=0\%$ 으로 두 문헌간의 이질
 성은 없었다(Fig. 2).

한약 이수처방 단독 치료군의 수축기 혈압은 항
 고혈압제 단독 투여군에 비하여 MD값이 -8.80
 (95% CI: -43.32, +25.73 p=0.62)으로 낮아졌으나
 $I^2=100\%$ 으로 두 문헌간의 이질성 매우 높았다
 (Fig. 3). 이완기 혈압의 MD 값은 +1.12(95% CI:
 -9.45, +11.70 p=0.83)으로 상승하였고 $I^2=96\%$ 으
 로 두 문헌간의 이질성 매우 높았다(Fig. 4).

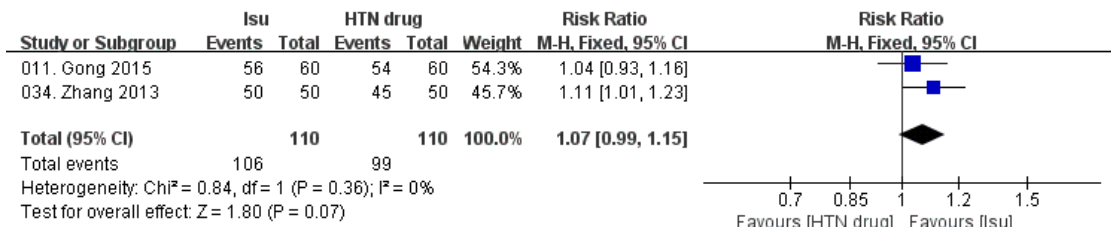


Fig. 2. Meta results of total effective rate (Isu vs HTN drug).

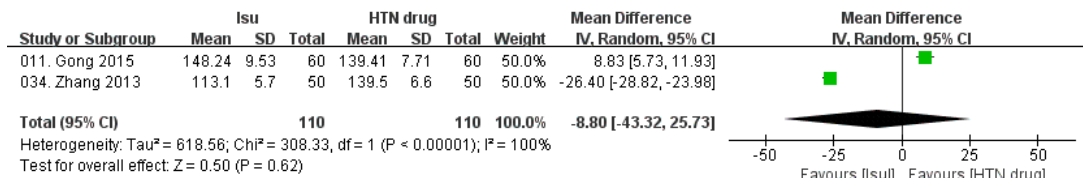


Fig. 3. Meta results of systolic blood pressure (Isu vs HTN drug).

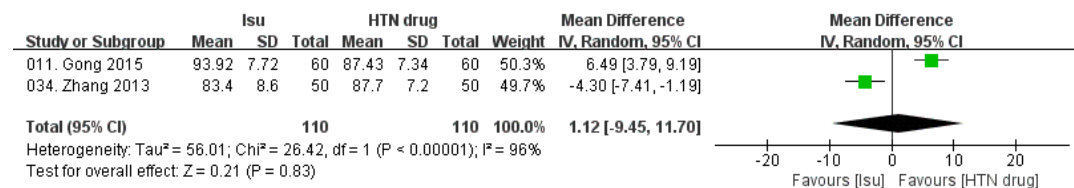


Fig. 4. Meta results of diastolic blood pressure (Isu vs HTN drug).

(2) 한약 항고혈압제 병행치료 versus 항고혈압
 제 단독치료

시험군을 항고혈압제와 병행치료로 시행한 24편
 의 무작위 배정 임상연구를 종합하여 분석할 때,
 성인 고혈압 환자에게 항고혈압제 단독 치료보다

항고혈압제와 한의학적 이수제 병행 치료가 총유효
 효율, 수축기혈압, 이완기 혈압에서 부가적인 혈압
 개선에 더 효과적이라고 할 수 있었다.

총유효율에서는 11편의 연구^{7,9,12,14,15,17,24-26,29,31}가
 포함되었으며, 총유효율은 1.25배의 개선이 나타났

다(95% CI: 1.20, 1.30 $p < 0.0001$). $I^2 = 75%$ 이었다 (Fig. 5).

수축기 혈압에서는 19편^{7-11,14-21,23,24,27,28,30,32}, 이완기 혈압에서는 18편^{7-11,14-18,20,21,23,24,27,28,30,32}의 임상연구가 포함되었으며, 병행 치료군의 수축기 혈압은 항고혈압제 단독 투여군에 비하여 MD 값이 -19.63

(95% CI: -22.45, -16.80 $p < 0.0001$)로 혈압감소 효과를 보였으며, $I^2 = 97%$ 이었다. 이완기 혈압의 MD 값은 -5.39(95% CI: -7.36, -3.41 $p < 0.0001$)로 역시 혈압감소 효과를 확인할 수 있었고 $I^2 = 94%$ 이었다. 세 메타분석 모두 I^2 이 높으나 경향성이 같아 비일관성이 문제 되지는 않았다(Fig. 6, Fig. 7).

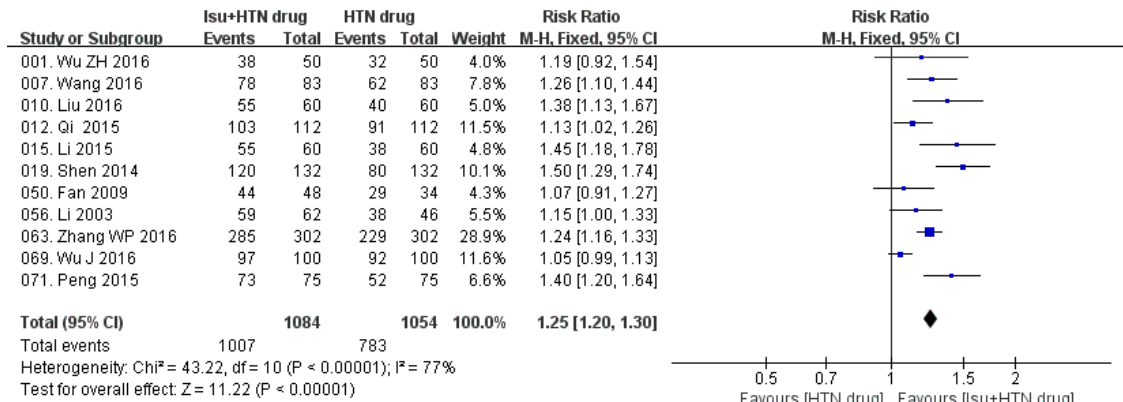


Fig. 5. Meta results of total effective rate (Isu+HTN drug vs HTN drug).

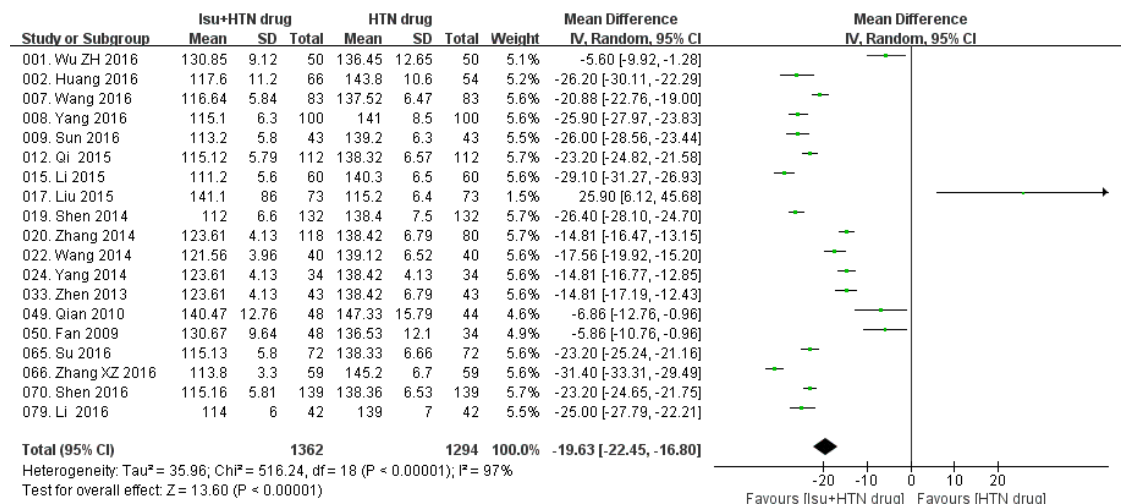


Fig. 6. Meta results of systolic blood pressure (Isu+HTN drug vs HTN drug).

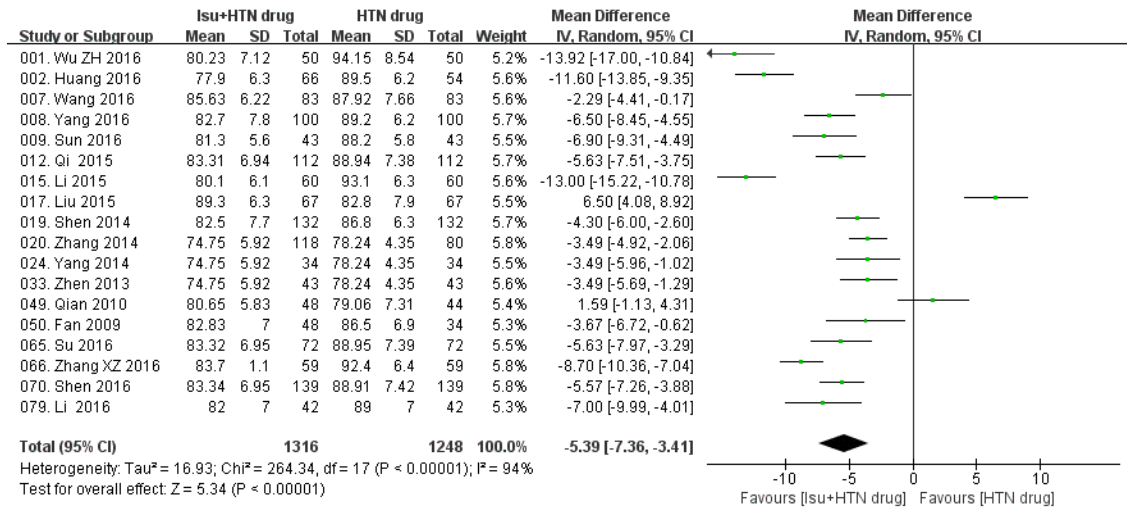


Fig. 7. Meta results of diastolic blood pressure (Isu+HTN drug vs HTN drug).

5) 개별연구의 비뚤림 평가

선정된 26편의 논문을 Cochrane Risk of Bias Criteria를 적용하여 비뚤림 위험 평가를 하였다. 무작위 배정순서 생성은 26편의 논문 중 난수표를 이용한 8편^{10,13,15,23,24,27,31,32}이 Low risk로 평가되었고, 진료 순서에 따라 균배정을 한 1편⁹이 High risk로 평가되었다. 대부분 배정순서 은폐, 눈가림 과정에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 분류하였다. 그리고 불충분한 결과보고의 경우 1편¹⁶에서 실험 전후의 결측치 수의 일관성이 없어 불균형한 차이가 나타 High risk로 평가되었다. 결과값에서 결측치

수 언급 및 오류 없음을 확인 하였을 경우에 불충분한 결과보고에서 Low risk를 주었다. 선택적 보고에 따른 보고 비뚤림 위험은 측정하기 어려운 연구가 많았고 이 외에도 평가 항목에서는 평가할 만한 기술이 없는 경우는 Unclear risk로 분류하였다(Fig. 8, Fig. 9).

6) 안정성

본 연구에서 분석의 대상으로 한 26편의 연구에서는 부작용 및 이상반응에 대한 언급이 없어 안정성을 평가 할 수 없었다.

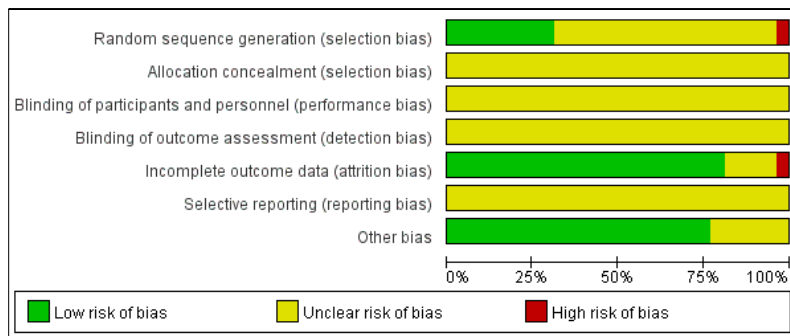


Fig. 8. The risk of bias assessment for each included study-1.

IV. 고찰

고혈압은 노인질환의 대표적인 질환으로 뇌혈관 질환, 심혈관질환, 신장질환, 동맥경화증 등의 중요한 위험인자로 뽑힌다. 이에 조기 치료가 이루어진다면 2차적 발생하는 합병증의 발병률을 감소시킬 수 있어 예방 및 관리가 필요한 질환으로 알려져 있다².

실제 고혈압 치료의 대부분은 항고혈압제를 통한 치료가 이루어지고 있는 것이 현실이나³³ 고령 친화적 1차 의료기관인 한의원에 내원하는 환자들 중 고혈압 환자의 유병률은 높을 것이라고 예상할 수 있다. 또한 장기간의 약물복용, 약물의 부작용에 대한 문제는 최근 지속적으로 제기되고 있어³⁴ 한의학의 고혈압 치료를 체계화시키고 보급하여 활성화시킬 필요성이 있다. 이러한 노력의 일환으로 2012년 한의사협회에서는 고혈압 한의 임상진료지침을 발표하는 등 한의학적 관점에서 고혈압 치료에 대한 관련 연구들^{5,6,35,36}도 발표되고 있다.

이에 저자는 널리 쓰이는 항고혈압제인 이노제의 강압 효과에 주목하여 고혈압의 한방치료의 효과를 밝히고자 한의학에서 이노작용을 갖고 있는 이수제의 강압효과를 알아보았다.

국내외 여러 검색엔진에서 고혈압에 이수 치료를 적용한 논문을 검색한 결과, 무작위배정임상연구 26편을 선정하여 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하였다. 시험군은 모두 이수처방을 단독으로 또는 항고혈압제와 병행하여 시행하였고 대조군으로는 항고혈압제를 사용하였다.

치료 결과는 52개의 환자군에서 시험 전후 각각의 평가지표에서 통계적으로 유의하게 호전되었다. 한약 치료군과 대조군을 비교한다면 24편의 연구에서 한약 치료군이 더 유의한 효과를 보였다. 시험군을 항고혈압제와 병행 치료군으로 선택한 연구의 결과 1편의 논문을 제외하고 모두 총유효율과 수축기, 이완기 혈압의 감소에서 유의미한 효과를 보였다. 항고혈압제를 복용하였으나 혈압조절에

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
001. Wu ZH 2016	?	?	?	?	+	?	+
002. Huang 2016	?	?	?	?	?	?	+
007. Wang 2016	+	?	?	?	+	?	+
008. Yang 2016	?	?	?	?	?	?	?
009. Sun 2016	?	?	?	?	+	?	+
010. Liu 2016	+	?	?	?	+	?	?
011. Gong 2015	+	?	?	?	+	?	+
012. Qi 2015	?	?	?	?	?	?	+
015. Li 2015	+	?	?	?	+	?	+
017. Liu 2015	?	?	?	?	+	?	+
019. Shen 2014	?	?	?	?	+	?	+
020. Zhang 2014	?	?	?	?	+	?	+
022. Wang 2014	?	?	?	?	+	?	+
024. Yang 2014	?	?	?	?	+	?	+
033. Zhen 2013	?	?	?	?	+	?	+
034. Zhang 2013	?	?	?	?	+	?	+
049. Qian 2010	+	?	?	?	+	?	+
050. Fan 2009	+	?	?	?	+	?	+
056. Li 2003	?	?	?	?	+	?	?
063. Zhang WP 2016	?	?	?	?	+	?	?
065. Su 2016	+	?	?	?	?	?	+
066. Zhang XZ 2016	?	?	?	?	+	?	+
069. Wu J 2016	?	?	?	?	+	?	?
070. Shen 2016	?	?	?	?	+	?	+
071. Peng 2015	+	?	?	?	+	?	?
079. Li 2016	+	?	?	?	+	?	+

Fig. 9. The risk of bias assessment for each included study-2.

실패하는 경우 또는 부작용으로 항고혈압제를 복용할 수 없는 경우에 사용 가능하여 많은 고혈압 환자가 항고혈압제를 복용하고 있는 임상에서 필요한 치료 영역이라고 사료된다.

한약단독 치료군의 경우 2편의 논문의 분석결과 총 유효율 측면에서는 효과를 보였지만 수축기, 이완기 혈압의 평균의 감소에서는 효과를 보이지 않았다. 이는 논문의 편수가 매우 적다는 점과 두 논문의 경향성이 달라 일치된 결과를 얻을 수 없었다는 한계가 있어 추후 관련된 연구가 필요하다.

선정된 26편의 논문은 중국에서 이뤄진 연구가 많은 비중을 차지하고 있었는데, 국내 한의임상에서 사용하고 있는 치료방법과도 다소 차이가 있다. 그 예로 처방 구성을 살펴보면 때, 일반적으로 알려져 있는 이수약재인 赤小豆, 茯苓 외에도 天麻, 桑寄生, 夏枯草, 地龍 등 다른 효능을 가진 약재들로 구성이 되어 있었다. 이는 고혈압의 한의학 병리기전인 肝陽上亢, 肝腎陰虛, 濕痰內阻, 瘀血內阻의 辨證施治³⁷에 입각한 처방구성으로 사료된다. 또한 평가지표로 다루진 않았으나 혈압이 강하되는 효과뿐만 아니라 신장 기능 개선 및 혈중지질의 감소, 임상증상 개선 등 부가적인 치료 효과를 보여 합병증을 가지고 있는 경우가 많은 고혈압 환자의 증상 완화에 더욱 유용할 것이다.

최근에는 利水劑의 현대생리학적 기전에 근거한 연구들도 활발히 이뤄지고 있다. 대표적 利水劑인

五苓散은 세포막에서 수분의 투과성을 높이는 aquaporin을 저해하여 이뇨작용을 나타내며³⁸, 이와 관련하여 경막하 혈종³⁹이나 본태성 고혈압⁶의 치료에도 활용된다. 利水劑는 인체의 체액대사 문제로 발생하는 여러 질환에 적용 가능할 것으로 보이며, 향후 利水劑를 이용한 다른 질환에 대한 연구나 利水劑의 강압작용에 대한 추가연구가 진행되길 기대한다.

26개의 논문에서 모두 치료방법으로 한약 처방을 선택하였는데 이는 환자의 증상에 따라 다르게 처방하는 한의학적 관점에 따른 加味 또는 隨增加減한 경우가 많은 이유가 있을 것이며, 다른 중요한 이유는 가루약, 환 등의 다양한 제제의 부재라고 생각된다. 연구자들의 지속적인 관심과 함께 국가의 관련 기반 연구 확대를 통한 투자를 통해 임상에서 유용하게 사용될 수 있는 항고혈압 한약 제제 개발이 필요한 실정이다.

대부분의 연구에서 비뿔림에 대한 언급이 부족해 연구들의 비뿔림 평가가 어려운 점이 있었으며, 추후 이러한 점을 보완한 높은 수준의 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

이상 26편의 논문을 종합해 보았을 때, 고혈압 치료에 이수 한약 처방과 항고혈압제 병행치료는 항고혈압제 단독치료에 비하여 비해 통계적으로 높은 효과를 보인다는 것을 확인할 수 있었다.

Table 1. Summary of RCTs of Antihypertensive Effects of Inducing Diuresis (利水) Treatment

Study ID (Year)	Study design	N (M:F/age)	Intervention (n)	Comparison (n)	Duration	Outcome measurements results
Wu ZH (2016)	RCT	Total = 80 Case : M = 25; F = 15 age 52.38 ± 11.5 yr Control : M = 26; F = 14 age 53.42 ± 12.31 yr	活血利水中藥复方 (twice a day) + Nifedipine 10 mg (twice a day)	Nifedipine 10 mg (twice a day)	60 days	1. TER (p < 0.05) Case : 38/50 Control : 32/50 2. SBP (p < 0.05) Case : 130.85 ± 9.12 Control : 136.45 ± 12.65 3. DBP (p < 0.05) Case : 80.23 ± 7.12 Control : 94.15 ± 8.54

Huang (2016)	RCT	Total = 120 Case : M = 36: F = 30 age 54.6±8.4 yr Control : M = 30: F = 24 age 55.3±8.5 yr	(36:30/54.6±8.4) 利水方 (twice a day) +AHD	(30:24/55.3±8.5) AHD drug (CCB, ACEI, ARB Hydrochlorothiazide)	40 days	1. SBP (p<0.05) Case : 117.6±11.2 Control : 143.8±10.6 2. DBP (p<0.05) Case : 77.9±6.3 Control : 89.5±6.2
Wang (2016)	RCT	Total = 166 Case : M = 49: F = 34 age 56.8±3.4 yr Control : M = 52: F = 31 age 55.3±6.4 yr	(49:34/56.8±3.4) 利水通絡方 (twice a day)+ Felodipine 5 mg (once a day)	(52:31/55.3±6.4) Felodipine 5 mg (once a day)	30 days	1. TER (p<0.05) Case : 78/83 Control : 62/83 2. SBP (p<0.05) Case : 116.64±5.84 Control : 137.52±6.47 3. DBP (p<0.05) Case : 85.63±6.22 Control : 87.92±7.66
Yang (2016)	RCT	Total = 200 Case : M = 56: F = 44 age 53.25±3.64 yr Control : M = 59: F = 41 age 54.34±3.95 yr	(56:44/53.25±3.64) 利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (3 times a day)	Captopril 12.5 mg (3 times a day)	28 days	1. SBP (p<0.05) Case : 115.1±6.3 Control : 141±8.5 2. DBP (p<0.05) Case : 82.7±7.8 Control : 89.2±6.2
Sun (2016)	RCT	Total = 86 Case : M = 25: F = 18 age 49.2±7.5 yr Control : M = 23: F = 20 age 49.2±7.3 yr	利水通絡方 (twice a day)+ Felodipine 5 mg (once a day)	Felodipine 5 mg (once a day)	60 days	1. SBP (p<0.05) Case : 113.2±5.8 Control : 139.2±6.3 2. DBP (p<0.05) Case : 81.3±5.6 Control : 88.2±5.8
Liu (2016)	RCT	Total = 120 Case : M = 36: F = 24 age 52.67±5.39 yr Control : M = 35: F = 25 age 52.29±5.78 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (2~3 times a day)	Captopril 12.5 mg (2~3 times a day)	30 days	1. TER (p<0.05) Case : 55/60 Control : 40/60
Gong (2015)	RCT	Total = 120 Case : M = 32: F = 28 age 41.2±15 yr Control : M = 30: F = 30 age 42±16 yr	柴苓降壓湯 (twice a day)	Amlodipine besylate 5 mg (once a day)	60 days	1. TER (p<0.05) Case : 56/60 Control : 54/60 2. SBP (p<0.05) Case : 148.24±9.53 Control : 139.41±7.71 3. DBP (p<0.05) Case : 93.92±7.72 Control : 87.43±7.34
Qi (2015)	RCT	Total = 224 Case : M = 67: F = 45 age 63.72±6.94 yr Control : M = 72: F = 40 age 64.13±6.05 yr	利水方 (twice a day)+ AHD	Enalapril 5~10 mg or Metoprolol 100~200 mg or Nifedipine 10~20 mg or Hydrochlorothiazide 25~50 mg (1~2 times a day)	56 days	1. TER (p<0.05) Case : 103/112 Control : 91/112 2. SBP (p<0.05) Case : 115.12±5.79 Control : 138.32±6.57 3. DBP (p<0.05) Case : 83.31±6.94 Control : 88.94±7.38

고혈압에 대한 한약 이수 처방 효과에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

Li (2015)	RCT	Total=120 Case : M=63: F=24 age 62.8±4.7 yr Control : M=32: F=28 age 63.9±5.0 yr	利水方 (twice a day)	Valsartan 2.5 mg (once a day)	60 days	1. TER (p<0.05) Case : 55/60 Control : 38/60 2. SBP (p<0.05) Case : 111.2±5.6 Control : 140.3±6.5 3. DBP (p<0.05) Case : 80.1±6.1 Control : 93.1±6.3
Liu (2015)	RCT	Total=280 Case : M=81: F=59 age 58.8±22.4 yr control : M=78: F=62 age 63.1±15.3 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (3 times a day)	Captopril 12.5 mg (3 times a day)	60 days	1. SBP (미기재) Case : 141.1±8.6 Control : 115.2±6.4 2. DBP (미기재) Case : 89.3±6.3 Control : 82.8±7.9
Shen (2014)	RCT	미기재	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (3 times a day)	Captopril 12.5 mg (3 times a day)	28 days	1. TER (p<0.05) Case : 120/132 Control : 80/132 2. SBP (p<0.05) Case : 112±6.6 Control : 138.4±7.5 3. DBP (p<0.05) Case : 82.5±7.7 Control : 86.8±6.3
Zhang (2014)	RCT	Total=198 Case : M=74: F=44 age 50.3± 2.31 yr Control : M=60: F=20 age 51.2±1.89 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (3 times a day)	Captopril 12.5 mg (3 times a day)	28 days	1. SBP (p<0.05) Case : 123.61±4.13 Control : 138.42±6.79 2. DBP (p<0.05) Case : 74.75±5.92 Control : 78.24±4.35
Wang (2014)	RCT	Total=80 Case : M=28: F=12 age 54.35±3.96 yr Control : M=25: F=15 age 53.26±3.65 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril (3 times a day)	Captopril (3 times a day)	28 days	1. SBP (p<0.05) Case : 121.56±3.96 Control : 139.12±6.52
Yang (2014)	RCT	Total=68 Case : M=16: F=18 age 59.1±11.5 yr Control : M=19: F=15 age 57.8±10.6 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (3 times a day)	Captopril 12.5 mg (3 times a day)	28 days	1. SBP (p<0.05) Case : 123.61±4.13 Control : 138.42±4.13 2. DBP (p<0.05) Case : 74.75±5.92 Control : 78.24±4.35
Zhen (2013)	RCT	Total=86 Case : M=26: F=17 age 59.1±11.5 yr Control : M=27: F=16 age 57.8±10.6 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (3 times a day)	Captopril 12.5 mg (3 times a day)	28 days	1. SBP (p<0.05) Case : 123.61±4.13 Control : 138.42±6.79 2. DBP (p<0.05) Case : 74.75±5.92 Control : 78.24±4.35
Zhang (2013)	RCT	Total=100 Case : M=32: F=18 age 53.17±0.42 yr Control : M=30: F=20 age 51.94±0.17 yr	利水方 (twice a day)	Metoprolol 100 mg+ Valsartan 80 mg (once a day)	60 days	1. TER (p<0.05) Case : 50/50 Control : 45/50 2. SBP (p<0.05) Case : 113.1±5.7 Control : 139.5±6.6 3. DBP (p<0.05) Case : 83.4±8.6 Control : 87.7±7.2

Qian (2010)	RCT	Total=92 Case : M=21: F=27 age 66.13±3.02 yr Control : M=18: F=26 age 64.35±4.36 yr	活血化癥利水方 (once a day)+ Amlodipine 5 mg (once a day)	Amlodipine 5 mg (once a day)	56 days	1. SBP (p<0.05) Case : 140.47±12.76 Control : 147.33±15.79 2. DBP (p>0.05) Case : 80.65±5.83 Control : 79.06±7.31
Zhen (2009)	RCT	Total=81 Case : M=25: F=23 age 42.45±3.15 yr Control : M=17: F=17 age 43.32±2.97 yr	黃龍四苓湯加減方 (twice a day)+ Nifedipine 30 mg (once a day)	Nifedipine 30 mg (once a day)	미표기	1. TER (p<0.05) Case : 44/48 Control : 29/34 2. SBP (p<0.05) Case : 130.67±9.64 Control : 136.53±12.1 3. DBP (p<0.05) Case : 82.83±7 Control : 86.5±6.9
Li (2003)	RCT	Total=108 Case : M=35: F=27 age 70 yr Control : M=27: F=19 age 68 yr	溫腎利水活血湯 (twice a day)+ Enalapril 10 mg (twice a day)	Enalapril 10 mg (twice a day)	42 days	1. TER (p<0.05) Case : 59/62 Control : 38/46
Zhang WP (2016)	RCT	Total=604 Case : M=188: F=114 age 67.4±4.1 yr Control : M=183: F=119 age 68.9±3.9 yr	平肝降濁活血利水方 (3 times a day)+ Losartan 12.5 mg (once a day)	Losartan 12.5 mg (once a day)	28 days	1. TER (p<0.05) Case : 285/302 Control : 229/302
Su (2016)	RCT	Total=144 Case : M=42: F=30 age 63.73±6.95 yr Control : M=43: F=29 age 63.75±7.01 yr	利水方 (twice a day)+ AHD	Enalapril 5~10 mg (1~2 times a day) or Metoprolol 100~200 mg (1~2 times a day) or Nifedipine 10~20 mg (3~4 times a day) or Hydrochlorothiazide 25~50 mg (1~2 times a day)	56 days	1. SBP (p<0.05) Case : 115.13±5.8 Control : 138.33±6.66 2. DBP (p<0.05) Case : 83.32±6.95 Control : 88.95±7.39
Zhang XZ (2016)	RCT	Total=118 Case : M=43: F=16 age 33~75 yr Control : M=40: F=19 age 36~73 yr	利水方 (twice a day)+ Captopril 12.5 mg (once a day)	Captopril 12.5 mg (once a day)	30 days	1. SBP (p<0.05) Case : 113.8±3.3 Control : 145.2±6.7 2. DBP (p<0.05) Case : 83.7±1.1 Control : 92.4±6.4
Wu J (2016)	RCT	Total=200 Case : M=58: F=42 age 49.3±7.6 yr Control : M=55: F=45 age 47.2±8.5 yr	平肝降濁活血利水方 (3 times a day)+ Nifedipine	Nifedipine (용법용량 미표기)	28 days	1. TER (p<0.05) Case : 97/100 Control : 92/100
Shen (2016)	RCT	Total=278 Case : M=76: F=63 age 55±9.8 yr Control : M=71: F=68 age 54±10.4 yr	利水通絡方 (twice a day)+ Felodipine 5 mg (once a day)	Felodipine 5 mg (once a day)	28 days	1. SBP (p<0.05) Case : 115.16±5.81 Control : 138.36±6.53 2. DBP (p<0.05) Case : 83.34±6.95 Control : 88.91±7.42
Peng (2015)	RCT	Total=150 Case : M=38: F=37 age 51.5±4.6 yr Control : M=40: F=35 age 50.5±4.3 yr	利水健脾補腎法 (3 times a day)+ Amlodipine 2.5 mg+ Valsartan 40 mg (once a day)	Amlodipine 2.5 mg+ Valsartan 40 mg (once a day)	60 days	1. TER (p<0.05) Case : 73/75 Control : 52/75

Li YS (2016)	RCT	Total=84 Case : M=27; F=15 age 61.8±4.5 yr Control : M=28; F=14 age 62.5±4.2 yr	五苓散 12~18 g (twice a day)+ Nifedipine 10 mg (twice a day)	Nifedipine 10 mg (twice a day)	60 days	1. SBP (p<0.05) Case : 114±6 Control : 139±7 2. DBP (p<0.05) Case : 82±7 Control : 89±7
-----------------	-----	---	--	-----------------------------------	---------	--

TER : total effective rate, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, AHD : antihypertensive drug

참고문헌

1. Ministry of health and Welfare. Korean Centers for Disease control & Prevention. 2015 Health Behavior and Chronic Disease Statistics. Seoul: Ministry of health and Welfare; 2016, p. 22-3.
2. Seoul Asan Hospital internal Medicine. 2016 Recent advances in internal medicine. Seoul: Our medical books; 2016, p. 34-6.
3. The board of establishing guideline for diagnosis in the Korean society of hypertension. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in the Korean society of hypertension. Seoul: Ibplanning; 2013, p. 33-7.
4. Association of Korean Medicine Professors for Cardiovascular and Neurological Medicine. Cardiovascular and neurological medicine in Korean medicine II-cardiovascular Medicine. Seoul: Uri medical books; 2016, p. 366-91.
5. Lee HY, Kang KW, Lee E, Lee SH, Han CH, Jang IS. A systematic review on antihypertensive effects of oryeong-san. *J of Internal Korean Medicine* 2013;34(3):289-97.
6. Jang IS, Kim MJ, Han HJ, Jeoung MJ, Kang SY. Treatment of primary hypertension by oryung-san monotherapy: a case report. *J of Internal Korean Medicine* 2014;35(1):106-10.
7. Wu ZH. Clinical effective observation on treating renal damage in early hypertension with the compound Chinese herbal medicine of blood-activating and urine-inducing. *J of Traditional Chinese Medicine* 2017;3:109-10.
8. Huang HM. Effect Analysis of Dialectical prescription in treatment of hypertension in Traditional Chinese Medicine principle. *China Health Standards Management* 2016;7(4):137-8.
9. Wang SH. Clinical observation of Chinese Medicine Lishui-Tongluo treatment on hypertension. *Chinese J of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica* 2016;37(8):49-50.
10. Yang YM. Clinical observation on inducing diuresis in hypertension treatment. *J of Application of Integrative Medicine* 2016;16(5):41-2.
11. Sun JH. Clinical effective observation of Chinese Medicine Lishui-Tongluo treatment on hypertension. *J of Inner Mongolian Medicine* 2016;9:52.
12. Liu LX. A Clinical analysis of treating 120 cases hypertension by the Lishui therapy plus western medicine. *Clinical J of Chinese Medicine* 2016; 8(13):92-3.
13. Jiang H, Qian LC, Zhou RM, Xi SY, Yang ZB, Peng L, et al. Observation on curative effect of Chinese Medicine in treating hypertension. *Jangxi of Tradidional Chinese Medicine* 2016;47(400): 39-41.
14. Qi BY. Clinical observation on hypertension treated by Chinese Medicine diuresis. *J of Sichuan of Traditional Chinese Medicine* 2015;33(9): 85-8.
15. Li D. Clinical analysis of Chinese Medicine assisted adjuvant therapy for hypertension. *Asai-Pacific Traditional Medicine* 2015;11(1):

- 104-5.
16. Liu Q. A Clinical analysis of treating 55 cases hypertension by the Lishui treatment. *For all Health* 2015;9(1):81-2.
 17. Chen Q. Clinical study on treatment of hypertension with Chinese Medicine diuresis. *China J Ctrl Endem Dis* 2014;29(2):63.
 18. Zhang Z, Zhang FJ. A Clinical analysis of Chinese Medicine assisted adjuvant therapy for hypertension. *J of Inner Mogolian Medicine* 2014;27:7-8.
 19. Wang WB. Clinical observation on hypertension by Chinese Medicine Lishui treatment. *Asai-Pacific Traditional Medicine* 2014;10(23):69.
 20. Yang N. Clinical study of treating 68 hypertension cases by the Lishui treatment. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China* 2014;12(12):130-1.
 21. Qian G. Analysis of Traditional Chinese Medicine diuresis in hypertensive patients. *Guide of China Medicine* 2013;11(35):514-5.
 22. Zhang YF. Randomized study of Traditional Chinese Medicine and water decoction in the treatment of hypertension. *J of Practical Traditional Chinese Internal Medicine* 2013;27(7):32-3.
 23. Qian HL, Guo P, Zeng ZP. Observation on the efficacy of integrated Traditional Chinese and western medicine in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *Henan Traditional Chinese Medicine* 2010;30(8):790-1.
 24. Zhen YH. Clinical observation on 48 cases of hypertension treated by HuanglongSararyongtang. *Fujian J of TCM* 2009;40(1):6-7.
 25. Li DR. Clinical observation on 62 cases of Elderly Hypertension treated by Chinese medicine. *J of Zhejiang Traditional Chinese Medicine* 2003:201-2.
 26. Zhang WP. Clinical Analysis of treatment of essential hypertension by herbal medicine. *Primary Medicine Forum* 2016;20(8):1097-8.
 27. Su Q. Chinese Medicine diuresis with clinical analysis of the treatment of hypertension. *J of Northern Pharmacy* 2016;13(4):12-3.
 28. Zhang XZ. Clinical observation on inducing diuresis therapy combined with western medicine in the treatment of hypertension. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China* 2016;14(18):53-5.
 29. Wu J. Clinical analysis of Chineses Medicine in treating hypertension. *For all Health* 2015;9(6):36-7.
 30. Shen RH. Clinical observation on treatment of hypertension by Traditional Chinese Medicine. *China's rural Health* 2016;2:16.
 31. Peng YC, Zhao J. Clinical efficacy of hypertensive patients in the treatment of traditional Chinese medicine Diuresis. *For all Health* 2015;9(4):314.
 32. Li YS, Sun GL. Clinical study on treatment of hypertension with Wuling Powder. *Chin J of Clinical Rational Drug Use* 2016;9(6):57-8.
 33. National Health Insurance Service, Health Insurance Review & Assessment Service. 2014 National Health Insurance Statistical Yearbook. Seoul: Jisung; 2015, p. 61-3.
 34. Park JE, Kwon SM. Determinants of the utilization of oriental medical services by the Elderly. *J of Korean Oriental Medicine* 2011;32(1):97-108.
 35. Kang JY, Kang KW, Jeong MJ, Kim HJ, Jang IS. A Study on survey of Hypertension Treatment in Korean Medicine. *J of Internal Korean Medicine* 2016;37(6):1022-9.
 36. Han IS, Shin JH, Cho YY, Park HM, Yang CS, Jeong MJ, et al. Qu-Ji-Du-Huang-Wan for Essential Hypertension : Systemic Review

- and Meta-analysis. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2017;31(2):118-25.
37. Association of Korean Medicine Professors for Cardiovascular and Neurological Medicine. Cardiovascular and neurological medicine in Korean medicine I. Seoul: Uri medical books: 2016, p. 196-9.
38. Utsuki S, Oka H, Inukai M, Abe K, Fujii K. Role of saireito in postoperative chronic subdural hematoma recurrence prevention. *J Trad Med* 2012;29(3):137-42.
39. Jeong YK, Kim SB, Yang JY, Moon SK, Jung WS, Kwon SW, et al. Two case studies of the use of Oreong-san for a chronic subdural hematoma. *J of Internal Korean Medicine* 2017;38(2):259-26.