

Oseltamivir를 투약한 양성대조군과 비교한 인플루엔자의 한약 치료 효과 - RCT 연구를 중심으로 -

장은하¹ · 민상연² · 김장현¹

¹동국대학교 분당한방병원 한방소아과, ²동국대학교 일산한방병원 한방소아과

Abstract

Review of Clinical Research for Herbal Medicine in the Treatment of Influenza Compared with Oseltamivir

Jang Eun Ha¹ · Min Sang Yeon² · Kim Jang Hyun¹

¹Department of Pediatrics, Dongguk University Bundang Oriental Hospital

²Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Oriental Hospital

Objectives

The purpose of this study is to analyze clinical studies on effectiveness of herbal medicine in influenza compared with Oseltamivir.

Methods

We searched the randomized controlled trials (RCTs) with herbal medicine treatment on influenza compared to Oseltamivir from the Pubmed, CNKI, OASIS, NDSL, J-stage, and CiNii.

Results

14 out of 717 studies were selected and analyzed. The herbal medicine treatment had a significant effects on the alleviation of fever, cough, sore throat than the Oseltamivir control treatment. Herbal medicine had same therapeutic effectiveness like Oseltamivir on duration of influenza-like symptoms and viral shedding. No serious adverse reactions were reported from the herbal medicine treatment.

Conclusions

The results of these trials showed that the herbal medicine may be more effective than the Oseltamivir in the treatment of influenza. Well-designed RCTs for domestic herbal medicine treatment on influenza are needed to prove its efficacy clearly.

Key words: Influenza, Herbal medicine, Oseltamivir, Randomized controlled trial, Complementary and alternative medicine, TCM, kampo medicine

I. Introduction

인플루엔자는 인플루엔자 A 혹은 B 바이러스 감염에 의해 생기는 급성 호흡기 질환으로, 임상 증상으로는 발열, 오한, 두통, 근육통, 무력감, 식욕저하 등의 전신증상과 기침, 콧물, 인후통 등의 호흡기 증상이 동반될 수 있다. 발열은 보통 3일 정도 지속되지만 8일까지 지속되기도 하고, 기침과 무력감은 해열 후에도 2주 정도까지 지속되기도 한다¹⁾.

WHO에서는 저위험군의 경우 안정 및 수분섭취를 하거나 필요에 따라 대증치료를 권고하며, 중증으로 진행되거나 합병증이 동반될 수 있는 고위험군의 환자에게는 항바이러스제를 투여하도록 권고하고 있다²⁾. 저위험군이라도 증상 발생 48시간 이내에 항바이러스제 투여가 가능할 경우에는 투여를 고려할 수 있어 성인보다 합병증 위험이 높은 인플루엔자에 대한 항바이러스제는 neuraminidase 억제제 (NAIs)인 Oseltamivir, zanamivir, peramivir가 현재 임상에서 광범위하게 활용되고 있으며, 이 중 Oseltamivir는 경구약제로 영유아에서도 복용이 허가되어 소아에서 주로 사용되는 약제이다^{1,2,4)}.

하지만 2014년 Cochrane review³⁾에서 Oseltamivir가 증상 호전 시간을 반나절 줄여주지만 천식의 기왕력이 있는 소아 집단에서는 효과가 확인되지 않았으며, 입원이나 중증합병증 예방에는 유의한 효과가 없고, 성인에서 구역과 구토의 위험을 증가시킨다고 보고하였다. 2016년 영국 국립보건연구소 (NIHR)에서 발표한 systemic review에서도 Oseltamivir는 증상 호전 시간의 작은 감소를 보이나, 오심, 구토, 정신 신경학적 이상의 부작용이 보고되며 사망률 감소 효과가 없음을 보고했다⁶⁾. Oseltamivir 복용 시 나타나는 부작용은 위약군에 비해 오심과 구토의 빈도가 높으며, 설사, 기관지염, 복통, 현기증, 두통, 피부 발진, 불면, 정신 신경학적인 이상이 보고되고 있다. 특히 일본에서는 2001년부터 2007년 4월까지 1,268명의 부작용 의심 사례가 보고되었으며, 아파트 등에서 뛰어내리는 등 이상 행동을 보인 사람은 186명으로 그 중 10대 미만이 53명 (28.5%), 10대는 96명 (51.6%)로 소아 및 청소년에서 전체의 80%를 차지하였다^{7,8)}.

한의학적으로 인플루엔자 감염은 外感, 傷寒, 溫病의 범주에 속하며, 여러 의가들에 의해 병리와 처방이 발전되어 왔다. 2013년 Cochrane review에서 중의약이

인플루엔자 치료에 있어 항바이러스제와 상응하거나, 일부 연구에서는 더 뛰어난 치료효과를 보인다고 보고했다. 이후에도 한약제제들이 인플루엔자의 증상 지속 시간을 단축시키고, 바이러스의 배출에 효과가 있다는 연구결과가 발표되어 누적되고 있다⁹⁻¹²⁾.

국내에서는 전¹³⁾ 등이 Acute Myeloid Leukemia와 간질성 폐질환의 질환력이 있는 소음인 인플루엔자 환자를 궁귀향소산 가미방 (芎歸香蘇散 加味方) 투여로 호전시킨 증례를 보고하였다. 선¹⁴⁾ 등은 CNKI와 Pubmed 통하여 2009년 신종인플루엔자의 한약 치료에 대한 논문을 고찰하였으나, 당시에는 증례보고 외의 형태의 연구가 보고되지 않아 객관적 치료 평가에 제한이 있었다.

저자는 종래의 소아 인플루엔자에 범용되는 Oseltamivir 치료와 한약치료 효과를 평가한 국내외 Randomized controlled trial (RCT) 연구들을 분석하여 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. Materials & Methods

1. 문헌 검색

검색원은 영어 문헌은 Pubmed를 중국어 문헌은 CNKI를 한국어 문헌은 OASIS, NDSL을 일본어 문헌은 J-stage, CiNii를 이용하여 검색하였고, 검색일자는 2019년 5월 25일이었다.

영어 문헌 검색은 'herb*', 'complementary medicine', 'alternative medicine', 'chinese medicine', 'traditional medicine', 'kambo medicine'과 'influenza', 'flu'와 'Oseltamivir'를 순차적으로 교차하여 시행하였다. 중국어 문헌 검색의 경우 intervention에 해당하는 '达非', 'Oseltamivir', '帕拉米韦', '磷酸奥司他韦'와 'herbal', 'TCM', '中药', '中医药', '湯', '丸', '散', '方', '颗粒', '胶囊', '自拟'와 함께 participant에 해당하는 'influenza', '流行性感冒'를 중영문 교차검색을 시행하였다. 일본어 문헌 검색의 경우 intervention에는 'herb medicine', 'herbal medicine', 'traditional medicine', 'kambo', '漢方薬', '本草', '湯', '丸', '散', '方', '颗粒', '胶囊', '自拟'를 participant에는 'influenza', 'インフルエンザ', 'インフル', '毒感'을 사용하여 검색하였다. 한국어 문헌 검색은 '독감', '인플루엔자', 'influenza'와 '한약', '본초', '탕', '환', '산'을 검색하였다.

2. 선정기준 및 배제기준

1개 이상의 독감 유사 증상 및 발열을 보인 지 36~72 시간 이내의 환자들 중 viral culture 또는 real-time RT-PCR을 통해 확진을 받은 환자에게 한약을 투여한 후, 치료효과를 평가한 임상연구 중 무작위 배정 대조군 연구만을 선별하였다. 환자의 연령, 성별에 제한을 두지는 않았다. 한약치료군 (이하 치료군)은 한약 단독 투여군으로 한정하였고, 한약 단독 투여군과 더불어 한약과 Oseltamivir 병용군이 있는 경우는 포함시켰다. 대조군으로는 Oseltamivir 투약군 (이하 osel대조군)으로 한정하였다. 치료군에 한약과 양약 병용 투여만 있는 경우는 배제시켰으며, 대조군에 치료효과가 없는 위약군만 있거나, Oseltamivir 외의 치료가 사용된 경우는 배제하였다. 치료에 사용된 한약의 형태에는 제한을 두지 않았으며, 치료 한약에 대한 상세한 기술이 없는 경우는 배제하였다.

3. 문헌선택

Pubmed 492개, CNKI 102개, J-stage 63개, CiNii 54개, OASIS 5개, NDSL 1개가 검색되었다. 그 중 중복 문헌 201개를 제외한 후, 초록을 검토하여 선정과 배제 기준에 따라 38개의 문헌을 포함시켰다. 이후 원문을

상세히 검토하여 기준에 부합하지 않는 22개의 논문을 배제하여 최종적으로 14편을 선정하였다 (Fig. 1).

III. Results

1. 연구 설계 및 출판편향

선정된 연구는 모두 한약 치료군과 active treatment-controlled group에 해당하는 osel대조군으로 설계되었다. 14개의 prospective RCT 중 open label trial 11편^{16,18-20,22-28}, single blind trial 1편¹⁷, double blind trial 2편^{15,21}으로 조사되었다. 한약치료 및 양약치료만 비교한 연구 10편^{16-18,20-24,26-28}, 한약치료군 및 한약과 양약 병용투여군 및 양약 투여군을 비교한 연구가 4편^{15,19,22,25}이었다.

투고자의 지역이 일본인 연구는 2편^{15,23}, 그 외 12편^{16-22,24-28}은 중국에서 출판되었다.

2. 연구 대상

연구대상자 숫자를 50명 미만으로 한 연구는 2편^{15,23}, 50-100명은 5편^{17,18,24,25,27}, 100-200명은 5편

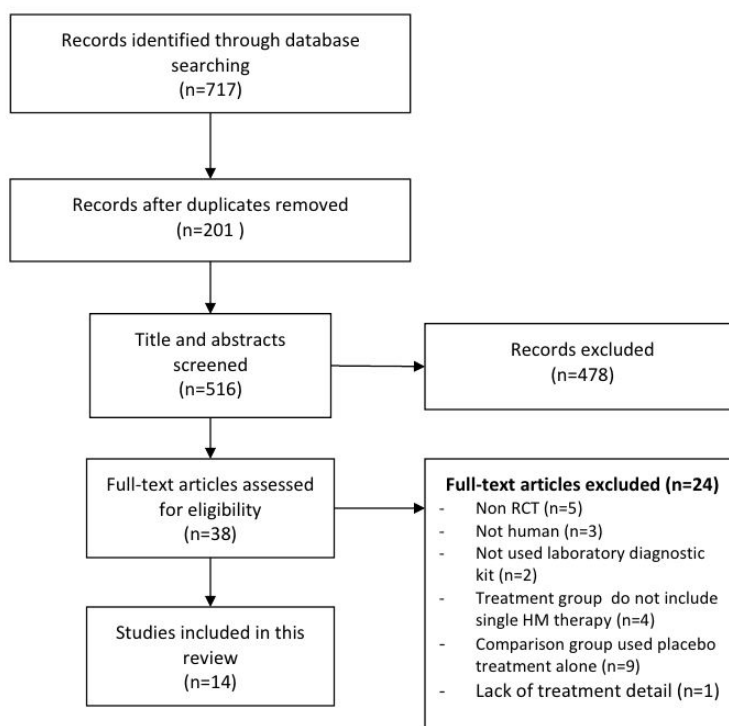


Figure 1. Flow diagram of study searching and selection.

4 Review of Clinical Research for Herbal Medicine in the Treatment of Influenza Compared with Oseltamivir

^{16,19,20,26,28}, 200명 이상은 2편^{21,22})이었다.

연구대상의 최소 연령이 1세 이하인 논문은 3편^{15,20,28}, 8세 이하는 6편^{16-19,24,26}, 16세 이하는 3편^{21,22,25}, 20세 이하는 2편^{23,27})이었다.

포함된 모든 연구에서, 1개 이상의 독감 유사 증상 및 발열을 보인지 36~72시간 이내의 환자들 중 viral culture 또는 real-time RT-PCR (reverse transcriptase-

polymerase chain reaction)을 통해 인플루엔자 감염이 확진된 환자들을 연구 대상으로 선정하였다. 연구대상이 이환된 인플루엔자의 타입은 A (H1N1)이 12편^{16-25,27,28})으로 제일 많았고, A (H3)형이 2편^{15,26}, A (H3N2)형이 2편^{23,28}, A (H1)과 A (H3)형이 1편²⁶, B형이 2편^{23,28})이었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of Included Studies

1 st Author (year) (country)	Sample size	Age (SD), y	Treatment group		Virus type & subtype	Eligibility assessment	Duration of treatment	
			Control group					
Kubo ¹⁵ (2007) (Japan)	17	5.39 (1.98)	[Maoto group] 0.06g/kg body wt. /dose TID		type A (H3)	rapid diagnosis test viral culture or RT-PCR [‡]	5days	
	49	14	5.26 (1.97)	[Maoto + Oseltamivir group] Maoto 0.06g/kg body wt./dose TID + Oseltamivir 2mg/kg body wt. /dose BID				
	18	4.56 (4.82)	[Oseltamivir group] 2mg/kg body wt. /dose BID					
Liu ¹⁶ (2010) (China)	124	19.8 ± 3.7	[LHC ⁺ group] 4 capsules TID for 5days		type A (H1N1)	viral nucleic acid test	5days	
	60	19.6 ± 1.4	[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days					
Chen ¹⁷ (2010) (China)	53	19.87 ± 9.20	[CHM ⁺ group] 150mL CHM adopted individualized differentiation of TCM TID + 1 capsule of Oseltamivir placebo BID for 5days		type A (H1N1)	RT- PCR	5days	
	22	20.68 ± 6.97	[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days					
Yinghao ¹⁸ (2010) (China)	62	20.96 ± 8.77	[Chaigejiejitang group] BID for 3days		type A (H1N1)	viral nucleic acid test	5days	
	31	20.93 ± 7.57	[Oseltamivir group] 75mg BID for 3days					
Tan ¹⁹ (2010) (China)	129	21 ± 11.32	[CHM group] based on syndrome differentiation (辨證施治) 1. Chaigejiejitang (柴葛解肌湯顆粒) 2. Yinhuang granule(牛黃顆粒) 3. Shuang huanglian oral liquid (黃蓮口服液) BID or TID 3~5days		type A (H1N1)	viral nucleic acid test	5days	
	42	21 ± 11.06	[CHM ⁺ Oseltamivir mix group]					
	43	22 ± 10.95	[Oseltamivir group] 75mg BID for 3~5days					
	15	18.2 ± 4.69	[Control group] no treatment					
Dou ²⁰ (2010) (China)	187	4.73 ± 2.60	[CHM group] 200mL BID for 5days		type A (H1N1)	viral nucleic acid test	5days	
	36	4.17 ± 1.58	[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days					
	88	5.47 ± 2.67	[Control group] only fluid, antipyretic treatment.					
Duan ²¹ (2011) (China)	244	122	21.5 ± 5.9	[LHC group] 4 capsules of LHC (0.35g of ingredients/capsule) TID + 1 capsule of Oseltamivir placebo BID for 5days	type A (H1N1)	One step Influenza virus A paper test follow up for real time RT-PCR	5days (follow up for 7days)	

1 st Author (year) (country)	Sample size	Age (SD), y	Treatment group		Virus type & subtype	Eligibility assessment	Duration of treatment
			Control group				
Wang ²²⁾ (2011) (China)	410	122	21.4 ± 3.9	[Oseltamivir group] 1 capsule of 75mg Oseltamivir BID + 4 capsules of LHC placebo TID for 5days	type A (H1N1)	symptoms RT-PCR	5days (follow up for 6days)
		103	18.7 (5.3)	[Control group] no drug			
		102	19.0 (6.2)	[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days			
		103	19.6 (7.1)	[MY [†] group] 200mL MY decoction QID for 5days			
		102	19.2 (6.5)	[Oseltamivir + MY group] 75mg of Oseltamivir BID + 200mL of MY decoction QID for 5days			
Nabeshima ²³⁾ (2012) (Japan)	28	10	29.2 ± 12.7	[Maoto group] 2.5g TID for 5days	type A (H3N2, H1N1) type B	symptom quick diagnostic kit RT-PCR	5days
		8	32.5 ± 14.8	[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days			
		10	25.1 ± 6.3	[Zanamivir group] 20mg BID for 5days			
Xiao ²⁴⁾ (2014) (China)	58	25		[Tianlong compound preparation (天龍夏方制劑) group] TID for 3days	type A (H1N1)	qRT-PCR	3days
		8	30.9 ± 10.6	[Oseltamivir group] 75mg BID for 3days			
		25		[Control group] no drug			
Hong ²⁵⁾ (2016) (China)	90	30	18.23 ± 3.79	[Gang-huo anti influenza decoction] 120mL BID for 3days	type A (H1N1)	Influenza virus rapid antigen test RT-PCR	3days
		30	16.10 ± 5.41	[Combination group]			
		30	16.07 ± 4.76	[Oseltamivir group] 75mg BID for 3days			
Geng ²⁶⁾ (2017) (China)	168	84	34.3 ± 1.3	[Modified Yinqiao decoction A] 200mL QD for 5days	type A (IBV, H1, H3)	clinical RT-PCR	5days
		84		[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days			
Lian ²⁷⁾ (2017) (China)	50	25	42.32 ± 4.05	[Modified Yinqiao decoctionB] 200mL QD for 5days	type A (H1N1)	clinical RT-PCR virological testing	5days
		25	42.36 ± 4.07	[Oseltamivir group] 75mg BID for 5days			
Zhan ²⁸⁾ (2018) (China)	124	60	2.95 (0.65~9.39)	[Chiqiao Qingre granules] 6m~1y : 1~2g, 1~3 y : 2~3g 3~6 y : 3~4g, 6~9 y : 5g >9 y : 6g TID	type A (H1N1, H3N2) type B (Victoria, Yamagata)	symptoms of diagnostic criteria influenza nucleic acid test blood test	3days
		64	2.60 (0.66~10.69)	[Oseltamivir group] 0-8m : 3.0mg/kg 9-12m : 3.5mg/kg >1yrs : administered by body weight (≤15kg 30mg, 15~23kg 45mg, 23~40kg 60mg, >40kg 75mg) BID for 3days			

[†]LHC : Lianhuaqingwen capsule, [†]CHM : Chinese Herbal Medicine, [†]MY: Maxinshigan-yinqiaosan, [†]RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction.

3. 치료방법 및 내용

치료약물의 제형은 탕약이 8편^{17,18,20,22,24-27}으로 가장 많았으며, 과립은 2편^{19,28}, 캡슐은 2편^{16,21}이었다. 선정된 연구 중 동일한 처방이 사용된 경우는 Maoto (麻黃湯)을 사용한 연구 2편^{15,23}, 연화청은교낭 (蓮花清瘟膠囊, Lianhuaqingwen capsule, LHC)을 사용한 연구 2편^{16,21}이었고, 기본처방은 같으나 가감을 다르게 한 경우는 은교산 가감 (銀翹散加減)을 활용한 3편^{17,26,27}, 시갈해기탕 가감 (柴葛解肌湯 加減)을 사용한 2편^{18,19}의 연구가 있었다. 그 외 변증에 따라 곽박하령탕 (藹朴

夏苓湯), 상국음가감 (桑菊飲加減)¹⁷, 강곽항감탕 (崗藿抗感湯)²⁵, 소아시교청열과립 (小兒豉翹清熱顆粒)²⁶ 등이 활용되었다. 각 연구에서 사용된 처방의 구성약재들의 빈도를 살펴보면 蓮翹가 10회, 金銀花가 9회로 가장 많이 사용되었다 (Table 3).

치료군 한약의 하루 복용 횟수는 1회가 1편²⁷, 2회가 3편^{18,20,25}, 3회가 8편^{15-17,19,20,23,24,28}, 4회가 1편²²이었다 (Table 2).

치료기간은 5일이 11편^{15-23,26,27}으로 제일 많았으며, 3일인 연구는 3편^{24,25,28}이었다 (Table 1).

Table 2. Results & Side Effects of Included Studies.

1 st Author (year)	Outcome measure	Result	Adverse event & Complication		
			T	T+C	C
Kubo ¹⁵ (2007)	Duration of fever	Median duration of fever after start of medication was significantly shorter with the Mao-to group and the Mao-to plus Oseltamivir group, as compared to the Oseltamivir-only group. (T>C, T+C>C)	none	none	none
Liu ¹⁶ (2010)	Viral nucleic acid clearance time	LHC group : 4.1 ± 1.7 days Oseltamivir : 3.9 ± 1.7 days (P>0.05) (T=C)	none		none
	Duration of influenza like symptom	Duration of cough, sore throat, fatigue, body ache was shorter with the LHC group (P<0.05) (T>C)			
Chen ¹⁷ (2010)	Average time of fever	No statistically difference (P>0.05) (T=C)	1 case of diarrhea		1 case of rash, 2 cases of nausea
	time of flu-like symptoms vanishing	No statistically difference (P>0.05) (T=C)			
Yinghao ¹⁸ (2010)	Time to defervescence	No statistically difference (P>0.05) (T=C)	none		none
	Duration of symptom	No statistically difference (P>0.05) (T=C)			
Tan ¹⁹ (2010)	Virus nucleic acid clearance time	No statistically difference (P>0.05) (T=C)	NR	NR	NR
	Time for virus turning negative	Significant between Tamiflu group and blank control group (P<0.05) (C>T, C>T+C)			
Dou ²⁰ (2010)	Duration of fever	Significant between the combination group and other groups (P<0.05) (T+C>T, T+C>C)	NR		NR
	Duration of fever	No statistically difference (P>0.05) (T=C)			
	Duration of symptom	No statistically difference (P>0.05) (T=C)			
Duan ²¹ (2011)	nucleic acid turning negative time	No statistically difference (P>0.05) (T=C)	none		4 case of nausea
	Time to defervescence	LHD : n=107, (15 ± 12) hours. vs Oseltamivir : n=105, (19 ± 15) hours (patients administrated analgesics and antipyretics during observation were excluded) (T>C)			
	Median duration of illness	LHC 69 hours vs Oseltamivir 85 hours (p>0.05) (T=C)			
	Average duration of 9 influenza-like symptoms	LHC significantly reduced the severity of illness and the duration of 4 symptoms including fever, cough, sore throat,			

1 st Author (year)	Outcome measure	Result	Adverse event & Complication		
			T	T+C	C
		and fatigue (p<0.05) (T>C)			
	Viral shedding duration	3days of illness onset, no significant difference in viral shedding was observed between the groups. (T=C)			
Wang ²²⁾ (2011)	Median time to fever resolution	Time to fever resolution was reduced by 19% (CI, 0.3% to 34%; P < 0.05) with Oseltamivir plus MY compared with Oseltamivir. (T+C>C)	2cases of nausea & vomiting.	none	none
	Symptom score	did not differ in terms of decrease in symptom scores. (T=T+C=C)	1case of bronchitis	no complications	2cases of pneumonia
	Virus shedding	baseline to day 5 did not differ by treatment group (P=0.69) (T=T+C=C)			
Nabeshima ²³⁾ (2012)	Duration of fever	Maoto significantly shortened the duration of fever in comparison with Oseltamivir and was approximately equal to zanamivir in effect. (T>C1, T=C2)			
	Duration of symptom	Alleviation of influenza symptoms (stuffy nose, rhinorrhea, sore throat, cough, myalgia/ arthralgia, headache, and malaise) was not different among the three groups. (T=C1,C2)	1 case of mild transaminase elevation		1 case of mild transaminase elevation, 1 discontinued treatment
	Virus isolation assay	Days 3 and 5 showed that maoto had an antiviral effect similar to that of neuraminidase inhibitors. (T=C1,C2)			
Xiao ²⁴⁾ (2014)	Duration of fever	No statistically difference (P>0.05) (T=C)	NR		NR
	Virus isolation assay	No statistically difference (P>0.05) (T=C)			
Hong ²⁵⁾ (2016)	Duration of symptom	- fever, headache, body ache, sweating, sore throat, nasal discomfort (T=C=T+C) - cough : (P<0.0167) (T>C) - thirsty : (T>C, T>T+C)	none	none	none
Geng ²⁶⁾ (2017)	Total effective rate * (%)	no significant difference in the total effective rate between the two groups (P>0.05) (T=C)	none		none
Lian ²⁷⁾ (2017)	Total effective rate (%)	no significant difference in the total effective rate between the two groups (P>0.05) (T=C)			
	Duration of clinical symptoms	Fever time, cough disappear time, throat disappear time, headache relief time, cure time was better than control group. (P < 0.01) (T>C)	none		none
	4d virus nucleic acid negative rate	better than the control group (P < 0.05). (T>C)			
Zhan ²⁸⁾ (2018)	Total effective rate(%)	Chiqiao Qingre granules group: 76.7 % Oseltamivir group : 90.6% The difference between the two groups was statistically significant (P<0.05)(T<C)	18cases (nausea, vomiting, diarrhea)		10cases (nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea)

T : Treatment group, C : Control group, NR : Not reported,

*Total effective rate 《中藥新藥臨床研究指示原則》

①+②+③/total number of cases × 100%

① 治癒 (cure) : respiratory systemic symptoms disappeared completely

② 特效 (markedly effective) : decreased symptoms, no abnormal lung condition, normal body temperature, normal blood

③ 有效 (effective) : systemic symptoms and lung signs were alleviated, blood is basically restored

④ 無效 (Invalid) : symptoms and signs are not improved or even aggravated, abnormal blood

Table 3. Characteristics of Herbal Medicine.

Herbal medicine	Dosage form	Administration	Ingredients
Maoto ^{15,23)}	powdered extract	[Adult] 2.5g TID [Children] 0.06g/kg body wt. /dose TID	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 5.0g, <i>Armeniacae Cortex</i> (杏樹皮) 5.0g, <i>Cinnamomi Cortex</i> (桂枝) 4.0g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 1.5g > 1.75g of spray-dried extract from these herbs
Lianhuaqingwen capsule (蓮花清瘟膠囊, LHC) ^{16,21)}	capsule	4 capsules TID	<i>Forsythia fructus</i> (連翹) 255g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 85g, <i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花) 255g, <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 255g, <i>Menthae Menthol</i> (薄荷腦) 7.5g, <i>Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma</i> (貫眾) 255g, <i>Gyps Dryopteridisum</i> (石膏) 255g, <i>Pogostemonis Herba</i> (廣藿香) 85g, <i>Rheum palmatum L.</i> (掌葉大黃) 51g, <i>Houttuynia Herba</i> (魚腥草) 255g, <i>Glycyrrhizae Rhizoma</i> (甘草) 85g, <i>Armeniacae Semen</i> (杏仁) 85g (0.35g of ingredients/capsule)
Modified Yinqiaosan (銀翹散加減) ¹⁷⁾	decoction	150mL TID	<i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花) 30g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 30g, <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 15g, <i>Arctii Tosum Fructus</i> (牛蒡子) 15g, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 15g, <i>Schizonepetae Spica</i> (荊芥) 15g, <i>Phragmitis Rhizoma</i> (芦根) 30g, <i>Eriobotryae Folium</i> (枇杷葉) 15g, <i>Lycoperdon spp.</i> (馬勃) 15g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 30g, <i>Glycyrrhizae Rhizoma</i> (甘草) 10g.
Huopuxialingtang (藿朴夏苓湯) ¹⁷⁾	decoction	150mL TID	<i>Agastachis Herba</i> (藿香) 15g, <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 15g, <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 15g, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15g, <i>Coicis Semen</i> (苡仁) 30g, <i>Coicis Semen</i> (扁豆) 30g, <i>Amomi Fructus Rotundus</i> (白豆蔻) 15g, <i>Attractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 30g, <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮) 15g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 15g, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 30g, <i>Glycyrrhizae Rhizoma</i> (甘草) 10g.
Modified Sangjuyin Decoction (桑菊飲加減) ¹⁷⁾	decoction	150mL TID	<i>Mori Folium</i> (桑葉) 15g, <i>Chrysanthemi Flos</i> (菊花) 15g, <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 15g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 15g, <i>Phragmitis Rhizoma</i> (芦根) 30g, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 15g, <i>Liriope Radix</i> (山麥冬) 15g, <i>Glycyrrhizae Rhizoma</i> (甘草) 12g, <i>Armeniacae Semen</i> (杏仁) 12g
Chaigejieitang (柴葛解肌湯加減) ¹⁸⁾	decoction	BID	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 10g, <i>Puerariae Radix</i> (葛根) 15g, <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 10g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10g, <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥) 10g, <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 10g, <i>Belamcandae Rhizoma</i> (射干) 10g, <i>Stemona Radix</i> (百部) 20g for 1days
Chaigejieitang (柴葛解肌湯加減) ¹⁹⁾	granule	BID or TID	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Schizonepetae Spica</i> (荊芥), <i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花), <i>Isatidis Folium</i> (大青葉)
CHM according to 《北京市甲型H1N1流感中醫藥防止指南》 ²⁰⁾	decoction	200mL BID	<i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花) 15g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 15g, <i>Mori Folium</i> (桑葉) 10g, <i>Chrysanthemi Flos</i> (菊花) 10g, <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 10g, <i>Arctii Tosum Fructus</i> (牛蒡子) 15 g, <i>Bambusae Sulcus</i> (竹瀝) 6g, <i>Phragmitis Rhizoma</i> (芦根) 30g, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 3g, <i>Glycyrrhizae Rhizoma</i> (甘草) 3g.
Maxinshigan-yinqiaosan (MY) ²²⁾	decoction	200mL QID	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 6g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 10g, <i>Artemisiae Annuae Herba</i> (青蒿) 15g, <i>Gypsum</i> (石膏) 30g, <i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花) 15g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 15g, <i>Armeniacae Semen</i> (杏仁) 15g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 15g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 10 g, <i>Arctii Tosum Fructus</i> (牛蒡子) 15g, <i>Glycyrrhizae Rhizoma</i> (甘草) 10g, <i>Forsythia fructus</i> (連翹) 6g, for 800mL decoction
Tianlong Compound (天龍復方制劑) ²⁴⁾	decoction	<6y : 1pack QD >6y : 1pack TID	<i>Semiaquilegiae Radix</i> (每包含青天葵) 10g, <i>Farfarae Flos</i> (款冬花) 15g, <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 10g, <i>coniti Lateralis Radix Preparata</i> (熟附子) 10~30g, <i>coniti Lateralis Radix Preparata</i> (五味子) 5g
Gang-huo anti influenza decoction (崗藿抗感湯) ²⁵⁾	decoction	120mL BID	<i>Roughbaired Holly Radix</i> (崗梅根), <i>Agastachis Herba</i> (藿香), <i>Schizonepetae Spica</i> (荊芥), <i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Osterici seu Notopterygii Radix et Rhizoma</i> (羌活), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), 人工牛黃 Add it to 250mL of water and boil 20minutes
Modified yinqiao decoction (加味銀翹方) ²⁶⁾	decoction	200mL QD	<i>Phragmitis Rhizoma</i> (芦根) 10 g, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 10 g, <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 10g, <i>Armeniacae Semen</i> (杏仁) 10g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 10g, <i>Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma</i> (貫眾) 10 g, <i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花) 12g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 10g, <i>Bambusae Sulcus</i> (竹瀝) 10g, <i>Sojae Semen Praeparatum</i> (淡豆豉) 10g, <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗) 10g Add it to 500 mL of water and fry until 200mL
Modified yinqiao decoction (加味銀翹方) ²⁷⁾	decoction	200mL QD	<i>Lonicerae Japonicae Flos</i> (金銀花), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 各 15g, <i>Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma</i> (貫眾), <i>Platycodonis Radix</i> (桔梗), <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Sojae Semen Praeparatum</i> (淡豆豉), <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 各 10g, <i>Menthae Herba</i> (薄荷) 8g boiling with 200mL. for 1day
Chiqiao Qingre granules (小兒政翹清熱顆粒) ²⁸⁾	granule	6m~1y : 1~2g 1~3 y : 2~3g 3~6 y : 3~4g 6~9 y : 5g >9 y : 6g TID	<i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Sojae Semen Praeparatum</i> (淡豆豉), <i>Artemisiae Annuae Herba</i> (青蒿), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) <i>Rheum palmatum L.</i> (掌葉大黃), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡)

4. 평가 지표

선정된 모든 연구에서 치료약물을 투여한 후 평균 발열 시간이 평가지표로 사용되었다. 그 외 독감 증상(기침, 인후통, 비루, 비색, 두통, 피로, 신체통 등)의 지속 기간 또는 증상점수의 변화를 평가지표로 이용한 연구가 9편^{16-18,20-23,25,27)}이었고, 바이러스 배출(viral shedding)의 소실 시간을 평가한 연구는 9편^{16,18-24,27)}이며, 평가지표로 총 유효율을 사용한 연구는 3편²⁶⁻²⁸⁾이었다(Table 2).

5. 치료 결과

총 14편의 RCT 중 13편에서 한약은 기존치료와 비교하여 통계적으로 유의미한 치료효과를 보였다. 한약 치료군이 osel대조군에 비해서 일부 지표에서 더 효과적인 경우는 7편^{15,16,19,21,23,25,27)}이 보고되었고, 한약과 Oseltamivir 복합 투여군이 단독치료군보다 효과적인 경우는 1편²²⁾, 한약 치료군이 osel대조군과 상응하는 치료성적을 낸 연구는 5편^{17,18,20,24,26)}이었다. Osel대조군의 효과가 한약 치료군보다 통계적으로 우세한 연구는 1편²⁸⁾이었다.

한약 치료군 또는 복합 투여군이 우세한 치료효과를 보인 8편 중 7편^{15,16,19,21,23,27)}의 연구 모두 해열 효과가 뛰어났다. 발열을 제외한 독감 유사 증상에서 우세한 치료효과를 나타낸 연구는 4편^{16,21,25,27)}이었는데, 공통 증상은 기침과 인후통이었다(Table 2).

6. 안정성

선정된 연구 중 11편^{15-18,21-23,25-28)}의 논문에서 이상 반응 및 합병증에 대하여 기술하였으나, 3편^{19,20,24)}의 논문에서는 부작용에 대해 자세히 언급하지 않았다. 치료군과 osel대조군 모두 소화기계 부작용이 제일 흔했으며, 치료군은 4편^{17,22,23,28)}에서 설사 1건, 오심/구토 2건, 경미한 transaminase 상승 1건, 오심/구토/설사 18건 이 보고되었다. osel대조군은 4편^{17,21,23,28)}에서 오심 6건, 오심/구토/복통/설사 10건, 발적 1건, 경미한 transaminase 상승 1건의 부작용이 보고되었다. 합병증에 관해서는 1편²²⁾의 보고가 있었는데, Maxinshigan-yinqiaosan (MY) 치료군에서는 1건의 기관지염이 발생했으며, osel대조군에서는 2건의 폐렴이 발생하였고, 한약과 양약 병용 치료군에서는 합병증이 발생하지 않았다.

IV. Discussion

인플루엔자 바이러스는 orthomyxovirus과에 속하는 RNA 바이러스로 핵산 구성에 따라 A, B, C의 3가지 타입이 있고 이중에서 A와 B가 인간에게 감염을 일으킨다. 잠복기는 보통 1-2일(1-5일)이고 바이러스 배출은 잠복기부터 시작해서 증상 시작 후 1-2일 후에 절정에 이르고 일주일 정도 후 증상이 사라지면서 검출되지 않게 된다. 대부분의 건강한 성인에서는 발병 후 2-3일에 가장 심한 증상을 보인 후 1주일 내에 호전되는 경과를 보이지만, 노인, 영아, 만성 질환자 등에서는 폐렴이나 뇌염, 심근염, 급성신부전 등의 중증 합병증이나 기저질환의 악화가 발생할 수 있기 때문에 적절한 치료와 주의가 필요하다^{1,3)}.

임상진단은 환자의 상태와 증상, 인플루엔자의 유병률에 따라 진단 정확도가 달라질 수 있고 인플루엔자 유행시즌에는 민감도가 70% 이상이 될 수도 있다. 실험실 진단법으로는 바이러스 배양검사, 항원검사, 핵산검사, 혈청학적 검사 등이 있으며, 검체는 보통 비인두에서 채취된 도찰물 혹은 흡인물을 사용한다. 인플루엔자 항원을 찾아내는 면역학적 검사법은 낮은 민감도를 가지고 있지만 현장에서 바로 결과를 확인할 수 있는 장점이 있어 임상에서 많이 활용되고 있다. 여러 연구들에서 특이도는 98-99%로 높으나 민감도는 9.7-44%로 낮게 보고되고 있고, 증상 시작 2일 이내 검사한 경우 민감도는 60%까지 올라간다는 연구도 있다. 핵산 검사는 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)으로 확인하며, 민감도와 특이도가 높아서 인플루엔자 확진법으로 이용되지만 적절한 인력과 시설이 필요하며 검사비가 신속항원 검사에 비해 비싸기 때문에 일반적인 인플루엔자 진단법으로 널리 이용하기는 쉽지 않다²⁹⁻³²⁾.

중증 혹은 합병증이 동반될 수 있는 고위험군의 환자에게 권고되는 NAIs는 증상 지속 기간을 16.8시간 감소시키지만, 천식의 병력이 있는 소아들에게는 효과가 불분명하고, 합병증 예방에 대한 유의한 효과가 없으며, 오심, 구토, 정신 신경학적 이상 등의 부작용을 증가시킨다고 보고되고 있다⁵⁻⁸⁾.

한의학에서는 인플루엔자를 溫病, 時行感冒, 太陽病의 범주로 보며 수세기동안 다양한 치료법이 사용되고 있다. 溫病은 溫邪로 인하여 유발된 발열이 주증인

다종의 급성 외감 열병을 통틀어 말하는 개념으로 초기 온병에 사용하는 처방은 解表 清熱 宣肺의 효과가 있는 은교산(銀翹散)이 대표적이다³⁴. 또한 <상한론>의 辨太陽病篇에 기록되어 있는 방제인 마황탕(麻黃湯), 계지탕(桂枝湯) 등은 發汗散寒 宣肺平喘 하는 효능을 이용하여 상기도 감염으로 인한 발열제증에 다용되는 처방들이다³⁵. 한국, 중국, 일본 등에서는 한약제제들이 NAIs와 비슷하거나 더 뛰어난 효과를 보인다는 연구결과가 지속적으로 발표되고 있다⁹⁻¹². 따라서 본 연구에서는 인플루엔자의 한약치료를 종래의 치료와 비교하여 객관적인 효과 및 안정성을 평가하고자 했다.

한약 치료군과 Oseltamivir를 투약한 양성 대조군을 비교한 14개의 RCT가 본 연구에 포함되었다. 선정된 연구 대상자들은 모두 임상진단 및 실험실 진단을 통해 인플루엔자 확진환자들로, 4편의 연구에서는 초기 선별검사서 신속항원검사를 사용하기도 하였으나^{15,21,23,25}, 14편 연구 모두 RT-PCR 검사를 통해 확진하였다.

연구대상이 이환된 인플루엔자의 타입은 A (H1N1)이 12편^{16-25,27,28}으로 가장 많았으며, 이 중 7편¹⁶⁻²²이 2009년에 모집된 환자군으로 시행된 연구였다. 이는 WHO에서 2009년 6월 11일 금세기 최초의 대유행(pandemic)위기 6단계를 발표하게 한 신종인플루엔자 (swine-origin influenza A (H1N1)) 확산과 관련된 것으로 보이는데, 2010년 4월 중순까지 214개 국가에서 유행하여, 확진 사망자수는 17,853명을 초과하는 것으로 보고될 정도로 보건의료계에 큰 사건이었다³⁶. 2008년 1월 노르웨이에서 Oseltamivir 내성을 가진 A/H1N1형 인플루엔자 바이러스 발생이 처음 보고된 이후 미주(캐나다, 미국, 멕시코), 유럽(독일, 노르웨이, 스페인, 영국) 및 서태평양(한국, 일본) 등 전 세계에서 높은 내성률이 보고되고 있다. 2009년 계절성 A(H1N1)형은 99.8%가 내성주로 확인되었으며, A (H3N2)형 및 B형 분리주는 이 약제에 대해서 아직까지 내성이 없는 것으로 나타났다³⁷. 이에 신종 인플루엔자 바이러스가 계절성 인플루엔자로부터 다양한 내성 획득이 될 것이 우려되던 중, 2009년 7월 WHO는 신종인플루엔자 Oseltamivir 내성주가 발견되었음을 발표하였고, 2010년 2월 26일까지 전 세계적으로 Oseltamivir 내성 군주는 253건이 발생하였다³⁸. 따라서 현재와 같이 NAIs의 광범위한 사용이 계속되면서 Oseltamivir 저항성 증가에 대한 우려가 제기되고 있어, 한약 치료에 대한 연구

들이 다수 발표되었다^{10,12,33}.

선정된 연구 중 동일한 처방이 사용된 경우는 Maoto(麻黃湯)을 사용한 연구가 2편^{15,23}, 연화청온교낭(蓮花清瘟膠囊, Lianhuaqingwen capsule, LHC)을 사용한 연구 2편^{16,21}이었고, 기본처방은 같으나 가감을 다르게 한 경우는 은교산가감(銀翹散加減)을 활용한 3편^{17,26,27}, 시갈해기탕 가감(柴葛解肌湯 加減) 2편^{18,19}이었다. 그 외 변증에 따라 곽박하령탕(藹朴夏苓湯), 상국음가감(桑菊飲加減)¹⁷, 강곽항감탕(崗藹抗感湯)²⁵, 소아시교청열과립(小兒豉翹清熱顆粒)²⁶ 등을 활용하였으며 모두 發散風熱, 宣肺止咳, 清熱解毒의 효과를 가지는 처방이다.

Maoto^{15,23}는 마황탕(麻黃湯) (麻黃 5g, 杏樹皮 5g, 桂枝 4g, 甘草 1.5g) 농축 전탕액을 건조하여 소량의 부형제를 첨가하여 만든 과립제로 일본 kampo medicine에서 호흡기 질환에서 널리 사용되는 약이다. 포함된 연구들은 인플루엔자 환자의 발열 증상 완화에는 종래의 치료보다 maoto가 더 효과적이었다고 보고했다. Kubo¹⁵는 maoto를 투약한 군과 maoto와 Oseltamivir 병용투여한 군 둘 다 Oseltamivir 단독 투여군보다 해열효과가 높다고 보고하였으며, Nabesima²³에서도 maoto는 Oseltamivir보다 해열시간을 단축시켰고, 또 다른 NAIs인 zanamivir와는 비슷한 효과임을 보고했으며 기타 호흡기 증상의 경감 및 바이러스 배출 정도는 종래의 치료와 상응하는 효과를 보였다.

蓮花清瘟膠囊 (Lianhuaqingwen capsule, LHC)^{16,21}은 마행감석탕(麻杏甘石湯)과 은교산(銀翹散)을 합방한 처방을 加減한 것으로 마행감석탕(麻杏甘石湯)은 상한론에서 유래되었으며, 기관지염, 폐렴, 초기 홍역에 효과를 나타내며, 은교산(銀翹散)은 온병조변에서 유래되었으며 발열, 인후통, 두통 등의 溫病을 치료하는 처방이다. 連翹 255g, 麻黃 85g, 金銀花 255g, 板藍根 255g, 薄荷腦 7.5g, 貫衆 255g, 石膏 255g, 廣藿香 85g, 掌葉大黃 51g, 魚腥草 255g, 甘草 85g, 杏仁 85g 의 13가지 약재로 원료로 한 캡슐약제이다. 포함된 연구 중 Liu¹⁶과 Duan²¹은 바이러스 배출속도에 있어서 LHC 치료군과 osel대조군의 통계적 차이는 없으며, LHC 치료군이 일부 독감 증상 지속시간이 더 짧았다고 보고했다.

Maxinshigan-yinqiaosan (MY)²² 또한 마행감석탕(麻杏甘石湯)과 12가지 은교산(銀翹散)을 합방한 처방을 가감한 것으로 麻黃 6g, 知母 10g, 青蒿 15g, 石膏 30g, 金銀花 15g, 黃芩 15g, 杏仁 15g, 連翹 15g, 浙貝母

10g, 牛蒡子 15g, 甘草 10g, 連翹 6g 약재로 구성되어 있는 탕약제제이다. 치료 5일차의 바이러스 배출 속도와 증상점수는 MY 단독치료군, osel대조군, 한약과 양약 병용치료군은 유의한 차이를 보이지 않았고 비치료군에 비해서는 모두 유의한 효과를 나타냈다. 단, 해열 효과에 있어서는 병용 투여군이 osel대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다.

은교산가감(銀翹散加減)을 활용한 3편^{17,26,27}의 처방 구성을 살펴보면, 은교산(銀翹散)을 기본으로 하였으나 가감한 약재는 상이했다. Geng²⁶, Lian²⁷에서 사용된 처방 구성에서 發散風熱, 清熱解毒 약재 외에 麻黃이 가미되어 있었으며, 이는 상기한 maoto, LHC, MY에서 핵심적인 역할을 한 약재이다. Chen¹⁷과 Geng²⁶은 치료군이 osel대조군과 유의한 차이가 없다고 보고했으며, Lian²⁷에서 총 유효율에서는 차이가 없었으나, 발열, 기침, 인후통, 두통의 증상과 바이러스 배출 속도에서는 치료군에 더 효과적이었다고 보고했다.

선정된 연구 중 12편에서 해열 효과를 평가하기 위해 투약 이후 일정한 시간 간격으로 체온을 측정하도록 했다. 12편의 연구 중 5편^{15,16,21,23,27}의 연구 모두에서 한약이 Oseltamivir에 비하여 해열효과가 높았으며, 2편^{19,22}의 연구에서는 한약과 양약 병용군이 osel대조군보다 해열 효과가 높았고, 5편^{17,18,20,24,25}에서는 치료군과 osel대조군의 해열 효과는 차이가 없었다. 증상 경감 효과를 평가하기 위해 일정한 시간 간격으로 증상별 점수를 기록하게 하였는데, 연구마다 평가에 이용된 증상에는 일부 차이가 있었으며, 평균 증상 지속 기간 또는 각 증상별 점수 변화를 평가하였다. 개별 증상을 평가한 연구 중에서 Liu¹⁶는 기침, 인후통, 피로, 신체통에, Duan²¹은 기침, 인후통, 피로에 Hong²⁵은 기침, 갈증에 Lian²⁷은 기침, 인후통, 두통에서 한약이 osel대조군보다 우세한 효과를 나타낸다고 보고했다. 총 유효율(Total effectiveness)로 평가한 연구는 3편²⁶⁻²⁸으로 《中藥新藥臨床研究指示原則》에 따른 신약의 효과를 평가한 것으로 2편에서는 한약과 양약의 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 1편의 연구에서는 Oseltamivir의 총유효율이 더 높았다. 바이러스 배출(viral shedding)의 소실 시간을 평가한 연구는 9편^{16,18-24,27} 중 osel대조군이 더 효과적이었던 연구는 1편¹⁹, 치료군이 더 우세했던 경우는 1편²⁷, 나머지는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이처럼 바이러스 배출에도 기존 치료와 필적할만한 효과를 보이나, 발열, 기침, 인후통 등의 인플루엔자 감염 증상에서는

종래의 치료로 사용되었던 Oseltamivir에 비해 더 뛰어난 효과를 보였다.

인플루엔자 치료에 사용되는 한의학 기전은 복잡적, 전인적이기에 항바이러스 효과에 핵심이 되는 성분에 대한 연구는 아직 미진하나, 단일 약재들이 바이러스 복제의 억제 및 바이러스 감염의 신속한 회복을 위한 면역 조절에 효과를 보인다는 연구들은 다수 보고되고 있다^{12,21,39}. 또한 임상에서 한약 치료는 처방 단위의 복합 약물 형태로 운용되기에 처방별 메타분석도 진행되고 있다^{12,16}. LHC는 바이러스 감염으로 인한 면역체계를 조절하여 광범위한 인플루엔자 타입에 감수성을 보이는 기전연구들이 보고되고 있으며⁴⁰, Maoto는 NAIs에 비해 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)인 혈청 IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 수치가 비슷하거나 낮게 만들며, 이는 전염증성 사이토카인을 유도해서 인플루엔자 바이러스를 없애는 게 아니라는 것을 의미한다¹⁵. 이는 한약은 인체의 면역반응을 조절하여 항바이러스 효과를 낸다는 것을 의미하며, NAIs에 내성을 가지는 인플루엔자 치료에 효과적일 수 있음을 시사한다.

이상반응 및 합병증에 대해 서술한 11편^{15-18,21-23,25-28}의 논문에서 모두 소화기계 부작용이 제일 흔했으며, 치료군은 4편^{17,22,23,28}에서 설사 1건, 오심/구토 2건, 경미한 transaminase 상승 1건, 오심/구토/설사 18건이, osel대조군은 4편^{17,21,23,28}에서 오심 6건, 오심/구토/복통/설사 10건, 발적 1건, 경미한 transaminase 상승 1건의 부작용이 보고되었다. 합병증에 관해서 1편²²의 보고가 있었는데, MY 치료군에서는 1건의 기관지염이 발생했으며, osel대조군에서는 2건의 폐렴이 발생하였고, 한약과 양약 병용 치료군에서는 합병증이 발생하지 않았다. Zhan²⁸의 연구 1편을 제외하고는 한약 투여군에서 소화기계 이상반응의 빈도가 적게 보고되었다.

중국, 일본에서 인플루엔자의 한약 치료는 경제성 평가에서도 좋은 평가를 받고 있다. 예를 들어 Maoto의 경우, 40년 이상 일본 국민건강보험 제도의 적용 받고 있어, maoto의 공식적으로 정한 약물 비용은 1인당 150엔(1.4USD)인 반면 Oseltamivir과 acetaminophen의 표준 처방은 3260엔(29.6USD)로 만약 Oseltamivir의 절반만 maoto로 대체할 경우 90억엔가량의 의료비 절감 효과가 예상되고 있다⁴⁰. 이는 탕약 제형을 사용한 중국 연구^{18,24,25}에서도 적은 비용에 대해 언급한만큼 단순한 제형보다 국가별 보건의료시스템과 더 관련된 값다고 사료된다.

본 연구에 포함된 논문들은 고위험군과 중증합병증 환자들은 제외시켰기에 다소 중등도 인플루엔자 치료에 대한 한약의 효과에 대해서는 평가하기가 어려웠다는 한계가 있었다. 또한, 포함된 연구가 계절성, 신종 인플루엔자 모든 타입을 포괄하고 있어, 바이러스 종류에 따른 효과 비교가 불가능하였다. 그리고 인플루엔자 환자들의 경우 표준적인 평가지표가 없어 각각의 논문마다 증상 평가기준이 통일되지 않았다는 점이 다소 아쉬웠다. 선정된 연구 중 부작용에 대한 언급이 없거나, 부작용 배정에 대한 상세한 논술이 없는 경우도 있었기에 질 높은 임상연구들이 수행되어야 할 것이다.

그럼에도 불구하고 인플루엔자에 대한 한약 치료의 타당성 및 안정성의 근거는 확보되고 있으며, 국내 임상상황에 맞게 이를 적용하여 활용하다며 종래의 Oseltamivir 위주 치료에서 나타나는 단점들을 보완할 수 있을 것으로 여겨진다.

V. Conclusion

본 연구는 중국, 일본, 한국에서 한약 치료와 현재 소아 인플루엔자에 범용되는 Oseltamivir 치료 간의 효과를 평가한 Randomized controlled trial (RCT) 14편의 논문을 정리, 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 선정된 14편의 논문은 한약을 투여한 치료군과 active treatment-controlled group에 해당하는 Oseltamivir를 투여한 대조군으로 설계되었으며, open label trial 11편, single blind trial 1편, double blind trial 2편으로 조사되었다.
2. 연구대상의 최소 연령이 1세 이하인 연구는 3편, 8세 이하는 6편, 16세 이하는 3편, 20세 이하는 2편이었다. 연구대상이 이환된 인플루엔자의 타입은 A (H1N1)이 12편, A (H3)형이 2편, A (H3N2)형이 2편, A (H1)과 A (H3)형이 1편, B형이 2편이었다.
3. 치료처방으로는 Maoto (麻黃湯)을 사용한 연구가 2편, 蓮花清瘟膠囊 (Lianhuaqingwen capsule, LHC) 2편, 기본처방은 같으나 가감을 다르게 한 銀翹散加減 3편, 柴葛解肌湯 加減 2편이 있었고, 그 외 藳朴夏苓湯, 桑菊飲加減, 崗藿抗感湯, 小兒豉翹清熱顆粒 등을 활용하였다. 사용된 약제

의 빈도는 蓮翹가 10회, 金銀花가 9회로 가장 많았다.

4. 치료효과를 평가하기 위해 평균 발열 시간, 독감 증상 (기침, 인후통, 비루, 비색, 두통, 피로, 신체통 등) 지속 시간 또는 증상점수의 변화, 바이러스 배출 (viral shedding) 시간, 총 유효율을 사용하였다.
5. 치료군이 osel대조군보다 더 효과적인 연구는 7편, 한약과 양약 복합 투여군이 단독 치료군보다 효과적인 경우는 1편, 치료군이 osel대조군과 상응하는 치료성적을 낸 연구는 5편, osel대조군이 더 효과적이었던 연구는 1편이 있었다.
6. 부작용은 오심/구토/설사 등 소화기계 증상이 한약치료군에서는 21건, osel대조군 16건으로 제일 많았으며, 추가적으로 두 군에서 경미한 transaminase 상승 1건과 osel대조군에서 발적 1건이 보고되었다.
7. 한약은 인플루엔자의 발열 증상에 뛰어난 효과를 가지고 있으며, 증상 지속 및 바이러스 배출 기간 단축과 관련하여 Oseltamivir와 대등하거나 더 뛰어난 치료 효과를 보이기에, NAIs의 내성, 부작용을 감안하였을 때 임상적 활용가치가 높다고 판단된다.

Reference

1. Korean Association for the Study of Infectious Diseases. Infectious diseases. 2nd ed. Seoul: Koonja; 2014.
2. Influenza(Seasonal) [Internet]. World Health Organization. 2019. [Updated 2019 Nov; cited 2019 Nov 6] Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
3. Paules C, Subbarao K. Influenza. Lancet. 2017;390(10095):697-708.
4. Kim SG, Hwang YH, Shin YH, Kim SW, Jung WS, Kim SM, Oh JM, Lee NY, Cho KS, Park YG, Min SK, Lee CK, Kim JS, Kang C, Lee JY, Huh MK, Kim CH. Occurrence and characterization of Oseltamivir resistant influenza virus in children between 2007-2008 and 2008-2009 seasons. Korean J Pediatr. 2013;56(4): 165-75.
5. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama

- R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;2014(4):CD008965.
6. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thmson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42):1-242.
 7. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral Oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis.* 2001;20(2):127-33.
 8. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, Ikonen N, Puhakka T, Heikkinen T. Early Oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):887-94.
 9. Jiang L, Deng L, Wu T. Chinese medicinal herbs for influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28; (3):CD004559
 10. Yoshino T, Arita R, Horiba Y. The use of maoto (Ma-huang-tang), a traditional Japanese Kampo medicine, to alleviate flu symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Alter Med.* 2019;19(1):19-68.
 11. Lee JY, Abundo ME, Lee CW. Herbal medicines with antiviral activity against the influenza virus, a systematic review. *J Am Chin Med.* 2017;46(8):1663 - 700.
 12. Niu Q, Chen Y, Liu Y, Mao S, Wang H, Zheng W. Efficacy and safety of lianhua qingwen capsule for influenza: a systemic review. *J Chin Med.* 2017;42(8):1472-81.
 13. Jeon HJ, Lee SK. Treatment of influenza A virus infection in a soeumin patient; a Single Case. *J Sasang Constitut Med.* 2018;30(2):55-63.
 14. Sun SH, Jang IS, Baik YS, Bae SJ, Han CH. An overview of the herbal remedies and other non-conventional therapies for 2009 novel influenza (H1N1). *Korean J. Orient. Int. Med.* 2009;30(3):558-70.
 15. Kubo T, Nishimura H. Antipyretic effect of mao-to, a japanese herbal medicine, for treatment of type a influenza infection in children. *Phytomedicine.* 2007;14(2-3):96-101.
 16. Liu G, Zhang Y, Tang J. The randomized controlled study of lianhuaqingwen capsule in treating A (H1N1) influenza. *Chin J Diffic and Comp Cas.* 2010;9(1):14-16.
 17. Chen H, Zeng Y, Liu D. The stochastically control investigation of oseltamivir and chinese traditional medicine in treating influenza A (H1N1). *J Sichuan med.* 2010;31(8):1050-1052.
 18. Su YH. A clinical research of chaigejiejitang treating the influenza A (H1N1). [Master's degree]. [Guangzhou]: Guangzhou University of Chinese Medicine;2010 May. 1-37.
 19. Tan X, Liu Y, Xia Z, Li H, Meng J, Fu J, Zheng H, Zhang A, Cen Y, Gao Q, Liu Y, Yang D, Zhou B, Nie G. Clinical study of integrated chinese-western therapy for new-type swine-origin influenza A. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med.* 2010;27(5):441-4.
 20. Dou A, Li T, Liu Y, Yu F, Ouyang Y, Zhang C. Curative effect observation of Tamiflu and traditional Chinese medicine on type A H1N1 influenza. *J Integre Tradit West med.* 2010;19(26):3289-90.
 21. Duan Z, Jia Z, Zhang J, Liu S, Chen Y, Liang L, Zhang Z, Sun Y, Wang Y, Wu Y. Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial. *Chin Med J.* 2011;124(18):2925-33
 22. Wang C, Cao B, Liu QQ, Gu L, Dong JP, Cao ZX, Jiang LD. Oseltamivir compared with the chinese traditional therapy maxingshigan - yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza. *Ann intern med.* 2011;155(4):217-25.
 23. Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, Masui S, Takeoka H, Ikematsu H, Kashiwagi S. A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza. *J Infect Chemother.* 2012;18(4):534 - 43.
 24. Xiao D, Tan Y, Chen C, Cao K, Hu W, Pan JH, Yu QH, Liu W, Zhong N. Clinical observation of tianlong compound on influenza A. *J Chin Exp Tradit Med.* 2014;20(4):171-4
 25. Hong Y. The study of observing the effect of hang huo anti-influenza decoction in the treatment of influenza

- in lingnan district. [Master's degree]. [Guangzhou]: Guangzhou University of Chinese Medicine;2016 May. 1-49.
26. Geng P. Application of modified Yinqiao decoction in patients with influenza A virus infection Chinese community doctors. *J Pract Tradit Chin Int Med*. 2017; 33(6):72-3.
 27. Lian T. Randomized parallel controlled study on the equivalent of modified Yinqiao decoction in the treatment of influenza A H1N1 influenza virus infection and oseltamivir phosphate. *J Pract Tradit Chin Intern Med*. 2017;31(10):14-7.
 28. Zhan F, Zhong C, Jin G. Oseltamivir in the treatment of influenza-like illness in children. *J Pediatr Pharm*. 2018;24(6):28-30.
 29. Al Johani SM, Al Balawi M, Al Alwan B, Al Hefdhri R, Hajeer A. validity of two rapid point of care influenza tests and direct fluorescence assay in comparison of real time PCR for swine of origin Influenza virus. *J Infect Public Health*. 2011;4(1):7-11.
 30. Choi WS, Noh JY, Huh JY, Kee SY, Jeong HW, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. The clinical usefulness of the SD Bioline Influenza Antigen Test® for detecting the 2009 influenza A (H1N1) virus. *Yonsei Med J*. 2011;52(4):683-5.
 31. Tsao KC, Kuo YB, Huang CG, Chau SW, Chan EC. Performance of rapid-test kits for the detection of the pandemic influenza A/H1N1 virus. *J Virol Methods*. 2011;173(2):387-9.
 32. Ge Y, Cui L, Qi X, Shan J, Shan Y, Qi Y, Wu B, Wang H, Shi Z. Detection of novel swine origin influenza A virus (H1N1) by real-time nucleic acid sequence-based amplification. *J Virol Methods*. 2010;163(2):495-7.
 33. Hayden FG, de Jong MD. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis*. 2011;203(1):6 - 10.
 34. Lee YG, Im JS, Lee SS. Special Lecture of Warm (Pathogen) Disease Clinic. Seoul. Publication DaeSung UiHakSa. 2001;15.
 35. Moon JJ, Ahn GS, Kim SH, Uhm HS, Ji GY, Kim JB, Kyunghee university press. *ShangHanLunJeongHae*. Seoul : Publicaton Han Eui Mun Hwa Sa. 2010:176-82, 329.
 36. Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):e110.
 37. Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold?. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48 Suppl 1:S3-13
 38. WHO. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1: Viruses resistant to Oseltamivir (Tamiflu) identified. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(29):299-399.
 39. Wong LY, Leung PC, Pang SY, et al. A herbal formula for prevention of influenza-like syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *Chin J Integr Med*. 2013; 19(4):253-9
 40. Ding Y, Zeng L, Li R, Chen Q, Zhou B. The chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function. *BMC Complement Alter Med*. 2017;17(1):130.
 41. Arita R, Yoshino T, Hotta Y, Miyamoto Y, Osawa I, Takemoto O. National cost estimation of maoto, a kampo medicine, compared with oseltamivir for the treatment of influenza in Japan. *Tradit Kampo Med*. 2016;3(1):59 - 62.