

Review article

## 코로나-19 무증상 감염 환자의 한약 치료 방안에 대한 고찰

정선형<sup>1</sup>, 이경은<sup>1</sup>, 정민정<sup>2</sup>, 송미덕<sup>3</sup>, 장인수<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>우석대학교 한의과대학 한의학과, <sup>2</sup>우석대학교 한의과대학, 한방소아과학교실

<sup>3</sup>경희한의원, <sup>4</sup>우석대학교 한의과대학, 한방내과학교실

### A review on the treatment of Herbal Medicine for asymptotically infected COVID-19 patients

Seonhyung Jeong<sup>1</sup>, Kyoungun Lee<sup>1</sup>, Minjeong Jeong<sup>2</sup>, Mideok Song<sup>3</sup>, Insoo Jang<sup>4\*</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woosuk University

<sup>3</sup>Kyunghee Oriental Medical Clinic, Seoul

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

**Objectives:** Objective: The purpose of this study is to investigate the treatment of herbal medicine for patients with COVID-19 asymptomatic infections.

**Method:** In English, search engines such as 'PubMed', 'Science Direct', and 'Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)' were used. In Chinese, search engines such as 'China National Knowledge Infrastructure (CNKI)' and Wanfang were used. The keywords for the search engines were 'COVID-19', 'asymptomatic infection', 'Korean Medicine', 'traditional Chinese medicine', 'herbal medicine', and etc. Only clinical studies using herbal medicine for patients without fever or respiratory symptoms were selected. We excluded the cases that do not fit the research topic.

**Results:** A total of 5 studies were finally selected. Among them, four of them used integrated herbal medicine and Western medicine, and one of the studies treated exclusively for herbal medicine. There were a total of seven prescriptions for herbal medicine used in the study. Outcome variables were used as following: lab test, nucleic acid conversion time, hospitalization period, chest CT, and etc. In the RCT study, herbal medicine and Western medicine decreased nucleic acid conversion time, average hospitalization time compared to the control group, but it was not statistically significant. No other adverse reactions were reported in all studies.

**Conclusion:** According to the results, integrated herbal medicine and Western medicine might be an effective treatment for patients with COVID-19 asymptomatic infection reducing hospitalization period, time of nucleic acid turning negative. No severe adverse effects were reported. However, it is thought that better-designed research will be needed in the future.

**Key Words** : COVID-19, asymptomatic infection, herbal medicine, Korean medicine

### 서론

코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19) 무증상

환자는 감염 시점부터 완치 시점까지 별다른 증상이 나타나지 않는 환자를 말한다<sup>1)</sup>. 코로나19가 전 세계적 대유행을 유발하게 된 것은 무증상 감염으로

• Received : 3 February 2021

• Revised : 16 February 2021

• Accepted : 18 February 2021

• Correspondence to : 장인수

54987 전라북도 전주시 완산구 어은로 46 우석대학교부속한방병원

Tel : +82-63-220-8617 Fax : +82-63-220-8616, E-mail : mackayj@naver.com

널리 알려진 SARS-CoV-2의 강한 전파력을 주요한 원인으로 볼 수 있다. 무증상 감염의 경우 증상이 나타나지 않기 때문에 조기에 진단하기 어렵고, 전체 확진자 중 40~45%를 차지하며<sup>2)</sup>, 유증상자와 비슷한 양의 바이러스를 배출한다<sup>1)</sup>. 또, 무증상 환자라도 흉부 CT상 이상 소견이 보일 수 있으며<sup>3)</sup> Lee<sup>4)</sup>는 코로나19의 특징인 무증상 감염과 폭발적인 전파력은 대중의 감염에 대한 우려를 가중시킬 수 있다고 했다.

이처럼 무증상 감염도 신체적, 정신적인 문제를 야기할 수 있으나, 아직까지 그 기전이 명확하지 않으며 코로나19에 대해 안전성이 입증되어 상용화된 치료제가 없는 상태이다. 최근 연구에 따르면 COVID-19 치료에서 약물의 통상적인 사용은 치명적인 부정맥, 약물 발진 및 간염, 간 손상 등과 같은 부작용을 유발할 수 있음이 밝혀졌다<sup>5)</sup>. 한 증례보고<sup>6)</sup>에서는 Interferon  $\alpha$ 2b와 Lopinavir/Ritonavir를 사용했음에도 PCR 검사 결과 여전히 양성으로 나타났으며 항바이러스제 사용 후 간 손상 등의 부작용이 관찰됐다.

한편 중국에서는 2012년 중증급성호흡기증후군(SARS) 유행 당시 SARS 환자들을 대상으로 한약 복합투여 또는 한약 단독치료를 진행하였고, 이후 보고에서 한의 치료의 개입이 치료와 비용, 부작용 면에서 서양의학 단독 치료보다 효과적임을 알 수 있었다<sup>7)</sup>. 이는 신종 감염병 상황에서 한약은 기존 약물에 비해 부작용이 적고 효과적으로 활용될 수 있음을 시사한다. 따라서 본 연구에서 코로나19 무증상 감염 환자를 대상으로 한 기존 한약 치료 연구들이 어떤 결과로 나타났는지 고찰해보고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 문헌 검색

문헌 검색을 위해 영어 검색 엔진은 데이터베이스 검색 사이트인 PubMed, Science Direct, 그리고 Cumulative Index to Nursing and Allied Health

Literature (CINAHL)을 이용하였다. 중국 데이터베이스 검색 사이트로는 China National Knowledge Infrastructure (CNKI)와 Wanfang data (万方数据)를 사용하였다. 영어권 검색 엔진 키워드는 ‘COVID-19’, ‘asymptomatic infection’, ‘Korean Medicine’, ‘traditional Chinese medicine’ 및 ‘herbal medicine’ 등을 활용했다. 중국어 검색 키워드는 ‘新型冠状病毒肺炎’, ‘无症状’ 등이었다.

국가별 검색엔진의 특성에 따라 적절한 검색어를 사용하여 검색을 진행하였다. 각각의 키워드를 개별적으로 검색하지 않고, 두 가지 이상을 조합해 검색하였다. 언어에 제한은 두지 않았다.

### 2. 검색일

검색은 2020년 1월 이후 출판된 논문을 대상으로 하였으며, 2021년 1월 12일에 시행하였다.

### 3. 선정 기준 및 배제기준

검색된 논문에서 중복된 연구를 제외하고, ①한약 치료를 중재로 한 연구 ②발열이나 호흡기 증상이 없는 코로나19 확진 환자를 대상으로 한 연구를 선정 기준으로 하였다.

검색 후 논문의 제목과 초록을 읽고 프로토콜과 같이 설정한 기준과 맞지 않는 연구는 배제하였으며, 이후 전문을 읽고 내용을 확인한 후 최종 선별하였다. 문헌 선정에서 언어의 제한은 두지 않았다.

## 결 과

### 1. 최종 논문 선정

코로나 무증상 감염 환자에 대한 한약 치료 관련 논문은 중복된 연구를 제외하고 총 89편이 검색되었다. 이 중 중복된 문헌 7편을 제외한 82편의 논문의 제목과 초록을 검토하였다. 제목과 초록의 검토를 통해 주제와 무관한 논문 48편을 제외하여 34편의 문헌을 일차적으로 선별하였다. 이후 1차로 선별된 논

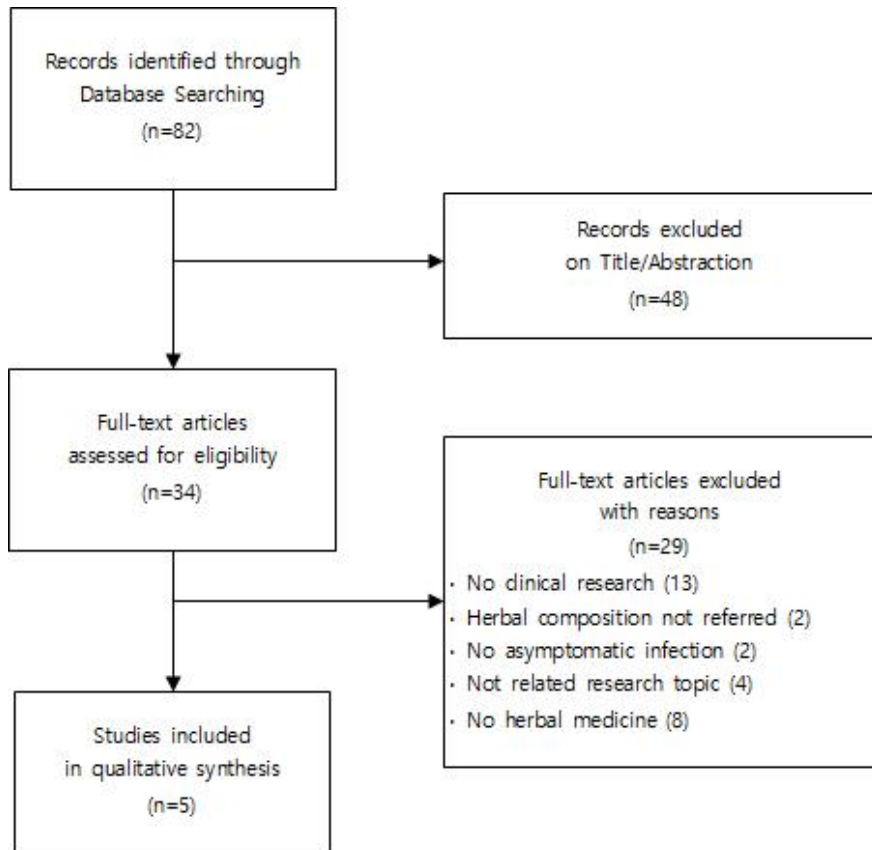


Fig. 1. PRISMA flow chart.

문의 원문을 확보하여 선정기준에 부합하지 않는 연구는 제외하였다. 34편의 연구 중 한약 처방의 구성이 표기되지 않은 경우, 증재가 한약 치료가 아니거나 무증상 감염 환자를 대상이 아닌 경우, 주제와 맞지 않는 경우, 임상 연구가 아닌 경우 등을 제외하였으며 최종적으로 5편의 문헌을 선정하였다(Fig. 1).

## 2. 자료 수집 및 분석

선정된 논문들의 연구 설계, 연구 대상자, 치료 증재, 평가도구, 결과, 치료 기간, 부작용 등을 분석하고 표로 정리하였다(Table 1).

## 3. 문헌 특성

최종 선정된 5편의 문헌 중 RCT는 1편<sup>8)</sup>, Case series가 2편<sup>9,10)</sup>, Case report가 2편<sup>11,12)</sup>이었다.

## 4. 연구 대상

연구 대상자 수는 각각 50명<sup>10)</sup>, 46명<sup>9)</sup>, 16명<sup>8)</sup>, 1명<sup>11,12)</sup>이었다. 4편<sup>9-12)</sup>의 Case series와 Case report의 환자 수는 총 98명으로 남자 41명, 여자 57명이었고, 1편<sup>8)</sup>의 RCT 연구에서의 환자 수는 총 16명으로, 남자 9명, 여자 7명이었다.

Table 1. Summary of included Studies

| First author       | Study design | Participants N   |   | Interventions   |                           | Control   | Outcome variables   | Results       | Treatment duration | Adverse event |
|--------------------|--------------|--|---|---|---------------------------|---|---|---------------|--------------------|---------------|
|                    |              | gender (number): age                                   | Herbal medicine   | Western medicine  |                           |   |   |               |                    |               |
| Wang <sup>8</sup>  | RCT          | Control group<br>(n=8)<br>M (4), F (4):<br>36.3±12.4   | Lanxiang Jiedu oral liquid<br>(蘭香解毒口服液)   | Interferon α2b+Umifenovir   | Interferon α2b+Umifenovir | 1. Nucleic acid conversion time<br>2. Average hospitalization duration<br>3. Ct values  | 1. 15.3±8.2 days / 11.9±5.4 days (p>0.05)<br>2. 18.5±8.4 days / 13.0±6.0 days (p>0.05)<br>3. p>0.05                   | 7 days        | Not mentioned      |               |
|                    |              | Treatment group<br>(n=8)<br>M (5), F (3):<br>30.1±17.9 |   |   |                           |   |   |               |                    |               |
| Xie <sup>9</sup>   | Case series  | N=46<br>M (18):<br>38.3±14.0, F (28): 36.6±13.8        | Chaihu Ganlu Decoction<br>(柴胡甘露飲)   | Not mentioned   | (-)                       | 1. Nucleic acid conversion time<br>2. Conversion rate of severe cases<br>3. Lung imaging indexes<br>3-1. Time of beginning inflammation absorption<br>3-2. Time of inflammation absorption<br>4. Lab test (lymphocytes) | 1. 10.7±4.2 days<br>2. 0%<br>3-1. 5.2±2.6 days (n=18)<br>3-2. 10.2±4.2 days (n=12)<br>4. 1.7± 0.57×10 <sup>9</sup> /L | Not mentioned | (-)                |               |
|                    |              | N=50<br>M (21), F (29):<br>37.3±13.8                   | Huopu Touxie Decoction<br>(藿朴透邪湯)<br>Chaihu Ganlu Decoction<br>(柴胡甘露飲) (n=26)                             | Interferon (n=50),<br>Thymopentin (n=45),<br>Umifenovir (n=31),<br>Ribavirin (n=29),<br>Thymalfasin (n=12),<br>Antibiotics (n=9),<br>Antidiabetic drug (n=12) | (-)                       | 1. WBC, LYM, BUN: p>0.05, CRP, ALT, AST, Cr: p<0.05<br>2. Inflammation completely or apparently absorbed<br>3. 14.0±4.9 days<br>4. 6.8±3.1 days   | 14.0±4.9 days   | (-)           |                    |               |
| Chen <sup>11</sup> | Case report  | N=1<br>M: 7-year-old                                   | Zhengyang Decoction<br>(正陽湯),<br>Qingfei Paidu Decoction<br>(清肺排毒湯),<br>Toujie Quwen Granules<br>(透解祛瘟顆粒) | Interferon,<br>Lopinavir/Ritonavir,<br>Ribavirin  | (-)                       | Lab test (leukocyte, granulocyte, lymphocyte)   | WNL   | 22 days       | Not mentioned      |               |
|                    |              | N=1<br>M: 23-month-old                                 | Not mentioned the prescription's name   |   | (-)                       | 1. Chest CT<br>2. Lab test  | 1. WNL<br>2. WNL  | 21 days       | Not mentioned      |               |

Ct: Cycle threshold, WBC: white blood cell, LYM: lymphocyte, BUN: blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, Cr: creatinine, WNL: within normal limits

### 5. 시험군 및 대조군 투여 약물

4<sup>8-11</sup>편에서는 한약 복합투여를, 1편<sup>12</sup>에서는 한약 단독 치료를 진행하였다. 5편의 연구에서 총 7개의 한약 처방이 사용되었다. 그 중 시호감로음(柴胡甘露飲)은 두 개의 연구<sup>9,10</sup>에서 중복으로, 그 외 난향해독구복액(藜香解毒口服液)<sup>8</sup>, 곽박투사탕(藿朴透邪湯)<sup>10</sup>, 정양탕(正陽湯)<sup>11</sup>, 청폐배독탕(淸肺排毒湯)<sup>11</sup>, 투해거온과립(透解祛瘟顆粒)<sup>11</sup>과 이름이 표기되지 않은 처방<sup>12</sup>이 한 번씩 사용되었다(Table 2).

서양의학 중재로는 Interferon이 3편<sup>8,10,11</sup>, Umifenovir<sup>8,10</sup>, Ribavirin<sup>10,11</sup>이 2편, 그 외 Lopinavir/ Ritonavir<sup>11</sup>, Thymopentin<sup>10</sup>, Thymalfasin<sup>10</sup>, 항생제<sup>10</sup>, 혈당강화제<sup>10</sup> 등이 1편의 연구에서 사용되었다. 다른 1편<sup>9</sup>의 연구에서는 양약을 사용하였으나 표기되지는 않았다.

Wang<sup>8</sup>의 RCT 연구에서 대조군에 Interferon  $\alpha$  2b와 Umifenovir 만을 투여하였고, 시험군에 난향해독구복액(藜香解毒口服液)을 병용투여하였다. Xie<sup>9</sup>의 연구에서 한약 복합투여를 시행했는데, 芳香化濁, 解毒除濕의 기본 처방인 시호감로음(柴胡甘露飲)을 사용했으며 서양의학 중재는 언급되지 않았다. Luo<sup>10</sup>의 연구에서는 환자군을 둘로 나누었다. 舌質淡, 苔薄白或白膩, 脉濡한 濕濁外襲型的 경우 곽박투사탕(藿朴透邪湯)을, 或有口乾, 口苦, 小便黃, 大便溏或便秘, 폐 CT상 가벼운 염증 소견, 舌紅或淡紅, 苔薄黃或黃膩, 脈濡數或滑數한 濁毒侵襲型的 경우 시호감로음(柴胡甘露飲)을 투여했다. 서의치료 중재는 경우에 따라 Interferon, Thymopentin, Umifenovir, Ribvirin, Thymalfasin, 항생제, 혈당강화제 등을 사용하였다. Chen<sup>11</sup>의 연구에서는 환자가 舌淡紅, 苔微黃膩, 脈浮하여 중국의 국가위생건강위원회와 중의약관리국에서 권고하는 청폐배독탕(淸肺排毒湯)을 사용하였다. 그 외 추가적으로 정양탕(正陽湯), 투해거온과립(透解祛瘟顆粒)을, 서양의학 중재로는 Interferon, Lopinavir/Ritonavir, 그리고 Ribavirin을 사용하였다. Liu<sup>12</sup>의 연구에서는 양약 없이 한약 단독 치료를 시행하였다.

### 6. 평가 도구

각 연구에서 다양한 평가 도구가 사용되었다. Lab test의 경우 4편<sup>9-12</sup> 연구에서, PCR 검사상 음성으로 전환되는데 소요되는 시간은 3편<sup>8-10</sup>의 연구에서 활용되었다. 입원 기간<sup>8,10</sup>, 흉부CT<sup>10,12</sup>는 각각 2회씩 사용되었다. 그 외 Ct값<sup>8</sup>, 중증 전환율<sup>9</sup>, 폐 영상 검사<sup>9</sup>가 각 1회씩 평가도구로 활용되었다.

### 7. 치료 결과

Wang<sup>8</sup>의 연구에서 시험군은 대조군에 비해 PCR 검사상 음성 전환에 걸리는 시간, 평균 입원 시간은 감소하였으나 이는 통계적으로 유의미하지 않았다 ( $p>0.05$ ). 치료 전후 Ct 값의 변화 또한 통계적으로 유의미하지 않았다( $p>0.05$ ).

Xie<sup>9</sup>의 연구에서 PCR 검사 결과 음성이 나오기 까지 평균 10.7 $\pm$ 4.2일이 소요되었으며, 중증전환율은 0%였다. 18명의 환자에서 폐 영상에서 보이는 염증 흡수 시작 시간은 평균 5.2 $\pm$ 2.6일이었고, 염증 흡수는 12명의 환자를 관찰했을 때 평균 10.2 $\pm$ 4.2일 소요되었다. 림프구 수치는 평균 1.74 $\pm$ 0.57 $\times 10^9$ /L였다.

Luo<sup>10</sup>의 연구에서는 Lab test 결과 백혈구, 림프구, 혈액요소질소 수치는 감소하였으나 통계적으로 유의미하지 않았다( $p>0.05$ ). CRP와 Creatinine은 증가하고 ALT와 AST는 감소하였다. CRP, ALT, AST, Creatinine의 변화는 통계적으로 유의미한 것으로 나타났다( $p<0.05$ ).

Chen<sup>11</sup>의 연구에서는 Lab test만 진행하였고 모두 정상범위에 해당했다. Liu<sup>12</sup>의 연구에서는 흉부 CT와 Lab test 결과 모두 이상이 없는 것으로 확인됐다.

### 8. 치료 기간

Wang<sup>8</sup>의 연구에서는 대조군과 시험군 모두 7일 간 약물을 투여하였으며, 입원기간은 시험군에서 11.9 $\pm$ 5.4일, 대조군에서 15.3 $\pm$ 8.2일이었으나 그 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다( $p>0.05$ ). Luo<sup>10</sup>의 연구에서는 평균 14.0 $\pm$ 4.9일, Chen<sup>11</sup>의 연구에서

는 22일, Liu<sup>12)</sup>의 연구에서는 21일이 소요되었다. Xie<sup>9)</sup>의 연구에서는 치료 기간이 따로 표기되지 않았다.

않았다.

**고찰 및 결론**

**9. 이상 반응**

2편<sup>9,10)</sup>의 연구에서는 한약 복합투여가 부작용 및 이상 반응이 없었다고 보고하였으며, 그 외 3편<sup>8,11,12)</sup>의 연구에서는 이상 반응에 대해서 추가로 언급되지

코로나19의 주요 증상은 발열, 마른기침, 그리고 호흡기 증상이나<sup>13)</sup>, 전 세계적으로 30~60%의 COVID-19 환자가 무증상 또는 경미한 증상을 보이며 이들의 바이러스 전파력은 결코 낮지 않은 것으로 알려져

**Table 2.** Composition of herbal medicine formula

| Herbal medicine                                    | Composition (g)  |
|--|--|
| Chaihu Ganlu Decoction (柴胡甘露飲) <sup>9,10)</sup>    | <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡) 10, <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) 10, <i>Acorus gramineus</i> (石菖蒲) 15, <i>Agastache rugosa</i> (藿香) 10, <i>Amomum kravanh</i> (白豆蔻) 6, <i>Forsythia suspensa</i> (蓮翹) 15, <i>Adenophora triphylla</i> (南沙參) 30, <i>Coix lacryma-jobi var. mayuen</i> (薏苡仁) 30, <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴) 10 g, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15, <i>Pinellia ternata</i> (薑半夏) 12, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 6, <i>Cryptotympana dubia</i> (蟬蛻) 10, <i>Bombyx mori</i> (白僵蠶) 15, <i>Prunus ansu</i> (杏仁) 10, <i>Platycodon grandiflorum</i> (桔梗) 10, <i>Hordeum vulgare</i> (麥芽) 15 g / day   |
| Lanxiang Jiedu oral liquid (蘭香解毒口服液) <sup>8)</sup> | <i>Pogostemon cablin</i> (廣藿香), <i>Eupatorium fortunei</i> (佩蘭), <i>Atractylodes chinensis</i> (蒼朮), <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴), <i>Citrus unshiu</i> (陳皮), <i>Zingiber officinale</i> (生薑), <i>Poria cocos</i> (茯苓), <i>Pinellia ternata</i> (清半夏), <i>Lonicera japonica</i> (金銀花), <i>Forsythia suspensa</i> (蓮翹), <i>Dryopteris crassirhizoma</i> (貫衆), <i>Prunus persica</i> (桃仁), <i>Angelica sinensis</i> (當歸), <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草)*   |
| Zhengyang Decoction (正陽湯) <sup>11)</sup>           | <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 10, <i>Morus alba</i> (桑白皮) 10, <i>Atractylodes macrocephala</i> (白朮) 6, <i>Zingiber officinale</i> (炮薑) 4, <i>Pseudosrellaria heterophylla</i> (太子參) 10, <i>Paoniae lactiflora</i> (白芍藥) 6, <i>Belamcanda chinensis</i> (射干) 3, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 3, <i>Scrophularia buergeriana</i> (玄參) 6, <i>Lonicera japonica</i> (金銀花) 6 g / day   |
| Qingfei Paidu Decoction (清肺排毒湯) <sup>11)</sup>     | <i>Ephedra sinica</i> (麻黃) 9, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 6, <i>Prunus ansu</i> (杏仁) 9, <i>CaSO<sub>4</sub></i> (石膏) 15, <i>Cinnamomum cassia</i> (桂枝) 9, <i>Alisma plantago-aquatica</i> (澤瀉) 9, <i>Polyporus umbellatus</i> (豬苓) 9, <i>Atractylodes macrocephala</i> (白朮) 9, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15, <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡) 16, <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) 6, <i>Pinellia ternata</i> (半夏) 9, <i>Zingiber officinale</i> (生薑) 9, <i>Aster tataricus</i> (紫莞) 9, <i>Belamcanda chinensis</i> (射干) 9, <i>Asarum sieboldii</i> (細辛) 6, <i>Discorea japonica</i> (山藥) 12, <i>Poncirus trifoliata</i> (枳實) 6, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 6, <i>Agastache rugosa</i> (藿香) 9 g / day |
| Toujie Quwen Granules (透解祛瘟顆粒) <sup>11)</sup>      | <i>Forsythia suspensa</i> (蓮翹) 30, <i>Lonicera japonica</i> (金銀花) 15, <i>Cremastra appendiculata</i> (山慈姑) 20, <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩片) 10, <i>Persicaria tinctoria</i> (大青葉) 10, <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡) 5, <i>Artemisia annua</i> (青蒿) 10, <i>Cryptotympana dubia</i> (蟬蛻) 10, <i>Peucedanum decursivum</i> (前胡) 5, <i>Fritillaria cirrhosa</i> (川貝母) 10, <i>Fritillaria thunbergii</i> (浙貝母) 10, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 30, <i>Prunus mume</i> (烏梅) 30, <i>Scrophularia buergeriana</i> (玄參) 10, <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 45, <i>Pseudosrellaria heterophylla</i> (太子參) 15 g / day   |
| Huopu Touxie Decoction (藿朴透邪湯) <sup>10)</sup>      | <i>Agastache rugosa</i> (藿香) 10, <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴) 10, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 6, <i>Massa Medicata Fermentata</i> (神麩) 10, <i>Areca catechu</i> (大腹皮) 10, <i>Coix lacryma-jobi var. mayuen</i> (薏苡仁) 15, <i>Cryptotympana dubia</i> (蟬蛻) 10, <i>Bombyx mori</i> (白僵蠶) 15, <i>Prunus ansu</i> (杏仁) 10, <i>Cimicifuga heracleifolia</i> (升麻) 10, <i>Paoniae lactiflora</i> (赤芍藥) 10, <i>Pinellia ternata</i> (法半夏) 12 g / day  |
| Herbal medicine prescription <sup>12)</sup>        | <i>Prunus ansu</i> (杏仁) 4, <i>Lophatherum gracile</i> (淡竹葉) 6, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 6, <i>Forsythia suspensa</i> (蓮翹) 6, <i>Amomum villosum</i> (砂仁) 4, <i>Crataegus pinnatifida</i> (山楂) 6, <i>Massa Medicata Fermentata</i> (神麩) 6, <i>Hordeum vulgare</i> (麥芽) 6, <i>Pueraria lobata</i> (葛根) 9 g / day  |

\* not mentioned the weight

있다<sup>14)</sup>. 이러한 무증상 감염이 어떻게 발생하는지에 대해서는 여러 가지 가설이 제기되고 있다. Dalskov<sup>15)</sup>는 코로나19 감염 초기 증상이 빨리 발현되지 않는 원인을 바이러스의 유전물질이 폐포의 대식세포에서 인식되는 것을 회피해 인터페론 생성이 유도되지 않기 때문이며, Han<sup>16)</sup>은 림프구와 NK세포 등이 더 많아 바이러스를 빠르게 제거할 수 있기 때문이라고 말했다. 하지만 아직 그 기전이 정확히 밝혀진 것은 아니며, 무증상 감염에 대한 전반적인 이해가 부족한 상태이다<sup>17)</sup>.

바이러스 전염력이 있는 무증상 감염환자가 상당수를 차지하고 있음에도 불구하고 국내 임상 현장에서는 자가격리 외에 바이러스 퇴치나 빠른 항체 형성을 목적으로 하는 뚜렷한 의료 개입을 시도하지 않는 것이 현실이다. 하지만 격리시설 확보, 지속적인 모니터링에 필요한 비용과 의료인력 소모 등의 문제가 계속해서 대두되고 있다. 따라서 무증상 감염 환자의 관리는 감염과 전파 기간을 줄이고, 증상이 발생하는 시점을 빠르게 보고해 조기에 치료를 개시할 수 있다는 점에서 반드시 필요하다.

과거 중국의 SARS 치료에서 한약은 치료 효과뿐만 아니라, 간, 신장 등 장기 손상을 회복시키고 예방까지 가능하다는 것이 입증되었다<sup>18)</sup>. COVID-19 판데믹 상황에서도 중국 정부와 기관은 초기부터 매뉴얼을 만들고 예방부터 치료, 관리까지의 모든 단계에 있어서 중의약을 적극적으로 활용하고 있다<sup>19)</sup>. 또, 전문가의 의견과 관찰 연구에 따르면 항바이러스제와 한약의 결합 치료는 심각한 COVID-19 환자의 염증을 완화시킬 수 있다<sup>5)</sup>. 국내의 경우 대한한의사협회는 2020년 3월 코로나19 한의진료 전화상담센터를 개소하여, 무증상 및 경증 환자, 자가격리자 등 코로나19로 확진된 환자를 대상으로 전화진료 및 한약 처방을 실시하였다. 이는 확진 환자의 증상을 완화하고, 의료 자원의 효율적인 활용과 환자 관리, 감염 확산 방지 측면에서 좋은 평가를 받았다<sup>20)</sup>. 이처럼 신종 감염병 상황에서 한의치료는 치료 기간의

단축과 비용 절감이 가능하다<sup>7)</sup>는 점에서 환자 개인의 건강과 방역뿐만 아니라 경제적인 측면에서도 좋은 효과를 기대할 수 있다. 또, SARS-CoV와 SARS-CoV-2가 계놈조직에서 거의 동일하다<sup>21)</sup>는 것으로 미루어 볼 때, 이전에 활용되었던 한약이 코로나19에서도 도움이 될 가능성이 있다.

따라서 본 연구는 전자데이터베이스 검색을 통해 코로나19 무증상 감염 환자를 대상으로 한약을 활용한 연구를 조사하여 그 결과에 대해 알아보았다. 증거는 한의학 치료 중 한약으로, 대상은 확진자 중 코로나19 주증상인 발열과 호흡기 증상이 없는 환자로 한정하였다. 선택된 논문 중 4편<sup>8-11)</sup>은 한약과 양약 병용, 1편<sup>12)</sup>은 한약 단독 치료를 진행하였다. 시험군과 대조군을 설정한 RCT 연구는 1편<sup>8)</sup>이었다. Wang<sup>8)</sup>의 RCT 연구에서 16명의 환자를 대상으로 치료한 결과 한약 복합투여는 양약 단독 치료에 비해 PCR 검사상 음성 전환 시간, 입원 기간 등을 단축할 수 있었으나 통계적으로 유의미하지 않았던 것으로 나타났다. Xie<sup>9)</sup>는 46명의 환자를 대상으로 한약 복합투여를 진행하였으며, 중증으로 전환되는 경우는 없었다. Luo<sup>10)</sup>는 50명의 환자를 대상으로 하여 한의학과 서양의학의 병용은 COVID-19 무증상 감염 환자를 치료하는 데 좋은 효과와 안전성을 갖고 있으며 간기능에 있어서 명백한 부작용이 없음을 밝혔다. Chen<sup>11)</sup>의 연구에서는 환자 흉부 CT상 새로운 병변이 발견되지 않았으며 한약 처방이 치료 효과는 높고, 회복 시간은 단축할 수 있다고 말했다. Liu<sup>12)</sup>의 연구에서는 한약 단독 치료를 하였고, 흉부 CT나 Lab test 결과 모두 정상인 것으로 나타났다. 모든 연구에서 다른 이상 반응은 없거나 언급되지 않았다.

선정된 연구에서 사용된 한약은 총 7개의 처방이 있었다. 각각의 연구에서는 대체로 병인을 濕毒 혹은 熱毒으로 보고, 除濕하거나 清熱하는 처방을 선택하였다. Wang<sup>8)</sup>은 코로나-19가 한의학적으로 濕毒으로 인한 역병에 해당하며, 이에 清熱止咳, 健脾化濕 등의 처방을 쓸 수 있다고 하였다. 난향해독구복액(蘭

香解毒口服液)의 구성 약물은 대체로 芳香化濕하는 데, 燥濕효과를 높이기 위해 복령(茯苓)과 반하(半夏)를 함께 사용한 것으로 보인다. Xie<sup>9</sup>는 濕濁毒疫이 肺, 脾 등에 영향을 미치는 것으로 보았으며 芳香化濁 및 解毒除濕의 기본 처방인 시호감로음(柴胡甘露飲)을 활용했다. Luo<sup>10</sup>는 환자군을 濕濁外襲型和, 濁毒侵襲型으로 나누었다. 濕濁外襲型의 경우 芳香化濁하며 除濕透邪의 효능이 있는 栝蔞吐사탕(藿朴透邪湯)을, 濁毒侵襲型의 경우 芳香化濁하며 解毒除濕의 효과가 있는 시호감로음(柴胡甘露飲)을 투여했다. Chen<sup>11</sup>이 사용한 正陽湯, 淸肺排毒湯, 투해거온과립(透解祛瘟顆粒)은 모두 扶正祛邪하는 효과가 있으며, 이중 투해거온과립(透解祛瘟顆粒)은 溫疫熱毒을 치료하기 위해 淸熱解毒을 위주로 하는 처방에 해당한다. Liu<sup>12</sup>의 연구에서는 폐 병변과 간 손상을 치료하기 위한 처방이 활용되었다.

이들 처방에서 빈용된 약재는 복령(茯苓), 시호(柴胡), 연교(蓮翹), 행인(杏仁), 栝蔞(藿香) 등이 있었다. 이전에 진행된 연구들<sup>22-31</sup>을 살펴보았을 때 각 약재들은 면역조절, 항염증 및 급·만성 간손상에 있어 효과가 있다고 보고되었다. 그중 시호의 Saikosaponin a는 in vitro 연구에서 Human coronavirus-229E에 대하여 항바이러스 작용을 하는 것으로 나타났다<sup>32</sup>. 특히 栝蔞는 SARS-CoV-2에 대한 억제 효과가 입증된 약재로, Toll-like receptor (TLR), NOD-like receptor (NLR), RIG-I-like receptor (RLR), Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK)와 T림프구 신호 전달 등에 작용하는 것으로 알려졌다<sup>33</sup>. 처방된 약재의 성분과 약리 효능을 보았을 때, 각각의 약재는 바이러스가 유행할 수 있는 체내 염증을 제거하고, 체내 면역력을 높이며 항바이러스 효과를 내기 위해 사용했을 것으로 보인다.

선정된 각각의 연구에서 평가 방법으로는 Lab test<sup>9-12</sup>, PCR 검사에서 음성 전환 시간<sup>8-10</sup>, 입원 기간<sup>8,10</sup>, 폐 CT 검사 소견<sup>10,12</sup>, 중증 전환율<sup>9</sup> 등이 다양하게 활용되었으나 연구별로 평가 도구가 일관되

지 않았다. 무증상 감염 환자의 경우 환자가 느끼거나 걸로 확인할 수 있는 임상 증상이 없기 때문에 정확한 평가를 위해 객관적인 도구와 기준을 확립해야 할 것으로 보인다. 또, 상황의 특성상 각각의 연구에서 대조군이 설정되지 않은 경우가 많았고, 표본의 수가 적다는 한계점이 있었다.

본 연구에서는 코로나19 무증상 감염 환자에 대한 한약 치료 현황에 관한 임상연구를 분석하여 정리하였다. 연구를 통해 한·양약 병행 치료는 양약 단독 치료에 비해 보고된 부작용이 적고, 입원 기간과 PCR 검사상 음성 전환 기간 등을 단축하는 등의 가능성이 있음을 알 수 있었다. 코로나19 무증상 감염 환자 한의약 치료의 더 많은 활용에 대한 임상적 근거 마련을 위해서는 향후 무증상 감염의 정의, 평가 도구의 확립, 대조군의 설정 등에 있어서 더 잘 설계된 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

### 감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의약선도기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임 (HB16C0023).

### 참고문헌

1. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, Park S, Son H, Yu S, Park J, Choo E, Park S, Loeb M, Kim T. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(11):1-6. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3862
2. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection - A Narrative Review.



- Ann Intern Med. 2020; 173(5):362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
3. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
  4. Lee D, Kim Y, Lee H, Hwang H, Nam S, Kim J. The influence of public fear, and psycho-social experiences during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on depression and anxiety in South Korea. *Kor J Counsel Psychoth.* 2020; 32(4): 2119-2156.
  5. Chen P, Lee N, Cia C, Ko W, Hsueh P. A review of treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): therapeutic repurposing and unmet clinical needs. *Front Pharmacol.* 2020; 11:584956. doi: 10.3389/fphar.2020.584956.
  6. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001. Epub ahead of print.
  7. Jang I, Baik Y, Sun S, Lee J, Han C. An overview of the herbal remedies for severe acute respiratory syndrome (SARS) in WHO official report (2004). *Korean J Orient Int Med.* 2009; 30(3):571-581. uci: G704-000999.2009.30.3.014
  8. Wang Y, Xue J, Dai E, Department of Internal Medicine, The Fifth Hospital of Shijiazhuang City, Hebei. Clinical study on the treatment of patients with novel coronavirus pneumonia and asymptomatic infection with integrated traditional Chinese and western medicine. *Hebei J TCM.* 2020; 42(05):645-649. doi: 10.3969/j.issn.1002-2619.2020.05.001
  9. Xie X, Song Y, Ran C, Chen S, Wei D, Wang C, Zhou Z, Ran J, Xiang Y, Yu Z, Zhao Y, Luo X, Tao W, Li Y, Tang J, Liu H. Clinical research of Chaihu Ganlu Decoction on COVID-19 asymptomatic infected patients. *JETCM.* 2020; 29(11):1888-1890. doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.11.003
  10. Luo X, Liu H, Xie X, Song Y, Ran C, Wei D, Chen S, Xiang Y, Zhao Y, Tang J. Clinical Observation on 50 cases of asymptomatic infected with COVID-19 by treatment of integrated of Traditional Chinese and Western Medicine. *J Chengdu Univ of TCM.* 2020; 43(04):14-18. doi: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2020.04.014
  11. Chen S, Wei Y, Jiao Y, Li M. A case report on the treatment of a COVID-19 asymptomatic infected child. *China's Naturopathy.* 2020; 28(14):1-3. doi: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2020.1401
  12. Liu Q, Zhang Y, Long Y. A child infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 presenting with diarrhea without fever and cough: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(33):e21427. doi: 10.1097/MD.00000000000021427.
  13. Cella L, Gagliardi G, Hedman M, Palma G. Injuries from asymptomatic COVID-19 disease: New hidden toxicity risk factors in thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108(2):394-396. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.055.
  14. Qiu J. Covert coronavirus infections could be

- seeding new outbreaks. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/d41586-020-00822-x. Epub ahead of print.
15. Dalskov L, Møhlenberg M, Thyrssted J, Blay-Cadanet J, Poulsen ET, Folkersen BH, Skaarup SH, Olganier D, Reinert L, Enghild JJ, Hoffmann HJ, Holm CK, Hartmann R. SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages. *EMBO Rep*. 2020; 21(12):e51252. doi: 10.15252/embr.202051252.
  16. Han H, Xu Z, Cheng X, Zhong Y, Yuan L, Wang F, Li Y, Liu F, Jiang Y, Zhu C, Xia Y. Descriptive, retrospective study of the clinical characteristics of asymptomatic COVID-19 patients. *mSphere*. 2020; 5(5):e00922-20. doi: 10.1128/mSphere.00922-20.
  17. Meyerowitz EA, Richterman A, Bogoch II, Low N, Cevik M. Towards an accurate and systematic characterisation of persistently asymptomatic infection with SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473-3099(20)30837-9. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30837-9.
  18. Jang I, Hsing L, Han C. An overview on severe acute respiratory syndrome(SARS) in WHO clinical reports. *Korean J Orient Int Med*. 2005; 26(2):440-452. uci: G704-000999. 2005.26.2.001
  19. Korean Institute of Oriental Medicine. TCM treatment trend on COVID-19 in China. 2020. 25, 88.
  20. Kim D, Chu H, Min B, Moon Y, Park S, Kim K, Park S, Kim Y, Song M, Choi G, Lee E. Telemedicine center of Korean Medicine for treating patients with COVID-19: a retrospective analysis. *Integr Med Res*. 2020; 9(3):100492. doi: 10.1016/j.imr.2020.100492.
  21. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, Yuan Q, Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6):1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.
  22. Dong Z, Lu X, Tong X, Dong Y, Tang L, Liu M. *Forsythiae Fructus*: A Review on its phytochemistry, quality control, pharmacology and pharmacokinetics. *Molecules*. 2017; 22(9):1466. doi: 10.3390/molecules22091466.
  23. Chang H, Yeh C, Sheu F. A novel immunomodulatory protein from *Poria cocos* induces Toll-like receptor 4-dependent activation within mouse peritoneal macrophages. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(14):6129-39. doi: 10.1021/jf9011399.
  24. Abe H, Sakaguchi M, Odashima S, Arichi S. Protective effect of saikosaponin-d isolated from *Bupleurum falcatum* L. on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1982; 320(3):266-71. doi: 10.1007/BF00510139.
  25. Hattori T, Furuta K, Hayashi K, Nagamatsu T, Ito M, Suzuki Y. Studies on the antinephritic effects of plant components (6): antinephritic effects and mechanisms of phellodendrine (OB-5) on crescentic-type anti-GBM nephritis in rats (2). *Jpn J Pharmacol*. 1992; 60(3):187-95. doi: 10.1254/jpp.60.187.
  26. Jang M, Kim Y, Bae E, Oh T, Choi H, Lee J, Oh H, Lee S. Saikosaponin D isolated from *Bupleurum falcatum* inhibits selectin-mediated cell adhesion. *Molecules*. 2014; 19(12):20340-9. doi: 10.3390/molecules191220340.

27. Ying Z, Li X, Dang H, Wang F, Xu X. Saikosaponin-d affects the differentiation, maturation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Exp Ther Med.* 2014; 7(5): 1354-1358. doi: 10.3892/etm.2014.1568.
28. Ozaki Y, Rui J, Tang Y, Satake M. Antiinflammatory effect of Forsythia suspensa Vahl and its active fraction. *Biol Pharm Bull.* 1997; 20(8):861-4. doi: 10.1248/bpb.20.861.
29. Ozaki Y, Rui J, Tang Y. Antiinflammatory effect of Forsythia suspensa V(AHL) and its active principle. *Biol Pharm Bull.* 2000; 23(3):365-7. doi: 10.1248/bpb.23.365.
30. Abdel-Rahman MK. Can apricot kernels fatty acids delay the atrophied hepatocytes from progression to fibrosis in dimethylnitrosamine (DMN)-induced liver injury in rats? *Lipids Health Dis.* 2011; 10:114. doi: 10.1186/1476-511X-10-114.
31. Yurt B, Celik I. Hepatoprotective effect and antioxidant role of sun, sulphited-dried apricot (*Prunus armeniaca* L.) and its kernel against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(2):508-13. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.035.
32. Yuan B, Yang R, Ma Y, Zhou S, Zhang X, Liu Y. A systematic review of the active saikosaponins and extracts isolated from *Radix Bupleuri* and their applications. *Pharm Biol.* 2017; 55(1):620-635. doi: 10.1080/1380209.2016.1262433.
33. Dai Y, Wan S, Gong S, Liu J, Li F, Kou J. Recent advances of traditional Chinese medicine on the prevention and treatment of COVID-19. *Chin J Nat Med.* 2020; 18(12): 881-889. doi: 10.1016/S1875-5364(20)60031-0.

#### ORCID

정선형 <https://orcid.org/0000-0001-7082-5399>  
 이경은 <https://orcid.org/0000-0001-8451-3492>  
 정민정 <https://orcid.org/0000-0003-2661-496X>  
 송미덕 <https://orcid.org/0000-0003-2811-8580>  
 장인수 <https://orcid.org/0000-0001-7885-1292>