

Review Article / 종설

소아청소년기 중이염의 천연물 의약품 치료 : 무작위 대조군 연구에 대한 문헌 고찰

홍다희¹ · 김민희²

경희대학교 일반대학원 임상한의학과(¹대학원생)
경희대학교 한의과대학 한방안이비인후피부과 교실(²조교수)

Herbal Medicines for the Treatment of Otitis Media in Children : A Literature Review of Randomised Controlled Trials

Da Hee Hong¹ · Min Hee Kim²

¹Department of Clinical Korean Medicine, Graduate school, Kyung Hee University
²Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine,
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Abstract

Objectives : The purpose of this literature review is to analyze herbal medicine's efficacy in pediatric otitis media.

Methods : Six databases(Pubmed, CNKI, RISS, KISS, KCI, OASIS) were used to search randomized controlled trials related to pediatric otitis media until October 2023. Total nine studies written in Korean, English, Chinese, and German were selected and analyzed.

Results : Recurrent otitis media was treated with Kami-hyunggyeyungyo-tang, *Echinacea purpurea*, and Sipjeondaebo-tang. For acute otitis media, Otovowen and Sopunghaedok capsule were administered, while Oryung-san, Chongyi-tang, and Changyija-san were used for otitis media with effusion. *Glycyrrhizae Radix*(甘草) and *Cnidii Rhizome*(川芎) were the most frequently used. Objective measures showed superior effects in the herbal medicine group for otoscopic examination, impedance test, audiometry, and fever. Sipjeondaebo-tang exhibited significant efficacy in recurrent otitis media treatment, possibly related to warming-interior medicine(溫裏藥) or blood-invigorating medicine(血分藥).

Conclusion : Analyzing studies revealed herbal medicine's superiority for pediatric otitis media over conventional approaches.

Key words : Otitis media; OM; Tympanitis; Children; Herbal medicine

1. 서 론

중이염은 중이강 내의 염증을 의미하며 크게 화농성(suppurative) 또는 급성중이염(acute otitis media)과 비화농성(nonsuppurative) 또는 삼출성중이염(secretory otitis media, otitis media with effusion)으로 나눌 수 있고, 모두 중이강 점막의 염증에서 기인하는 중이강 내 삼출액(middle ear effusion)을 동반한다. 급성중이염은 갑자기 발생한 중이의 국소적인 급성 염증 증상이나 이와 관련된 전신증상이 나타나는 반면, 삼출성중이염은 급성 염증의 증상이나 징후가 없는 경우로 정의된다¹⁾.

삼출성중이염은 급성중이염의 후유증의 결과로 간주되기도 하지만, 삼출성중이염이 급성중이염을 선행하거나 유도하는 경우도 있기 때문에 두 가지 형태의 중이염은 하나의 질병 연속체를 두 부분으로 나눈 것으로 볼 수 있다²⁻⁴⁾. 중이염은 대부분 자연치료의 경과를 보이는데, 이와 달리 수술적 치료방법이 필요한 복잡한 형태로 만성중이염과 재발성중이염이 있다. 만성중이염은 중이강 내의 염증이 3개월 이상 지속되는 경우를 의미하며, 재발성중이염은 급성중이염 증상이 6개월 동안 3회 이상 또는 12개월 동안 4회 이상 나타나는 것을 의미한다⁴⁻⁶⁾.

중이염 치료에서는 항생제가 가장 많이 처방되어지고 있지만, 항생제 내성과 부작용의 문제 때문에 이를 줄일 수 있는 대체 치료에 대한 관심이 높아지고 있다. 유소아 중이염 진료지침에서도 중증, 저연령, 고막천공이나 이루가 발생한 경우를 제외하고 급성중이염의 초기 처치로서 항생제 없는 대증치료를 2-3일간 시행하는 것을 권고하고 있다⁷⁾. 하지만 건강보험심사평가원의 약제급여 적정성 평가 결과를 보면 2022년 유소아 급성중이염 항생제처방률은 86.7%로 매우 높은 편이며, 전년도보다

오히려 2.7% 상승한 결과를 보여 항생제의 과잉처방에 대한 우려가 높다.

항생제 치료는 중이염의 통증 경감과 유양돌기염 같은 합병증 예방의 측면에서도 효과적이지 않다. 3,401 명의 아이들을 대상으로 한 13건의 임상시험 결과에 따르면, 급성 중이염의 항생제 치료는 통증에 대한 초기 효과가 거의 없고, 그 후 며칠 동안 통증에 약간의 영향을 미치며, 위약과 비교하여 2-4주 및 6-8주 뒤에 고막 천공이나 반대측 중이염과 같은 검사 소견에 대해서도 미미한 효과가 있었다. 중증 합병증은 드물었는데 이것 역시 항생제 치료를 받은 소아와 위약을 투여받은 소아 사이에 차이가 없었다⁸⁾. 영국에서 진행한 인구 수준의 연구 결과에서도 중이염으로 인해 유양돌기염이 발생할 위험은 극히 낮고, 1건의 유양돌기염을 예방하기 위해서는 4,800명의 환자의 높은 NNT(Number Needed to Treatment)가 있기 때문에 유양돌기염 예방 수단으로서 항생제를 사용하는 것은 적절하지 않다고 하였다⁹⁾.

중이염은 특히 소아청소년기에 발병시기가 집중되어 있는데, 만 3세까지 80%의 어린이가 최소 한 번의 급성중이염을 경험하고, 만 10세까지 어린이의 80%가 최소 한 번 이상 삼출성중이염에 걸린다¹⁰⁻³⁾. 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만, 이는 소아의 유스타키오관의 기능부전과 미성숙한 면역체계로 인한 것으로 간주되고 있다¹⁴⁾. 중이염에 대한 천연물 의약품의 효과의 체계적 문헌고찰 연구가 출판된 바 있으나 모두 연령에는 제한을 두지 않았고 급성중이염 혹은 삼출성중이염에 국한되었다는 제한점이 있었다^{15,16)}. 따라서, 소아의 생리·병리적 특성에 맞는 천연물 의약품을 탐색하는 것이 필요할 수 있다.

여러 무작위 비교 임상시험(randomized controlled trial, RCT)에서 *Echinacea purpurea* 등 단일 천연물 추출물이나 荊芥連翹湯, 五苓散, 十全大補湯 등 복합천연물의 중이염에 대한 효과를 보고한 바 있다¹⁷⁻²¹⁾. 이에 본 연구에서는 이러한 연구들을 체계적으로 정리하여 중이염 환자에 대한 천연물 치료의 안전성과 유효성에 관한 근거를 제시하고자 하였다.

Corresponding author : Min-Hee Kim, Dep. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, Korea.

(Tel : 02-440-6235, E-mail : chimie@hanmail.net)

• Received 2024/1/7 • Revised 2024/1/25 • Accepted 2024/2/1

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색 방법

소아청소년기 중이염에 대한 천연물 치료를 파악하기 위해 2023년 10월까지 국내외 전자데이터베이스에서 관련 논문을 검색하였다. 국외 전자데이터베이스로 Pubmed, CNKI(China National Knowledge Infrastructure)를 사용하였으며, 국내 전자데이터베이스로 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental medicine Advance Searching Integrated System, OASIS), 한국학술지인용색인(Korean Citation Index, KCI), 한국학술정보(Korean Studies Information Service System, KISS)를 사용하였다.

CNKI의 검색어는 “中耳炎”, “小儿”, “幼儿”, “中医”, “中药”의 단어를 조합하였고, 국내 데이터베이스는 “중이염”, “소아”, “청소년”, “한약”, “한방”의 단어를 선정하여 조합하였다. Pubmed의 상세한 검색 전략은 Appendix 1과 같다.

2. 선정 및 제외 기준

1) 논문 선정 기준

- (1) 중이염 환자를 대상으로 하는 RCT
- (2) 만 18세 미만의 환자만을 대상으로 한 논문
- (3) 천연물 의약품(식물, 동물, 광물 따위의 천연물을 원형 또는 추출, 증류, 분획, 정제, 농축, 배양한 의약품)을 경구 투여한 논문
- (4) 한국어, 영어, 중국어, 독일어로 쓰여진 논문

2) 논문 제외 기준

- (1) 전문을 확인할 수 없는 논문
- (2) 고막절제술이나 중이환기관 삽입술을 한 환자가 포함된 논문

3. 논문 선별 과정

6개의 데이터베이스 검색 결과 Pubmed 45건, CNKI 109건, RISS 6건, KISS 6건, KCI 2건, OASIS 9건으로 총 177건의 논문을 수집하였으며, 이중 중복되는 28건을 제외하였다. 이후 149편의 연구의 제목과 초록을 확인하여 원문을 확인할 수 없는 논문 26편을 제외하고 선정 배제 기준에 따라 최종적으로 9편을 분석 대상 연구로 선택하였다(Fig. 1). 본 연구에 포함된 총 9편의 논문들을 분석하여 소아 중이염의 천연물 의약품 치료 연구에 대한 전반적인 동향을 파악하고, 효과적인 임상 적용을 위한 방법을 제안하고자 하였다.

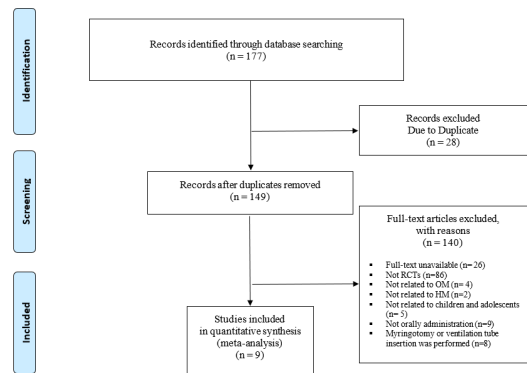


Fig. 1. Flowchart of Searching and Screening.

III. 결과

1. 연구 개요

본 연구에 수집된 9편의 논문¹⁷⁻²⁵⁾은 모두 RCT이며, 선정된 연구의 개요는 다음과 같다(Table 1). 출판 연도는 2001년에 1편, 2002년에 1편, 2005년에 1편, 2008년에 1편, 2017년에 2편, 2020년에 2편, 2022년에 1편이다. 포함된 RCT 중 중국에서 진행된 연구가 4편이고, 한국에서 진행된 연구는 2편이며, 미국, 독일, 일본에서 진행된 연구가 각 1편씩이다.

2. 연구 대상 정보

총 1,232 명의 참가자가 9 편의 논문에 참가하였으며, 참가자들의 연령은 모두 0 세에서 14 세 사이에 분포하였다. 4 편의 연구^{17-9,21)}는 재발성 중이염 환자들을 대상으로 하였고, 2 편의 연구^{22,23)}는 급성중이염 환자들을 대상으로 하였으며, 3 편의 연구^{20,24,25)}는 삼출성중이염 환자들을 대상으로 하였다. 1 편²⁴⁾의 연구에서 한의학 변증에 따라 환자들을 분류하여 2 개의 실험군 그룹으로 연구를 진행하였으며, 이 외 다른 연구에는 한의학 변증을 적용하여 환자군을 나누지 않았다. 재발성 중이염은 6 개월의 기간 동안 3 회 이상 혹은 1 년의 기간 동안 4 회 이상 급성중이염이 발생하는 경우를 의미하였으며, 급성중이염의 유병기간은 평균 2 일이었고, 삼출성 중이염의 유병기간은 3 일부터 8 개월까지 다양하였다.

3. 치료 방법 및 치료 기간

9편의 논문 중 실험군이 천연물로 단독 치료를 받은 논문은 5편^{17-9,23,25)}이고, 천연물 치료와 양의학적 치료를 함께 받은 논문은 3편²⁰⁻²⁾, 천연물 치료와 이관통기법이 사용된 논문은 1편²⁴⁾이다. 3편의 논문 중 실험군이 병행한 양의학적 치료로 경구 약물 및 비강에 외용제를 사용한 논문이 2편^{20,22)} 이고, 나머지 1편²¹⁾은 구체적인 내용이 기술되지 않았다. 대조군의 양의학적 치료로서 경구 약물만을 복용한 논문이 2편^{18,19)}, 경구 약물과 기타 치료를 병행한 논문이 4편^{20,22-4)}, 고막주사와 비강 스프레이를 사용한 논문이 1편²⁵⁾, 구체적인 방법을 기술하지 않은 논문이 1편²¹⁾ 이다.

9 편의 논문에서 치료 기간은 최소 7 일에서 최대 3 개월이었으며, 2 편^{22,24)}의 논문에서 치료 기간을 명확히 나타내지 않았다.

4. 치료 세부 내용

9 편의 논문에서 모두 처방명을 제시하였으며, 加味荊芥連翹湯을 사용한 논문 2 편을 제외하고 처방의 구성은 모두 달랐다(Table 2). 재발성중이염의 치료에 加味荊芥

連翹湯, *Echinacea purpurea* 추출물, 十全大補湯 건조 추출물 분말을 사용하였고, 급성중이염 치료에 Otovon 과 疏風解毒膠囊을 사용하였으며, 삼출성중이염 치료에 五苓散加減方, 聰耳湯 I·II 号方, 蒼耳子散을 사용하였다.

7 편의 논문은 대한민국약전(KP), 대한민국약전외한약(생약)규격집(KHP)에 실린 약재들로 구성되었으며, 1 편의 논문¹⁷⁾은 *Echinacea purpurea* 단일 추출물, 1 편의 논문²²⁾은 *Echinacea purpurea* 를 비롯한 10 가지 약재의 복합추출물로 구성되어 있다. 전국한외과대학 공동교재편찬위원회 편저 《本草學》 분류에 따르면 약재 처방 빈도는 총 82 회 중 清熱藥이 21 회, 補益藥이 17 회, 解表藥이 13 회 순으로 자주 쓰였으며, 이 중 중복되는 약재를 제외했을 때 총 46 종류의 약재 중 清熱藥이 16 종류로 가장 많은 부분을 차지하였고, 그 뒤로 解表藥이 7 종류, 補益藥이 6 종류 순으로 차지하였다. 가장 많이 사용된 약재는 甘草로서 6 개의 처방에서 이용되었고, 그 뒤로 川芎이 5 개의 처방에서 이용되었다. 그 외 柴胡와 當歸가 각각 4 개의 처방에서 이용되었다.

5. 평가 방법

5 편의 논문에서 총유효율(Total Effective Rate)^{20,23-5)} 또는 유효율(Effective Rate)¹⁸⁾을 평가 지표로 삼았다. 세부적인 항목으로 임상 증상, 삼출액의 정도, 임피던스의 파형, 청력 회복 정도, 고막활동정도 등을 평가하였는데, 이 중 2 편의 논문^{20,25)}에서 추가적으로 혈액 검사상의 수치도 평가하였다. 총유효율은 임상증상과 검사결과를 종합하여 (治愈 혹은 全愈) + (好轉 혹은 有效) 환자수 / 총 환자수 * 100% 으로 계산한 수치이며, 유효율은 각 세부항목 별로 유효한 환자수를 계산하여 비교하였다.

그 외 2 편의 논문^{17,21)}에서 중이염의 재발 횟수나 위험률에 대해 평가하였고, 1 편의 논문¹⁹⁾에서 혈액 검사상의 수치와 삼출물의 정도를 평가하였으며, 1 편의 논문²²⁾에서 통증 경감 정도, 보육시절 결석 일수, 내약성 등을 점수로 평가하였다.

6. 치료 결과

1) 삼출성중이염 치료 효과

Yang 연구¹⁸⁾에서 삼출성중이염의 임상증상은 평가하지 않고 객관적인 지표로 고막검사, 임피던스 파형 검사, 순음 청력검사, 측두골 방사선 소견으로만 평가하였다. 고막검사, 임피던스 파형 검사에서 모두 항생제 치료군보다 통계적으로 유의하게 더 나은 효과를 보였다. 청력검사와 측두골 방사선 소견에서도 항생제 치료군은 변화가 없었던 반면 加味荊芥連翹湯 치료군은 70%의 환자에서 호전을 보였다.

Zhang 연구²⁰⁾에서 五苓散加減方 치료군은 대조군에 비해서 임상증상, 순음청력검사, 임피던스 파형 검사를 모두 종합한 총유효율이 93.3%으로 대조군의 66.7%보다 유의하게 높은 결과를 보였다. 또한 순음청력검사와 임피던스 파형 검사의 회복 정도에서 모두 실험군이 대조군보다 통계적으로 유의한 효과를 보였다.

Wang 연구²⁴⁾에서 聰耳湯은 임상증상, 고막검사, 청력검사, 임피던스 파형 검사를 종합한 총 유효율에서 90%로 항생제치료군의 71.7%보다 유의한 효과를 보였다. 또한 객관적인 지표로 고막검사서 삼출물 소실 기간, 청력검사 회복률, 임피던스 검사상 A 형으로의 회복률을 삼았는데 모두 항생제 치료군보다 유의하게 더 나은 효과를 나타내었다.

Xu 연구²⁵⁾에서 蒼耳子散 치료군은 대조군에 비해서 임상증상(이충만감, 청력저하, 이명)과 고막검사를 종합한 총유효율이 96%으로 대조군의 79%보다 유의하게 높은 결과가 나왔다. 이 연구에서는 청력저하에 대한 객관적인 검사를 진행하지 않고 주관적인 점수를 매겨 평가하였으며, 고막검사를 객관적인 지표로 삼았지만 이에 대한 상세한 결과에 대해 기술하지 않았다.

2) 급성중이염 치료 효과

2 편의 논문^{22,23)}에서 급성중이염에서의 효과를 비교하였는데, 통증 경감 효과는 모두 주관적 지표로서 환자가 매긴 점수로 평가하였고 서로 상반된 결과를 보였다. 통증 경감 효과에서 Otovowen 치료군은 기존 치료에

비해 효과가 더 적은 것으로 나타났고(실험군 -5.2 점 vs 대조군 -5.8 점), 疏風解毒膠囊 치료군은 항생제 치료군보다 유의하게 더 나은 효과를 나타내었다. Wustrow 연구²²⁾에서 객관적 지표로 학교나 유치원 결석일수를 삼았는데 두 그룹이 유의한 차이를 나타내지 않았다. 반면 Zhang 연구²³⁾에서 발열, 고막 충혈, 청력 하강 정도, 고막 천공 정도를 객관적 지표로 삼았는데, 치료 후 3 일 차에 측정된 발열, 고막 충혈 항목에서 疏風解毒膠囊 치료군이 유의하게 좋은 효과를 보였고 청력 하강 정도와 고막 천공 정도는 두 그룹 간의 차이가 없었다.

3) 재발률

중이염의 재발에 관한 논문 2 편은 서로 상반된 결과를 보였는데, Wahl 연구¹⁷⁾에서 *Echinacea purpurea* 추출물 투여군은 급성중이염이 발생할 위험률이 위약 투여군보다 오히려 높은 결과를 나타내었으며, 급성중이염 발생 횟수는 두 그룹 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. Ito 연구²¹⁾에서 十全大補湯 투여군은 기존 치료군보다 급성중이염 발생 빈도를 57% 감소시켰고, 또한 콧물 발생 횟수와 총 항생제 치료일수를 유효하게 감소시켰다.

4) 혈액 검사

Jeong 연구¹⁹⁾에서 加味荊芥連翹湯 투여군은 항생제 투여군보다 IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α 수치는 낮은 반면 IL-2, IL-4 수치는 높게 나타났다. Zhang 연구²⁰⁾에서 五苓散加減方 치료군의 Fibronectin 수치와 NO, IL-2, IL-10, IL-6 수치가 치료군에서 더 낮게 나타났다. Xu 연구²⁵⁾에서 蒼耳子散 치료군의 IL-6 과 IL-10 수치는 대조군보다 낮게 나타났다.

IV. 고 찰

중이염은 중이강 내에 일어나는 모든 염증성 변화를 의미하는 것으로 주로 급성중이염과 삼출성중이염으로 분류된다. 하지만 급성중이염과 삼출성중이염은 별개의 질병이 아니라 급성 염증과 관련된 임상증상이 동반되는

Table 1. Basic Characteristics of the Included Studies

First Author (Year), Country	Type of Disease	Mean Age (Range)	Duration of Disease	Sample Size (Male/Female)	Unilateral/Bilateral	Experimental Intervention (Regimen)	Control Intervention (Regimen)	Outcome Measure	Adverse Effects
Yang (2001), South Korea ¹⁸⁾	Recurrent otitis media with effusion	6.5yrs (3-12yrs)	≥3 separate episodes of AOM within a 6-month period	(A) 40 (B) 50	NR	(A) HM (Kami-hyunggyeyongotang) for 3-4 weeks (adjust dosage according to age)	(B) Augmentin, cefzil, suprax 1cc/kg each for 1week, total for 3-4 weeks	Pneumatocopy, Tympanogram, Pure tone audiometry, Pneumatization of temporal bone	NR
Jeong (2002), South Korea ¹⁹⁾	Recurrent otitis media with effusion	NR (5-11yrs)	NR	(A) 7 (B) 10	(A) 3/4 (B) 7/3	(A) HM (Kami-hyunggyeyongotang)	(B) antibiotics	The levels of cytokines	NR
Wustrow (2005), Germany ²⁰⁾	Acute otitis media	(A) 4.4±2.3yrs (0-14yrs) (B) 4.3±2.3yrs (1-10yrs)	NR	(A) 192 (95/96) (B) 193 (105/85)	NR	(A) Natural medicine Orovowen® (Echinacea purpurea, Sambucus nigra, Sanguinaria canadensis, Chamomilla recutita, Aconitum napellus, Capsicum annuum, Hydrargyrum cyanatum, Hydrastis canadensis, iodinum, sodium tetraboracicum) plus (B)	(B) Conventional treatment (antibiotics, analgesics secretolytics, nasal drops)	Time to recovery, Pain resolution Absence from school or pre-school nursery (days) Assessment of efficacy and tolerability (6-point Likert scale)	NR
Wahl (2008), USA ¹⁷⁾	Recurrent otitis media	1.3yrs (12-60m)	≥3 separate episodes of AOM within a 6-month period, or 4 episodes in one year	(A) 44 (B) 46	NR	(A) Extract of Echinacea purpurea (root and seed) 0.5ml 3 times a day for 3 days at the onset of cold symptoms, followed by 0.25ml 3 times for 7 more days	(B) 50% ethanol, 45% filtered water, 0.5ml 3 times a day for 3 days at the onset of cold symptoms and 0.25ml 3 times for 7 more days	1) The occurrence of a first episode of AOM during the study period 2) The number of episodes of AOM	none
Zhang (2017), China ²³⁾	Acute otitis media	6.21±1.77yrs (4-13yrs) (A) 6.30±1.70yrs (B) 6.20±1.50yrs	(A) 2.20±0.70d (B) 2.10±0.50d	(A) 70 (34/36) (B) 70 (32/38)	(A) 47/23 (B) 53/17	(A) HM (Shufeng Jiedu Capsule) 2-4 capsules 3 times a day (adjust dosage according to age) for 7 days	(B) Amoxicillin 40mg/(kg*d) 3 times a day for 7 days	Clinical symptoms evaluation (Fever, Tympenic membrane erythema and perforation, Hearing loss)	(A) Increased stools (4), mild diarrhea (2) (B) Rash (1), diarrhea (1)
Ito (2017), Japan ²²⁾	Recurrent acute otitis media	17.8m (8-41m)	≥3 separate episodes of AOM within a 6-month period, or 4 episodes in one year	(A) 31 (14/17) (B) 39 (25/14)	NR	(A) HM (tuzen-raiho-to) powder 0.10-0.25 g/kg/day 2 times a day for 3 months plus (B)	(B) Conventional treatment based on the Japanese guidelines for AOM	1) AOM episodes (instances/month) 2) Coryza episodes (instances/month), Antibiotic treatment (days/month), Number of tube insertions, Duration until tube insertion	NR

Table 2. Summary of Herbal Medicine

First Author (Year) Country	Name of Herb Medicine	Pattern Differentiation	Herb Medicine of Decoction (Each Herb)
Yang (2001), South Korea	Kami-hyunggyeyungyo-tang	NR	[解表藥] 荊芥2.6g 防風2.6g 白芷2.6g 柴胡2.6g [清熱藥] 連翹2.6g 黃芩2.6g 梔子2.6g [補益藥] 當歸2.6g 白芍藥2.6g 甘草1.9g [理氣藥] 枳殼2.6g [化痰止咳平喘藥] 桔梗2.6g [活血去瘀藥] 川芎2.6g
Jeong (2002), South Korea	Allergina (Kami-hyunggyeyungyo-tang)	NR	[解表藥] 荊芥2.6g 防風2.6g 白芷2.6g 柴胡1.6g [清熱藥] 連翹2.6g 黃芩2.6g 梔子2.6g 天花粉1.9g 蒲公英1.9g 金銀花1.9g [補益藥] 當歸2.6g 白芍藥2.6g 甘草1.9g [理氣藥] 枳殼2.6g [化痰止咳平喘藥] 桔梗2.6g [活血去瘀藥] 川芎2.6g
Wahl (2008), USA	Echinacea purpurea	NR	1:1 Weight-to-volume 50% ethanol liquid extract of the fresh roots and dried mature seeds of Echinacea purpurea
Wustrow (2005), Germany	Otovowen®	NR	Echinacea purpurea, Sambucus nigra, Sanguinaria canadensis, Chamomilla recutita [homeopathic potencies] Aconitum napellus (D6), Capsicum annuum (D4), Hydrargyrum cyanatum (D6), Hydrastis canadensis (D4), Iodine (D4) and Natrum tetraboracicum (D4)
Zhang (2017), China	Shufeng Jiedu Capsule (疏風解毒膠囊)	NR	[清熱藥] 連翹 板藍根 敗醬草 [解表藥] 柴胡 [活血去瘀藥] 虎杖 [補益藥] 甘草 [其他] 馬鞭草根
Ito (2017), Japan	Juzen-taiho-to powder (十全大補湯)	NR	[補益藥] 黃芪3g 熟地黃3g 白芍藥3g 當歸3g 人參3g 甘草1.5g [溫裏藥] 肉桂3g [活血去瘀藥] 川芎3g [芳香化濕藥] 蒼朮 3g [利水滲濕藥] 茯苓3g
Zhang (2020), China	Wulingsan addition and subtraction (五苓散加減方)	NR	[補益藥] 黃芪15g 當歸10g 黨參15g 白朮15g [解表藥] 辛夷10g 葛根15g [理氣藥] 陳皮10g [利水滲濕藥] 茯苓15g 車前子15g 澤瀉15g

First Author (Year) Country	Name of Herb Medicine	Pattern Differentiation	Herb Medicine of Decoction (Each Herb)
Wang (2020), China	Congertang I haofang (聰耳湯 I 号方)	風熱閉竅型	[清熱藥] 金銀花6g 菊花6g 夏枯草6g [解表藥] 辛夷9g 蟬衣6g [開竅藥] 菖蒲9g [活血去瘀藥] 佛手9g 川芎9g [平肝藥] 地龍6g [補益藥] 甘草3g
	Congertang II haofang (聰耳湯 II 号方)	濕濁停聚型	[補益藥] 黨參9g 白朮9g [理氣藥] 陳皮9g 木香5g [利水滲濕藥] 茯苓10g 猪苓10g [開竅藥] 菖蒲 6g [解表藥] 柴胡6g [活血去瘀藥] 川芎6g [芳香化濕藥] 砂仁5g [其他] 路路通(Liguidambar formosana)6g
Xu (2022), China	Cangerzisan (蒼耳子散)	NR	[清熱藥] 魚腥草30g 敗醬草30g 黃芩15g [解表藥] 辛夷10g 薄荷6g [補益藥] 甘草6g

지에 따라 하나의 질병을 두 부분으로 나눈 것으로 볼 수 있다¹⁻⁴⁾. 중이염은 특히 소아청소년기에 발병률이 높고 성인기에는 줄어드는데¹⁰⁻¹⁾, 이는 소아청소년의 생리·병리적 특성이 중이염 발병에 영향을 줄 수 있다는 것을 의미한다.

한의학적으로는 《醫學三字經》에서 “稚陽體，邪易干”라고 하여 소아는 질병에 대한 저항력이 낮아 외사에 감염되기 쉽고, 《溫病條變·解兒難》에서는 “臟腑薄，藩籬疏，易而傳變，肌腐嫩，神氣怯，易于感觸”라고 하여 臟腑機能과 衛外機能의 취약한 생리적 특징으로 인해 질병의 이환과 전변이 쉽다고 설명하고 있다. 따라서 소아청소년기의 중이염은 성인의 중이염과 구별되는 점이 있다고 보았고, 지금까지 효과가 보고된 천연물 의약품 탐색을 통해서 알맞은 치료 전략을 수립하고자 하였다.

중이염을 역대 서적에서 살펴보면 《諸病源候論》에 聾耳라고 기재되어 있고 聾耳, 膿耳, 耳痛, 耳瘡, 耳癰, 耳疔 등의 異名으로 표현하고 있다. 병인병기에 대해서 明 李梴 《醫學入門》에서는 “風熱上壅”이라 했고 《諸病源候論 卷二十九》에서는 “風入于耳之脈，使經氣痞塞不宣，故爲風聾”이라고 했는데 여러 문헌을 종합하면 주로 중이염의 병인을 外因으로 風, 濕, 熱 등의 外邪의 침습과, 內因으로 肝, 膽, 脾, 腎 등 장부 기능의 실조로 인하여 발생한다고 본다¹⁸⁾.

7 편의 논문^{18-21, 23-5)}에서 사용된 한약은 外因에 대한 消風清熱, 利濕通竅의 치료법 혹은 內因에 대한 健脾滲濕, 補腎倍元的 치료법을 제시하였다. 加味荊芥連翹湯, 疏風解毒膠囊, 聰耳湯 I 号方, 蒼耳子散은 주로 消風清熱, 利濕通竅의 방법을 위주로 하였고 十全大補湯, 五苓散加減方, 聰耳湯 II 号方은 健脾滲濕, 補腎倍元的 방법을 위주로 하였다. 특히 Zhang 연구²⁰⁾에서 사용된 五苓散加減方은 《東醫寶鑑》의 五苓散 처방에서 豬苓과 肉桂를 빼고 黃芪, 當歸, 黨參, 辛夷, 葛根, 陳皮, 車前子를 가한 처방으로 解表와 補益의 효능을 모두 더 높이고자 하였다고 볼 수 있다.

본 연구에서 7 편의 논문^{18-21, 23-5)}은 KP 및 KHP에 속하는 한약으로 치료하였고, 2 편^{17, 22)}은 그 외의 천연

물 의약품으로 치료를 시행하였다. 사용된 한약을 본초학적 분류로 나누어 보았을 때 약재 처방 빈도는 총 82 회 중 清熱藥이 21 회, 補益藥이 17 회, 解表藥이 13 회 순으로 자주 쓰였으며, 이 중 중복되는 약재를 제외했을 때 총 46 종류의 약재 중 清熱藥이 16 종류로 가장 많은 부분을 차지하였고, 그 뒤로 解表藥이 7 종류, 補益藥이 6 종류 순으로 차지하였다. 그 중에서도 가장 많이 쓰인 약재는 甘草였는데, 甘草는 調和諸藥의 의미로서 주로 쓰였다. 그러므로 치료 목적으로 가장 많이 사용된 약재는 川芎으로 볼 수 있다. 川芎은 《神農本草經》의 上品에 처음 기재된 이래 活血去瘀藥으로 活血行氣 祛風止痛하는 효능이 뛰어나 “血中の氣藥”으로 불리며 두통과 같이 氣血이 凝滯한 병증에 양호한 치료 효과를 보인다.

그 외 천연물 의약품으로서 2 편의 논문에서 모두 *Echinacea purpurea*가 쓰였다. *Echinacea purpurea*는 국화과(Asteraceae)에 속하는 식물로, KP 및 KHP에는 나와 있지 않고 국가표준식물목록에 ‘紫朱天人菊’으로 나와있다. 이는 북미 지역에서 원주민들이 오랫동안 뱀이나 벌레에 물렸을 때나 감기 등 다양한 질병을 치료하는 약재로 사용했는데 면역조절효과, 항염증, 항바이러스, 항진균 효과가 있다²⁰⁾. 특히 급성 호흡기 감염이 첫 징후가 나타날 때 투여하면 도움이 되는 것으로 알려져 있으므로²⁷⁾ *Echinacea purpurea*는 清熱藥 또는 解表藥의 성질이 있다고 볼 수 있다.

5 편의 논문에서 총 유효율(Total Effective Rate)^{20, 23-5)} 또는 유효율(Effective Rate)¹⁸⁾을 평가 지표로 삼았는데, 모두 실험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 주관적인 지표(이충만감, 이명, 통증 등의 자각증상)는 상승되는 결과가 일부 있었으나, 객관적인 지표(고막검사, 임피던스 파형 검사, 순음청력검사, 발열)에서는 실험군이 대조군보다 유의하게 더 나은 효과를 보였다. 특히 Zhang 연구²³⁾에서 급성중이염 과정 중 청력 하강과 고막 천공 정도는 항생제 치료군과 차이가 없었는데, 이는 중이염 합병증 예방 측면에서도 천연물 의약품이 항생제를 대체할 수 있음을 의미한다.

중이염의 재발에 관한 논문 2 편은 서로 상반된 결과

를 보였는데, Wahl 연구¹⁷⁾에서 *Echinacea purpurea* 추출물 투여군은 급성중이염이 발생할 위험률이 위약 투여군보다 오히려 높은 결과를 나타내었으며, 급성중이염 발생 횟수는 두 그룹 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. Ito 연구²¹⁾에서 十全大補湯 투여군은 기존 치료군보다 급성중이염 발생 빈도를 57% 감소시켰고, 또한 콧물 발생 횟수와 총 항생제 치료 일수를 유의하게 감소시켰다.

3 편의 연구^{19,20,25)}에서 공통적으로 실험군의 염증성 사이토카인인 IL-6의 수치가 낮았지만 IL-8, IL-10과 같은 항염증성 사이토카인의 수치도 오히려 대조군보다 낮은 결과가 나왔다. IL-6, TNF- α 단일염기다형성 (Single Nucleotide polymorphism, SNP)은 잦은 상기도감염과 상기도감염에 수반된 급성중이염의 위험 증가와 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{28,29)}. 따라서 加味荊芥連翹湯 치료군에서 IL-6 및 TNF- α 수치가 유의하게 낮고, 五苓散加減方 및 蒼耳子散 치료군에서도 IL-6 수치가 유의하게 낮은 것은 이 처방들이 급성중이염의 위험을 낮춰줄 수 있음을 의미한다. 다만 IL-1 β 은 급성기 사이토카인으로서 삼출성중이염의 시간이 경과할수록 줄어들며, 중이염의 지속 기간과 상관성이 없는 것으로 알려져 있기 때문에³⁰⁾ Jeong의 연구¹⁹⁾에서 IL-1 β 의 수치 비교는 그 의미가 명확하지 않은 것으로 볼 수 있다.

1년의 추적기간 동안 202명 아동을 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서 IL-10(-592) SNP는 항염증성 사이토카인으로 상기도감염 기간 중 중이염 발생 위험 감소와 관련이 있고, 재발성 중이염에 대한 보호역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 또한 IL-2(-330) SNP는 호흡기 감염의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있는데, 실제로 중이환기관 삽입 위험을 증가시키는 것으로 밝혀졌다^{31,32)}. 따라서 加味荊芥連翹湯 치료군에서 IL-2 수치가 유의하게 높고, 五苓散加減方과 蒼耳子散의 치료군에서 IL-10 수치가 유의하게 낮은 것은 이 처방들이 재발성 중이염에 대한 효과가 적을 수 있음을 의미한다.

따라서 본 연구에서 十全大補湯은 재발성중이염에 유의한 효과를 보였으나 *Echinacea purpurea* 추출물,

加味荊芥連翹湯, 五苓散加減方, 蒼耳子散은 재발성중이염에 효과가 없거나 적을 것으로 확인되었다. 특히 十全大補湯과 五苓散加減方은 공통적인 약재가 많은데도 다른 결과를 보인 것에 대해 비교할 필요가 있다. 두 처방은 四君子湯의 약재(人蔘 혹은 黨參, 白朮, 茯苓, 甘草)가 공통적으로 들어간 반면, 五苓散加減方은 解表藥(辛夷, 葛根)이 있지만 十全大補湯은 溫裏藥(肉桂)이 들어가 있고, 또한 十全大補湯에는 五苓散加減方과 달리 四物湯의 약재(熟地黃, 白芍藥, 川芎)가 들어가 있다는 차이가 있다. 玉屏風散(黃耆, 白朮, 防風)이 동물실험에서도 IL-10을 낮춰주는 효과가 적었다는 연구를 참고하면³³⁾, 결론적으로 補氣藥만으로는 재발성중이염에 대한 효과가 적고, 溫裏藥 혹은 血分에 작용하는 약재가 재발성중이염에 효과가 있을 것으로 예상할 수 있다.

결론적으로 소아청소년 중이염에 대한 천연물 의약품은 유효율을 평가지표로 삼았을 때 모두 유의한 효과를 나타냈으며, 특히 객관적인 지표(고막검사, 임피던스 파형 검사, 청력검사, 발열)에서 천연물 치료군이 대조군보다 유의하게 더 나은 효과를 보였다. 재발성중이염에는 일부 약재가 효과가 있을 것으로 밝혀졌다. 본 논문은 소아청소년기 중이염 치료에서 천연물 의약품 RCT 치료 결과를 최초로 정리한 논문으로서 향후 관련 연구를 하고자 하는 연구자와 소아청소년의 중이염 치료를 하고자 하는 임상 한의사에게 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다. 앞으로 효과가 밝혀진 약재에 대하여 대규모의 임상 연구를 통해 근거 높은 안전성 및 유효성에 대한 검증이 필요할 것으로 보인다.

V. 결 론

1. 재발성중이염의 치료에 加味荊芥連翹湯, *Echinacea purpurea* 추출물, 十全大補湯 건조추출물 분말을 사용하였고, 급성중이염 치료에 Otovowen과 疏風解毒膠囊을 사용하였으며, 삼출성중이염 치료에 五苓散加減方, 聰耳湯 I·II号方, 蒼耳子散을 사용하였다.
2. 중이염 치료에 가장 많이 사용된 약재는 甘草로서 6

개의 처방에서 이용되었고, 그 뒤로 川芎이 5 개의 처방에서 이용되었다.

3. 객관적인 지표(고막검사, 임피던스 파형 검사, 청력검사, 발열)에서 천연물 의약품 치료군이 대조군보다 유의하게 더 나은 효과를 보였다.
4. 十全大補湯이 재발성중이염에 유의한 효과가 있었는데, 이는 溫裏藥 혹은 血分藥의 작용과 연관이 있는 것으로 보인다.

ORCID

Da Hee Hong

(<https://orcid.org/0009-0008-6907-7280>)

Min Hee Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-6593-2410>)

References

1. Lee HJ, Park SK, Choi KY, Park SE, Chun YM, Kim KS, et al. Korean clinical practice guidelines: otitis media in children. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):835-48.
2. Rosenfeld RM. Antibiotic Prophylaxis for Recurrent Otitis Media: Advanced Therapy of Otitis Media: PMPH-USA. 2004:117-121.
3. Paradise J, Bernard B, Colborn D, Smith C, Rockette H. Otitis media with effusion (OME): highly prevalent and often the forerunner of acute otitis media (AOM) during the first year of life. *Pediatr Res.* 1993;33:121A.
4. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131(3):e964-99.
5. Jang SH. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media and Otitis Media With Effusion. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2005;48(12):1283-94.
6. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(1 Suppl):1-41.
7. Korean Otologic Society. Korean clinical practice guideline: otitis media in children 2014 [Internet]. Seoul: Korean Medical Guideline Information Center; 2014[cited 2015 Jul 2]. Available from:URL :https://www.otologicalsociety.or.kr/member/file/2014_01.pdf
8. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(11):1-83.
9. Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong ICK. Effect of Antibiotics for Otitis Media on Mastoiditis in Children: A Retrospective Cohort Study Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Pediatrics.* 2009;123(2):424-30.
10. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *The Journal of Infectious Diseases.* 1989;160(1):83-94.
11. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010;10(3):195-203.
12. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2

- (1):1-18.
13. Eliçora S, Öztürk M, Sevinç R, Derin S, Dinç AE, Erdem D. Risk factors for otitis media effusion in children who have adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(3):374-7.
 14. Zernotti ME, Pawankar R, Ansotegui I, Badellino H, Croce JS, Hossny E, et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):37.
 15. Son MJ, Kim YE, Song YI, Kim YH. Herbal medicines for treating acute otitis media: A systematic review of randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2017;35:133-9.
 16. Son MJ, Choi S, Kim YE, Kim YH. Herbal medicines for the treatment of otitis media with effusion: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2016;6(11):1-11.
 17. Wahl RA, Aldous MB, Worden KA, Grant KL. Echinacea purpurea and osteopathic manipulative treatment in children with recurrent otitis media: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2008;8:1-9.
 18. Yang MR, Jin KS, Lee HJ, Kwon MW, Park EJ. A Clinical Study on the Therapeutic Effect of Kamihyunggyeyungotang for Pediatric Recurrent Otitis Media with Effusion. *The journal of pediatrics of Korean medicine.* 2001;15(2):87-100.
 19. Jeong HJ, Hong SH, Kim SC, Park EJ, Jang CH, Kim KS, et al. Effects of Allergina on the Treatment of Otitis Media with Effusions. *Inflammation.* 2002;26(2):89-95.
 20. Zhang YK, Dong M. Clinical observation of Wulingsan addition and subtraction combined with positive and negative pressure of tympanic membrane in the treatment of secretory otitis media. *J Community Med.* 2020;18(06):436-40.
 21. Ito M, Maruyama Y, Kitamura K, Kobayashi T, Takahashi H, Yamanaka N, et al. Randomized controlled trial of juzen-taiho-to in children with recurrent acute otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44(4):390-7.
 22. Wustrow TP. Naturopathic therapy for acute otitis media. An alternative to the primary use of antibiotics. *Hno.* 2005;53(8):728-34.
 23. Zhang H. Clinical Observation on Shufeng Jiedu Capsule in the Treatment of Acute Otitis Media in Children. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine.* 2017;26(02):288-91.
 24. Wang NB, Zhang X, She HH, Wng K. A clinical study on the traditional Chinese medicine pattern differentiation and treatment of secretory otitis media in children. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine.* 2020;28(06):458-60.
 25. Xu XQ, Xu SS, Cao YQ. Analysis of Therapeutic Effect of Chinese Medicine Sequential Therapy on Pediatric Secretory Otitis Media. *New Chinese Medicine.* 2022;54(09):123-5.
 26. Cristina BN, Florin B, Jurca T, et al. Echinacea purpurea (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review. *Plants (Basel).* 2022;11(9):1-20.
 27. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR, Carè J, Anheyer D, Medina DN, et al. The effect of Echinacea spp. on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review. *Adv Integr M*

- ed. 2020;7(4):203-17.
28. Patel JA, Nair S, Revai K, Grady J, Saeed K, Matalon R, et al. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics*. 2006;118(6):2273-9.
 29. Revai K, Patel JA, Grady JJ, Nair S, Matalon R, Chonmaitree T. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):257-61.
 30. Skotnicka B, Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(1):13-7.
 31. Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T, Jennings K, Matalon R, Block S, Patel JA. Polymorphisms of immunity genes and susceptibility to otitis media in children. *PLoS One*. 2014;9(4):1-7.
 32. Nieters A, Brems S, Becker N. Cross-sectional study on cytokine polymorphisms, cytokine production after T-cell stimulation and clinical parameters in a random sample of a German population. *Hum Genet*. 2001;108(3):241-8.
 33. Zhang XY, Feng CL, Meng YF, Du JC, Cen JS, Wei YJ. Effects of Yupingfeng Powder and Gumin Decoction Combined with Zhisou Powder on Lung Injury Rats Caused by Imbalance of Th17/Treg Induced by PM2.5. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*. 2017;24(04):45-9.

Appendix 1. Pubmed Search Strategy

#1	otitis media [MeSH Terms]
#2	glue ear [Title/Abstract]
#3	OM [Title/Abstract]
#4	“middle ear” [Title/Abstract] AND (“effusion*” [Title/Abstract] OR “infect*” [Title/Abstract] OR “inflamm*” [Title/Abstract])
#5	tympanitis [Title]
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	child* [Title/Abstract]
#8	pediatric* [Title/Abstract]
#9	adolescent [Title/Abstract]
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	Medicine, African Traditional [MeSH Terms]
#12	Medicine, Arabic [MeSH Terms]
#13	Medicine, Ayurvedic [MeSH Terms]
#14	Medicine, Kampo [MeSH Terms]
#15	Medicine, Korean Traditional [MeSH Terms]
#16	Medicine, Tibetan Traditional [MeSH Terms]
#17	Medicine, Mongolian Traditional [MeSH Terms]
#18	Herbal Medicine [MeSH Terms]
#19	Phytotherapy [MeSH Terms]
#20	Drugs, Chinese Herbal [MeSH Terms]
#21	Plants, Medicinal [MeSH Terms]
#22	Plant Extracts [MeSH Terms]
#23	Ethnobotany [MeSH Terms]
#24	Ethnopharmacology [MeSH Terms]
#25	Plants [MeSH Terms]
#26	herb* [Title/Abstract]
#27	tang* [Title/Abstract]
#28	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	#6 AND #10 AND #28