

## C형간염에 대한 한약의 치료효과 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

강은진, 김경림, 김경민  
동의대학교 부속한방병원 한방내과학교실

### Effect of Herbal Medicine on Hepatitis C: a Systematic Review and Meta-analysis

Eun-jin Kang, Kyong-lim Kim, Kyoung-min Kim

Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University

#### ABSTRACT

**Objectives:** The present study aimed to provide clinical evidence on the effect of herbal medicine on the treatment of hepatitis C using a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

**Methods:** This study included RCTs that verified the effects of herbal medicine for the treatment of hepatitis C. A literature search of English, Chinese, and Korean databases was performed, and the selected literature was assessed to investigate the risk of bias.

**Results:** The analysis included 14 RCTs. The total effective rate was the most commonly used outcome measure. The meta-analysis revealed that the total effective rate and total bilirubin difference were higher and that the recurrent rate was lower in the herbal medicine group than in the western medicine group (RR: 1.20, 95% CI: 1.06-1.35,  $p=0.003$ ,  $I^2=52$ ; MD: 0.52, 95% CI: -0.62 to 1.66,  $p=0.37$ ,  $I^2=0$ ; RR: 0.35, 95% CI: 0.11-1.09,  $p=0.07$ ,  $I^2=0$ ). The included RCTs had relatively poor quality and a small sample size.

**Conclusion:** Treatment with herbal medicine was found to be partially effective in treating hepatitis C. The included RCTs had relatively poor quality and a small sample size. This study can serve as a foundation for further clinical studies on the development of treatment methods for hepatitis C based on herbal medicine.

**Key words:** hepatitis C, herbal medicine, randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review

## 1. 서론

급성 바이러스 간염은 주로 간을 침범하는 바이러스에 의해 발생하는 전신감염증이다. 대부분의 급성 바이러스 간염은 다섯 가지 종류의 바이러스 병원체(hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, the HBV-associated delta agent or hepatitis

D virus, hepatitis E virus)가 관여하고 있으며, 이중 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 flavivirus와 비슷한 한 가닥의 RNA 바이러스로 전파경로는 혈액과 타액을 통한 감염, 성적 전파, 수직 감염 등이 있다<sup>1,2</sup>. HCV는 만성간염, 간경변증 및 간세포암종에 의한 사망 및 간이식의 주요 원인이다<sup>3</sup>. 2012~2014년의 국민건강영양조사에서 성인 HCV 항체 유병률은 0.7%로 보고되고 있다<sup>4</sup>.

HCV는 대부분의 경우 뚜렷한 임상 증상 없이 만성간염으로 이행되며, 이후 20% 정도의 비율로 간염유화로 진행되게 된다<sup>1,2</sup>. 이로 인해 C형 간염

· 투고일: 2019.03.29, 심사일: 2019.07.01, 게재확정일: 2019.07.04  
· 교신저자: 김경민 부산시 부산진구 양정로 62  
동의대학교부속한방병원  
TEL: 051-850-8622 FAX: 051-867-5162  
E-mail: kusco@naver.com

에 대한 일반국민과 의료진의 인지도가 낮고 진단이 늦어져 질병에 의한 경제적 부담이 증가되고 있다<sup>4,5</sup>.

최근 발생한 서울 양천구 ○○의원(2015년 10월), 원주 ○○정형외과, 제천 ○의원(2016년 1월) 등 오염된 주사기나 주사침의 재사용 등으로 발생한 C형간염 집단감염 사태로 인해 언론매체들에서 많은 기사들이 나오고 사회적 관심이 높아져서 정부와 관련 학회들이 해결을 모색하고 있다<sup>5</sup>.

HCV의 의학적 치료는 1990년대 인터페론 단독 요법을 시작으로 발전을 거듭하여 5~6년 전까지만 해도 페그인터페론-리바비린의 병합요법이 표준 치료법으로 널리 사용되어 왔다. 그러나 투약의 불편성, 약물 부작용, 유전자형에 따른 치료반응의 차이 등의 문제점도 있었다. 2011년경 바이러스에 직접 작용하는 약제인 1세대 direct antiviral agent (DAA)가 상용화된 이후 2013~2014년에 2세대 및 3세대 DAA가 출시된 이후에는 90%에 달하는 치료성공률(sustained virologic response, SVR)을 보인다<sup>6,7</sup>.

HCV의 한의학적 치료는, 바이러스 감염의 타입과 무관하게 濕熱燻蒸, 熱毒內熾, 氣滯虛寒, 氣滯濕阻으로 辨證하여 茵陳四苓散이나 茵陳清肝湯을 기본으로 가감하여 치료한다<sup>1</sup>.

HCV의 한의학적 치료에 관한 국내 연구를 살펴보면, 최 등의 뇌경색을 동반한 C형 간염환자의 치험례<sup>8</sup> 및 김 등의 만성 C형 간염환자의 interferon과 ribavirin 병용요법의 부작용에 대한 침구치료<sup>9</sup> 등의 증례논문과 김 등의 인진청간탕의 실험연구<sup>10</sup> 등이 보고되고 있으나, 증례 보고나 실험연구에 한정되어있고, 임상연구나 문헌고찰은 없는 상태이다.

이에 저자는 C형 간염의 한약치료의 효과를 객관적으로 평가하기 위해, C형 간염 환자를 한약으로 치료한 무작위 임상연구를 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 시행하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

C형 간염 환자를 대상으로 한약의 효과를 연구한 국내외 한의학 논문을 대상으로 하였다. PICO-SD (Participants, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) 형식에 따라 진행하였다.

1) 연구대상(Participants) : C형간염 환자

2) 중재(Intervention) : 한약의 단독치료 혹은 양약과의 병합치료

3) 비교중재(Comparison) : 양약 혹은 무 처치 대조군

4) 결과(Outcome) : 제한 없음.

5) 연구유형(Study Design) : 무작위배정 비교 임상시험(randomized controlled trial, RCT)

### 2. 연구방법

1) 데이터베이스 및 문헌검색 전략

논문 검색은 국내 데이터베이스인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), DBpia(<http://www.dbpia.co.kr>), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국학술정보(Korean studies Information Service System, KISS)와 영문 데이터베이스 검색 사이트인 Pubmed, Embase, Cochrane Library, 그리고 중국 검색 데이터베이스인 중국학술정보원 CNKI(Chinese National Knowledge Infrastructure Database) 총 9개 검색원에서 시행하였다.

국내의 검색 엔진 키워드는 'C형간염', '한약', '한의학'을 사용하였다. 영문 검색 엔진 키워드는 'Hepatitis C', 'RCT', 'randomized controlled trials', 'herbal medicine', 'chinese medicine'이었다. 중국 검색 엔진은 검색 범위를 Medicine & Public Health 내 Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicinal Herbs와 Combination of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine 항목으로

한정하였고, Full text를 검색범위로 하여 ‘丙型肝炎’, ‘Hepatitis C’를 키워드로 사용하였다. 상기한 검색 키워드들은 검색엔진의 특성에 맞추어 조합하여 2019년 2월 1일부터 2019년 2월 3일까지 검색을 시행하였다. 검색기간은 검색엔진들이 지원하는 개시 시점부터 2019년 1월 31일까지이며, 언어는 제한을 두지 않았다.

#### 2) 문헌선택

문헌 선별에는 두 명의 연구자(KEJ, KKL)가 참여하였으며, 독립적으로 시행하였다. 검색된 문헌을 취합하여 중복 문헌을 우선 제외하였고, 1차 선별은 제목과 초록을 바탕으로, 2차 선별은 전문을 검토하여 선정하였다. 연구자 간 의견불일치 발생 시 제 3의 연구자(KKM)의 의견을 구하였다.

선정기준은 C형간염 환자에게 한약 단독치료 혹은 한약과 양약 병합치료를 시행한 무작위배정 비교임상시험 연구를 대상으로 하였다. 대조군 시술은 양약 혹은 무 처치 대조군으로 하였다. C형간염을 대상으로 하지 않은 연구, 비무작위 대조시험, 단일 한약재 추출물 치료, 원저가 아닌 연구, 학위 논문 등을 배제하였다.

#### 3) 자료추출 및 내용 분석

선별된 문헌의 전문을 확인하여 각 문헌의 출판 연도, 진단기준, 연구대상의 수와 특성, 중재군 및 대조군의 중재시술(투여약물 및 투여방법), 치료기간, 추적기간, 치료결과, 이상반응 등의 자료를 추출하였다.

#### 4) 문헌의 질 평가

본 연구에서는 연구의 질 평가를 위해 코크란 비뮌림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB) 도구를 사용하여 7가지 영역에 대하여 'high', 'low', 'unclear'

로 평가하였다. 두 명의 연구자(KEJ, KKL) 간 합의 및 제 3의 연구자(KKM)의 의견을 구하였다.

#### 5) 요약 측정치 및 자료합성

결과 합성은 Review Manager(RevMan) 5.3을 이용하였다. 치료전후 AST, ALT, Total Bilirubin 같은 연속형 자료의 경우 평균차(mean difference, MD) 또는 표준화 평균차(standardized mean difference, SMD)를 95% 신뢰구간과 함께 표시하였고, 총유효율, HCV-RNA 음성률, 재발률 등 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 이용하여 표시하였다. 문헌간의 이질성(heterogeneity)검사는 Higgin's  $I^2$  test를 이용하였으며, Higgin's  $I^2$  값이 0%-40%인 경우 이질성이 적다고 판단하였다<sup>11</sup>. 이질성이 높은 경우 치료기간에 따라 나누어 subgroup analysis를 시행하였다.

### III. 결 과

#### 1. 자료선별

2019년 2월 1일부터 2019년 2월 3일 총 9개의 데이터베이스에서 검색한 결과 502편의 문헌 중 중복된 문헌 21편을 제외하고 481편이었다. 제목과 초록을 통해 C형간염과 관련 없는 논문, 한약치료가 아닌 논문, RCT가 아닌 논문 355편을 제외하였다. 1차 선별된 126편의 논문의 원문을 검토한 후 RCT가 아닌 논문, 치료대상이 C형간염이 아닌 논문, 치료군과 대조군이 선정기준에 부합하지 않은 논문, 학위논문, 치료방법에 대한 불충분한 자료를 제시하는 논문 112편을 제외하였고, 선정기준에 부합하는 14편을 2차적으로 선정하였다(Fig. 1).

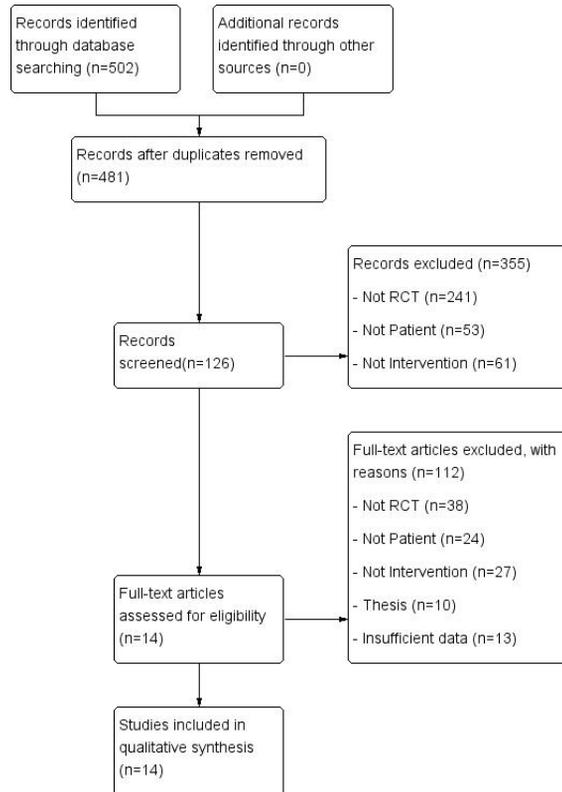


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

## 2. 선정 문헌의 특성

### 1) 연구 설계

최종 선정된 14편의 연구는 1998년부터 2017년 까지 중국과 호주에서 시행된 RCT 연구이다. C형

간염에 대한 한약 단독 또는 한약과 양약의 비교 9 편<sup>12-20</sup>, 한약과 양약 병합치료와 양약의 비교 3편<sup>21-23</sup>, 한약과 위약의 비교 2편<sup>24,25</sup>이었다(Table 1).

Table 1. Summary of Randomized Controlled Trials

First author (published year)	Criteria	Participants N (intervention/control)	Intervention treatment	Control treatment	Treatment duration	Follow up period	Evaluation of treatment	Total incidence rate of adverse reaction
Herbal medicine vs Western medicine								
Chen <sup>12</sup> (1998)	The standard revision of the National Conference on Viral Hepatitis in 1990	56 (31/25) 1) 21/10 : 25-50 2) none	Bingganling (丙肝靈合劑) TID + ST	IFN	3 m	none	1. (I) 70% / (C) 56%* 5. Comparison of ALT recurrence time after (I) 0 / (C) 52% treatment (days) : (I) 68 / (C) 112	

C형간염에 대한 한약의 치료효과 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

Jiang <sup>13</sup> (1999)	Diagnostic criteria developed by the 5th National Conference on Infectious Diseases of Parasitic Diseases (Beijing) in 1995	40 (20/20) 1) 12/8 : 14-52 2) 11/9 : 12-54	Yizhu Decoction (自拔蟻珠合劑) BID	RBV + ST	3 m	none	1. (I) 90% / (C) 55%*	None
Xiao <sup>14</sup> (2005)	Diagnostic criteria for chronic hepatitis C in the Viral Hepatitis Prevention and Treatment Program	52 (32/20) 1) 17/15 : 38.0±5.69 (19-57) 2) 9/11 : 36.9±4.83 (21-52)	Jianpi Huoxue Formula (健脾活血方) BID	IFN	6 m	6 m	1. (I) 78.12% / (C) 85% 2. (1) (I) 33.5+29.0 / (C) 39.9+27.75 (2) (I) 32.8±30.9 / (C) 45.1±37.3 (3) (I) 7.9+5.7 / (C) 8.2+3.5 3. (I) 12.5% / (C) 60%* 4. (I) 6.25% / (C) 25% 5. Serum liver fibrosis index difference (1) PCⅢ (ug/L) : (I) 30.7±46.0 / (C) 29.2±27.2 (2) HA (ng/L) : (I) 68.9±28.8 / (C) 38.1±13.2* (3) LN (ng/L) : (I) 30.4±24.0 / (C) 24.4±22.3	None
Li <sup>15</sup> (2006)	Diagnostic criteria for chronic hepatitis C in the Viral Hepatitis Prevention and Control Program jointly revised by the Liver Diseases Association	40 (20/20) 1) 12/8 : 39.4±13.52 (19-60) 2) 9/11 : 36.3±10.75 (18-54)	Jianpi Bushen Therapy (健脾補腎方) BID	IFN	6 m	none	1. (1) (I) 42.08+36.87 / (C) 52.32+31.47 (2) (I) 48.41±40.54 / (C) 54.45±26.46 (3) (I) 0.60+2.55 / (C) -0.14+1.44 3. (I) 15% / (C) 55% 5. Serum liver fibrosis index difference (1) PCⅢ (ug/L) : (I) 46.86±31.99 / (C) 38.91±10.17 (2) HA (ng/L) : (I) 172.66±36.45 / (C) 57.25±70.37* (3) LN (ng/L) : (I) 23.55±26.94 / (C) 14.85±22.20	None
Dai <sup>16</sup> (2008)	The Hepatology Branch Association jointly revised the Viral Hepatitis Prevention and Control Program Diagnostic criteria for chronic viral hepatitis	69 (36/33) 1) 28/8 : 42.5 (16-71) 2) 23/10 : 43.9 (18-69)	Xiaochaihu Decoction (小柴胡湯) BID	IFN	3 m	6 m	1. (I) 77.8% / (C) 72.7% 4. (I) 2.8% / (C) 12.1% (I) 0 / (C) 21%	

Li <sup>17</sup> (2011)	none	150 (75/75) 1) 45/30 : 38.8 (16-63) 2) none	Wuling Binggan Powder (五苓内肝散) TID	IFN	9 w	9 w	1. (I) 78.6% / (C) 60%*	None
Gu <sup>18</sup> (2015)	<Guidelines for the Prevention and Treatment of Hepatitis C> Diagnostic Criteria for Hepatitis C TCM Syndrome Diagnosis References <Guidelines for Clinical Research of New Drugs for Traditional Chinese Medicine> Relevant Diagnostic Criteria for <Traditional Chinese Medicine Diagnostics>	42 (21/21) 1)+2) 18/24 : 35.6±1.9 (21-56)	Traditional Chinese Medicine (中藥湯劑) BID	IFN, RBV	12 m	none	1. (I) 76.2% / (C) 81%* 2. (2) (I) 47.65±22.75 / (C) 46.19±22.90 3. (I) 76.2% / (C) 81% 4. (I) 0 / (C) 9.5%*	None
Wang <sup>19</sup> (2015)	<The Viral Hepatitis Prevention and Control Program> by the Xi'an Conference in 2000	75 (38/37) 1)+2) 36/39 : 38.8±10.7 (24-55)	Qishen Erlian Decoction (芪參二連湯) BID	PEG -IFN, RBV	48 w	none	2. (1) (I) 152.71+38.19 / (C) 135.75+45.28 (2) (I) 115.99±89.57 / (C) 90.81±90.22* (3) (I) 13.98+10.50 / (C) 3.92+9.03* 3. (I) 76.32% / (C) 62.16%* 5. CLDQ : (Fatigue) (I) 1.24±0.47 / (C) 0.48 ±0.34* :(Systemic symptoms) (I) 0.85±0.71 / (C) 0.08 ±0.31* :(Activity) (I) 1.21±0.66 / (C) 0.79 ±0.80* 1. myelosuppression (I) 15.8% / (C) 23.7%* 2. fever (I) 10.5% / (C) 16.2%* 3. thyroid dysfunction (I) 7.9% / (C) 13.5%* 4. mental symptoms (I) 5.3% / (C) 21.6%* 5. gastrointestinal symptoms (I) 18.4% / (C) 32.4%*	
Hou <sup>20</sup> (2015)	<The Research on Chinese TCM Syndrome Differentiation and Classification of Chronic Hepatitis C> in 2012	60 (30/30) 1) 11/19 : 48.27±11.51 (21-62) 2) 13/17 : 47.62±10.18 (20-65)	Self-made Yiqi Jiedu Huayu Decoction (自擬益氣 解毒化癥湯) BID	PEG -IFN, RBV	12 m	none	1. (I) 80% / (C) 56.67%* 2. (1) (I) 3.11+21.77 / (C) 6.00+21.31* (2) (I) 23.12±54.99 / (C) 21.9±54.40* 5. HCV RNA Load comparison : (I) 1.21±1.83 / (C) 0.39 ±1.26*	(I) 0 / (C) 0
Herbal medicine + Western medicine vs Western medicine								
Wang <sup>21</sup> (2014)	Diagnostic criteria for the revision of the Guidelines for the Prevention of Hepatitis C, developed by the Infectious Diseases and Parasitic Diseases Branch : "Clinical Diagnosis and Treatment Manual for Hepatitis C"	92 (36/56) 1) 17/19 : 23.5 (3-65) 2) 30/26 : 21.5 (2-63)	Yiqi Shenpi Method (益氣養脾法) BID + PEG-IFN or IFN, RBV	PEG -IFN, or IFN, RBV	48 w	none	3. (I) 97.22% / (C) 82.14% 4. (I) 2.78% / (C) 1.79%	1. WBC reduction (I) 44.4% / (C) 75%* 2. fatigue (I) 38.89% / (C) 73.21%**

Ning <sup>22</sup> (2017)	Diagnostic criteria of CHC	60 (30/30) 1) 19/11 : 26 (22-36) 2) 17/13 : 27 (23-37)	Chaishao Liujunzi Decoction (柴芍六君子湯) IFN, RBV + ST IFN, RBV	IFN, RBV + ST	24 w	none	2. (1) (I) 143+31.86 / (C) 137.50+31.00* (2) (I) 145.45±28.02 / (C) 145.1±29.02* 3. (I) 76.7% / (C) 60%*	1. fever (I) 40% / (C) 46.7%* 2. chillness (I) 6.7% / (C) 43.3%* 3. weakness (I) 43.4% / (C) 50%* 4. headache (I) 10% / (C) 16.7%* 5. muscle pain (I) 13.3% / (C) 16.7%* 6. anxiety and depression (I) 13.3% / (C) 20%* 7. insomnia (I) 10% / (C) 6.7%*
Zhao <sup>23</sup> (2017)	Diagnostic criteria for chronic hepatitis C revised at the 2006 National Committee on Liver Diseases	100 (50/50) 1) 31/19 : 41.5±5.4 (20-60) 2) 30/20 : 42.1±5.2 (21-59)	Xiaochaihu decoction (小柴胡湯) IFN, RBV	IFN, RBV	24 w	none	3. (I) 100% / (C) 98% 5. Neutrophil difference : (I) 0.46±0.4 / (C) 1.01 ±0.35* Leukocyte difference : (I) 0.88±0 / (C) 1.86 ±0.75*	(I) 48% / (C) 98%* 8. weakness (I) 14% / (C) 32%*
Herbal medicine vs Placebo								
Batey <sup>24</sup> (1998)	none	40 (20/20) 1) 12/8 : 40.4 (29-67) 2) 12/8 : 40.9 (16-71)	CH-100 5T TID	Placebo tablet 5T * TID	6 m	none	2. (2) (I) 38±74 / (C) 0±39* (I) 20% / (C) 0	
Mollison <sup>25</sup> (2006)	none	91 (61/30) 1) 39/22 : 43.0 2) 19/11 : 41.0	CH-100 5C TID	Placebo tablet 5C * TID	24 w	24 w	2. (2) (I) 14 / (C) 6 5. Mean log <sub>10</sub> HCV difference : (I) -0.01 / (C) 0.16	(I) 77.8% / (C) 72.7%

ST : supplement treatment (Vitamin C, magnesium or other conventional liver protection drugs), IFN : interferon, PEG-IFN : PEG-Interferon, RBV : ribavirin, w : week, m : month, AST : aspartate transaminase, ALT : alanine aminotransferase, CLDQ : chronic liver disease questionnaire

\* : p<0.05 significantly different between two groups after treatment

\*\* : p<0.01 significantly different between two groups after treatment

## 2) 연구 대상

연구 대상의 수는 치료군 중심으로 20명부터 75명으로, 남녀성비는 남자가 여자보다 많은 경우 10편, 적은 경우 4편이었다. 연구대상의 나이는 3세부터 71세로 다양하였고, 평균 나이를 나타낸 논문은 12편으로, 평균 나이는 30대와 40대가 5편씩으로 가장 많았다.

## 3) 치료 방법

선별된 논문은 모두 한약치료를 대상으로 하였으며, 한약은 주증상이나 변증에 따라 기본처방에 약재를 가감하기도 한 논문이 있었으나, 본 연구에서는 각 논문에서 사용된 기본처방과 그에 대한 약재만을 분석하였다.

처방의 경우 小柴胡湯과 CH-100이 각 2회로 가장 많았고, 丙肝靈合劑, 自抜蟻珠合劑, 健脾活血方, 健脾補腎方, 柴芍六君子湯, 五苓丙肝散, 益氣實脾法, 自擬益氣解毒化痰湯, 中藥湯劑, 芪蔘二蓮湯가 각 논문에서 사용되었다.

변증을 처방의 선별에 사용한 문헌은 4건으로, 肝鬱脾虛가 3회로 가장 많이 언급되었다. 주된 처방에 증상이나 변증별 가감을 사용한 문헌은 6건이었다(Table 2). 한약재의 경우 芍藥이 11회, 甘草, 丹蔘, 柴胡가 각 9회, 白朮, 茯苓, 茵陳蒿, 虎杖根, 黃芪가 각 6회였다(Table 3). 모든 논문에 한약 복용 횟수가 언급되었으며, 하루 세 번 복용이 4편, 두 번 복용이 10편이었다.

Table 2. Composition of the Herbal Preparations and Traditional Chinese Medicine (TCM) Pattern Used in Treatment

Study ID	Herbal medicine	Form	Pattern	Herbal formulas
Chen <sup>12</sup> (1998)	Bingganling (丙肝靈合劑)	decoction		<i>Panax quinquefolia</i> (西洋蔘) 10 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30 g, <i>Cordyceps</i> (冬蟲夏草) 3 g, <i>Sophorae Tonkinensis Radix Et Rhizoma</i> (山豆根) 20 g, <i>Patriniae Radix</i> (敗醬) 30 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10 g, <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿) 20 g, <i>Lithospermi Radix</i> (紫草) 20 g, <i>Dictamni Radicis Cortex</i> (白鮮皮) 20 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 10 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10 g, <i>Curcumae Radix</i> (鬱金) 10 g, <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) 10 g, <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> (三七) 2 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 20 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 12 g
Jiang <sup>13</sup> (1999)	Yizhu Decoction (自擬蟻珠合劑)	decoction		<i>Formica fusca</i> (黑蟻) 18 g, <i>Margarita</i> (珍珠) 20 g, <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿) 15 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 10 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10 g, <i>Ligustri Fructus</i> (女貞實) 15 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 15 g, <i>Fallopia japonica</i> (虎杖根) 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 3 g (Add or subtract drugs by Symptoms)
Xiao <sup>14</sup> (2005)	Jianpi Huoxue Formula (健脾活血方)	decoction		<i>Pseudostellaria heterophylla</i> (太子蔘), <i>Cayratia japonica</i> (五爪龍) 15 g each, <i>Margarita</i> (珍珠), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 20 g each, <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> (三七), <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Carthami Flos</i> (紅花), <i>Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Broussonetiae Fructus</i> (楮實子) 10 g each
Li <sup>15</sup> (2006)	Jianpi Bushen Therapy (健脾補腎方)	decoction		<i>Pseudostellaria heterophylla</i> (太子蔘), <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> (三七), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) 10 g each, <i>Margarita</i> (珍珠), <i>Chrysanthemi Indici Flos</i> (甘菊), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 15 g each, <i>Cayratia japonica</i> (五爪龍), <i>Curcumae Radix</i> (鬱金), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) 20 g each
Dai <sup>16</sup> (2008)	Xiaochaihu Decoction (小柴胡湯)	decoction	Liver depression and spleen deficiency (肝鬱脾虛)	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨蔘) or <i>Pseudostellaria heterophylla</i> (太子蔘) 12 g, <i>Pinelliae Tuber</i> (半夏), <i>Aurantii Fructus Immaturus</i> (枳殼) 10 g each, <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗) 5枚, <i>Rhizoma Alba</i> (白朮) 15 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 20 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 6 g (Add or subtract drugs by TCM Syndrome Differentiation)

Li <sup>17</sup> (2011)	Wuling Bingan Powder (五苓丙肝散)	powder	<i>Schisandrae Fructus</i> (五味子) 6.5 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 6.5 g, <i>Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber</i> (麥門冬) 10 g, <i>Gentiana Scabrae Radix et Rhizoma</i> (龍膽) 6.5 g, <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿) 6.5 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 10 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 8 g, <i>Prunellae Spica</i> (夏枯草) 10 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 6.5 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 12.5 g, <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃) 2 g, <i>Hedyotis Herba</i> (白花蛇舌草) 15 g
Gu <sup>18</sup> (2015)	Traditional Chinese Medicine (中藥湯劑)	decoction	<i>Sophorae Radix</i> (苦蔘), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子), <i>Fallopia japonica</i> (虎杖根) 15 g each, <i>Rhizoma Alba</i> (白朮) 12 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨蔘) 10 g, <i>Picrorhizae Rhizoma</i> (胡黃蓮) 6 g, <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> (三七) 3 g (Add or subtract drugs by TCM Syndrome Differentiation)
Wang <sup>19</sup> (2015)	Qishen Erlian Decoction (芪蔘二蓮湯)	decoction	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬) 30 g each, <i>Panax quinquefolia</i> (西洋蔘), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Lobeliae Chinensis Herba</i> (半邊蓮), <i>Scutellariae Barbatae Herba</i> (半枝蓮), <i>Fallopia japonica</i> (虎杖根), <i>Ranunculus ternatus</i> (貓爪草), <i>Salvia japonica Thunb</i> (石見穿), <i>Citrus medica var. sarcodactylis</i> (佛手) 20 g each, <i>Ligustri Fructus</i> (女貞實), <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草), <i>Schisandrae Fructus</i> (五味子), <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 15 g each, <i>Sophorae Radix</i> (苦蔘) 25 g
Hou <sup>20</sup> (2015)	Self-made Yiqi Jiedu Huayu Decoction (自擬益氣解毒化癥湯)	decoction	Lingering pathogen due to Qi deficiency (氣虛邪戀證) <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 15 g, <i>Rhizoma Alba</i> (白朮) 10 g, <i>Cornu Bubali</i> (水牛角) 15 g, <i>Rehmanniae Radix Recens</i> (生地黃) 15 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 10 g, <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) 10 g, <i>Fallopia japonica</i> (虎杖根) 15 g, <i>Scutellariae Barbatae Herba</i> (半枝蓮) 15 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 10 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 3 g (Add or subtract drugs by TCM Syndrome Differentiation)
Wang <sup>21</sup> (2014)	Yiqi Shenpi Method (益氣實脾法)	decoction	Dampness-heat obstructing middle (濕熱中阻) (8) Liver depression and spleen deficiency (肝鬱脾虛) (7) Spleen-kidney Yang deficiency (脾腎陽虛) (5) Liver-kidney Yin deficiency (肝腎陰虛) (3) <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 2~6 g, <i>Schisandrae Fructus</i> (五味子) 1.5~3 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 1~2 g (Add or subtract drugs by TCM Syndrome Differentiation)

Ning <sup>22</sup> (2017)	Chaishao Liujunzi Decoction (柴芍 六君子湯)	decoction	Liver spleen deficiency (肝鬱脾虛)	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 5 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 30 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 20 g, <i>Poria Sclertum Cum Pini Radix</i> 茯神) 30 g, <i>Rhizoma Alba</i> (白朮) 20 g, <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮) 15 g, <i>Pinelliae Tuber</i> (半夏) 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 5 g (Add or subtract drugs by Symptoms)
Zhao <sup>23</sup> (2017)	Xiaochaihu decoction (小柴胡湯)	decoction		<i>Hedyotidis Herba</i> (白花蛇舌草), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), <i>Pinelliae Tuber</i> (半夏), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Epimedii Herba</i> (淫羊藿), <i>Curculiginis Rhizoma</i> (仙茅) 10 g each, <i>Agrimonia pilosa Ledebour</i> (仙鶴草) 30 g, <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗), <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑) 6 g each
Batey <sup>24</sup> (1998)	CH-100	tablet		(each tablet weighted 360 mg) <i>Polyporus</i> (猪苓) 9%, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿) 8% each, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 7% each, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Loranthi Ramulus Et Folium</i> (桑寄生) 6% each, <i>Glechomae Herba</i> (連錢草), <i>Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma</i> (龍膽), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix</i> (虎杖根), <i>Codonopsis pilosula</i> (蔓參) 5% each, <i>Lycii Radicis Cortex</i> (地骨皮), <i>Zizyphi Semen</i> (酸棗仁), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 4% each, <i>Curcumae Longae Rhizoma</i> (薑黃), <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 3% each, <i>Ginseng Radix</i> (人參) 2%
Mollison <sup>25</sup> (2006)	CH-100	tablet		(each tablet weighted 360 mg) <i>Polyporus</i> (猪苓) 9%, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿) 8% each, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 7% each, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Loranthi Ramulus Et Folium</i> (桑寄生) 6% each, <i>Glechomae Herba</i> (連錢草), <i>Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma</i> (龍膽), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix</i> (虎杖根), <i>Codonopsis pilosula</i> (蔓參) 5% each, <i>Lycii Radicis Cortex</i> (地骨皮), <i>Zizyphi Semen</i> (酸棗仁), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 4% each, <i>Curcumae Longae Rhizoma</i> (薑黃), <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 3% each, <i>Ginseng Radix</i> (人參) 2%

Table 3. Frequency of Herbs in Prescription

Frequency	Herbal medicine
11	<i>Paeoniae Radix</i> (芍藥)
9	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡)
6	<i>Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿), <i>Fallopia japonica</i> (虎杖根), <i>Astragali Radix</i> (黃芪)
4	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨蔘), <i>Notoginseng Radix Et Rhizoma</i> (三七), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩)
3	<i>Pinelliae Tuber</i> (半夏), <i>Schisandrae Fructus</i> (五味子), <i>Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma</i> (龍膽), <i>Margarita</i> (珍珠), <i>Pseudostellaria heterophylla</i> (太子蔘), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英)
2	<i>Curcumae Longae Rhizoma</i> (薑黃), <i>Sophorae Radix</i> (苦蔘), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗), <i>Codonopsis pilosula</i> (蔓蔘), <i>Scutellariae Barbatae Herba</i> (半枝蓮), <i>Hedyotidis Herba</i> (白花蛇舌草), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂), <i>Zizyphi Semen</i> (酸棗仁), <i>Loranthi Ramulus Et Folium</i> (桑寄生), <i>Panax quinquefolia</i> (西洋蔘), <i>Ligustri Fructus</i> (女貞實), <i>Glechomae Herba</i> (連錢草), <i>Cayratia japonica</i> (五爪龍), <i>Curcumae Radix</i> (鬱金), <i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Polyporus</i> (豬苓), <i>Lycii Radicis Cortex</i> (地骨皮), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬)
1	<i>Chrysanthemi Indici Flos</i> (甘菊), <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃), <i>Cordyceps</i> (冬蟲夏草), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber</i> (麥門冬), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮), <i>Ranunculus ternatus</i> (貓爪草), <i>Lobeliae Chinensis Herba</i> (半邊蓮), <i>Dictamni Radicis Cortex</i> (白鮮皮), <i>Poria Sclertum Cum Pini Radix</i> (茯神), <i>Citrus medica var. sarcodactylis</i> (佛手), <i>Sophorae Tonkinensis Radix Et Rhizoma</i> (山豆根), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑), <i>Rehmanniae Radix Recens</i> (生地黃), <i>Salvia japonica Thunb</i> (石見穿), <i>Curculiginis Rhizoma</i> (仙茅), <i>Agrimonia pilosa Ledebour</i> (仙鶴草), <i>Cornu Bubali</i> (水牛角), <i>Epimedium Herba</i> (淫羊藿), <i>Lithospermi Radix</i> (紫草), <i>Broussonetiae Fructus</i> (楮實子), <i>Aurantii Fructus Immaturus</i> (枳殼), <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮), <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Prunellae Spica</i> (夏枯草), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草), <i>Cyperii Rhizoma</i> (香附子), <i>Picrorhizae Rhizoma</i> (胡黃蓮), <i>Carthami Flos</i> (紅花), <i>Formica fusca</i> (黑螞蟻)

4) 대조군

대조군은 양약 치료군이 12편<sup>12-23</sup>, placebo군이 2편<sup>24,25</sup>이었다. 양약치료는 interferon 단독치료(n=5), peginterferon과 ribavirin 병합치료(n=3), interferon과 ribavirin 병합치료(n=3), ribavirin 단독치료(n=1) 순으로 사용되었다.

5) 치료기간 및 추적기간

약물투여기간은 9주부터 48주로, 평균 190.5일이었다. 9주가 1편, 12주가 3편, 24주가 6편, 48주가 4편이었다. 추적기간을 언급한 논문은 총 4편으로, 9주가 1편, 24주가 3편이었다.

6) 평가지표

선정된 문헌에서 평가지표로 총유효율(Total effective rate), 간수치 변화(Serum liver function test

difference: AST, ALT, total bilirubin), HCV-RNA 음성률(HCV-RNA negative rate), 재발률(Recurrent rate), 간섬유화수치(Serum liver fibrosis index difference: PCⅢ, HA, LN), HCV-RNA 정량비교(HCV RNA Load comparison), HCV-RNA의 로그값 차이(Mean log10 HCV difference), ALT 회복시간(ALT recurrence time), CLDQ(Chronic Liver Disease Questionnaire) 점수 차이, 호중구(Neutrophil)와 백혈구(Leukocyte) 수치 비교 등을 사용하였다. 이 중 총유효율은 8편, 간수치 변화와 HCV-RNA 음성률은 각 7편, 재발률은 4편의 연구에서 평가지표로 사용하였다.

7) 이상반응 보고

이상반응은 14편의 논문 중 9편의 논문에서 언급하였다. 한약 치료군과 양약 치료군을 비교한 연

구에서 이상반응은 총 4편에서 보고되었으며, 이 중 3편에서 양약 치료군의 이상반응이 한약 치료군보다 많이 나타났음을, 1편에서는 두 치료군 모두 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다. 한약과 양약의 병합치료군과 양약치료군을 비교한 연구 3편 모두 양약 치료군의 이상반응이 한약과 양약 병합치료군보다 많이 나타났다고 보고하였다. 한약과 placebo군의 비교 연구 2편은 모두 한약 치료군에서 이상반응이 더 많이 발생하였다고 보고하였다.

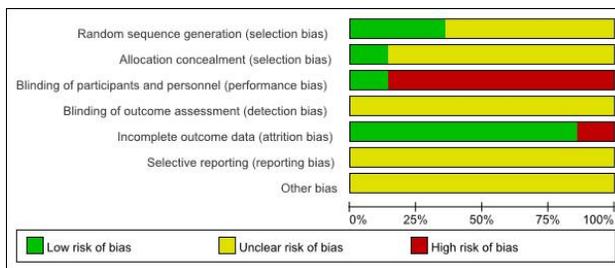
8) 출판편향

출판 편향(Publication bias)을 평가하기 위해 깔때기 분포(Funnel plot)를 사용하려고 하였으나 메타 분석에 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 편향이 평가되지 못했다.

3. 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB)을 이용한 평가

본 연구에서 선정된 14편의 모든 연구에 대해

RoB를 이용하여 평가하였다(Fig. 2). 무작위 배정 순서 생성 항목은 난수표를 이용한 4편<sup>18,20,22,23</sup>의 논문과 block randomization을 이용한 1편<sup>25</sup>의 논문은 low risk로 평가하였고, 나머지 언급이 없는 논문은 unclear risk로 평가하였다. 배정순서은폐 및 눈가림 항목에 대해서는 독립적인 random code를 사용한 1편<sup>24</sup>의 논문과, 연구 참여자에게 눈가림을 시행했다고 언급한 1편<sup>25</sup>의 논문은 low risk로 평가하였으나, 대부분 문헌에 배정순서은폐 및 눈가림 항목에 대한 언급이 없어 unclear risk로 평가하였다. 불완전한 결과자료 항목은 대조군 3례의 치료중단에 대하여 언급이 없고 결과에 영향을 미친 1편<sup>16</sup>의 논문을 제외하고 결측치가 없거나 결측치가 있더라도 사유가 명시되고 결과치에 영향을 미치지 않았기에 low risk로 평가하였다. 선택적보고 항목은 모두 등록된 프로토콜을 찾을 수 없어 unclear risk로 평가하였다. 그 외 비뚤림 항목에서는 평가할 정보가 충분하지 않고, 근거가 없는 경우가 대부분이기에 unclear risk로 평가하였다.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Batey 1998	?	?	?	?	?	?	?
Chen 1998	?	?	?	?	?	?	?
Dai 2008	?	?	?	?	?	?	?
Gu 2015	?	?	?	?	?	?	?
Hou 2015	?	?	?	?	?	?	?
Jiang 1999	?	?	?	?	?	?	?
Li 2006	?	?	?	?	?	?	?
Li 2011	?	?	?	?	?	?	?
Mollison 2006	?	?	?	?	?	?	?
Ning 2017	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2014	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2015	?	?	?	?	?	?	?
Xiao 2005	?	?	?	?	?	?	?
Zhao 2017	?	?	?	?	?	?	?

Fig. 2. Risk of bias graph and summary.

4. 메타분석 결과

총유효율, 치료 전 후 AST, ALT, total bilirubin 수치변화, HCV-RNA 음성률, 재발률이 선정된 문헌의 공통된 결과변수이므로, 한약치료와 양약치료의 효과를 비교한 연구를 대상으로 메타분석을 실시하였다.

1) 총유효율(Total effective rate)

총유효율은 치료 후 호전정도를 치유, 유효, 무

효로 나누어 효과를 평가하는 방법을 사용하였다. 한약치료와 양약치료의 총유효율을 비교한 6편의 연구들의 추정치를 합성한 결과 risk ratio값은 1.20 배(95% CI: 1.06 to 1.35, p=0.003)로 한약치료는 양약치료보다 C형간염에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다(Fig. 3). I<sup>2</sup>값은 52%으로 추가적으로 치료기간에 대한 subgroup analysis를 시행하였으나 I<sup>2</sup>값이 감소하지 않아 제시하지 않았다.

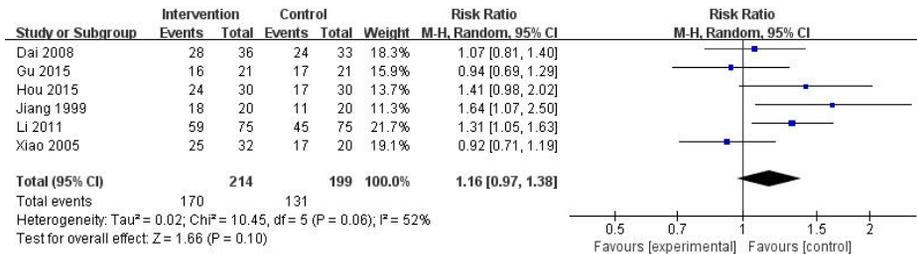


Fig. 3. Forest plot comparison: herbal medicine (HM) vs Western medicine (WM), outcome: total effective rate.

(2) AST 수치변화(AST Difference)

4편의 연구들의 추정치를 합성한 결과 결합된 MD 추정값이 -1.49IU(95% CI: -9.01 to 6.03, p=0.70)로

통계적으로 유의하지는 않지만 양약치료가 한약치료보다 치료전후 AST 감소량이 더 큰 경향을 보였다. I<sup>2</sup>값은 36%로 나타났다(Fig. 4).

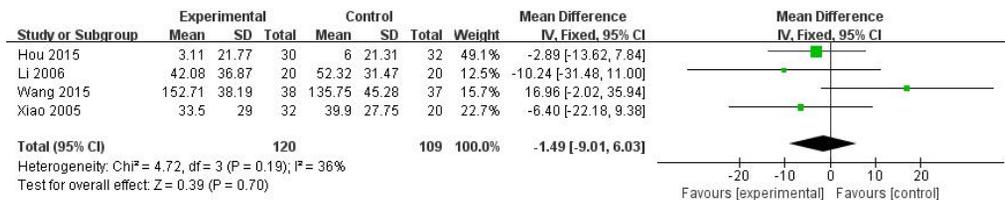


Fig. 4. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: AST difference.

(3) ALT 수치변화(ALT Difference)

5편의 연구들의 추정치를 합성한 결과 결합된 MD 추정값은 -1.77IU(95% CI: -10.90 to 7.37, p=0.70)로 통계적으로 유의하지는 않지만 양약치

료가 한약치료보다 치료전후 ALT 감소량이 더 큰 경향을 보였다. I<sup>2</sup>값은 0%로 연구간 이질성은 매우 낮게 나타났다(Fig. 5).

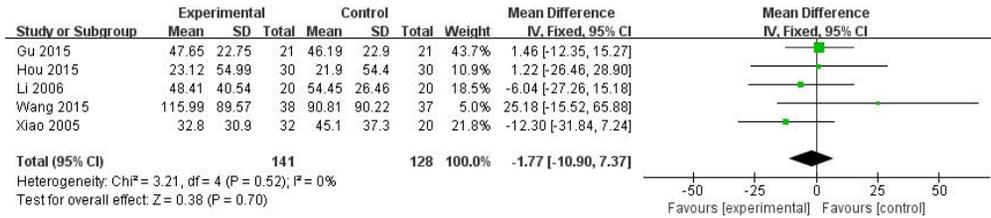


Fig. 5. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: ALT difference.

(4) Total Bilirubin 수치변화(Total Bilirubin Difference)

3편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 결합된 MD 추정값은 1.12IU(95% CI: 0.01 to 2.22, p=0.05)로 한약치료가 양약치료보다 치료전후 total bilirubin 감소량이 높은 것으로 나타났으나(Fig. 6), I<sup>2</sup>값이 88%로 이질성이 높게 나타나 subgroup analysis를

시행하였다. 치료기간이 6개월인 두 연구<sup>14,15</sup>의 메타분석 결과 결합된 MD 추정값은 0.52IU(95% CI: -0.62 to 1.66, p=0.37)로 통계적으로 유의하지는 않지만 한약치료가 양약치료보다 치료전후 total bilirubin 감소량이 상대적으로 큰 것으로 나타났다. I<sup>2</sup>값은 0%로 연구간 이질성은 매우 낮게 나타났다(Fig. 7).

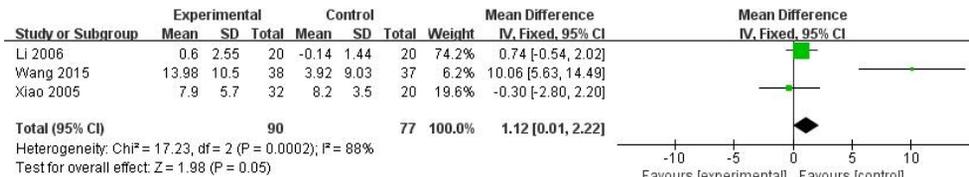


Fig. 6. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: total bilirubin difference.

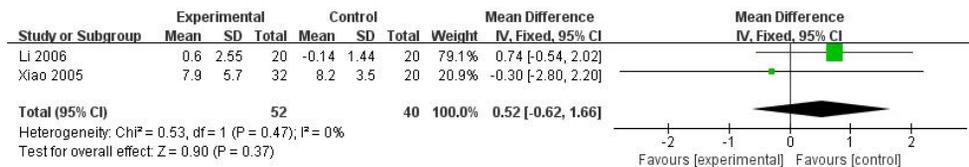


Fig. 7. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: total bilirubin difference; subgroup (treatment period : 6 months).

(5) HCV-RNA 음성률(HCV-RNA Negative Rate)

4편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 Risk Ratio 값은 0.77배(95% CI: 0.61 to 0.96, p=0.02)로 양약치료가 한약치료보다 효과가 높게 나타났으나(Fig. 8), I<sup>2</sup>값이 85%로 이질성이 매우 높게 나타나 subgroup analysis를 시행하였다. 치료기간이 6개월인 두 연

구<sup>14,15</sup>의 메타분석 결과 Risk Ratio 값은 0.24배(95% CI: 0.11 to 0.49, p=0.0001)로 양약치료가 한약치료보다 유의한 치료효과가 있는 것으로 나타났다. I<sup>2</sup>값은 0%로 연구간 이질성은 매우 낮게 나타났다(Fig. 9).

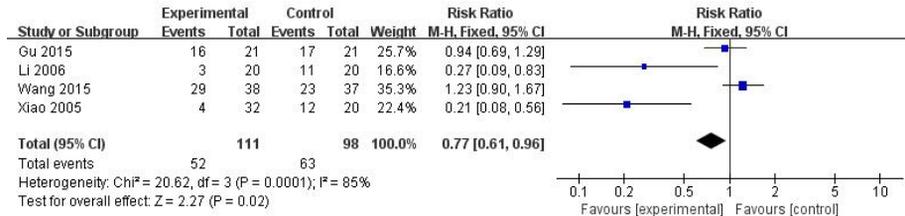


Fig. 8. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: HCV-RNA negative rate.

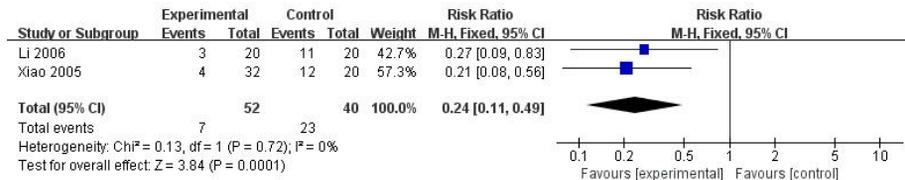


Fig. 9. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: HCV-RNA negative rate; subgroup (treatment period : 6 months).

(6) 재발률(Recurrent rate)

3편의 연구들의 추정치를 합성한 결과 Risk Ratio 값은 0.35배(95% CI: 0.11 to 1.09, p = 0.07)로 통계

적으로 유의하지는 않지만 한약치료는 양약치료보다 재발률이 낮게 나타났다. I<sup>2</sup>값은 0%로 이질성은 매우 낮게 나타났다(Fig. 10).

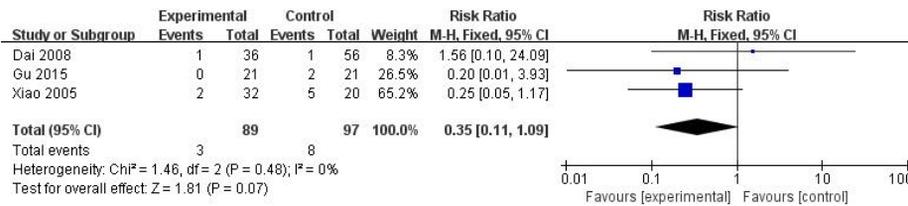


Fig. 10. Forest plot comparison: HM vs WM, outcome: recurrent rate.

IV. 고찰

본 연구에서는 현재까지 이루어진 C형간염에 대한 한약치료의 무작위대조임상연구를 체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석을 시행하였다. 문헌의 선별은 C형간염 환자에게 한약 단독 혹은 보조치료나 양약과의 병용치료를 시행한 RCT 연구를 포함하였다.

본 연구에서 선정된 14편의 연구는 1998년부터

2017년까지 중국과 호주에서 시행되었다. 치료방법은 한약 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 9편, 한약과 양약 병합 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 3편, 한약 치료군과 위약군의 비교 연구가 2편이었다.

한약의 치료로는 小柴胡湯, CH-100이 각 2회 사용되었고, 한약재는 芍藥이 11편에 사용되었다. 小柴胡湯은 항염증, 항산화, 간 보호와 재생, 면역조절, 항암 등의 효능을 통해 만성간염과 간경변증의 치료에 다용되는 처방이다. 小柴胡湯의 간 보호 효

능에 대한 실험연구는 CCL<sub>4</sub>에 의한 간세포 독성 억제와 보호효과, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 보호효과 등이 보고되고 있다<sup>26</sup>.

CH-100은 猪苓, 丹蔘, 茵陳蒿, 茯苓, 蒲公英, 芍藥, 黃芪, 桑寄生 등 총 19가지 한약재로 구성된 탕약이다. CH100에 대한 기존 연구로는 간 손상의 동물 모델에서 보호 효과<sup>27</sup> 등이 보고되었고, 현재 국내에 이루어진 연구는 없는 상태이다.

다빈도 한약재인 芍藥의 경우, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 신경 세포사멸의 억제, 항산화계 활성화, 간독성 완화효과, 뇌내출혈로 유발된 신경세포의 사멸 억제, 혈소판응집 억제 등이 보고되고 있으며, 이 중 간독성 완화효과와 Nrf2 活性化를 통한 芍藥의 肝保護 효과가 C형 간염에 芍藥을 응용할 근거가 될 것으로 사료된다<sup>28</sup>.

국내에서는 C형간염에 대해 濕熱燻蒸, 熱毒內熾, 氣滯虛寒, 氣滯濕阻의 4가지 변증유형으로 나누고 있으나, 본 연구의 사용된 변증은 肝鬱脾虛, 脾腎陽虛, 肝腎陰虛, 氣虛邪戀, 濕熱中阻로 국내의 변증 유형과 달리 濕熱中阻 외에는 肝虛, 脾虛, 腎陰虛, 氣虛 등 주로 虛한 것으로 변증하여 치료하는 것을 알 수 있다.

대조군의 양약치료 중 interferon 단독치료(n=5), peginterferon과 ribavirin 병합치료(n=3), interferon과 ribavirin 병합치료(n=3), ribavirin 단독치료(n=1) 순으로 사용되었다. interferon 단독요법은 1990년경에 최초 사용되었으나, 치료율이 10%에 불과하여, 이후 peginterferon 알파와 ribavirin의 병합요법이 표준 치료법으로 사용되었다. 하지만 치료율은 50% 정도였고, 투약의 불편성, 약물 부작용, 유전자형에 따른 치료반응의 차이 등의 문제점을 보였다. 최근 주로 사용되는 HCV의 치료약은 direct antiviral agent (DAA)로 12~24주 투약으로 90%에 달하는 치료 성공률(sustained virologic response, SVR)을 보인다<sup>6</sup>. 우리나라에서도 2015년에 interferon 없는 경구 DAA병합치료가 처음 승인된 이후 사용되고 있는 상황이다<sup>3</sup>. 이에 본 연구의 양약치료군 치료약물

(interferon, peginterferon, ribavirin)과 한약치료의 치료효과와의 비교가 한계점이 있으며, 향후에는 최근 다용되고 있는 치료약물인 DAA 등과의 치료효과를 비교한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

중재 결과를 평가하기 위한 도구들을 살펴보면 총유효율 8편, 간수치 변화와 HCV-RNA 음성률 각 7편, 재발률 4편이었으며, 그 외에도 간섬유화 수치, HCV-RNA 정량비교, HCV-RNA의 로그값 차이, ALT 회복시간, CLDQ, 호중구와 백혈구 수치 비교 등이 사용되었다. 총유효율이 가장 많이 사용되었으나, 각 연구별로 유효율 평가에 대한 기준이 제시되어있고 통일된 기준은 제시되지 않았다.

이상반응은 14편의 논문 중 9편의 논문에서 언급하였다. 한약 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구에서 이상반응은 총 4편에서 보고되었으며, 이 중 3편<sup>12,16,19</sup>에서 양약 치료군의 이상반응이 한약 치료군보다 많이 나타났음을, 1편<sup>20</sup>에서는 두 치료군 모두 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다. Wang<sup>19</sup>의 연구에서는 myelosuppression, fever, thyroid dysfunction, mental symptoms, gastrointestinal symptoms 등의 부작용 발생에서 한약치료군보다 양약치료군에서 유의하게 발생률이 높았음을 보고하였다. 한약과 양약의 병합치료군과 양약치료군을 비교한 연구 3편<sup>21-23</sup> 모두 양약 단독치료군의 이상반응이 한약과 양약 병합치료군보다 많이 나타났다고 보고하였고, Wang<sup>21</sup>은 WBC reduction과 fatigue 발생률이, Ning<sup>22</sup>은 fever, chillness, weakness, headache, muscle pain, anxiety and depression과 insomnia 발생률이, Zhao<sup>23</sup>의 연구는 weakness 발생률이 양약 단독치료군에서 유의하게 높음을 보고하였다. 한약과 placebo군의 비교 연구 2편은 모두 한약 치료군에서 이상반응이 더 많이 발생하였다고 보고하였다. 한약 치료가 양약치료보다 안전하고 부작용이 적다고 판단할 수 있으며, 한약과 양약의 병합치료 시 양약 단독치료보다 부작용 발생률이 더 낮다고 볼 수 있다.

비뿔림 위험에 대한 평가에서 무작위 배성순서에 대하여 5편의 연구<sup>18,20,22,23,25</sup>, 배정순서은폐 및 눈가림에 대하여 2편의 연구<sup>24,25</sup>에서 비뿔림을 최소화하기 위한 방법이 기술되었고, 그 외 대다수의 연구에서 배정방법과 배정순서 은폐, 평가자의 눈가림, 선택적 결과보고에서 비뿔림을 최소화하기 위한 방법이 기술되어있지 않아 비뿔림을 판단하기 어려웠다. 향후 연구에서 비뿔림을 줄이기 위한 방법이 기술되어야한다고 사료된다.

14편의 연구에서 총유효율, AST, ALT, total bilirubin 수치변화, HCV-RNA 음성률, 재발률을 평가도구로 하여 메타분석을 시행하였다. 한약치료군과 양약치료군을 비교한 결과 한약치료군에서 총유효율이 1.20배로 유의한 효과가 있는 것으로 나타났으나 I<sup>2</sup>값은 52%로 나타났다. Total bilirubin 수치변화의 경우 이질성이 88%로 높아 치료기간으로 subgroup analysis를 시행한 결과 한약치료가 양약치료보다 효과적이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 재발률은 한약치료군에서 양약치료군에 비해 0.35배로 치료효과가 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. AST와 ALT 수치변화는 양약치료군에서 한약치료군보다 감소량이 더 크게 나타나 치료효과가 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. HCV-RNA 음성률은 이질성이 높아 subgroup analysis를 시행한 결과 양약치료가 한약치료보다 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 이질성은 각 연구의 연구 대상수가 20명부터 75명으로 적으며, 치료에 사용된 처방 및 치료기간이 다르고 각 결과 값의 변동 폭이 매우 높아서 발생된 것으로 판단된다.

본 연구의 분석의 대상이 된 논문이 14편으로 수가 매우 적었고, 국외 자료 중 일본 및 기타 비영어권 데이터베이스를 포함하지 못하였다. 대상 연구들의 연구대상 수가 적고, 각 연구들의 설계를 비교하였을 때 처방 및 복용량, 치료기간, 환자들의 병정기간 등이 상이하였으며, 논문들의 질이 전반적으로 낮아 메타분석의 비교 결과 신뢰도는 불

명확하였다.

이러한 한계에도 불구하고, 체계적인 고찰과 메타 분석 결과 총유효율, total bilirubin 수치변화, 재발률에 한약치료가 효과적인 것으로 확인되었다. 그리고 한약 단독치료나 한약과 양약 병용치료군에서 양약치료군보다 안전하다고 나타났다. 본 연구가 향후 체계적인 임상 연구 설계에 기초 자료를 제공할 것이며, 추후 C형간염의 한약치료에 대하여 잘 설계된 대규모 RCT 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 C형간염에 대한 한약치료의 효과에 대하여 파악하기 위해 2019년 1월 31일까지 발표된 논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 14편의 무작위대조임상연구가 선정되었으며, 한약 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 9편, 한약과 양약 병합 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 3편, 한약 치료군과 위약군의 비교 연구가 2편이었다.
2. 중재 효과에 대한 평가 도구로는 총유효율이 8편으로 가장 많이 보고되었으며, 이상반응은 총 9편의 논문에서 언급되었다.
3. 14편의 논문 중 12편의 논문에서 양약 투여를 중재방법으로 사용하였으며, 사용된 양약은 interferon 단독치료(n=5), peginterferon과 ribavirin 병합치료(n=3), interferon과 ribavirin 병합치료(n=3), ribavirin 단독치료(n=1) 순이었으며 모두 C형간염 치료제이다.
4. 메타 분석한 결과 한약치료는 양약 치료보다 총유효율, total bilirubin 수치 변화와 재발률에서 치료효과가 더 높은 것으로 나타났다.
5. 분석한 논문들의 연구 질이 비교적 낮았으며, 평가 항목에 대한 비뿔림의 위험이 대부분 불확실

하다고 판단되었다.

### 참고문헌

1. Association of Korean Medicine professors for Internal medicine of Liver system. Korean internal medicine of Liver system. Seoul: Nado publishing: 2016, p. 270-98.
2. Dan LL, Anthony SF, Dennis LK, Stephen LH, J Larry J, Joseph L. Harrison's principles of internal medicine. 18th edition. New york: McGraw-Hill medical: 2012, p. 2537-88.
3. Kim YS. Updated Treatment of Chronic Hepatitis C. *The Korean Journal of Medicine* 2017;92(1): 24-35.
4. Kim BK, Jang ES, Kim JH, Park SY, Ahn SV, Kim JH, et al. Current status of and strategies for hepatitis C control in South Korea. *Clinical and Molecular Hepatology* 2017;23(3):212-8.
5. Jeong SH. Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in Korea. *The Korean Journal of Medicine* 2015;88(6):630-4.
6. The Korean Association for the Study of the Liver(KASL). Guidelines for viral hepatitis C prevention and control 2017. Seoul: Jin publishing: 2017, p. 5-24.
7. Kim YS. Updated treatment of chronic hepatitis C. *The Korean Journal of Medicine* 2017;92(1):24-35.
8. Choi SH, Chang MW, Park SA, Lim SM, An JJ, Jo HK, et al. Two case report of Chunggan puls for Hepatitis C patient and Alcoholic Hepatitis patient with Cerebral-infarction. *The Journal of Herbal Formula Science* 2008;16(2):243-54.
9. Kim SH, Hong SH, Park DI. A case of adverse effects during Interferon plus ribavirin treatments for chronic hepatitis C. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Medicine Society* 2003;20(1):244-53.
10. Kim SM, Lee JH, Woo HJ. The effect of injinchunggan-tang on Hepatitis C virus infection. *J Korean Oriental Med* 2001;22(1):53-62.
11. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, et al. NECA's guidance for undertaking systemic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaboration Agency: 2011, p. 159-65.
12. Chen J, Li YC, Han XY, Miao YX, Liu ZM, Du ZH, et al. Clinical Study on Treatment of Hepatitis C with Bingganling. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;20(3):137-8.
13. Jiang YH. Treatment of 20 Cases of Hepatitis C with Yizhu Decoction. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine* 1999;15(4):256.
14. Xiao HQ, Luo RY, Wu YF, Deng TT. Clinical Observation on 32 Cases of Chronic Hepatitis B Treated by Jianpi Huoxue Formula. *New Journal of Traditional Chinese Medicine* 2005;38(11):33-5.
15. Li XX, Xiao HQ, Luo RY. Treatment of Chronic Hepatitis C by Jianpi Bushen Therapy: A Clinical Observation of 20 Cases. *New Journal of Traditional Chinese Medicine* 2006;38(11):33-5.
16. Dai XP, Gu WH. Treatment of 36 Cases of Chronic Hepatitis C with Liver Depression and Spleen Deficiency by Xiaochaihu Decoction. *Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;43(5):272.
17. Li DH, Li YG, Li DY. Clinical Study on Wuling Binggan Powder in Treating Hepatitis C. *Information on Traditional Chinese Medicine* 2011;28(1):70-1.
18. Gu LP. Twenty-One Cases with Hepatitis C

- Treated Based on Syndrome Differentiation of Traditional Chinese Medicine. *Henan Traditional Chinese Medicine* 2015;35(11):2655-6.
19. Wang BY, Yuan XX, Zhang YL. Clinical Observation on Treatment of Chronic Hepatitis C with Gene Type I High Viral Load by Qishen Erlian Decoction. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases* 2015;25(4):222-4.
  20. Hou XL. Clinical Study on Self-made Yiqi Jiedu Huayu Decoction for Treatment of Refractory Hepatitis C. *Chinese Journal of Information on TCM* 2015;22(9):33-6.
  21. Wang HM, Yang L, Cao CY, Sun YQ, Gao P, Wang ZG, et al. Effect of Yiqi Shenpi Method on Clinical Efficacy and TCM Syndromes of Chronic Hepatitis C. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine* 2014;26(6):578-81.
  22. Ning BQ, Mao DW, Zhang RZ, Wang TS. Observation of Chaishao Liujunzi Decoction on Treating Spleen Deficiency Syndrome of Chronic Hepatitis C Liver. *Journal of Liaoning University of TCM* 2017;19(7):84-6.
  23. Zhao HJ. Observation on the effect of compound Xiaochaihu decoction in the treatment of chronic hepatitis C. *Henan Medical Research* 2017;26(20):3725-6.
  24. Batey RG, Bensoussan A, Yang YF, Bollipo S, Hossain MA. Preliminary Report of a Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial of a Chinese Herbal Medicine Preparation CH-100 in the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998;13(1):244-7.
  25. Mollison L, Totten L, Flexman J, Beaman M, Batey R. Randomized Double Blind Placebo-controlled Trial of a Chinese Herbal Therapy(CH-100) in Chronic Hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21(1):1184-8.
  26. Seo SH, Oh SY, Lee JS, Cho WK, Kim TS, Ma JY. Effects of Soshiho-tang on Hydrogen Peroxide-induced Oxidative Damage in Hepatocytes. *Korean J Orient Int Med* 2011;32(4):487-96.
  27. Batey R, Cao Q, Pang G, Clancy RL. Effects of CH-100, a chinese herbal medicine, on acute concanavalin A-mediated hepatitis in control and alcohol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(6):852-8.
  28. Lee SH, Jung JY, Park SM, Jegal KH, Byun SH, Cho IJ, et al. Hepatoprotective effect of Paeoniae radix via Nrf2 activation. *Kor J Herbol* 2016;31(1):33-40.