

마행감석탕의 소아 마이코플라즈마 폐렴 치료에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

이유빈 · 정아람*

가천대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

Mahaenggamsuktang for treating *Mycoplasma pneumoniae* in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs)

Lee Yoo Been · Jeong Aram*

Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Gachon University

Objectives

The purpose of this study is to evaluate efficacy and safety of Mahaenggamsuktang for treating mycoplasma pneumoniae in children based on the randomized controlled trials (RCTs).

Methods

Literatures were searched from OASIS, KISS, NDSL, CNKI, Cochrane, Embase and Pubmed, and the search was conducted on January 29, 2020. Only RCTs published since 2000 were included. Trials comparing Mahaenggamsuktang combined with antibiotics or antibiotics treatment alone for the treatment of mycoplasma pneumoniae in children were included.

Results

17 trials, including 2,241 participants with mycoplasma pneumoniae were included in this review. As a result of the meta-analysis, total effective rate of combination of Mahaenggamsuktang and antibiotics was 1.24 times higher than that of the antibiotics alone, which was statistically significant. Symptoms with fever, lung sounds, cough, chest X-ray lesion findings, wheezing were also significantly reduced in the treatment group with Mahaenggamsuktang and antibiotics. Also, Serum CRP level was significantly lower with combination treatment. The incidence of adverse reactions was lower in the treatment group with Mahaenggamsuktang and antibiotics, but it was not statistically significant.

Conclusions

As a result of meta-analysis, combination treatment of Mahaenggamsuktang and antibiotics seems significantly effective for the treatment of mycoplasma pneumoniae in children. In order to have a higher level of evidence for efficacy and safety of Mahaenggamsuktang in treating mycoplasma pneumoniae, additional RCTs with good qualities are required.

Key words: Mycoplasma pneumoniae, Mahaenggamsuktang, Systematic review, Antibiotics

Received: April 25 2020 • Revised: May 15 2020 • Accepted: May 18, 2020

*Corresponding Author: Jeong Aram

Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Gachon University

Tel: +82-32-770-1291 / Fax: +82-32-764-9990

E-mail: youi222@hanmail.net

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

마이코플라즈마 폐렴 (mycoplasma pneumonia, 이하 MP)은 전세계적으로 큰 지역사회에 상존하며 3~15세 지역 사회 획득 폐렴의 7~30%를 차지하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 전세계적으로 3~7년 주기로 유행하는데, 전체 소아 폐렴의 10~30%를 차지하며 5~15세의 학동기 소아에서 가장 높은 빈도로 나타난다²⁾. 국내에서는 3~4년 주기로 유행하는 것으로 파악되며, 2003년과 2006년 호발 연령은 3~6세로 최근 더 낮아지는 경향을 보여 2011년 조사결과 1~4세 발병비율이 46.5%로 조사되었다³⁾.

MP는 초기에 발열, 인후통, 권태감 및 두통이 나타나고, 위 증상들이 나타난 뒤 3~7일 후에 기침, 38~39.5도의 발열이 흔하게 관찰되며, 대부분 항생제 반응이 없는 경우에도 2~4주내에 해결된다⁴⁾. MP의 초기 진단에 도움이 되는 소견은 없으나 기침이 주 증상인 학동기 아동의 폐렴에서 의심할 수 있으며, 질환 후기에 청진상 악설음 및 40%에서 천명음이 동반된다. 방사선 소견의 경우 비특이적이거나 대개 간질폐렴이나 기관지 폐렴으로 나타나며, 주로 하엽이 침범된다고 알려져 있다⁵⁾.

2017년에 국가질병관리본부에서 발표한 소아 청소년 하기도 감염의 항생제 사용지침에 따르면 MP에 대해 8세 이상에서는 macrolide계 항생제 또는 doxycycline을 1차 선택 항생제로, 7세 이하에서는 macrolide계 항생제를 추천하되 항생제 사용 후에도 호전이 없을 경우에 한해 doxycycline이나 levofloxacin 투여를 고려할 수 있다고 명시하였으며, 합병증이 발생하지 않은 경우 일반적인 치료 기간은 10일로 권고하고 있다⁶⁾. 하지만 최근 국내 macrolide계 항생제에 저항성을 보이는 MRMP (Macrolide-Resistance Mycoplasma Pneumoniae, 이하 MRMP)의 비율이 2000년에 0%에서 2011년에 62.9%로 급격히 증가하였으며, 이에 따라 macrolide계 항생제 외 여러 대체 치료에 대한 연구가 이루어지고 있으나 아직 구체적으로 정립된 바가 없는 실정이다⁷⁾.

한의학에서 폐렴은 ‘咳嗽’, ‘喘證’, ‘肺脹’과 관련되고, 온병학적 측면에서는 ‘風溫’에 해당하며 원인에 따라 風邪閉肺型 (風寒, 風熱), 痰喘閉肺型, 熱毒閉肺型, 正虛邪變型 (陰虛, 肺脾氣虛) 등으로 변증하여 치료한다⁸⁾. 마행감석탕 (Mahaenggamsuktang, 이하 MHGST)은 《傷寒論》에 수록된 처방으로, 마황 행인 석고 감

초로 이루어졌으며, 清熱과 宣肺의 효능을 가지고 있어 폐에 응체된 熱을 치료하는데, 《傷寒論》에서는 “汗出而喘, 無大熱”의 증상을 치료한다”고 하였다⁹⁾. 한의학에서는 風熱閉肺型 폐렴의 치료에 사용하고 있다⁸⁾.

한방소아과학회지에 발표된 MP에 관한 논문은 증례보고 1편¹⁰⁾으로 미비한 편이었으며, MP의 한약 치료와 항생제 치료를 비교한 연구는 아직 시행되지 않았기 때문에, 본 연구에서는 다양한 데이터베이스를 통해 검색된 RCT연구의 체계적 문헌 고찰을 통해 MP 치료에 있어 MHGST과 항생제를 병용 및 MHGST을 단독으로 시행하였을 때 항생제 단독 치료와 비교하여 치료 효과 및 안전성을 평가하고자 하였다.

II. Material and Methods

1. 문헌 검색

2020년 1월 29일에 국내 데이터베이스인 ‘전통의학 정보포털 (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS)’, ‘한국학술정보 (Korean Studies Information Service System, KISS)’, ‘국가과학기술정보센터 (National Digital Science Links, NDSL)’, 와 국외 데이터베이스인 ‘CNKI (China National Knowledge Infrastructure)’, ‘Cochrane’, ‘Embase’, ‘Pubmed’에서 검색하였다. 검색어로는 국내 데이터베이스의 경우 (‘폐렴’ or ‘마이코플라즈마 폐렴’ or ‘mycoplasma’) and (‘한의학’ or ‘한약’ or ‘마행감석탕’)의 검색식을 사용하였고, 국외 데이터베이스의 경우 (‘pneumonia’ or ‘mycoplasma pneumonia’) and (‘Chinese traditional medicine’ or ‘Korean medicine’ or ‘herbal medicine’ or ‘Maxingshigan’ or ‘Maxingganshi’ or ‘Mahaenggamsuktang’ or ‘MXGST’ or ‘MHGST’)의 검색식을 사용하였고, CNKI의 경우 검색어 (‘bronchitis’ OR ‘brochiolitis’ OR ‘pneumonia’ OR ‘chest infection’ OR ‘lung infection’ OR ‘bronchial pneumonia’ OR ‘肺炎’ OR ‘喘嗽’ OR ‘小儿肺炎’ OR ‘小儿喘嗽’ OR ‘支气管肺炎’ OR ‘支原体肺炎’ OR ‘小儿支气管肺炎’ OR ‘小儿支原体肺炎’) AND (‘Ma Xing Shi Gan Decoction’ OR ‘Maxing Ganshi Decoction’ OR ‘Maxingshigan’ OR ‘Ma-Xing-Gan-Shi Tang’ OR ‘MXGST’ OR ‘麻杏甘石汤’ OR ‘麻杏石甘汤’)의 검색식을 사용하여 검색일 이전까지 출판된 모든 연구를 검색하였다.

2. 문헌 선택 기준

본 연구에서는 무작위 배정 대조군 연구 (Randomized controlled trial, 이하 RCT)만을 포함하였고, 2000년 이후 발표된 연구만을 포함하였다. 연구 대상자로는 MP로 진단받은 만 18세 이하 소아청소년을 대상으로 하였고, 다른 기저 질환이나 동반 질환이 있는 경우는 제외하였다. 치료군의 중재 방법으로는 MHGST과 항생제를 병용 사용하거나 MHGST을 단독으로 사용한 연구를 포함시켰으며, MHGST의 제형이나 구성에 제한을 두지 않았다. 대조군의 중재 방법으로는 항생제를 단독으로 사용한 연구만을 대상으로 하였다.

3. 자료 추출 및 비뚤림 위험 평가

선정된 문헌에 대하여 연구자가 출판 연도, 대상자의 인구통계학적 정보, 유병 기간, 중재 방법 및 MHGST의 구성 내용, 연구 기간, 추적 기간, 평가 지표 및 결과, 안전성에 관한 정보를 추출하였다.

비뚤림 위험 평가는 두 명의 연구자 (LYB, JAR)가 Cochrane Handbook V.5.1.0¹¹⁾의 평가 도구를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참가자 및 연구자의 눈가림, 결과 평가자 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 기타 비뚤림 유발 요소 총 7가지 항목에 대해 평가하였으며, 두 연구자간 의견이 일치하지 않을 경우 논의를 통하여 해결하였다.

4. 자료 분석

본 연구에 포함된 모든 문헌을 대상으로, 메타분석이 가능한 결과 자료 (최소 2편의 연구에서 같은 평가 지표에 대한 결과값을 제시한 경우)에 대해, Cochrane Collaboration's software program Review Manager (RevMan) V.5.3.5을 이용하여 메타분석을 수행하였으며, random effect를 사용하였다. 치료군과 대조군의 결과값 비교 및 분석을 위해 연속형 자료의 경우 평균차 (Mean Differences, MDs)와 95% 신뢰구간 (Confidence Intervals, CIs)을, 이분형 자료의 경우 상대 위험도 (Relative Risks, RRs)와 95% 신뢰구간 (CIs)을 사용하였으며, 포함된 문헌의 이질성 평가에는 Chi² 과 I² 테스트가 사용되었다.

III. Results

1. 검색 및 선정 결과

총 745편의 문헌이 검색되었고, 이 중 중복 논문 16편을 제외한 729편에 대하여 연구자가 1차로 제목 및 초록을 검토하였다. 그 중 선정 기준에 맞지 않는 527편의 문헌이 제외되어 총 202편의 문헌에 대하여 연구자가 2차로 문헌 전체를 검토하였으며, RCT가 아닌 문헌, 소아 대상이 아닌 문헌, MP와 관련 없는 문헌, MHGST을 사용하지 않은 문헌, 대조군의 중재 방법이 항생제를 포함하지 않거나 항생제 단독 치료가 아닌 문헌, 다른 질환이 동반된 문헌 185편을 제외하여 총 17편의 문헌을 선정하였다 (Fig. 1).

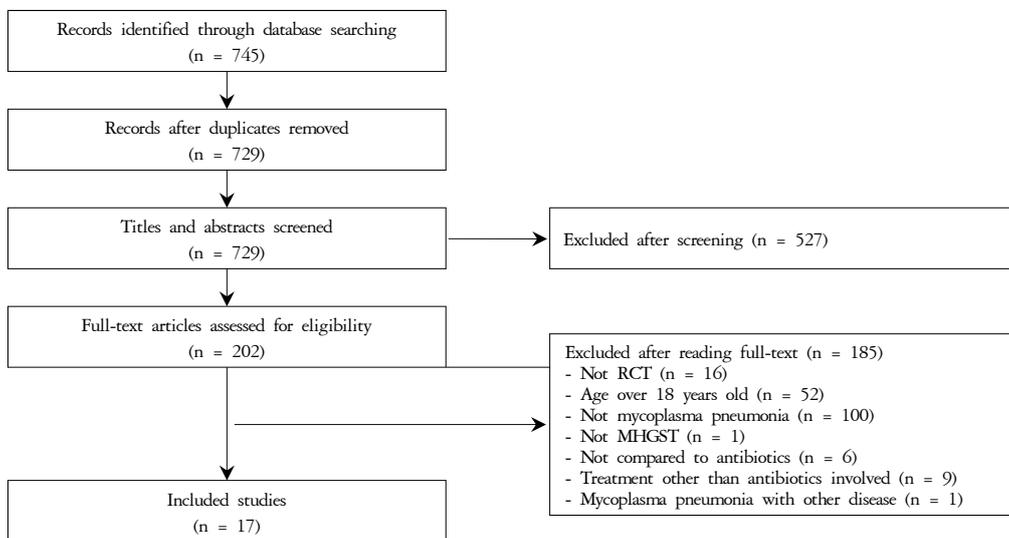


Fig. 1. Flow chart of study selection process

2. 자료 추출 및 분석

최종 선정된 연구 17편의 일반적 특성에 관한 내용은 Table 1¹²⁻²⁸⁾에 정리하였다.

1) 연도별 분포

선정된 연구의 연도별 분포는 2009년 1편¹²⁾, 2011년 1편¹³⁾, 2014년 2편^{14,15)}, 2015년 1편¹⁶⁾, 2016년 2편^{17,18)}, 2017년 4편¹⁹⁻²²⁾, 2018년 3편²³⁻²⁵⁾, 2019년 3편²⁶⁻²⁸⁾으로 나타났다.

2) 연구 대상

총 2,241명의 대상자가 17편의 RCT 연구에 포함되었다. 모든 연구에서 MP로 진단된 만 18세 이하의 소아 청소년을 대상으로 하였으며, 연구 대상자 수는 최소 61명부터 최대 480명으로 다양하였다. 연구 대상자의 연령은 모두 15세 이하인 것으로 나타났고, 유병 기간을 언급한 10편^{13,14,16,18,19,22,24-26,28)}의 연구에서 유병기간은 최소 2일에서 최대 2달인 것으로 나타났으며, 그 중 8편^{13,14,16,18,24-26,28)}의 연구에서는 유병기간이 2주 이내인 것으로 조사되었다.

3) 중재 방법

치료군에서는 MHGST를 단독으로 사용한 연구 1편²¹⁾을 제외한 모든 연구에서 MHGST과 항생제를 병용하여 사용하였다. MHGST의 제형은 과립제를 사용한 연구 1편²⁸⁾ 외에 모두 탕제를 사용하였고, 탕제를 사용한 모든 연구에서 그 구성 약물을 기재하였는데 자세한 내용은 Table 2에 정리하였다. 탕제를 사용한 연구 중 원방의 구성 약물인 마황, 행인, 감초, 석고만을 사용한 연구는 단 2편^{25,27)}이었고, 그 외의 연구에선 모두 원방에 가감한 처방을 기본 처방으로 사용하였다. 증상에 따라 기본 처방에 약물을 가감한 연구가 6편^{12-14,17,18,23)}이었고, 연령에 따라 처방 구성을 다르게 한 연구가 1편²¹⁾이었다. 기본방에 가미가 가장 많이 된 본초로는 어성초^{12,14-16)}, 황금^{14,17,21,23)}, 단삼^{15,19,20,22)}이 각각 4편에서 사용되었고, 그 다음 연교 3편^{12,16,26)}, 선태^{12,16)}, 포공영^{13,18)}, 과루^{14,21)}, 청호^{21,23)}, 도인^{21,23)}이 각각 2편 순이었다. 증상별로는 발열에 대해 본초를 가미한 4편^{12,13,17,18)}의 연구 모두에서 황금을 사용하였고, 그 외 시호 2편^{13,18)}, 상백피¹²⁾, 강활¹³⁾, 판람근¹⁷⁾, 과루¹²⁾가 각각 1편의 연구에서 사용되었다. 기침 가래나 천명, 기침의 증상에는 정력자가 4편^{12,13,17,18)}으로 가장 많이 가미되었고, 과루피 3편^{13,18,23)}, 절패모 2편^{17,18)}, 죽여 2편

^{13,18)} 순이었고, 그 외 지룡¹²⁾, 패모 및 자소자¹³⁾, 백개자¹⁸⁾, 나복자와 곽홍²³⁾이 각각 1편의 연구에서 사용되었다. 그 외 積滯에 과루와 나복자 가미한 연구가 1편¹⁷⁾ 있었다. MHGST의 용량을 기재한 연구는 12편^{13,15,18-20,22-28)}이었고, 그 중에서 연령별로 용량을 다르게 사용한 연구가 6편^{15,19,20,22,24,25)}, 체중별로 용량을 다르게 사용한 연구가 1편²⁶⁾이었다. 복용법의 경우 하루치 용량을 하루에 여러 번 분복 하게 한 연구가 10편^{12-14,16,18,21,23,24,26,27)}이었고, 하루에 3번씩 복용하게 한 연구가 7편^{15,17,19,20,22,25,28)}이었다.

대조군은 모두 항생제 단독 요법을 사용하였으며, 모든 연구에서 macrolide계 항생제 중 하나인 azithromycin을 사용하였다. 항생제 정맥 주입 요법과 경구 항생제를 병용한 연구가 13편^{12-19,22-24,26,27)}으로 대다수였고, 정맥 주입 요법만 사용한 연구가 3편^{20,25,28)}, 경구 항생제만 사용한 연구가 1편²¹⁾이었다.

연구 기간은 1편¹⁷⁾을 제외한 연구에서 모두 기재되었으며, 최소 5일에서 최대 4주로 다양하였다. 치료군과 대조군의 연구 기간이 다른 연구가 5편^{12,16,19,22,26)}이었다.

4) 평가 방법

포함된 17편의 연구 중 14편^{12-15,17-20,22,23,25-28)}의 연구에서 충유효율을 사용하여 치료 효과를 평가하였다. 충유효율의 평가 기준은 연구마다 상이하였으나 대체적으로 체온이 정상 범위로 돌아오고 기침이나 폐음이 사라지고 흉부 X-ray상 병변 소견이 사라지거나, 발열이 감소하고 임상 증상이 개선되는 경우를 유효로 판단하여 충유효율을 산정하였다. 증상 소실 시간을 사용한 연구는 총 11편^{13,14,16-20,22,24,26,28)}으로, 증상을 세분화하지 않은 1편¹⁴⁾의 연구 외에 발열 소실 시간이 10편^{13,16-20,22,24,26,28)}에서 사용되어 가장 많이 사용되었고, 다음으로 폐음 소실 시간이 9편^{13,17-20,22,24,26,28)}, 기침 소실 시간이 7편^{13,17,18,20,24,26,28)}, 흉부 X-ray상 병변 소실 시간이 7편^{13,17-20,22,24)}, 천명음 소실 시간이 2편^{19,22)} 순이었다. 혈청 면역-염증 관련 물질의 수치는 8편^{14,17,21,24-28)}의 연구에서 사용되었는데, 그 중 혈청 CRP 수치가 4편^{14,24,26,27)}, 혈청 IL-10 수치가 3편^{17,21,28)}으로 많이 사용되었고, 이 외에도 IgE¹⁴⁾, IL-17A, IL-25, IL-35¹⁷⁾, IL-17, TNF- α ²⁵⁾, CD4+, CD8+, TGF- β 1²¹⁾, hs-CRP, IL-6²⁸⁾, PCT (procalcitonin) 수치²⁷⁾가 사용되었다. 그 외 폐기능²³⁾, 병의 지속 기간과 심근 침범 기간²⁷⁾, 완치율¹⁷⁾, 재발률²⁶⁾, 폐외(extrapulmonary) 합병증 발생률²⁸⁾ 등 다양한 평가 방법이 사용되었다.

Table 1. Characteristics of the Included Studies (RCTs)

First Author (Year)	Sample (F:M)	Age (mean ± SD)	Duration of illness (mean)	Intervention	Duration of treatment	Follow up	Outcome measurement	Result (P value)	Adverse event
Wang ¹²⁾ (2009)	I: 53 (25:28)	< 14 y	n.r	(A) Modified MHGST 1 dose/day + (B)	7 d				Nausea (1 case) Vomiting (2 case) Diarrhea (3 cases)
	C: 53 (27:26)			(B) Azithromycin (IV) 10 mg/(kg·d) * 1 time/d for 5 days, stopped for 4 days, then take azithromycin granules or tablets 10 mg/(kg·d) * 1 time/d for 3 days. If necessary, stop taking medicine for 4 days then take azithromycin granules or tablets 10 mg/(kg·d) * 1 time/d for 3 days	1 course	n.r	TER	I < C*	Vomiting (4 cases) Diarrhea (2 cases)
Liao ¹³⁾ (2011)	I: 50 (28:22)	7 mo-12 y (6.6 y)	3-9 d (4.5 d)	(A) Modified MHGST 100-200 ml/day + (B)					
	C: 50 (27:23)	6 mo-12 y (6.4 y)	3-9 d (4.3 d)	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days and discontinued. After 4 days, oral azithromycin was given, 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 4 days, then continuous administration of 3 days.	21 d	n.r	1) TER 2) SDT (fever/cough/rales/CXR lung lesions)	1) I > C* 2) I < C*	n.r
Guo ¹⁴⁾ (2014)	I: 240	3 mo-11 y (5.2 ± 2.6 y)	2-13 d (5.5 ± 1.2 d)	(A) MHGST 1 dose/day + (B)					
	C: 240			(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day dissolved in 20-40 ml of N/S (normal saline) for 3 days and discontinued. After 3 days, oral azithromycin was given, 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 2 days and continuous administration of 3 days	14 d	n.r	1) TER 2) SDT 3) Treatment Period 4) CRP 5) IgE 6) IAR	1) I > C* 2) I < C* 3) I < C* 4) I < C* 5) I < C* 6) I < C*	Only incidence of adverse reaction was described, not the details
Jiang ¹⁵⁾ (2014)	I: 100	6 mo-8 y (3.43 ± 2.1 y)	n.r	(A) Modified MHGST ≤ 2 y: 50 ml * 3 times/day 2-4 y: 100 ml * 3 times/day 4-6 y: 150 ml * 3 times/day 6-8 y: 200 ml * 3 times/day + (B)					
	C: 100			(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days and discontinued. After 4 days, oral azithromycin was given, 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 4 days and this oral azithromycin administration was repeated for 3 cycles	4 w	6 mo	TER	I > C*	n.r

First Author (Year)	Sample (F:M)	Age (mean ± SD)	Duration of illness (mean)	Intervention	Duration of treatment	Follow up	Outcome measurement	Result (P value)	Adverse event
Deng ¹⁶⁾ (2015)	I: 20 (12:8)	6 mo-12 y	4-9 d	(A) MHGST 1dose/day + (B)	7 d		1) SDT (fever) 2) Disease duration time 3) Periods of affecting myocardium	1) I<C* 2) I<C* 3) I<C*	n.r
	C: 20 (11:9)	5 mo-13 y	4-7 d	(B) Azithromycin (IV) n.r./kg/day for 5 days and discontinued. After 4 days, oral azithromycin 10 mg/kg/day for 5 days, followed by withdrawal of 4 days and continue administration of 3 days	1 course	n.r			
Huang ¹⁷⁾ (2016)	I: 70	3.5 ± 1.6 y	n.r	(A) Modified MHGST n.r * 3 times/day + (B)			1) CR 2) TER 3) SDT (cough/fever/rales/ CXR lung lesions)	1) I>C* 2) I>C* 3) I<C* 4) I<C* 5) I<C* 6) I>C* 7) I>C*	Damage of liver function (1 case) GI symptoms (2 cases)
	C: 130			(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 5 days and discontinued. After, oral azithromycin 10 mg/kg/day for 3 days, followed by azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days	n.r	n.r		4) IL-17A 5) IL-25 6) IL-35 7) IL-10	Damage of liver function (4 cases) GI symptoms (4 cases)
Liu ¹⁸⁾ (2016)	I: 40 (16:24)	6 mo-10 y	3-11 d	(A) Modified MHGST 100-200 ml/day + (B)			1) TER 2) SDT (fever/CXR lung lesions/cough/rales)	1) I>C* 2) I<C*	n.r
	C: 40 (18:22)	(4.7 ± 1.8 y) / (5 mo-11 y)	(4.6 ± 0.5 d) / (2-10 d)	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days and discontinued. After 4 days, oral azithromycin 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 4 days and continue administration of 3 days	21 d	n.r			
Fei ¹⁹⁾ (2017)	I: 40 (17:23)	7 mo-8 y	5 d-2 mo	A) Modified MHGST < 2 y: 50 ml * 3 times/day 2-4 y: 100 ml * 3 times/day 4-6 y: 150 ml * 3 times/day 6-8 y: 200 ml * 3 times/day + (B)	4 w		1) TER 2-1) SDT (fever/wheezing) 2-2) SDT (rales/CXR lung lesions)	1) I>C* 2-1) I<C* 2-2) I<C*	n.r
	C: 40 (19:21)	6 mo-8 y	4 d-2 mo	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days and discontinued. After, 4 days oral azithromycin 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 4 days, and repeated for 3 cycles	1 course	n.r			
Fei ²⁰⁾ (2017)	I: 42	n.r	n.r	(A) Modified MHGST < 2 y: 50 ml * 3 times/day 2-4 y: 100 ml * 3 times/day 4-6 y: 150 ml * 3 times/day 6-8 y: 200 ml * 3 times/day + (B)	14 d		1) TER 2) SDT (cough/fever/rales/ CXR lung lesions)	1) I>C* (P=0.013) 2) I<C*	n.r
	C: 42			(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 4 days and continue administration for 3 days					

First Author (Year)	Sample (F:M)	Age (mean ± SD)	Duration of illness (mean)	Intervention	Duration of treatment	Follow up	Outcome measurement	Result (P value)	Adverse event
Luo ²⁰ (2017)	I: 40 (14:26)	5-15 y (9.8 ± 2.3 y)	n.r	(A) Hokeum- MHGST 1 dose/day	5 d	n.r	1) CD4+ 2) CD8+ 3) CD4+/CD8+ 4) IL-10 5) TGF-β1	1) I<C* 2) I<C* 3) I<C* 4) I<C* 5) I<C*	n.r
	C: 40 (17:23)	4-15 y (9.5 ± 2.1 y)		(B) Oral azithromycin 10 mg/kg/day					
Yang ²² (2017)	I: 40 (17:23)	7 mo-8 y (3.6 ± 2.0 y)	5 d-2 mo (20.4 ± 3.5 d)	A) Modified MHGST < 2 y: 50 ml * 3 times/day 2-4 y: 100 ml * 3 times/day 4-6 y: 150 ml * 3 times/day 6-8 y: 200 ml * 3 times/day + (B)	4 w	n.r	1) TER 2-1) SDT (fever/wheezing) 2-2) SDT (rales/CXR lung lesions) 3) IAR	1) I>C* 2-1) I<C* 2-2) I<C* 3) I>C*	GI symptoms (2 cases) Skin reaction (2 cases) Liver toxicity (1 case)
	C: 40 (19:21)	6 mo-8 y (5.4 ± 2.1 y)	4 d-2 mo (20.2 ± 3.6 d)	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 3 days and discontinued. After, 4 days oral azithromycin 10 mg/kg/day for 3 days, followed by withdrawal of 4 days, and repeated for 3 cycles	1 course				GI symptoms (1 case) Skin reaction (1 case) Liver toxicity (2 cases)
Kong ²³ (2018)	I: 45 (24:21)	2-10 y (4.89 ± 1.18 y)		(A) Modified MHGST 200 ml/day + (B)	2 w	n.r	1) TER 2) RR 3) Vt/kg 4) VPIEF/rE 5) rPIEF/rE	1) I>C* (P=0.011) 2) I<C* 3) I>C* 4) I>C* 5) I>C*	n.r
	C: 45 (23:22)	1-9 y (4.65 ± 1.33 y)	n.r	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg * 2 times/day or oral azithromycin 10 mg/kg * 2 times/day for 3-5 days, followed by withdrawal of 4 days and re-administer based on the situation					
Qian ²⁴ (2018)	I: 50 (24:25)	1-5 y (3.07 ± 0.58 y)	6-14 d (8.43 ± 3.12 d)	(A) MHGST 1-2 y: 50 ml/day 2-4 y: 100 ml/day 4-5 y: 150 ml/day + (B)	2 w	n.r	1) SDT (fever/cough/rales/CXR lung lesions) 2) CRP	1) I<C* 2) I<C*	n.r
	C: 50 (22:28)	1-5 y (3.21 ± 0.62 y)	5-14 d (8.36 ± 2.61 d)	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 5 days and discontinued. After 4 days, oral azithromycin 10 mg/kg/day for 5 days					
Wang ²⁵ (2018)	I: 31 (17:14)	2.25-14 y (6.5 ± 3.6 y)	7.5 ± 5.8 d	(A) MHGST 1-3 y: 12.5 ml * 2 times/day 3-6 y: 25 ml * 2 times/day 6-12 y: 50 ml * 2 times/day 12-16 y: 50 ml * 3 times/day + (B)	7 d	n.r	1) TER 2) IL-17 3) TNF-α	1) I>C* 2) I<C* 3) I<C*	n.r
	C: 30 (15:15)	2.42-14 y (6.8 ± 3.3 y)	7.2 ± 5.4 d	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 5 days					

First Author (Year)	Sample (F:M)	Age (mean ± SD)	Duration of illness (mean)	Intervention	Duration of treatment	Follow up	Outcome measurement	Result (P value)	Adverse event
Chen ²⁶⁾ (2019)	I: 40 (20:20)	3.92 ± 2.15 y	6.91 ± 0.45 d	(A) MHGST 8-10 ml/kg/day + (B)	14 d		1) TER 2) SDT (cough sputum/rales/fever)	1) I>C* 2) I<C* 3) I<C*	Mild nausea (1 case)
	C: 40 (19:21)	3.64 ± 2.72 y	7.57 ± 0.52 d	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day (daily dose ≤ 0.5 g) for 5-7 days, and if infection is severe, this process repeated after 2-3 days. When condition improved, oral azithromycin was given, 1st day, 10 mg/kg (maximum dose ≤ 0.5 g) 2-5 day, 5 mg/kg (maximum dose ≤ 0.25 g)	10-14 d	6 mo	3) CRP 4) LDH 5) IAR 6) Recurrence rate	(P=0.02) 4) I<C* (P=0.03) 5) I<C* 6) I<C*	Mild nausea (1 case) Sore throat (1 case)
Dong ²⁷⁾ (2019)	I: 45 (20:25)	3-9 y (4.89 ± 1.76 y)		(A) MHGST 150 ml/day + (B)			1) TER 2) CRP 3) PCT 4) IAR	1) I>C* 2) I<C* 3) I<C* 4) I<C*	Nausea (1 case) Diarrhea (1 case)
	C: 45 (22:23)	3-10 y (5.02 ± 2.11 y)	n.r	(B) Azithromycin (IV) 10 mg/kg/day for 5 days and discontinued. After 4 days, azithromycin oral suspension 0.1 mg/kg/day for 3 days	12 d	n.r			Nausea (2 cases) Vomiting (2 cases)
Zhang ²⁸⁾ (2019)	I: 145 (72:73)	3-11 y (6.7 ± 1.2 y)	4-12 d (6.5 ± 1.1 d)	(A) MHGST granule 5-15 g * 3 times/day + (B)			1) TER 2) SDT (cough/fever/rales)	1) I>C* 2) I<C* 3) I<C* 4) I<C*	n.r
	C: 145 (70:75)	3-11 y (6.8 ± 1.5 y)	4-12 d (6.8 ± 1.2 d)	(B) Azithromycin (IV) 0.01 g/kg/day	5 d	n.r	3) hs-CRP 4) IL-6 5) IL-10 6) IEC	4) I<C* 5) I>C* 6) I<C*	

I: Intervention group; C: Control group; d: Day; mo: Month; y: Year; w: Week; n.r: Not reported; MHGST: Mahaengamsuktang; TER: Total effective rate; SDT: Symptom disappearance time; CXR: Chest X-ray; IAR: Incidence of adverse reaction; CR: Cure rate; GI symptom: Gastrointestinal symptom (diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting etc.); RR: Respiratory rate; Vt: (Tidal volume, Vt); VPTEF/rE: Volume to reach peak tidal expiratory flow as a ratio of total expiratory time; rPTEF/rE: Time to reach peak tidal expiratory flow as a ratio of total expiratory time; IEC: Incidence of extrapulmonary complications
*: p<0.05, +: p<0.01, *: p>0.05

Table 2. Composition of MHGST

First Author (Year)	Herbal medication
Wang ¹² (2009)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~6g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 5~8g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 10~15g <i>Houttuyniae Herba</i> (魚腥草) 15~20g <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 10~15g <i>Cicadae Periostracum</i> (蟬蛻) 5~10g <i>Arctii Fructus</i> (牛蒡子) 10~15g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5g 痰熱重: + <i>Mori Radicis Cortex</i> (桑白皮) 10~15g <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 5~10g <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) 15g 咳嗽重, 喘促氣急: + <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子) 5~8g <i>Pberetima Corpus</i> (地龍) 5~10g
Liao ¹³ (2011)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~8g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 5~30g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 2~10g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 1~6g <i>Taraxci Herba</i> (蒲公英) 5~30g 咳嗽痰多: + <i>Trichosanthis Pericarpium</i> (瓜蒌皮) <i>Fritillaria Thunbergii Bulb</i> (貝母) <i>Bambusae Caulis in Taeniam</i> (竹茹) Fever: + <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) <i>Osterici Radix</i> (羌活) 氣喘: + <i>Perilliae Semen</i> (紫蘇子) <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子)
Guo ¹⁴ (2014)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 6g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 9g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 24g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g According to symptoms: + <i>Houttuyniae Herba</i> (魚腥草) <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) <i>Fritillaria Thunbergii Bulb</i> (貝母) etc.
Jiang ¹⁵ (2014)	<i>Houttuyniae Herba</i> (魚腥草) <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) <i>Sauropus rostrata Miq</i> (龍葉) <i>Ginseng Leaf</i> (人蔘葉) <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏)
Deng ¹⁶ (2015)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~6g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 5~8g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 10~15g <i>Houttuyniae Herba</i> (魚腥草) 15~20g <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 10~15g <i>Cicadae Periostracum</i> (蟬蛻) 5~10g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5g
Huang ¹⁷ (2016)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 6g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 6g <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 6g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 12g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3g Fever: + <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 6g <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 9g Wheezing, sputum: + <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子) 9g <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 9g 積滯: + <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) 9g <i>Raphani Semen</i> (萊菔子) 6g
Liu ¹⁸ (2016)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~8g <i>Taraxci Herba</i> (蒲公英) 5~30g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 5~10g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 1~6g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 2~10g Cough, sputum: + <i>Trichosanthis Pericarpium</i> (瓜蒌皮) <i>Bambusae Caulis in Taeniam</i> (竹茹) <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) Fever: + <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) <i>Osterici Radix</i> (羌活) <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) Wheezing: + <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子) <i>Sinapis Semen</i> (白芥子)
Fei ¹⁹ (2017)	<i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 6~18g <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 3~15g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 3~9g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~9g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 2~6g
Fei ²⁰ (2017)	<i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 6~18g <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 3~15g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 3~9g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~9g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 2~6g
Luo ²¹ (2017)	1~3y: <i>Artemisiae Apiaceae Herba</i> (青蒿) <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) <i>Stemona Radix</i> (百部根) <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子) <i>Asteris Radix</i> (紫菀) 6g <i>Pumex</i> (海浮石) <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 15g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3g <i>Perisicae Semen</i> (桃仁) 4g 4~6y: <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子) <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) <i>Perisicae Semen</i> (桃仁) 6g <i>Artemisiae Apiaceae Herba</i> (青蒿) <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) <i>Stemona Radix</i> (百部根) <i>Asteris Radix</i> (紫菀) 10g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 4g <i>Pumex</i> (海浮石) 15g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 20g 7~18y: <i>Artemisiae Apiaceae Herba</i> (青蒿) <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) <i>Stemona Radix</i> (百部根) <i>Lepidii Semen</i> (葶藶子) <i>Asteris Radix</i> (紫菀) <i>Perisicae Semen</i> (桃仁) 10g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 6g <i>Pumex</i> (海浮石) <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 30g
Yang ²² (2017)	<i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 6~18g <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘) 3~15g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 3~9g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3~9g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 2~6g
Kong ²³ (2018)	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5g <i>Bambusae Caulis in Taeniam</i> (竹茹) 10g <i>Mori Radicis Cortex</i> (桑白皮) 10g <i>Reed</i> (葦莖) 10g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 10g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 5g <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10g <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 10g <i>Artemisiae Apiaceae Herba</i> (青蒿) 10g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 15g <i>Eriobotryae Folium</i> (枇杷葉) 3g <i>Perisicae Semen</i> (桃仁) 3g <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 5g If temperature goes down: - <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) <i>Apiaceae Herba</i> (青蒿) <i>Radix Rubra</i> (赤芍藥) + <i>Phragmitis Rhizoma</i> (蘆根) <i>Smilacis Glabrae Rhizoma</i> (土茯苓) Sputum: + <i>Raphani Semen</i> (萊菔子) <i>Trichosanthis Pericarpium</i> (瓜蒌皮) <i>Citri Rubrum Exocarpium</i> (橘紅)
Qian ²⁴ (2018)	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) etc.
Wang ²⁵ (2018)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 6g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 18g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 6g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g
Chen ²⁶ (2019)	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 6g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 12g <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10g <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 10g <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3g
Dong ²⁷ (2019)	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 12g <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 6g <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁) 9g <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 12g

3. ROB 평가

포함된 연구 17편에 대하여 Cochrane Handbook V.5.1.0¹¹⁾의 평가 도구를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. 무작위 배정순서 생성 항목의 경우 난수표를 사용하여 무작위 배정을 한 6편^{15,20,25-28)}의 연구에 대하여 'Low risk'로 평가하였고, 무작위로 분류하였다고 기재하였으나 구체적인 배정 방법을 언급하지 않은 나머지 연구에 대해선 'Unclear risk'로 평가하였다. 배정순서 은폐 항목에 대해선 모든 연구에서 특별히 언급되지 않아 'Unclear risk'로 평가하였다. 참가자 및 연구자 눈가림 평가에 있어선, 1편²³⁾의 연구에서 이중 맹검법을 실시하였다고 언급하였음에도 불구하고, 모든 연구에서 치료군과 대조군의 중재 방법이 극명하게 다르기 때문에 눈가림이 불가능하다 판단되어 모든 연구에 대하여 'High risk'로 평가하였다. 결과 평가자 눈가림 항목의 경우에도 특별히 언급한 연구가 없어 모든 연구에 대하여 'Unclear risk'로 평가하였다. 불완전한 결과 자료 항목에서는 모든 연구에서 탈락자 없이 연구가 진행되었기 때문에 'Low risk'로 평가하였고, 선택적 결과 보고 항목의 경우 모든 연구에서 프로토콜이 없었기 때문에 'Unclear risk'로 평가하였다. 기타 비뚤림 유발 요소의 경우 1편²⁸⁾의 연구에서 총유효율에 대한 결과값을 잘못 계산하여 표기하였기 때문에 'High risk'로 평가하였고, 그 외 연구에선 치료 전 치료군과 대조군간의 기저값에 유의한 차이가 없다고 ($P < 0.05$) 보고하였기 때문에 'Low risk'로 평가하였다 (Fig. 2, Fig. 3).

	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
2009 Wang	?	?	●	?	+	?	+
2011 Liao	?	?	●	?	+	?	+
2014 Guo	?	?	●	?	+	?	+
2014 Jiang	+	?	●	?	+	?	+
2015 Deng	?	?	●	?	+	?	+
2016 Huang	?	?	●	?	+	?	+
2016 Liu	?	?	●	?	+	?	+
2017 Fe(K1)	?	?	●	?	+	?	+
2017 Fe(K2)	+	?	●	?	+	?	+
2017 Luo	?	?	●	?	+	?	+
2017 Yang	?	?	●	?	+	?	+
2018 Kong	?	?	●	?	+	?	+
2018 Qian	?	?	●	?	+	?	+
2018 Wang	+	?	●	?	+	?	+
2019 Chen	+	?	●	?	+	?	+
2019 Dong	+	?	●	?	+	?	+
2019 Zhang	+	?	●	?	+	?	●

Fig. 3. Risk of bias summary

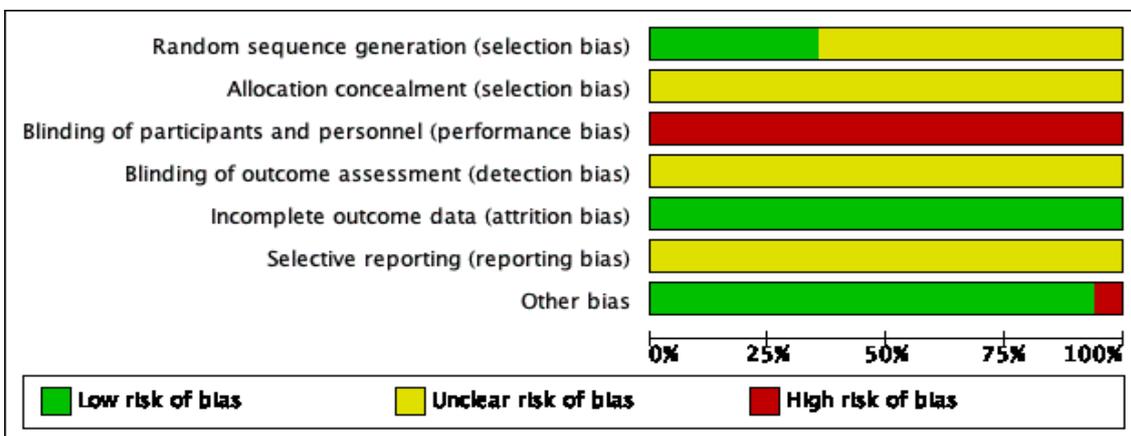


Fig. 2. Risk of bias graph

4. 치료 효과 및 안전성

포함된 17편의 연구에서 보고된 치료 효과 및 안전성의 내용을 정리하였으며, 최소 2편 이상의 연구에서 결과값을 보고한 총유효율, 증상 소실 시간, 혈청 CRP 수치, 혈청 IL-10 수치, 부작용 발생률에 대하여 메타분석을 시행하였다.

1) 총유효율

총유효율을 보고한 14편^{12-15,17-20,22,23,25-28)}의 연구 모두 메타분석에 포함되었으며, 14편 모두 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군을 비교한 연구였다. 13편의 연구에서 치료군의 총유효율이 유의하게 높다고 보고하였으며 ($P < 0.05$), 1편¹⁷⁾의 연구에선 치료군의 총유효율이 높지만 유의하지 않다고 보고하였다 ($P > 0.05$). 메타분석 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 총유효율이 1.24배 높은 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였

고, 문헌간의 이질성은 $I^2 = 76%$ 로 중등도 이상으로 나타났다 ($n = 2021$, RR: 1.24, 95% CI: 0.99 to 1.19, $P < 0.00001$, $I^2 = 76%$, Fig. 4).

2) 증상 소실 시간

증상소실시간을 보고한 11편^{13,14,16-20,22,24,26,28)}의 연구 중, 임상증상을 세분화하지 않은 연구 1편¹⁴⁾을 제외한 나머지 10편의 연구가 메타분석에 포함되었고, 10편의 연구 모두 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군을 비교하였다.

발열 소실 시간을 보고한 10편^{13,16-20,22,24,26,28)}의 연구를 메타분석한 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 발열 소실 시간이 평균적으로 1.35일 정도 빠른 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였고, 문헌간의 이질성은 $I^2 = 96%$ 로 높은 것으로 나타났다 ($n = 1134$, MD: -1.35, 95% CI: -1.75 to -0.96, $P < 0.00001$, $I^2 = 96%$, Fig. 5).

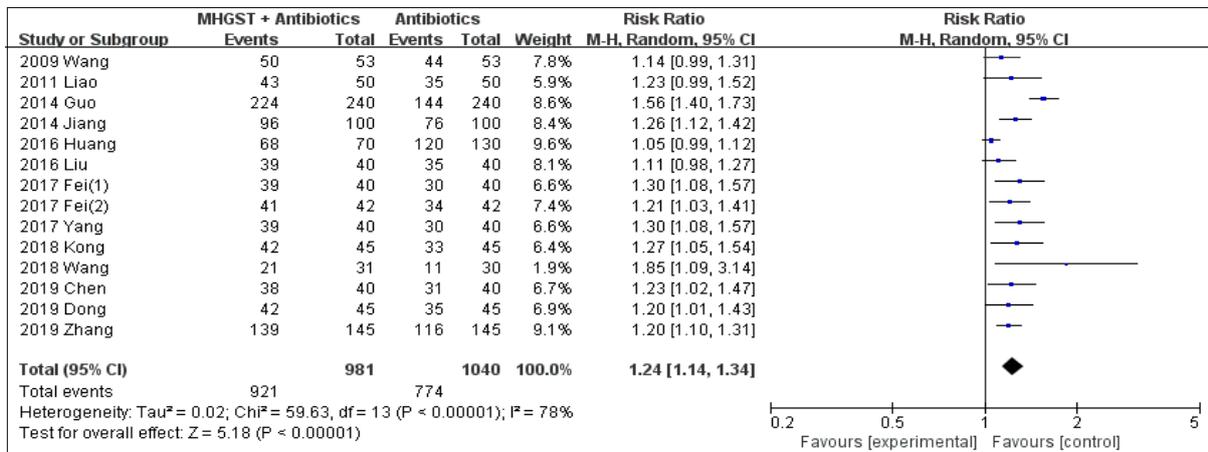


Fig. 4. Results of meta-analysis for the total effective rate (TER)

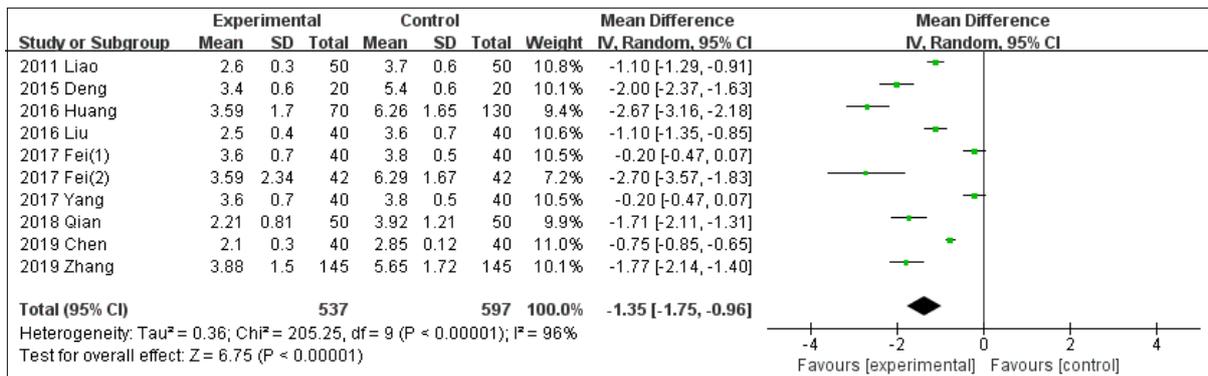


Fig. 5. Results of meta-analysis for the symptom disappearance time (d) of fever

폐음 소실 시간을 보고한 9편^{13,17-20,22,24,26,28)}의 연구를 메타분석한 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 폐음 소실 시간이 평균적으로 1.77일 정도 빠른 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였고, 문헌간의 이질성은 $I^2=92%$ 로 높은 것으로 나타났다 (n=1094, MD: -1.77, 95% CI: -2.39 to -1.15, $P<0.00001$, $I^2=92%$, Fig. 6).

기침 소실 시간을 보고한 7편^{13,17,18,20,24,26,28)}의 연구를 메타분석한 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 기침 소실 시간이 평균적으로 2.47일 정도 빠른 것으로 나타

났으며 통계적으로 유의하였고, 문헌간의 이질성은 $I^2=97%$ 로 높은 것으로 나타났다 (n=934, MD: -2.47, 95% CI: -3.55 to -1.39, $P<0.00001$, $I^2=97%$, Fig. 7).

흉부 X-ray상 병변 소견 소실 시간을 보고한 7편^{13,17-20,22,24)}의 연구를 메타분석한 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 흉부 X-ray상 병변 소견 소실 시간이 평균적으로 1.79일 정도 빠른 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였고, 문헌간의 이질성은 $I^2=83%$ 로 중등도 이상으로 나타났다 (n=724, MD: -1.79, 95% CI: -2.55 to -1.03, $P<0.00001$, $I^2=83%$, Fig. 8).

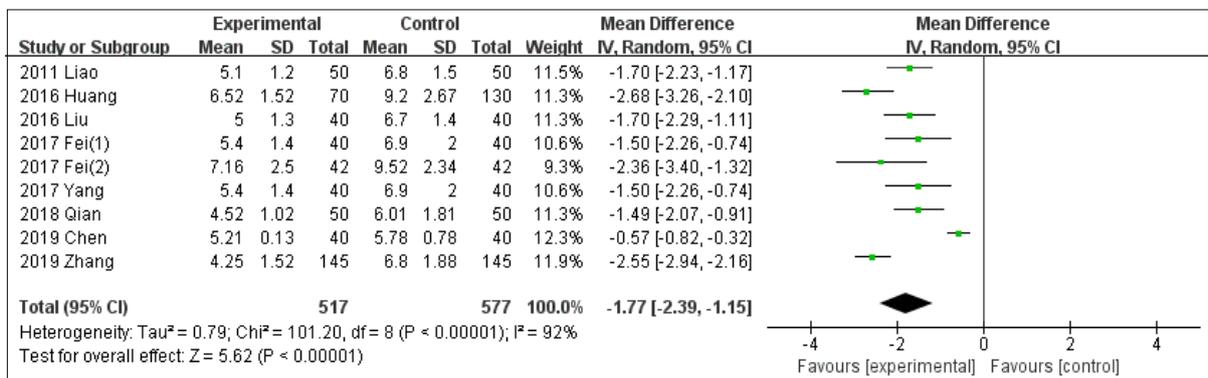


Fig. 6. Results of meta-analysis for the symptom disappearance time (d) of lung sounds (rales)

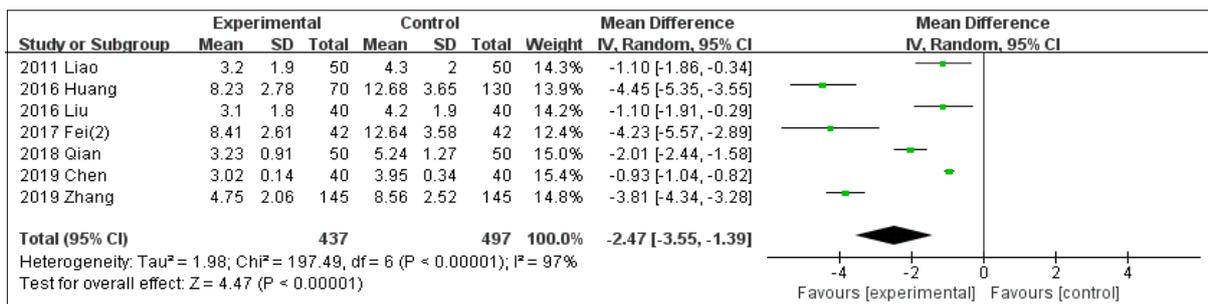


Fig. 7. Results of meta-analysis for the symptom disappearance time (d) of cough

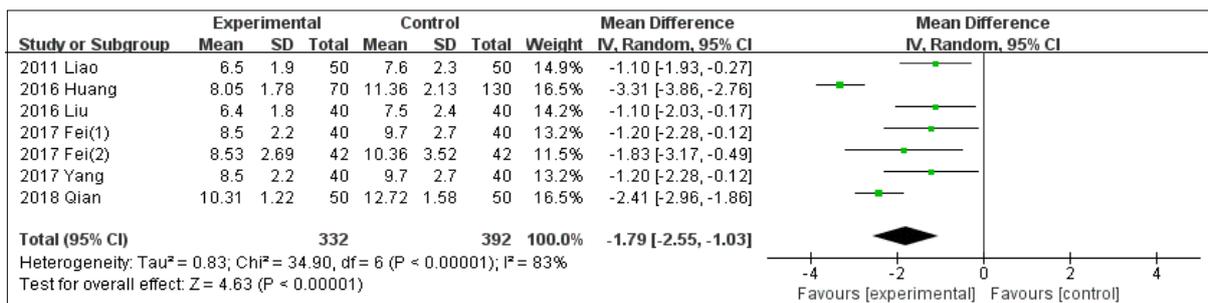


Fig. 8. Results of meta-analysis for the symptom disappearance time (d) of chest X-ray lesions

천명음 소실 시간을 보고한 2편^{19,22)}의 연구를 메타 분석한 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 천명음 소실 시간이 평균적으로 1.30일 정도 빠른 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였고, 문헌간의 이질성은 I²=0%로 높지 않았다 (n=160, MD: -1.30, 95% CI: -1.69 to -0.91, P<0.00001, I²=0%, Fig. 9).

증상을 세분화하지 않아 메타분석에 포함되지 않은 1편¹⁴⁾에서도 모든 임상증상 소실 시간이 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다고 보고하였다 (P<0.05).

3) 혈청 CRP 수치 (Fig. 10)

혈청 CRP 수치를 보고한 4편^{14,24,26,27)}의 연구 모두 메타분석에 포함되었으며, 4편 모두 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군보다 혈청 CRP 수치가 유의하게 낮다고 보고하였다 (P<0.05). 메타분석 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 혈청 CRP 수치가 평균적으로

로 7.14 mg/L 더 낮았으며 통계적으로 유의하였고, 문헌간의 이질성은 I²=100%로 높은 것으로 나타났다 (n=750, MD: -7.14, 95% CI: -11.17 to -3.11, P=0.0005, I²=100%, Fig. 10).

4) 혈청 IL-10 수치 (Fig. 11)

혈청 IL-10 수치를 보고한 3편^{17,21,28)}의 연구 모두 메타분석에 포함되었다. 2편^{17,28)}의 연구에선 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군보다 혈청 IL-10 수치가 유의하게 높다고 보고하였고 (P<0.05), 1편²¹⁾의 연구에선 MHGST 단독 사용 치료군에서 대조군보다 혈청 IL-10수치가 유의하게 낮다고 (P<0.05) 보고하여, 서로 상반된 결과를 보고하였다. 메타분석 결과, MHGST 단독 또는 항생제 병용 치료군에서 항생제를 단독으로 사용한 대조군보다 혈청 IL-10 수치가 평균적으로 17.68 ng/L 더 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 문헌간의 이질성은 I²=100%로 높은 것으로 나타났다 (n=570, MD: 17.68, 95% CI: -10.93 to 46.30, P=0.23, I²=100%, Fig. 11).

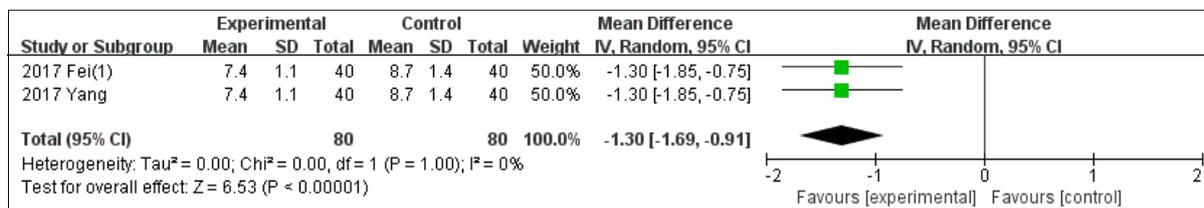


Fig. 9. Results of meta-analysis for the symptom disappearance time (d) of wheezing

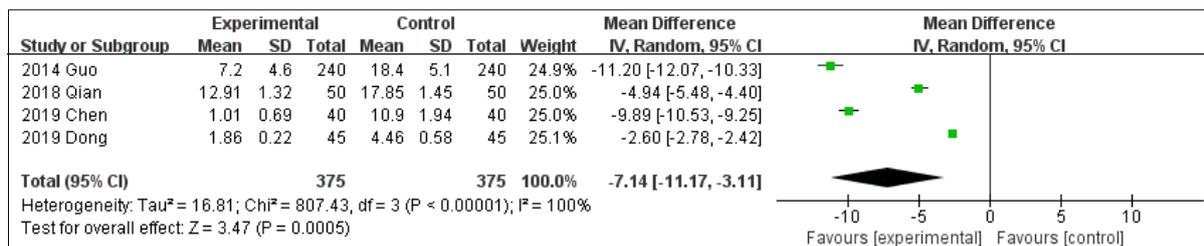


Fig. 10. Results of meta-analysis for the serum level of CRP (mg/L)

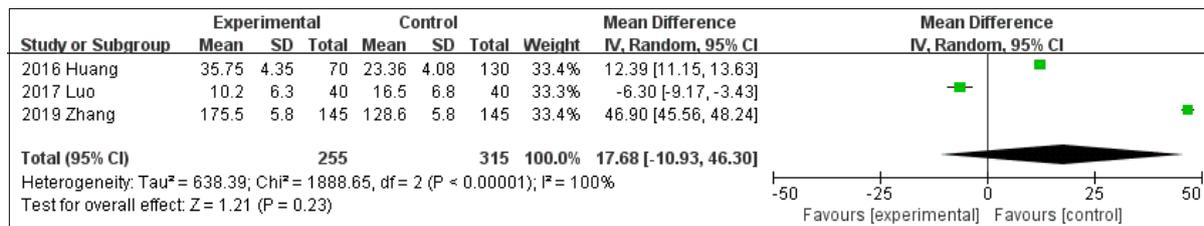


Fig. 11. Results of meta-analysis for the serum level of IL-10 (ng/L)

5) 부작용

부작용을 보고한 연구는 총 6편^{12,14,17,22,26,27})으로 이 중 4편^{14,22,26,27})의 연구에서 부작용 발생률을 하나의 평가 방법으로 사용하여 결과값을 보고하였으며 1편¹⁴)의 연구에선 부작용 발생률만 보고하고 세부적인 부작용의 내용에 대해선 언급하지 않았다. MHGST과 항생제 병용 치료군에서 발생한 부작용을 살펴보면, 설사 4례, 소화기 증상 4례, 오심 3례, 구토 2례, 피부의 이상반응 2례, 간기능 손상 1례, 간독성 1례순으로 나타났으며, 항생제를 단독으로 사용한 대조군에서는 소화기 증상 5례, 구토 5례, 간기능 손상 4례, 오심 3례, 설사 2례, 간독성 2례, 피부의 이상반응 1례, 인후통 1례순으로 보고되었다. MHGST 단독 치료군에 대해선 부작용에 대한 내용이 언급되지 않았다.

부작용 발생률을 보고한 4편^{14,22,26,27})의 연구 모두 메타분석에 포함되었고, 그 외 부작용을 보고한 2편^{17,25})의 연구에 대해서도 연구자가 메타분석에 포함 가능하다고 판단하여 6편의 연구가 메타분석에 포함되었다. 부작용 발생률을 보고한 연구 중, 2편^{14,27})의 연구에선 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군보다 유의하게 부작용 발생률이 낮다고 보고하였고 (P<0.05), 1편²⁶)의 연구에선 MHGST과 항생제 병용 치료군이 대조군보다 부작용 발생률이 낮지만 통계적으로 유의하지 않다고 보고하였고 (P>0.05), 나머지 1편²²)의 연구에선 MHGST과 항생제 병용 치료군이 대조군보다 부작용 발생률이 높지만 통계적으로 유의하지 않다고 보고하였다. 메타분석 결과, MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 부작용 발생률이 0.67배 낮은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았고, 문헌간의 이질성은 I²=0%로 높지 않았다 (n=1036, RR: 0.67, 95% CI: 0.42 to 1.05, P=0.08, I²=0%, Fig. 12).

5. 기타

혈청 면역-염증 관련 물질을 비교한 연구 중 Guo 등¹⁴)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 치료기간과 혈청 IgE를 비교하였는데, 모두 치료군에서 유의하게 낮은 것으로 보고되었고 (P<0.05), Luo 등²¹)의 연구에서는 유일하게 MHGST 단독 치료군과 대조군을 비교하였고 혈청 CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, TGF-β1 수치를 측정하였으며, 모두 치료군에서 대조군보다 유의하게 낮은 것으로 보고되었다 (P<0.05). Huang 등¹⁷)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 혈청 IL-17A, IL-25, IL-35 수치를 비교하였는데 혈청 IL-17A와 IL-25 수치는 치료군에서 유의하게 낮았지만 혈청 IL-35 수치는 치료군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다(P<0.05). Wang 등²⁵)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 혈청 IL-17, TNF-α 수치를 비교하였고, 모두 치료군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다(P<0.05). Chen 등²⁶)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 혈청 LDH 수치를 비교하였고, 치료군에서 유의하게 낮은 것으로 보고되었다 (P=0.03). Zhang 등²⁸)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 혈청 hs-CRP, IL-6 수치를 비교하였는데 모두 치료군에서 유의하게 낮았다 (P<0.05). Dong²⁷)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 혈청 PCT 수치를 비교하였는데 치료군에서 유의하게 낮았다 (P<0.05).

Kong 등²³)의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 폐기능을 비교하기 위해 RR (Respiratory rate), Vt (Tidal volume), VPTEF/tE (Volume to reach peak tidal expiratory flow as a ratio of total expiratory time), tPTEF/tE (Time to reach peak tidal expiratory flow as a ratio of total expiratory time)을 측정하

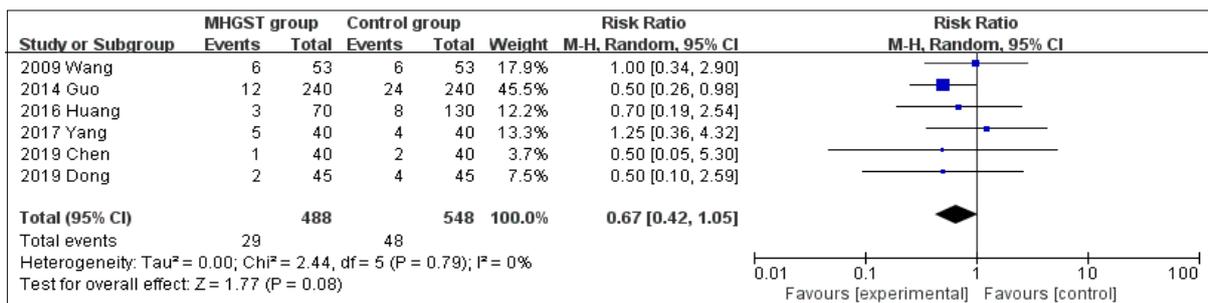


Fig. 12. Results of meta-analysis for the incidence of adverse reactions (IAR)

였고, RR은 치료군에서 유의하게 낮았으며 나머지 항목은 모두 치료군에서 유의하게 높아 폐기능 개선에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다 ($P < 0.05$).

이 외에 Deng¹⁶⁾의 연구에서는 MHGST과 항생제 병용 치료군과 대조군의 병정 지속 기간과 심근 침범 기간을 비교하였는데 모두 치료군에서 유의하게 짧은 것으로 나타났다 ($P < 0.05$). Chen 등²⁶⁾의 연구에서는 재발률을 보고하였는데 MHGST과 항생제 병용 치료군의 재발률이 대조군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다 ($P < 0.05$). Zhang 등²⁸⁾의 연구에서는 폐외 합병증 발생률을 비교하였는데 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군보다 유의하게 낮은 것으로 보고되었다 ($P < 0.05$).

IV. Discussion

본 연구는 체계적 고찰 및 메타분석을 통해 MP 치료에 대해 MHGST 단독 또는 항생제 병용 치료와 항생제 단독 치료를 비교하여 치료 효과와 안전성에 대하여 평가하였으며, MHGST과 항생제를 병용하였을 때 항생제를 단독으로 사용할 때보다 MP의 치료에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

본 연구에는 CNKI에서 검색된 총 17편의 RCT 연구가 포함되었으며, 총 2,241명의 대상자가 포함되었다. 연구 대상자는 모두 MP로 진단받은 15세 이하의 소아 청소년에 해당하였고 유병 기간은 최소 2일에서 최대 2개월로, 많은 경우에서 2주 이내의 유병 기간을 갖는 것으로 나타났다. 치료군의 중재 방법으로는 1편²¹⁾에서만 MHGST을 단독 사용하였고, 나머지 연구에서는 모두 MHGST과 항생제를 병용 사용하였다. MHGST의 제형은 16편¹²⁻²⁷⁾의 연구에서 탕제, 1편²⁸⁾의 연구에서 과립제를 사용하였고 탕제의 구성 약물은 원방을 사용한 2편^{25,27)}의 연구를 제외한 모든 연구에서 원방에 가감하여 사용하였다. 대조군의 중재 방법은 모두 항생제 단독 치료로, 항생제 정맥 주입 요법과 경구 항생제가 포함되었으며, 모든 연구에서 macrolide계 항생제인 azithromycin이 사용되었다.

MHGST은 마황, 행인, 석고, 감초로 이루어졌으며 清熱과 宣肺의 효능이 있어 폐에 응체된 열을 풀어주는 처방으로⁹⁾, 한의학에서는 風熱閉肺型 폐렴의 치료에 사용하고 있다⁸⁾. 본 연구에 포함된 연구에서 사용된

MHGST의 구성 약제를 살펴보면, 기본방에 원방의 구성 약물을 제외하고는 어성초^{12,14-16)}, 황금^{14,17,21,23)}, 단삼^{15,19,20,22)}이 가장 많이 사용되었다. 어성초는 清熱解毒藥으로 항균, 소염, 항바이러스 작용이 있어 감염성 질병 치료에 사용되며, 소아 발열에도 효과가 보고되었다²⁹⁾. 황금 또한 清熱燥濕藥으로 해열, 진통, 소염의 효능이 있다고 알려져 있으며 우수한 항균 효과를 가진다고 보고된 바 있고³⁰⁾, 단삼은 活血祛瘀藥으로 Kim 등³¹⁾의 연구에서 *in vitro* 상 염증 및 통증 반응 억제 작용이 보고되었다. 이를 종합하여 볼 때, 본 연구에 포함된 많은 연구에서 항균 소염 작용이 있는 약제를 더해 MHGST의 MP에 대한 치료 효과를 높이고자 한 것으로 사료된다. 6편^{12-14,17,18,23)}의 연구에서는 기본방에 더하여 임상 증상별로 가감을 하였는데, 발열, 기침, 가래, 천명, 氣喘의 증상에 대한 가감을 통하여 MP의 임상증상을 효과적으로 개선시키고자 한 것으로 파악된다.

17편의 연구에서 다양한 평가 방법이 사용되었고, 그 중 최소 2편의 연구에서 결과값을 보고한항목에 대하여 메타분석을 시행하였다. 총유효율을 보고한 14편^{12-15,17-20,22,23,25-28)}의 연구에 대하여 메타분석을 시행한 결과, MHGST과 항생제 병용 치료군에서 항생제만 사용한 대조군에 비하여 1.24배 높았으며, 통계적으로 유의하였다 ($P < 0.00001$). 증상 소실 시간을 메타분석한 결과, 발열, 폐음, 기침, 흉부 X-ray상 병변 소견, 천명음 모두 MHGST과 항생제를 병용하였을 때 대조군에 비해 유의하게 증상이 빨리 개선된 것으로 나타났다 ($P < 0.00001$). 이에 MHGST과 항생제를 병용 치료 하였을 때 항생제만 사용하였을 때보다 더 높은 치료 효과를 보인다는 것을 알 수 있으며, 더 빠른 임상증상 개선으로 환자의 불편함을 개선시키는데 도움이 될 것으로 보인다. 혈청 CRP 수치 또한 MHGST과 항생제를 병용하였을 때 대조군보다 유의하게 낮은 것으로 나타나 ($P = 0.0005$), MHGST의 면역 조절을 통한 항염증 효과 또한 고려해 볼 수 있다. 혈청 IL-10 수치의 경우 MHGST과 항생제 병용 치료군에선 대조군에 비해 유의하게 높았지만^{17,28)}, MHGST 단독 치료군에선 대조군에 비해 유의하게 낮다고 보고되어²¹⁾, 메타분석 결과 MHGST 치료군에서 더 높았지만 통계적으로 유의하지 않아 ($P = 0.23$), 추후 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 혈청 CRP나 혈청 IL-10외에도 많은 면역염증 관련 물질이 평가되었으며, 7편^{14,17,21,25-28)}의 연구에서 MHGST이 면역 조절 개선을 통한 치료 효과가 있을 것이라고

보고하였다. MHGST의 면역 조절 개선 및 항염증 효과는 선행된 실험 연구에서 보고된 바 있는데, Park^등³²⁾의 연구에선 MHGST 가감방이 천식 모델 생쥐에서 기도과민성을 유의하게 감소시키고 알레르기 염증 반응에 작용하는 면역세포의 발현을 억제하며, 혈청과 폐조직내의 염증 매개체 활성화를 억제한다고 보고하였고, Jeong^등³³⁾의 연구에선 MHGST이 인간 기관지 상피세포의 IL-16의 발현을 농도 의존적으로 억제하는 효과가 있다고 보고한 바 있어, 본 연구에서도 이러한 MHGST의 효과가 반영된 결과가 나타났다고 보여진다. 그 외 메타분석에는 포함되지 않았지만, MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군보다 유의하게 폐기능이 개선되었고²³⁾, 폐의 합병증 발생률이 유의하게 낮았고²⁸⁾, 병정 지속 기간과 심근 침범 기간이 유의하게 낮았고¹⁶⁾, 재발률 또한 유의하게 낮다고²⁶⁾ 보고되었지만, 각각 1편의 연구에서 보고된 내용이라 MHGST의 유의한 치료 효과로 평가하기엔 한계가 있다. MP는 대부분의 경우 특별한 치료 없이 호전되기도 하지만, 소아에서는 괴사성 폐렴, 폐쇄성 기관지염 등 심한 합병증으로 생명을 위협하는 경우도 발생하기 때문에³⁴⁾, MHGST과 항생제를 병용하였을 때 합병증 발생률을 낮추는지 여부에 대한 연구 결과가 의미가 있다고 판단되며 추후 해당 내용에 대한 연구가 더 많이 이뤄져야 할 것으로 보인다.

MHGST 단독 치료군은 단 1편²¹⁾의 연구밖에 없었고, 혈청 CD4+, CD8+, CD4+ TGF-β1 수치를 측정하였으며, 모두 치료군에서 대조군보다 유의하게 낮은 것으로 보고되어 (P<0.05) MHGST의 세포 면역 기능을 조절을 통한 면역력 향상의 효과를 시사하였지만, 논문이 편수가 매우 적어 MHGST 단독 치료군에 대한 효과를 평가하기엔 한계가 있다. 또한 해당 연구에서 부작용에 관한 언급이 없어 안전성 또한 평가 할 수 없었다.

부작용을 보고한 연구는 총 6편^{12,14,17,22,26,27)}으로 이중 부작용 발생률을 보고한 4편^{14,22,26,27)}의 연구 외에 나머지 2편^{14,27)}의 연구도 메타분석에 포함 가능하다 판단하여 6편 모두 메타분석에 포함되었고, 그 결과 MHGST과 항생제를 병용 사용하였을 때 항생제를 단독으로 사용하였을 때보다 부작용 발생률이 0.67배 낮은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다 (P=0.08). 부작용의 구체적인 내용을 살펴보면, MHGST과 항생제 병용 치료군에서는 설사, 오심, 구토 등 소화기 증상이 대부분을 차지하였으며 그 외 피부

의 이상 반응도 나타났다. 대조군에서도 소화기 증상이 대부분을 차지하였으며 피부의 이상반응과 인후통도 보고되었다. 간기능 손상이나 간독성 같은 심각한 부작용의 경우엔 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 각각 1례씩 총 2례가 보고되었고, 대조군의 경우 간기능 손상 4례, 간독성 2례로 총 6례가 보고되어 MHGST 병용 치료군의 간 손상이 더 적은 것으로 판단되나, 통계적으로 분석되지 않아 임상적인 의미를 판단하기엔 한계가 있다. 17편의 연구 중 6편의 연구에서만 부작용을 보고하였고, 메타분석에서도 유의한 결과가 나오지 않았기 때문에 안전성의 측면에서 MHGST과 항생제 병용 치료가 항생제 단독 치료에 비하여 안전하다고 결론 내리기에 한계가 있는 것으로 판단된다. 폐렴 치료에 있어 부모의 항생제에 대한 거부감으로 한방 치료를 원하는 경우가 많기 때문에¹⁰⁾, MP 치료에 MHGST의 활용도가 높아지기 위해선 안전성에 대한 입증은 필수적이라 사료된다. 이에, 추후 MP의 치료에 있어 MHGST의 안전성 평가를 위해 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

본 연구에 포함된 17편의 연구 모두 중국에서 진행된 RCT연구라는 한계가 있으며, 모든 연구에서 중재 방법의 특성상 눈가림이 잘 이루어지지 않아 비뚤림 위험이 높게 측정되었다는 한계가 있다. 또한 메타분석이 수행된 총유효율, 발열, 폐음, 기침, 흉부 X-ray 병변 소견의 소실 시간, 혈청 CRP 수치, 혈청 IL-10 수치에서 문헌간 이질성이 높아 메타분석 결과의 타당성이 떨어진다는 한계가 있다. 문헌 간의 높은 이질성은 임상적 다양성과 (연구 대상자의 수, 연령, 유병 기간 등) 연구 방법론적인 다양성 (연구 기간, 연구별로 상이한 MHGST의 구성, 대조군의 다양한 중재 방법, 다양한 평가 기준 등) 그리고 비뚤림에 기인한 것으로 판단된다.

위의 한계점에도 불구하고 본 연구는 체계적 고찰과 메타분석을 통해 소아 MP 치료에 대해 MHGST 단독 또는 항생제 병용 치료의 효과와 안전성을 평가하였다는 것에 의의가 있으며, 메타분석 결과 MHGST과 항생제를 병용하였을 때 유의하게 치료 효과가 높고 증상을 빨리 개선시킨 것으로 나타나 MP의 치료에 MHGST을 병용하여 사용해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 특히 최근 발생 연령이 낮아지고 MRMP의 비중이 높아지고 있는데, macrolide계 내성균주에 감염된 경우 발열, 기침 등 임상 증상이 더 오래 지속되는 경향이 있어³⁵⁾, 이러한 결과가 갖는 의미가 크다고 생각된다.

더 높은 근거 수준을 갖기 위해선 향후 질 높은 RCT 연구들이 많이 시행되어야 할 것으로 보이고, 특히 안전성 부분에 대한 보고가 미흡한 만큼 추후 개선되어야 할 것으로 생각된다.

V. Conclusion

본 연구는 다양한 데이터베이스를 통해 소아 MP의 MHGST 단독 또는 항생제 병용 치료와 항생제 단독 치료를 비교한 RCT 연구 총 17편을 선정하여 치료 효과와 안전성에 대해 분석 및 평가하였으며 그 결과는 다음과 같다.

1. 총 2,241명의 대상자가 17편의 RCT 연구에 포함되었으며, 연구 대상자는 모두 MP로 진단된 15세 이하의 소아청소년이었다. 유병기간은 최소 2일에서 최대 2달이었으며, 대부분의 경우 2주 이내인 것으로 나타났다.
2. MHGST 병용 치료군과 항생제 단독 치료 대조군을 비교한 연구가 16편이었고, MHGST 단독 치료군과 항생제 단독 치료 대조군을 비교한 연구는 1편이었다.
3. 메타분석 결과 총유효율은 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 대조군에 비해 높은 것으로 나타났다. 통계적으로 유의하였다. 증상 소실 시간의 경우 발열, 폐음, 기침, 흉부 X-ray상 병변 소견, 천명음 소실 시간 모두 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 유의하게 짧은 것으로 나타나 MHGST과 항생제를 병용하였을 때 항생제만 사용하였을 때보다 더 높은 치료 효과와 빠른 임상 증상 개선을 보이는 것으로 나타났다. 혈청 CRP 수치 또한 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 유의하게 낮아 MHGST의 면역 조절을 통해 항염증 효과가 있는 것으로 보여진다. 혈청 IL-10 수치의 경우 메타분석에 포함된 연구간 상반된 결과가 보고되어 통계적으로 유의미한 결과가 보고되지는 않았다.
4. MHGST의 안전성을 살펴보기 위하여 부작용을 보고한 6편의 연구에 대하여 메타분석을 시행하였으며, 그 결과 MHGST과 항생제 병용 치료군에서 부작용 발생률이 대조군에 비해 낮았지만 통계적으로 유의하지 않아 MHGST과 항생제 병

용 치료가 항생제 단독 치료와 비교하여 안전하다고 결론 내리기엔 한계가 있었다.

5. 본 연구에 포함된 17편의 연구에 대한 비뚤림 위험 평가 결과 모든 연구에서 참가자 및 연구자 눈가림 항목에서 비뚤림 위험이 높게 측정되었는데, 이는 너무 상이한 치료군과 대조군의 중재 방법에 기인한 것으로, 이에 대한 보완이 필요하다 판단된다. 무작위 배정 방법에 대해서도 단 6편의 연구에서만 보고하였기에 추후 개선되어야 할 것으로 보이며, 배정순서 은폐 항목이나 결과 평가자 눈가림 항목, 선택적 결과 보고 항목의 경우 모든 연구에서 언급된 정보가 없어 평가가 되지 않은 만큼, 추후 해당하는 항목에 대한 보고가 이루어져야 할 것으로 보인다.
6. 소아 MP의 치료에 있어서 MHGST과 항생제 병용 치료가 항생제 단독 치료에 비해 유의한 효과가 있다고 판단되며, 추후 치료 효과와 안전성에 대해 더 높은 근거 수준을 갖기 위해선 질 좋은 RCT 연구가 많이 이루어져야 할 것으로 보인다.

VI. References

1. Lee SH, Noh SM, Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Lee BC. Clinico-epidemiologic study of mycoplasma pneumoniae pneumonia (1993 through 2003). *Korean J Pediatrics*. 2005;48(2):154-7.
2. Nahm CH, Cho EY, Lee KY, Kang JH, Lee BC. A comparative study of mycoplasma pneumoniae pneumonia according to age. *Pediatric Infection and Vaccine*. 2005;12(2):135-9.
3. Kim EK, Yoon YS, Rhim JW, Shin MS, Kang JH, Lee KY. Epidemiological comparison of three mycoplasma pneumoniae pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years. *Korean J Pediatrics*. 2015;58(5):172-7.
4. Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Korean J Pediatrics*. 2012;55(2):42-7.
5. Ahn HS, Shin HY. *Hong chang-ui pediatrics*, 11st ed. Seoul: Nuraen Co. 2016:700-1.
6. Korean Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the antibiotic use in children with lower

- respiratory tract infections. 2017;54-60.
7. Jeon YH, Kim JH. Treatment of community-acquired pneumonia in Korean children. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*. 2017;5(4):177-84.
 8. Oh HS, Kim JH. The study about the comparison of Korean-Western medicine on pneumonia. *Korean J Pediatrics*. 1996;10(1):125-50.
 9. Bang JK. The study on the 『Sanghanron(傷寒論)』's Mahanggamsuktang(麻杏甘石湯). *J Oriental Medical Classics*. 2012;25(1):163-71.
 10. Ryu SH, Kim OY, Park GH, Choi SW, Chae JW. A case report of a child with mycoplasma pneumonia. *J Pediatr Korean Med*. 2011;25(2):88-93.
 11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
 12. Wang HB, Ge JL, Mo D. Azithromycin combined with Chinese herbal medicine Maxingshigan decoction for the treatment 106 cases of mycoplasma pneumonia in children. *Medical J Chinese People's Health*. 2009; 21(19):2387-9.
 13. Liao YW, Chen NG, Wu ZC. Clinical observation on treatment of 50 cases of mycoplasma pneumonia in children with modified Maxingshigan decoction. *Guiding J Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2011; 17(11):51-2.
 14. Guo HH, Zheng DR, Lin SL. Clinical observation on integrated Chinese and Western medicine for children with mycoplasma pneumonia. *J Community Med*. 2014; 12(05):23-5.
 15. Jiang H. Intervention of modified Maxingshigan decoction on serum inflammatory cytokines in children with mycoplasma pneumonia. *Nei Mongol J Traditional Chinese Med*. 2014(22):2-3.
 16. Deng MH. Treating refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia with Maxingshigan decoction. *Clinical J Chinese Med*. 2015;7(07):90-1.
 17. Huang Y, Yu ZH. The effects of Maxingshigan decoction combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumoniae and on the levels of Th17/Treg cytokines. *Acta Academiae Medicinae Weifang*. 2016; 38(05):346-8.
 18. Liu C. Efficacy of modified Maxingshigan decoction in the treatment of 40 cases of mycoplasma pneumonia in children. *Nei Mongol J Traditional Chinese Med*. 2016(08):3.
 19. Fei LJ. Effect of modified Maxingshigan decoction on clinical symptoms of mycoplasma pneumonia in children. *J North Pharmacy*. 2017(04):144-5.
 20. Fei LJ. 42 cases of children with mycoplasma pneumonia treated with integrated Chinese and Western medicine. *Forum on Traditional Chinese Med*. 2017;32(03):43-4.
 21. Luo ZY, Ma DY, Li WH, Lin YS, Su XN. The effect of Haoqinmaxingshigan decoction on cellular immune function in patients with mycoplasma pneumonia. *J Practical Traditional Chinese Med*. 2017;33(01):2-3.
 22. Yang SZ. The effects of modified Maxingshigan decoction on mycoplasma pneumonia in children. *Laboratory Medicine and Clinic*. 2017;14(06):881-2.
 23. Kong XY, Lei HZ. Clinical effects of modified Maxingshigan decoction combined with azithromycin in the treatment of 45 children with mycoplasma pneumonia. *Clinical Research and Practice*. 2018(18): 131-2.
 24. Qian CJ. Clinical study of Maxingshigan decoction combined with azithromycin in the treatment of mycoplasma pneumonia in children. *J Clinical Medical Literature*. 2018;5(27):174-5.
 25. Wang ZH, Sun J, Liu Y, Wang X, Wang YS. Effect of Mxing shigan decoction on the IL-17 and TNF- α in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Tianjin J Traditional Chinese Med*. 2018;35(06):419-21.
 26. Chen QF, Gu MY, Mao QD. Efficacy of Maxingshigan decoction combined with azithromycin in treatment of mycoplasma pneumonia in children and its effect on serum inflammatory factors. *Evaluation and Analysis of Drug Use in Hospital of China*. 2019;19(07):840-2.
 27. Dong SY. Effect of traditional Chinese medicine combined with azithromycin on serum inflammatory factors in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia. *J China Prescription Drug*. 2019;17(10):91-2.
 28. Zhang GC, Sun XM, Chen D, Guo Q, Ren YH. The effects of azithromycin and Maxingshigan decoction on mycoplasma pneumonia in children. *Henan Medical Research*. 2019;28(24):4527-30.

29. Gu JS. A case report of treating fever in children with Herba Houத்துyniae injection treatment. *J East-West Medicine*. 2002;27(3):54-5.
30. Kim JM, Lee CW, Ahn YT, Lee H, Kim C, Kim HW, Cho SI, An WG. Antimicrobial effect of *Scutellariae Radix* and its thermal stability. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2012;26(3):325-9.
31. Kim HE, Min SY, Kim JH. In vitro study of anti-inflammatory and analgesic effects of *Salvia Miltiorrhiza* (Sm) extracts using luciferase reporter gene assay. *J Korean Oriental Med*. 2008;29(3):88-99.
32. Park GB, Park YC. Effects of Mahaenggamseok-tang-gambang on immune cells and cytokines in OVA-induced asthmatic mice. *J Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2009;23(3):590-8.
33. Park SH, Jeong HJ, Jeong SG, Lee HG. The inhibitory effects Mahaenggamseok-tang and *Platycodi Radix* on the cytokines of human epithelial cells. *J Kyung Hee University Medical Cental*. 2001;17(2):230-41.
34. Choi SY, Seo JH, Lee KS, Choi QT. Clinical analysis of risk factors in refractory *mycoplasma pneumoniae* in children. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*. 2018; 6(1):62-7.
35. Ji MS, Sung HS, Shim TS, Jang WR, Kim MN. *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* unresponsive to macrolide treatment. *Laboratory Medicine Online*. 2012; 2(4):226-31.