

소아 구내염의 한약치료에 대한 임상연구 동향: 중의학 무작위대조군 임상시험을 중심으로

허유진 · 이신희 · 조연수*

대구한의대학교 부속 대구한방병원 한방소아청소년과

Abstract

A Review of Recent Clinical Studies of Herbal Medicine Treatment for Children's Stomatitis : Focusing on Randomized Controlled Trials in Traditional Chinese Medicine

Heo Yu Jin · Lee Shin Hee · Cho Yun Soo*

Department of Pediatrics, Daegu Korean Medicine Hospital of Daegu Haany University

Objectives

This study aims to find out the recent trend of the herbal medicine treatment in children's stomatitis in China, and propose better methods to treat children's stomatitis in Korea.

Methods

The randomized controlled trials (RCT) relevant to 'Herbal medicine treatment on children's stomatitis' were searched using China Academic Journal (CAJ). The search method we used included search formula, (SU = '口内炎' + '口腔炎' + 'stomatitis') and (SU = '儿童' + '小儿' + 'children' + 'child') from 2000 to September 2021.

Results

A total of 9 RCTs were selected and analyzed. All reports showed that oral administration of herbal medicine were effective and improved clinical symptoms. The most-used herbal medicine category was Heat-clearing medicine (清热药).

Conclusions

The literatures from China have shown that herbal medicine improves children's stomatitis. These outcomes may be helpful for the treatment of children's stomatitis in Korea. However, further studies are needed to develop treatment guidelines for children's stomatitis.

Key words: Stomatitis, Herbal medicine, Children, Randomized controlled study, Traditional Chinese medicine

I. Introduction

구내염은 볼이나 입술 안쪽, 잇몸, 혀 등의 입안 점막에 발적, 동통, 작열감 등이 생기는 질환으로^{1,2)}, 국내에서 연간 약 97만 명 이상의 환자들이 발생하는 흔한 구강질환이다³⁾. 현대의학에서 구내염은 발생 원인에 따라 단순성 구내염, 아프타성 구내염, 바이러스성 구내염, 중독성 구내염, Vitamin C 결핍 구내염으로 분류하며⁴⁾, 한의학에서는 口瘡, 口舌生瘡, 口破, 口疳, 口瘍의 범주에 해당한다. 일반적으로 구내염은 쉽게 치료되므로 큰 합병증을 동반하지 않는다⁵⁾. 그러나, 소아에게서 구내염으로 인한 통증은 치통과 마찬가지로 식사, 대화, 양치, 수면, 감정, 학업 등 여러 영역에 영향을 미쳐 환자의 삶의 질을 떨어뜨리는 대표적인 구강질환으로 보고되었다. 특히, 소아에게 식사는 삶의 질 면에서 가장 중요한 요소일 뿐 아니라, 식사를 통한 적절한 영양 섭취는 성장 및 발달과 직접적인 관계를 가지므로 소아의 구내염은 성인에서와 달리 적극적 치료가 필요하다^{6,7)}.

현대의학에서는 구내염 치료를 위해 주로 함수제, 점막 보호제, 스테로이드 연고 등의 외용제를 활용하며 구내염의 종류에 따라 항바이러스제 및 항진균제를 투여하고 있다^{8,9)}. 이러한 기존 치료는 통증의 경감을 주목적으로 하는 것이어서, 점막의 회복이나 재발 방지를 위한 치료의 필요성이 제기되고 있다¹⁰⁾. 또한, 구강은 습윤한 상태로 세균 감염에 취약하며 지속적인 타액 분비가 이루어지므로, 크림, 젤, 페이스트같은 형태의 전통적 구강 약물전달 시스템은 타액에 의한 침식으로 체류 시간이 짧고 표적 부위에 한정되지 못하며 약물 농도가 낮아 정확한 약물을 투여하기가 어렵다¹¹⁾. 이러한 점을 고려한다면 내복제가 효과적인 대안으로 활용될 수 있을 것이다.

현재까지 국내에 보고된 소아의 구내염에 관한 임상연구 논문은 주 등¹²⁾이 한약처방과 외용제를 함께 병용한 증례보고 1편으로 부족한 편이다. 이에 본 연구에서는 소아 구내염 치료에 한약치료를 활용하는 연구가 비교적 활발히 시행되는 중국의 무작위대조군 연구를 분석하고, 한약치료 동향을 고찰하여 향후 국내 임상에서 소아 구내염 치료에 도움이 되고자 한다.

II. Materials and Methods

1. 문헌 검색

본 연구의 논문 검색은 중국 학술정보원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)의 중국 전자저널 (China Academic Journal, CAJ)을 이용하였다. 2000년 이후부터 검색일인 2021년 9월 6일까지 출판된 논문을 대상으로 하였으며, 검색 범위를 醫藥衛生의 하위 분류 중 ‘中醫學’, ‘中藥學’, ‘中西醫結合’으로 한정하였다. 관련 논문 검색의 민감도를 높이기 위하여 검색식은 participant에 해당하는 (SU = ‘口內炎’ + ‘口腔炎’ + ‘stomatitis’) and (SU = ‘兒童’ + ‘小兒’ + ‘children’ + ‘child’)으로만 설정하였고, intervention 및 research methods에 해당하는 추가 검색어는 사용하지 않았다. 연구자 한 명이 문헌 검색을 수행한 이후, 타 연구자들이 검색 결과를 검토하였다.

2. 문헌 선정 및 배제 기준

선정 기준은 (1) 감염 혹은 비감염성 원인에 의해 입안 점막 및 입 주변에 나타나는 염증을 대상으로 한 연구, (2) 무작위대조군 연구 (Randomized Controlled Trial, RCT), (3) 만 20세 미만의 소아를 대상으로 한 연구, (4) 치료군에 경구용 한약치료가 포함된 연구로 한정하였다.

배제 기준으로는 (1) 치료군에 침, 뜸, 첩부 (貼敷), 추나 등의 다른 한의학적인 치료를 사용하거나 병용한 연구, (2) 치료군에 경구용 한약 이외에 외용제 등 다른 투여 경로로 한약을 사용한 연구, (3) 치료군과 대조군에 서로 다른 양약치료를 시행한 경우, (4) 치료군에 사용한 처방의 구성 약제를 명시하지 않은 연구로 설정하였다.

3. 문헌 선정, 자료 추출 및 분석

데이터베이스에서 검색된 논문을 EndNote 20 (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA)로 반입하여, 우선적으로 중복되는 논문을 제거하였다. 1차적으로 검색된 논문의 제목 및 초록을 검토하여 관련된 논문을 선별한 후, 선별된 논문의 전문을 확인하여 최종적으로 논문을 선정하였다.

자료 추출은 Excel ver. 2018 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)을 사용하여 두 명 이상의 연구자가 사전에 합의한 표준 형식에 따라 자료를 추출하였다. 포함된 논문으로부터 일반적 정보 (1 저자명, 출판 연도 등), 연구대상 (대상자 수, 연령, 성별 등), 치료방법 (양방치료, 변증 및 처방), 결과 (평가지표, 이상반응 등) 등을 추출하였다.

선정된 논문들의 한약 처방 구성을 표로 정리하였고, 처방 구성 약재의 사용 빈도를 분석하였다. 구성 약재 빈도 분석에서 본 처방 구성 약재에 대해서만 분석하고, 증상별 가감 예시로 제시된 약재는 분석 대상에서 제외하였다. 구성 약재의 분류 및 분석은 《본초학》 교과서¹³⁾를 기준으로 하였다.

치료군과 대조군에 사용된 양약 처치에서는 중재로 사용된 방법에 대해서만 분석하며, 증상 악화 시 시행할 수 있는 처치 등으로 제시된 방법에 대해서는 분석하지 않았다.

4. 비뿔림 위험 평가

선정된 논문들에 대한 비뿔림 평가를 위해 Cochrane Risk of bias tool version 2 (RoB 2.0)를 사용하였고, 시각화를 위해서는 ‘비뿔림 위험 시각화 (Risk-of-bias VISualization, robvis)’를 사용하였다.

III. Results

1. 검색 결과

검색 결과 총 238편의 논문이 검색되었다. 이 중 81편의 중복논문을 제외하고, 157편에 대하여 제목과 초록을 1차로 검토하여 65편의 논문을 제외하였다. 나머지 92편의 논문 중 전문을 확인할 수 없는 논문 3편을 제외하고, 89편의 논문에 대하여 전문 검토를 시행하였다. 이 중 무작위대조군 연구가 아닌 연구 24편, 중재 조건을 만족하지 못하는 연구 17편, 연구내용에 대해 정확하게 명시하지 않은 연구 39편을 제외하고, 최종적으로 9편¹⁴⁻²²⁾의 논문이 본 연구에 포함되었다 (Figure 1).

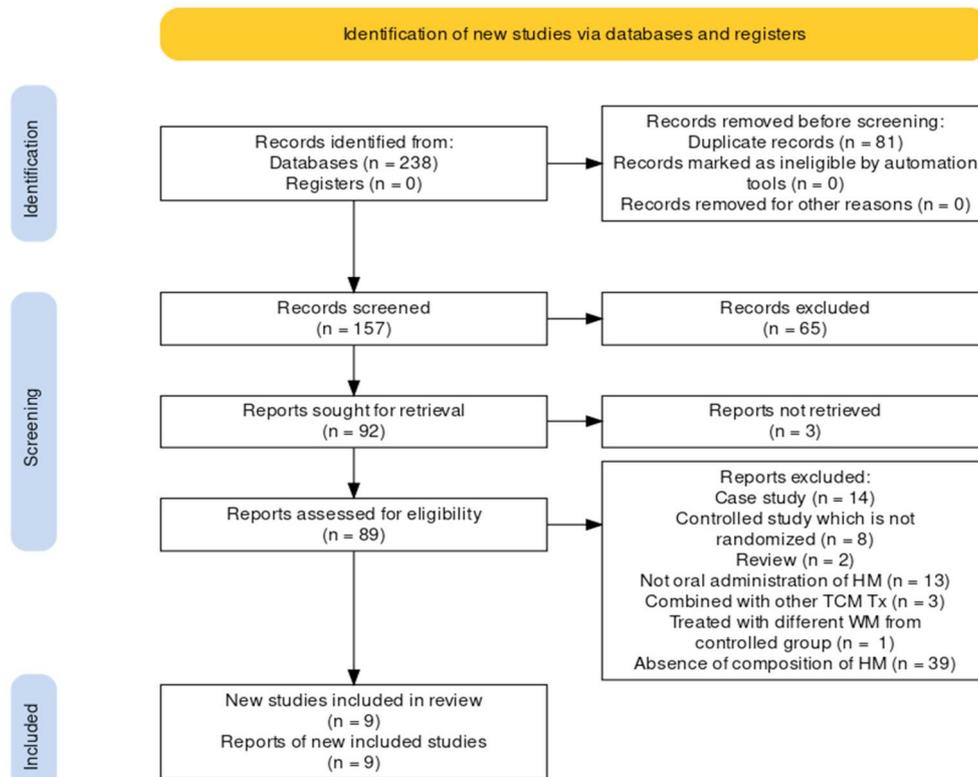


Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram of report selection process

Abbreviation. HM: herbal medicine, TCM: traditional Chinese medicine, Tx: treatment, WM: western medicine

2. 일반적 특성

선정된 논문 중, 6편^{14,16,17,20-22}은 학술지 논문, 3편은 학위논문^{15,18,19}이었다. 연도별로는 2020년에 1편¹⁴, 2019년에 1편¹⁵, 2018년에 1편¹⁶, 2016년에 1편¹⁷, 2015년에 1편¹⁸, 2014년에 3편¹⁹⁻²¹, 2006년에 1편²²이 발표되었다 (Table 1).

3. 환자군의 특성

9편의 논문에서 대상자 수는 총 809명이고, 논문별로는 최소 60명^{18,19,21}에서 최대 144명¹⁴이었다.

1) 연령

모든 논문에서 대상자의 연령에 대해 제시하였다. 대상자의 연령을 '평균 ± 표준편차 (mean ± standard deviation)'의 형태로 제시한 논문은 4편¹⁴⁻¹⁷이고, 그 중 2편^{15,17}의 논문에서 최솟값과 최대값을 함께 제시하였으며, '연령 구간별 대상자 수의 형태로 제시한 논문은 3편^{18,19,22}, 연령의 최솟값과 최대값만을 제시한 논문은 2편^{20,21}이었다. 대상자의 연령은 1세 미만부터 14세까지 다양하게 분포하였다 (Table 1).

2) 세부 진단명

헤르페스성 구내염이 8편^{14,16-22}으로 대부분을 차지하였으며, 재발성 아프타성 구내염이 1편¹⁵ 있었다 (Table 1).

4. 연구 설계

선정된 연구들은 모두 대조군과 치료군 양 군으로만 이루어졌다. 이 중 '한약치료군과 양약치료군'을 비교한 연구가 5편^{15-17,21,22}, '한약치료군과 한약치료군'을 비교한 연구가 2편^{18,19}, '한약치료 및 양약치료병용군과 양약치료군'을 비교한 연구가 1편²⁰, '위약치료군과 한약치료군'을 비교한 연구가 1편¹⁴이었다 (Table 2).

5. 변증

9편의 논문 중 7편^{14-16,18,19,21,22}의 논문에서 변증을 밝혔으며, 그 중 6편^{14-16,18,19,21}의 논문이 1가지의 변증을 제시했으나, 1편²²은 2가지의 변증을 제시하였다. 心脾積熱, 心脾實熱이 각각 2회 陰虛風熱, 脾胃濕熱, 風熱乘脾, 心火上炎이 각 1회 사용되었다. 장부별로는脾와 관련된 변증이 6회로 가장 많이 사용되었고, 心이 5회, 胃가 1회 사용되었다 (Table 3).

6. 치료기간 및 치료내용

선정된 연구 중 8편^{14-19,21,22}의 연구에서 치료기간을 명시하였으며, 2편^{17,21}의 연구를 제외하고는 치료군과 대조군의 치료기간을 동일하게 두었다. 치료기간은 최소 3일²²에서 최대 14일 (7일씩 2회)¹⁶까지 다양하였다 (Table 2).

치료군에 사용된 한약의 제형은 3가지이며, 湯劑를 사용한 연구가 5편^{15,17,18,20,21}으로 가장 많았고, 顆粒劑를 사용한 연구가 3편^{14,16,19}, 증류한약을 사용한 연구가 1편²² 있었다. 각 연구에서 口炎清顆粒, 加味三物黃芩湯, 清心脾顆粒, 瀉心導赤湯加減, 加味瀉黃散, 清火愈瘍湯의 다양한 처방이 사용되었으며, 그 중 清心脾顆粒이 중복 사용되었다 (Table 3).

각 연구의 치료군에서 처방된 한약의 구성 약제는 총 39개이며, 3회 이상 사용된 약제 총 12개를 분석하였을 때, 甘草가 8회로 가장 많이 사용되었고, 그다음으로 地黃이 7회, 玄參이 5회, 黃芩, 竹葉, 黃連이 각 4회, 金銀花, 木通, 板藍根, 赤芍藥, 牡丹皮, 石膏가 각 3회 사용되었다. 이 중 補益藥인 甘草와 利水滲濕藥인 木通을 제외한 10가지 약제는 清熱藥에 속한다 (Table 4, 5).

7. 평가지표 및 평가결과

모든 연구에서 임상증상의 종합적인 개선 상태를 '無效, 有效, 顯效, 治癒 (痊癒)'로 평가한 것을 토대로 산출한 '총 유효율 (Total Effective Rate, TER)'을 평가지표로 사용하였다. 총 9편의 연구에서 총 유효율은 대조군에 비해 치료군에서 높게 보고 되었다. 모든 연구에서 p-value를 제시하였는데 7편^{14-18,20,21}의 연구에서는 p-value가 0.05 미만이고, 2편^{19,22}의 연구에서는 p-value가 0.01 미만으로 통계적으로 의의가 있었다.

총 유효율 이외에 임상증상 (포진 및 궤양의 수 혹은 면적 (크기, 지름), 통증, 발열, 작열감, 식사 시 불편감, 궤양 단계 변화, 포진 및 궤양이 소실되는 데까지 걸리는 시간, 치료 시간, 점막 손상 회복률, 장기적 유효율 및 재발율, 충혈), 중의학적 증상 (食慾, 手足心熱, 口角流涎, 煩燥, 大便, 小便, 口乾, 精神, 脈診, 舌診), 병리학적인 증상 (혈청 면역글로불린 (Immunoglobulin A (Ig A), Immunoglobulin G (Ig G), Immunoglobulin M (Ig M)), 염증수치 (Interleukin-10 (IL-10), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), C reactive protein (CRP))), 림프절 비대 등이 평가지표로 활용되었다. 이 중 2편^{18,19}의 논문

에서는 증상 개선율과 함께 통계적으로 유의미한 증상 개선이 나타난 날짜를 함께 언급하였다.

이 중 1편¹⁵⁾의 연구에서 중의학적 증상 중 구건과 작열감의 치료 유효율은 치료군과 대조군에서 비슷하였고, 다른 1편¹⁹⁾의 연구의 연구에서 차증 개선 유효율 중 소변증상의 치료 유효율은 치료군에서 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이 외의 평가 결과에서는 대조군에 비해 치료군에서 평가지표가 통계적으로 유의미하게 개선되었다 (Table 2).

8. 안전성 평가

선정된 연구 중 8편^{14,20,22)}의 연구에서 이상반응에 대해 보고하였다. 이 중 7편^{15-20,22)}에서는 치료군과 대조군 모두에서 이상반응이 보고되지 않았다. 1편¹⁴⁾에서 치료군에서 1례 (백혈구 이상), 대조군에서 2례 (편도염, 간기능 이상)의 예상하지 못한 반응이 나타났으나, 연구자에 의해 약물과 인과성이 없다고 판단되어 최종적으로 이상반응이 없다고 보고하였다 (Table 2).

9. 비뚤림 위험 평가

‘무작위 과정에서 발생하는 비뚤림’에 대해, 배정 순서에 사용된 무작위 구성요소를 SAS 통계분석시스템, 컴퓨터 난수 생성, 난수표, 추첨 등으로 명시하지 않은 논문 4편^{16,20-22)}을 배정 순서 은폐 방법에 대한 보고가 없는 것으로 보고 some concerns로 평가하였다. 무작위 구성요소를 제시하였더라도 연구대상자가 중재에 배정될 때까지 배정순서가 은폐되었는지 확인할 수 없는 논문 3편¹⁷⁻¹⁹⁾을 추가적으로 some concerns로 평가하였다.

본 연구에서는 ‘의도한 중재에서 이탈로 인한 비뚤

림’ 영역에서 ‘중재 배정 (Intention-To-Treat, ITT)의 효과를 평가하였다. 9편의 연구 중 2편^{14,15)}의 연구에서 이탈자가 발생하였다. 다만, 1편¹⁴⁾의 연구는 위약을 사용하여, 연구대상자들이 임상시험 도중 배정된 중재에 대해 인지하지 못하였으며, 이중맹검을 실시하여 비뚤림 위험을 low로 평가하였다. 다른 1편¹⁵⁾의 연구는 이중맹검을 실시하지는 않았으나, 연구대상자가 지정된 중재에 대한 비준수로 이어졌다는 증거가 있어 high가 아닌 some concerns로 평가하였다.

본 연구에 포함된 모든 연구에서 중재 결과에 대한 모든 혹은 거의 모든 연구대상자의 자료가 이용 가능하여 ‘중재 결과 자료의 결측치로 인한 비뚤림’을 low로 평가하였다.

모든 연구에서 중재의 개선 효과를 정성적으로 측정하여, 중재에 대한 지식이 중재 결과에 영향을 미칠 수 가능성이 높을 것으로 보았다. 따라서, 중재 결과 평가자가 중재 상태에 눈가림이 되어있는 경우¹⁴⁾에만 ‘중재 결과 측정의 비뚤림’을 low로 평가하였다.

‘보고된 연구결과 선택의 비뚤림’에 대해서는, 논문에서 눈가림이 해제되기 전에 연구 결과가 분석되었는지에 대해 명시하지 않은 연구 7편^{15,16,18-22)}에 대해 some concerns로 평가하였다. 다만, 1편¹⁷⁾의 논문에서 중재 결과 측정 시점이 복수로 추정되나 결과값이 하나만 제시되어있어 high로 평가하였다.

최종적으로 ‘전반적 비뚤림 위험’을 평가하는 항목에서, 모든 영역의 비뚤림 위험이 low한 1편¹⁴⁾만 low로 평가하였고, 한 영역에서라도 비뚤림 위험이 high한 경우로 판단된 경우 전반적 비뚤림이 high하다고 평가하였다 (Figure 2,3).

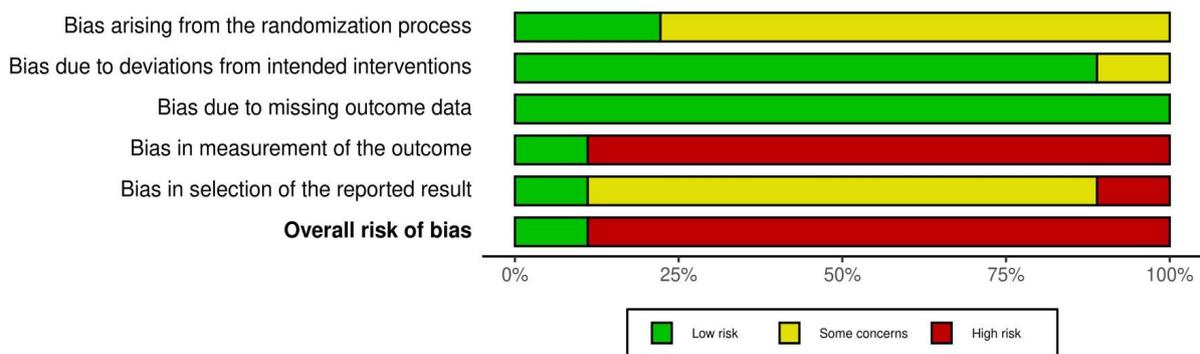


Figure 2. Risk-of-bias summary plot

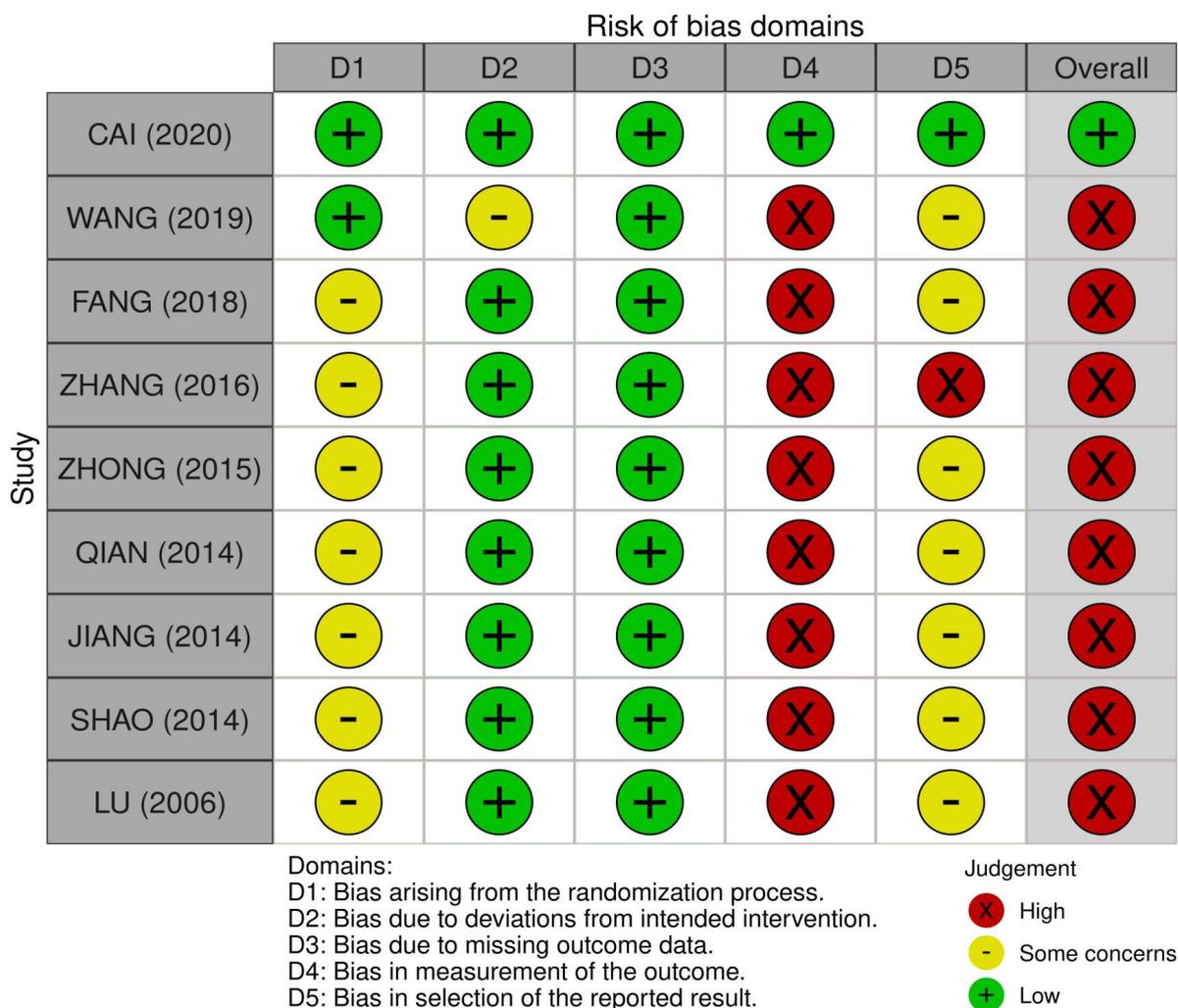


Figure 3. Risk-of-bias traffic light plot

Table 1. Demographic Information in the Included Studies

| 1 st Author (Year) | Sample size (Female, %) | | Age distribution (Mean ± SD) | | Diagnosis | |
|-------------------------------|-------------------------|---------------|------------------------------|--|--|-------------------------------|
| | Total | Control Group | Treatment Group | Control Group | | Treatment Group |
| Cai ¹⁴⁾ (2020) | 144 (71) | 72 (34) | 72 (37) | 4.00 ± 1.00 y | 4.00 ± 1.00 y | Herpetic stomatitis |
| Wang ¹⁵⁾ (2019) | 78 (37) | 39 (17) | 39 (20) | 8.72 ± 2.79 y 3 ~ 14 y | 8.62 ± 2.72 y 3 ~ 14 y | Recurrent aphthous stomatitis |
| Fang ¹⁶⁾ (2018) | 126 (62) | 63 (32) | 63 (30) | 4.9 ± 1.1 y | 4.1 ± 1.2 y | Herpetic stomatitis |
| Zhang ¹⁷⁾ (2016) | 120 (50) | 60 (27) | 60 (23) | 2.62 ± 0.87 y 7 m ~ 4 y | 2.89 ± 0.51 y 1 ~ 4 y | Herpetic stomatitis |
| Zhong ¹⁸⁾ (2015) | 60 (29) | 30 (16) | 30 (13) | 0 ≤ age < 3 y: 23, 3 ≤ age < 5 y: 6, 5 ≤ age ≤ 6 y: 1 | 0 ≤ age < 3 y: 19, 3 ≤ age < 5 y: 9, 5 ≤ age ≤ 6 y: 2 | Herpetic stomatitis |
| Qian ¹⁹⁾ (2014) | 60 (21) | 30 (10) | 30 (11) | 1 ≤ age < 3 y: 14, 3 ≤ age < 9 y: 10, 5 ≤ age ≤ 6 y: 6 | 1 ≤ age < 3 y: 11, 3 ≤ age < 9 y: 6, 5 ≤ age ≤ 6 y: 10 | Herpetic stomatitis |
| Jiang ²⁰⁾ (2014) | 85 (NR) | 42 (NR) | 43 (NR) | 9 m ~ 3 y | | Herpetic stomatitis |
| Shao ²¹⁾ (2014) | 60 (25) | 30 (NR) | 30 (NR) | 6 m ~ 5 y | | Herpetic stomatitis |
| Lu ²²⁾ (2006) | 76 (32) | 36 (17) | 40 (15) | age < 2 y: 24, 2 ≤ age ≤ 3 y: 9, 3 y < age: 2 | age < 2 y: 26, 2 ≤ age ≤ 3 y: 11, 3 y < age: 4 | Herpetic stomatitis |

Abbreviation. SD: standard deviation, m: month, y: year, NR: not recorded.

Table 2. Characteristics of the Included Studies

| 1 st Author (Year) | Intervention | Treatment period | Outcome measure | Result | Adverse effect |
|-------------------------------|--|------------------|--|---|----------------|
| Cai ¹⁴⁾ (2020) | <p>C: Placebo medicine of Kouyanqing-keli, Placebo 1 ~ 3 y: 1.5 g/time, 3 ~ 6 y: 3 g/time, bid (OA)</p> <p>T: HM Kouyanqing-keli, 1 ~ 3 y: 1.5 g/time, 3 ~ 6 y: 3 g/time, bid (OA)</p> | 7 d | <p>1) TER (TCM Symptom disappearance rate)</p> <p>① Herpes</p> <p>② Ulcer area</p> <p>③ Pain</p> <p>④ Fever</p> <p>⑤ Agitation</p> <p>⑥ Fever on hands and feet</p> <p>⑦ Night sweats</p> <p>⑧ Stool dryness</p> <p>2) Mucosal injury recovery rate</p> <p>3) Pain score efficacy (>30%) rate (WBS)</p> | <p>1) C < T* [34.72% vs 88.89%]</p> <p>① C < T* [37.50% vs 75.00%]</p> <p>② C < T* [29.17% vs 81.94%]</p> <p>③ C < T* [31.94% vs 87.50%]</p> <p>④ C < T* [36.11% vs 70.83%]</p> <p>⑤ C < T* [37.50% vs 50.00%]</p> <p>⑥ C < T* [33.33% vs 73.61%]</p> <p>⑦ C < T* [19.44% vs 56.94%]</p> <p>⑧ C < T* [44.44% vs 75.00%]</p> <p>2) C < T* [27.78% vs 83.33%]</p> <p>3) C < T* [11.11% vs 43.06%]</p> | None |
| Wang ¹⁵⁾ (2019) | <p>C: WM Vit. B2 5 mg + Vit. C 100 mg/time, tid (OA)</p> <p>T: HM Jiawisanwuhuangqin-tang, 200 ml/day, bid (dosage by age) (OA)</p> | 4 d | <p>1) TER</p> <p>2) Ulcer number change</p> <p>3) Ulcer diameter change</p> <p>4) Pain index change</p> <p>5) Mean ulcer stage change</p> <p>6) TCM Symptoms-Sign curative effect judgement score change</p> <p>① Size</p> <p>② Extrusion area.</p> <p>③ Bleeding</p> <p>④ Pain</p> <p>⑤ Burning sensation</p> <p>⑥ Dry mouth</p> <p>⑦ Stool</p> <p>⑧ Urine</p> <p>⑨ Total</p> <p>7) Serum immunoglobulin</p> <p>① Ig A (g/L)</p> <p>② Ig G (g/L)</p> <p>③ Ig M (g/L)</p> <p>8) Longterm efficacy rate</p> | <p>1) C < T* [79.49% vs 92.31%]</p> <p>2) C < T*</p> <p>3) C < T*</p> <p>4) C < T*</p> <p>5) C < T*</p> <p>6) TCM Symptoms-Sign curative effect judgement score change</p> <p>① C < T*</p> <p>② C < T*</p> <p>③ C < T*</p> <p>④ C < T*</p> <p>⑤ C = T</p> <p>⑥ C = T</p> <p>⑦ C < T*</p> <p>⑧ C < T*</p> <p>⑨ C < T*</p> <p>7) Serum immunoglobulin</p> <p>① C > T*</p> <p>② C > T*</p> <p>③ C > T*</p> <p>8) C < T* [33.33% vs 58.06%]</p> | None |
| Fang ¹⁶⁾ (2018) | <p>C: WM Ribavirin 10 ml/(kg • d) + 5DW 150 ml, qd (IV inj.)</p> <p>T: HM Qingxinpi-Keli 1 pack/day, bid (OA)</p> | 7 dx2 t | <p>1) TER</p> <p>2) Inflammatory markers</p> <p>① IL-10 (ng/L)</p> <p>② TNF-α (µg/L)</p> <p>③ CRP (mg/L)</p> | <p>1) C < T* [66.7% vs 81.0%]</p> <p>2)</p> <p>① C < T*</p> <p>② C > T*</p> <p>③ C > T*</p> | None |

| 1 st Author (Year) | Intervention | Treatment period | Outcome measure | Result | Adverse effect |
|-------------------------------|--|--------------------------------|--|---|----------------|
| Zhang ¹⁷⁾ (2016) | C: WM Acylovir 10 mg/kg (inj.) T: HM Modified xiexindaochi-tang bid (OA) | C: 3~5 d T: 4 d/t x (1~2) t | 1) TER 2) ① Fever disappearance time ② Ulcer disappearance time ③ Treatment | 1) C < T* [78.33% vs 91.67%] 2) ① C > T* ② C > T* ③ C > T* | None |
| Zhong ¹⁸⁾ (2015) | Leixiangqingwei-jiaguo (藜香清胃膠囊, capsule) 1 ~ 2 y: 1 capsule/time 3 ~ 4 y: 2 capsules/time 5 ~ 6 y: 3 capsules/time, tid (OA) Jiaweixihuang-san 0.5 ~ 1 y: 20 ml/time, 1 chup/2 days 1 ~ 2 y: 30 ml/time, 1 chup/1.5 days 3 ~ 4 y: 50 ml/time, 1 chup/day 5 ~ 6 y: 80 ml/time, 1 chup/day, qid (OA) | 5 d | 1) TER 2) Clinical symptoms ① Fever ② Herpes ③ Ulcer ④ Discomfort while eating | 1) C < T* [80% vs 96.7%] 2) ① C > T* (from 2 d of Tx.) ② C > T* (from 4 d of Tx.) ③ C > T* (from 3 d of Tx.) ④ C > T* (from 4 d of Tx.) | None |
| Qian ¹⁹⁾ (2014) | Qingkailing-keli (清開靈顆粒, Granules) age < 3 y: 1.5 g, age ≥ 3 y: 3 g, tid (OA) | 5 d | 1) TER 2) Recurrence rate 3) Main symptoms efficacy rate ① Herpes ② Pain ③ Pharyngeal pathological sign ④ Fever 4) Secondary symptoms efficacy rate ① Excessive salivation ② Appetite ③ Mental health ④ Stool ⑤ Urine ⑥ Tongue diagnosis ⑦ Pulse diagnosis | 1) C < T* [73.33% vs 96.67%] 2) C > T* [16.7% vs 3.3%] 3) ① C > T* (from 3 d of Tx.) ② C > T* (from 3 d of Tx.) C > T* (from 4 d of Tx.) ③ C > T* (from 3 d of Tx.) ④ C > T* (from 2 d of Tx.) 4) ① C < T* ② C < T* ③ C < T* ④ C < T* ⑤ C < T* ⑥ C < T* ⑦ C < T* | None |
| Jiang ²⁰⁾ (2014) | Conventional treatment (Antiviral agent, vitamins, antipyretics, antibiotics) T: CTx + Qinghuoyuyang-tang HM 1 chup/day | NR | 1) TER 2) Symptom disappearance time ① Fever ② Excessive salivation ③ Irritation ④ Ulcer | 1) C < T* [76.19% vs 95.35%] 2) ① C > T* ② C > T* ③ C > T* ④ C > T* | None |

| I st Author (Year) | Intervention | Treatment period | Outcome measure | Result | Adverse effect |
|-------------------------------|---|----------------------|---|---|----------------|
| Shao ²¹⁾ (2014) | C: WM Vit. B2 + Ribavirin T: HM Xiepishengqing-tang 1 chup/day | C: 3~5 d T: 5~7 d | 1) TER | 1) C < T* [76.66% vs 93.33%] | NR |
| Lu ²²⁾ (2006) | C: WM Acyclovir 10 mg/(kg·d)+Vit.C (IV inj) Vit.B (OA) 1) If BT ≥ 38.5 °C, use antipyretics. No-named distilled herbal medicine 0 ~ 2 y: 1~2 ml/(kg·d) 2 ~ 3 y: 2~2.5 ml/(kg·d) above 3 y: 3.5 ml/(kg·d), tid (OA) T: HM | 3 d | 1) TER 2) Symptom disappearance time ① Fever ② Excessive salivation ③ Ulcer ④ Enlarged lymph nodes | 1) C < T* [69.4% vs 95.0%] 2) ① C > T+ ② C > T+ ③ C > T+ ④ C > T+ | None |

Abbreviation. T: treatment group, C: control group, HM: herbal medicine, WM: western medicine, CIx: control group treatment, Ix: treatment, 5DW: 5% dextrose in water solution, t: time, d: day, m: month, y: year, qd: once a day, bid: twice a day, tid: three times a day, qid for times a day, OA: oral administration, IV: intravenous, inj: injection, BT: body temperature, NR: not recorded, TER: total effective rate, TCM: traditional Chinese medicine, WBS: wong-baker faces pain rating scale, Ig: immunoglobulin, IL: interleukin, TNF-α: tumor necrosis factor-α, CRP: C reactive protein, *: P<0.05, +: P<0.01

Table 3. Traditional Chinese Medicine Treatment of Treatment Group

| I ³¹ Author (Year) | Herbal medication | Formula | Pattern Identification | Composition |
|-------------------------------|--|---------------------------|---|---|
| Cai ¹⁴ (2020) | Kouyanqing-keli (口炎清顆粒) | Granules | Yin-deficiency and windheat (陰虛風熱) | <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花), <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參), <i>Asparagus Radix</i> (麥門冬), <i>Liriodopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) |
| Wang ¹⁵ (2019) | Jiawisanwuhuangqin-tang (加味三物黃芩湯) | Decoction | Heart and spleen heat accumulation (心脾積熱) | <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 6-10 g, <i>Phyllostachyos Folium</i> (竹葉) 3-6 g, <i>Sophorae Radix</i> (苦參) 3-6 g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 6-9 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 5-10 g, <i>Akebiae Caulis</i> (木通) 3-6 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 1-3 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3-6 g |
| Fang ¹⁶ (2018) | Qingxinpi-Keli (清心脾顆粒) | Granules | Heat accumulated in heart and spleen (心脾實熱) | <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 10 g, <i>Montan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 10 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 10 g, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 5 g, <i>Chinenis Galla</i> (五倍子) 5 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 9 g, <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 15 g, <i>Phyllostachyos Folium</i> (竹葉) 6 g, <i>Arcii Fructus Semen</i> (牛蒡子) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3 g |
| Zhang ¹⁷ (2016) | Modified xixindaochi-tang (瀉心導赤湯加減) | Decoction | NR | <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 1 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 10 g, <i>Akebiae Caulis</i> (木通) 6 g, <i>Junci medulla</i> (燈心草) 1 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3 g |
| Zhong ¹⁸ (2015) | Jiaweiqihuang-san (加味萹黃散) | Decoction | Damp-heat syndrome of spleen and stomach (脾胃濕熱) | <i>Agastachis Herba</i> (藿香) 10 g, <i>Gypsum</i> (石膏) 15 g, <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子) 10 g, <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風) 10 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 3 g, <i>Paridis Rhizoma</i> (蚤休) 10 g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 10 g, <i>Talcum</i> (滑石) 18 g, <i>Acacia Catechu</i> (兒茶) 5 g, <i>Cinnamomi Cortex</i> (肉桂) 3 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3 g |
| Qian ¹⁹ (2014) | Qingxinpi-keli (清心脾顆粒) | Granules | Heat accumulated in heart and spleen (心脾實熱) | <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 10 g, <i>Montan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 10 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 10 g, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 5 g, <i>Chinenis Galla</i> (五倍子) 5 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 9 g, <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 15 g, <i>Phyllostachyos Folium</i> (竹葉) 6 g, <i>Arcii Fructus Semen</i> (牛蒡子) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3 g |
| Jiang ²⁰ (2014) | Qinghuoyuyang-tang (清火愈瘍湯) | Decoction | NR | <i>Isatidis Folium</i> (大青葉) 6 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 6 g, <i>Gypsum</i> (石膏) 10 g, <i>Phragmitis Rhizoma</i> (蘆根) 6 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 6 g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 6 g, <i>Montan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g, <i>Junci medulla</i> (燈心草) 6 g |
| Shao ²¹ (2014) | Xiepishengqing-tang (瀉脾升清湯) | Decoction | Heart and spleen heat accumulation (心脾積熱) | <i>Gypsum</i> (石膏) 20 g, <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子) 15 g, <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風) 10 g, <i>Menibae Herba</i> (薄荷) 6 g, <i>Forsybiae Fructus</i> (連翹) 6 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 10 g, <i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻) 10 g, <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) 10 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g |
| Lu ²² (2006) | No-named distilled herbal medicine (瀉心導赤湯) | Distilled herbal medicine | Wind-heat attacking spleen syndrome (風熱乘脾) Heart-fire hyperactivity (心火上炎) | <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 3 g, <i>Phyllostachyos Folium</i> (竹葉) 9 g, <i>Hoelen</i> (茯苓) 9 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (地黃) 6 g, <i>Anacardolis Rhizoma</i> (蒼朮) 6 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 9 g, <i>Liriodopsis Tuber</i> (麥門冬) 9 g, <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲) 6 g, <i>Akebiae Caulis</i> (木通) 4.5 g, <i>Phragmitis Rhizoma</i> (蘆根) 12 g, <i>Talcum</i> (滑石) 10 g, <i>Rhei Rhizoma</i> (大黃) 5 g, <i>Asia Radix</i> (細辛) 4.5 g, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 9 g, <i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 5 pieces. |

Abbreviation. NR: not recorded

Table 4. Frequency of Herbs on Prescription

| Herb | Frequency |
|---|-----------|
| <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) | 8 |
| <i>Rehmanniae Radix</i> (地黃) | 7 |
| <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) | 5 |
| <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Phyllostachyos Folium</i> (竹葉), | 4 |
| <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花), <i>Akebiae Caulis</i> (木通), <i>Isatidis Radix</i> (板藍根), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Gypsum</i> (石膏) | 3 |
| <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風), <i>Talcum</i> (滑石), <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Phragmitis Rhizoma</i> (蘆根), <i>Pbellodendri Cortex</i> (黃柏), <i>Arctii Fructus Semen</i> (牛蒡子), <i>Junci medulla</i> (燈心草), <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子), <i>Chinensis Galla</i> (五倍子) | 2 |
| <i>Asparagi Radix</i> (天門冬), <i>Sophorae Radix</i> (苦參), <i>Agastachis Herba</i> (藿香), <i>Menthae Herba</i> (薄荷), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Rhei Rhizoma</i> (大黃), <i>Isatidis Folium</i> (大青葉), <i>Paridis Rhizoma</i> (蚤休), <i>Asia Radix</i> (細辛), <i>Jujubae Fructus</i> (大棗), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Acacia Catechu</i> (兒茶), <i>Cinnamomi Cortex</i> (肉桂), <i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻), <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) | 1 |

Table 5. Category of Herbs on Prescription Used More Than 3 times

| Herb | Category | |
|------------------------------------|--|---|
| <i>Rehmanniae Radix</i> (地黃) | Heat-clearing and blood-cooling medicinal (清熱涼血藥) | |
| <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) | | |
| <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮) | | |
| <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) | | |
| <i>Gypsum</i> (石膏) | Heat-clearing and fire-purging medicinal (清熱瀉火藥) | Heat-clearing medicinal (清熱藥) |
| <i>Phyllostachyos Folium</i> (竹葉) | Heat-clearing and dampness-drying medicinal (清熱燥濕藥) | |
| <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) | | |
| <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) | | |
| <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) | Heat-clearing and detoxicating medicinal (清熱解毒藥) | |
| <i>Isatidis Radix</i> (板藍根) | | |
| <i>Akebiae Caulis</i> (木通) | Strangury-relieving diuretic medicinal (利尿通淋藥) | Dampness Draining diuretic medicinal (利水滲濕藥) |
| <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) | Qi-tonifying medicinal (補氣藥) | Tonifying and replenishing medicinal (補益藥) |

IV. Discussion

소아 구내염은 민감성 치아, 치통과 함께 소아의 삶의 질에 가장 영향을 많이 미치는 대표적인 구강질환이다⁶⁾. 소아 환자들은 구내염으로 인한 통증과 작열감으로 인해 음식물 섭취, 양치질, 말하기 등 다양한 활동에 어려움을 겪으며, 때로는, 이로 인해 학교를 빠질 정도로 심한 육체적, 정신적 스트레스를 받는다^{5,23)}. 그러나 O' Donell 등²⁴⁾은 소아에게 성인과 동일한 치료를 적용하였을 때, 통증 호전에 충분한 효과 없이 오히려 구강 내 이상감각을 발생시킬 수 있다고 하였다. 따라서 소아 구내염 치료에 대한 접근은 성인과 다르게 진

행되어야 한다⁵⁾.

한의학에서는 口瘡 등의 범주에서 구내염에 대한 접근을 해왔으며, 그중에서도 소아에게서 주로 발생되는 구내염을 일컫어 口疳이라하였다²⁵⁾. 역대 의가들은 구내염을 運氣의 이상, 心脾의 熱, 胃氣虛弱, 虛實證, 수면부족 등에 의한 것으로 보고 다양한 치료법을 제시하였다^{25,26)}. 이러한 한의학적 치료가 국내에서도 성인의 구내염에 좋은 효과를 보이고 있으나, 소아를 대상으로 한 연구는 부족하다^{12,27-30)}. 이에 본 연구에서는 소아 구내염에 대한 중국의 한약치료 연구 동향을 살펴보고, 국내에서 구내염 치료에 활용할 수 있는 근거를 마련하고자, CNKI를 통해 2000년부터 2021년 9월 6일까지 CAJ에 발표된 무작위대조군 시험 연구 9편을

선정하여 분석하였다.

선정된 연구에서 대상자의 연령은 1세 미만의 영아부터 14세의 청소년까지로 넓은 분포를 보여, 국내의 다양한 소아 연령층에 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 이는 국내에서 기존에 발표된 구내염 임상연구의 최저 연령이 18세이고 대부분 성인을 대상으로 한 연구임을 감안할 때, 본 연구가 지니는 임상적 의의가 클 것으로 생각된다.

본 연구에 포함된 구내염의 하위범주로는 헤르페스성 구내염을 대상으로 한 논문이 8편^{14,16-22}으로 대부분이며, 재발성 아프타성 구내염을 대상으로 한 논문이 1편¹⁵이었다. 이는 국내 임상연구가 대부분 재발성 아프타성 구내염²⁷⁻³⁰을 대상으로 한 것과 대조적이다. 한편, 헤르페스성 구내염의 경우 1형 Herpes Simplex Virus에 의한 것이라는 원인이 밝혀져 개발된 항바이러스제가 존재하지만³¹ 한약을 사용 혹은 병용하는 치료를 시행하여 좋은 결과를 확인할 수 있었다.

한의학적으로는 변증을 통해 口瘡의 치료에 접근하고 있는데, 7편^{14-16,18,19,21,22}의 논문에서 心脾積熱, 心脾實熱, 陰虛風熱, 脾胃濕熱, 風熱乘脾, 心火上炎의 6가지 변증이 사용되었으며, 특히 脾, 心, 胃의 臟腑와 관련이 있는 것으로 보인다. 이는 신 등³²이 보고한 구내염에 관한 문헌고찰 연구에서 역대 의가들이 口瘡의 원인으로 心脾積熱을 가장 많이 보고한 것, 《聖濟總錄》에서 心脾有熱과 胃氣虛弱으로 인해 口瘡이 발생한다고 한 것과 비슷하다³³.

9편의 연구에서 사용된 8개의 처방 중 清心脾顆粒이 유일하게 중복 사용되었다. 清心脾顆粒은 清熱解毒, 利咽, 健脾燥濕하는 효능이 있고^{16,19}, 나머지 처방 역시 清熱하는 主治와 함께^{14,15,17,18,20-22} 滋陰, 生津, 消腫 등의 효능을 보인다고 밝혔다. 이는 기존 문헌연구³²에서 口瘡이 實證일 때, 清熱瀉火하며, 虛證일 때 滋陰降火, 補中益氣하는 처방 위주로 사용되었다고 보고한 것과 같은 경향성을 보인다.

각 연구의 치료군에서 3회 이상 사용된 약재를 분석하였을 때, 가장 많이 사용된 甘草를 포함하여 총 12가지 약재가 포함되었다. 이들 중, 地黃, 玄參, 牡丹皮, 赤芍藥은 清熱涼血藥, 石膏, 竹葉은 清熱瀉火藥, 黃芩, 黃連은 清熱燥濕藥, 金銀花, 板藍根은 清熱解毒藥으로, 대부분의 약재가 清熱藥에 속한다. 木通은 利水滲濕藥에 속하지만 寒苦한 성질으로 清降케 하므로 清心降火하는 효능을 가져, 본 연구에서 사용된 清熱藥과 함께 다용되었다. 다만, 清熱藥은 瀉하는 작

용으로 인해 사용 기간에 주의가 필요할 것으로 생각된다¹³.

선정된 연구들 중 대조군에 양약치료군이 포함된 경우는 6편^{15-17,20-22}, 양약치료 없이 위약 혹은 한약치료만 사용한 경우는 3편^{14,18,19}으로, 양약과의 효과를 비교한 연구가 많았다. 양약치료로는 비타민보충치료, 항바이러스제, 항생제, 해열제, 포도당 주사액 등의 수액치료 등이 경구 투여 혹은 정맥 주사 등의 경로로 다양하게 활용되었다. 이러한 양약과의 비교 연구는 추후 소아 구내염 한약치료의 타당성 연구에 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

특히, 헤르페스성 구내염을 대상으로 한 연구 중 양약치료 대조군이 있는 모든 논문^{16,17,20-22}에서 Acyclovir, Ribavirin 등의 항바이러스제를 포함하여 사용했다. 이 연구 중 치료군에 대조군과 같은 양약치료를 병용하지 않은 4편^{16,17,21,22}의 논문에서, 한약치료가 항바이러스제의 효과보다 큰 것을 확인할 수 있었다.

또한, 위약치료군과 한약치료군을 비교한 연구¹⁴에서도 한약치료군에서 유효율이 높았는데, 이는 약제투여의 심리적 암시효과를 배제하고도 한약치료의 유효성을 입증한 결과이다. 다만, 한약치료군 간 비교 연구^{18,19}에서 두 군 간에 서로 다른 유효율이 나타나듯, 증상에 맞는 辨證施治를 통한 한약치료가 더욱 효과적일 것으로 생각된다.

본 연구에 포함된 논문들에서, 구내염의 호전 정도를 관찰하기 위해 다양한 평가지표들이 사용되었다. 모든 연구에서 총 유효율을 평가지표 중 하나로 사용하였으며, 모든 연구에서 총 유효율이 치료군에서 대조군에서 보다 통계적으로 유의하게 높아, 구내염에 대한 한약치료의 효과를 알 수 있었다. 그러나 연구마다 총 유효율을 계산하는 기준이 조금씩 달라 연구 간의 유효율 비교는 어려웠다. 향후 연구에서는 보다 객관적인 지표인 'World Health Organization (WHO) 구강독성척도'³⁴, 소아환자의 구강 상태와 삶의 질의 관계를 측정할 수 있는, Child Perceptions Questionnaire (CPQ), Child Oral Health Impact Profile (COHIP), Child Oral Impacts on Daily performances (C-OIDP) 등³⁵의 활용이 필요할 것으로 생각된다.

포함된 연구 중 8편^{14-20,22}에서 이상반응에 관하여 언급하였고, 모두 양 군에서 이상반응이 발생하지 않은 것으로 발표하였다. 다만, 1편¹⁴의 논문에서 치료군 중 백혈구 이상, 대조군 중 편도염, 간 기능 이상 등의 예상치 못한 반응을 보고하였으며, 이는 바이러스 감

염 등 다른 외부적 요소에 의한 증상으로, 이상반응이 아니라고 하였다. 그러나 다른 8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서는 이러한 반응이 보고되지 않은 점을 고려해볼 때, 이상 반응과 관련된 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 신뢰도가 높은 것으로 여겨지는 무작위 대조군 연구를 분석 대상으로 하였으나 전체 연구 중 8편¹⁵⁻²²⁾의 연구에서 중재 결과 평가자와 연구대상자가 시행된 중재 상태에 대해 눈가림이 되어있지 않았고, 중재 결과에 대한 평가가 중재에 대한 사전 지식에 의해 영향을 받을 가능성이 높았다. 따라서 포함된 연구들의 비뉠림 위험이 높고, 연구의 완성도가 객관적으로 높지 않은 것으로 생각되어 연구 결과 해석에 주의가 필요하다.

또한, 본 연구는 다음과 같은 한계점을 갖는다. 첫째, 본 연구는 CAJ 데이터베이스만 사용하여 중국에서 발표된 연구에 한정되어 있으며, 분석 대상 문헌의 수가 적어 이를 일반화하기 어렵다는 점이다. 둘째, 소아는 성인에 비해 신체적, 정신적으로 취약하므로, 연구에 참여하는 소아피험자의 권리 및 복지와 연구 중에 발생할 수 있는 심각한 위험으로부터 보호하기 위해 더욱 철저하고 세분화된 기관 윤리시험 위원회 (Institutional review board, IRB)의 평가가 필요함에도 불구하고³⁶⁾, 선정된 논문 중 2편^{14,17)}에서만 IRB의 승인을 받았다고 기재하여 소아피험자의 권리가 충분히 지켜졌는지 여부를 확인할 수 없었다는 점이다.

본 연구의 목적은 구내염의 한약치료에 대한 경향성을 알아보는 것으로, 소아 구내염에 대한 국내 한의학적 임상연구가 부족한 상황에서 중국의 대규모 인원을 대상으로 하는 임상연구들을 분석하여, 총 유효율, 임상 증상 개선도 등의 지표에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 효과를 보인 한약치료에 대해 분석하였다는 점에서 의의가 있다. 다만, 구강 관리 전반에서 한약치료의 유효성, 적절성, 안전성 등을 검토한 연구는 아니므로, 후속 연구를 통해 한약치료가 구내염 아동의 구강 관리 및 구강 내 불편감을 실제로 개선하는지 여부를 확인할 필요가 있다. 본 연구를 시작으로 향후 소아 구내염에 대한 임상 데이터가 활발히 축적되어 소아 구내염의 치료에 있어 한약을 포함한 한의학의 역할이 강화되기를 바란다.

V. Conclusion

본 연구는 중국 전자저널 (China Academic Journal, CAJ)을 이용하여, 소아 구내염에 대한 한약 경구 복용 치료의 효과를 보고한 무작위대조군 연구 9편을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 소아 구내염 중 헤르페스성 구내염에 관한 연구가 8편, 재발성 아프타성 구내염에 관한 연구가 1편 이었다.
2. 9편의 논문 중 7편에서 변증을 밝혔고, 心脾積熱, 心脾實熱, 陰虛風熱, 脾胃濕熱, 風熱乘脾, 心火上炎이 사용되었다. 脾와 관련된 변증이 6회로 가장 많이 사용되었고, 다음으로 心, 胃와 관련된 변증이 사용되었다.
3. 처방된 한약의 구성 약제는 총 39개이며, 地黃, 玄參, 黃芩, 黃連, 竹葉, 金銀花, 板藍根, 赤芍藥, 牡丹皮, 石膏이 3회이상 사용되었다. 이 중 清熱藥이 10가지로 가장 많았고, 補益藥과 利水滲濕藥은 각 1가지였다.
4. 치료군에 사용된 한약의 제형은 湯劑가 5편으로 가장 많이 사용되었고, 顆粒劑가 3편, 證類한약 1편의 연구에서 사용되었다. 9편의 연구에서 8개의 다양한 처방이 사용되었으며, 清心脾顆粒이 유일하게 2회 사용되었다.
5. 모든 연구에서 총 유효율을 보고하였고, 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 호전 결과를 보였다. 이외에 임상 증상 (궤양 갯수 및 크기, 통증 등), 중의학적 증상 (설진, 맥진 등), 병리학적 증상 (혈청 면역글로불린, 염증 수치 등)을 평가 지표로 사용하였고, 대부분 치료군에서 대조군에 비해 통계적으로 의미 있는 개선 효과가 나타났다.
6. 이상반응에 대해 언급한 8편의 논문에서 한약치료군에서 이상반응이 발생하지 않아 안전한 치료법이라고 하였다.

7. 비뿔립 위험 평가 결과 의도한 중재에서 이탈로 인한 비뿔립과, 중재 결과 결측치로 인한 비뿔립 위험은 낮았다. 다만, 1편의 연구를 제외하고는 배정은폐와 선택적 결과보고 등의 항목에 대한 정보가 부족하며, 연구대상자 및 평가자에 대한 맹검 항목에서 모두 비뿔립 위험이 높았다.

VI. References

1. College of Oriental Medicine Compilation Committee of Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology. Korean medicine otorhinolaryngology. 2nd ed. Busan: Sunwoo. 2016:339.
2. Jeong JY, Han KH. Common skin diseases in Korea. 1st ed. Seoul: Mdworld. 2009:348-52.
3. National health insurance service, health insurance review & assement service. 2019 National health insurancece statistical yearbook. 1st ed. Gangwongdo: Hanaro vocational training center. 2019:601
4. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(8):389-91.
5. Crighton AJ. Oral medicine in children. *Br Dent J.* 2017;223(9):706-12.
6. Gherunpong S, Tsakos G, Sheiham A. The prevalence and severity of oral impacts on daily performances in Thai primary school children. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2(1):1-8.
7. Department of Pediatrics Nationwide Korean Medicine College. Pediatrics of Korean medicine. 3rd ed. Seoul: Uisungdang. 2020:109.
8. Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004;20(1):22-9.
9. Sunagawa M, Yamaguchi K, Tsukada M, Ebihara N, Ikemoto H, Hisamitsu T. Kampo (traditional Japanese herbal) formulae for treatment of stomatitis and oral mucositis. *Medicines.* 2018;5(4):130.
10. Gu YH, Huang YX, Qiu ZY, Xu ZB, Li DD, Chen L, Jiang J, Gao LZ. Vitamin B2 functionalized iron oxide nanozymes for mouth ulcer healing. *Sci China Life Sci.* 2020;63(1):68-79.
11. Nguyen S, Hiorth M. Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity. *Ther Deliv.* 2015;6(5):595-608.
12. Chou CY, Huh YS, Won JS, Kim CH. A case of gu-dang, treated with external therapy and herbal medicine. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2008; 21(2):184-90.
13. The Korean Society of Herbal Medicine. *Bonchohak.* 3rd ed. Seoul: Yeongminsa. 2014:199-201, 206-7, 216-21, 231-8, 240-1, 247-8, 356-7, 584-6.
14. Cai QH, Li XM, Cai YD, Xiao DM, Wang MG, Zhang W, Ma SF, Hong LJ, Zhou HX, Zhang Q, Zhang XY, Lin J. A randomized controlled, multi-center clinical study of kouyanqing granules in treatment of infantile herpetic stomatitis (syndrome of yin-deficiency and wind-heat). *Drug Evaluation Res.* 2020;43(9):1792-6.
15. Wang HY. Therapeutic effect of jiawei sanwu huangqin decoction on children with recurrent aphthous ulcer of heart and spleen heat accumulation syndrome [Master]. [Hebei]: North China University of Science and Technology; 2019. 46p.
16. Fang J, Hu JX. The clinical observation on the effect of qingxinpi keli in treating 63 cases of heat accumulated in heart and spleen type aphtha in children. *J Pediatr of TCM.* 2018;14(3):43-6.
17. Zhang Y. Observation on clinical curative effects of modified xiexin daochi decoction in herpetic stomatitis. *J of Chengdu Univ of TCM.* 2016;39(2):98-100.
18. Zhong SX. Clinical observation on the effect of additional xiehuang san in treating herpetic stomatitis in children (Damp-heat syndrome of spleen and stomach [Master]. [Wenjiang]: Chengdu University of TCM; 2015. 46p.
19. Qian HH. Clear mist particles in the treatment of infantile herpetic stomatitis clinical of cases of excessive heat. [Master]. [Nanjing]: Nanjing University of Chinese Medicine; 2014. 32p.
20. Jiang HY. Clinical study of combination of traditional Chinese medicine with western medicine in treatment of 40 child patients with herpetic stomatitis. *Forum on TCM.* 2014;29(6):34.
21. Shao H. The clinical observation on clinical curative effects of xiebishengqing decoction in 30 children with

- herpetic stomatitis. *Nei Mongol J of TCM*. 2014;33(35):20.
22. Lu CF, Li ZL, Xue QJ, Meng QC. Clinical study of combination of traditional Chinese medicine with western medicine in treatment of 40 child patients with herpetic stomatitis. *J Pediatr Pharm*. 2006;12(5):55-7.
 23. Montgomery-Cranny JA, Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. Management of recurrent aphthous stomatitis in children. *Dent Update*. 2015;42(6):564-72.
 24. O' Donnell SC, Marshman Z, Zaitoun H. "Surviving the sting": the use of solicited diaries in children and young people with oral mucosal disease. *Int J Paediatr Dent*. 2013;23(5):352-8.
 25. Jung HS, Park JH, Ryuk SW, Lee KG. A literal study on the gu-chang. *Korean J. Oriental Medical Physiology & Pathology*. 2002;16(1):32-44.
 26. Jung JY, Lee H. A study of literature review on the etiology & pathologic mechanism and on the acupuncture & moxibustion treatment for gu-chang. *J of Haehwa Medicine*. 2004;13(1):243-54.
 27. Ha NY, Lee JH, Lee JE, Nam SU. A follow-up study of clinical characteristics of recurrent aphthous stomatitis patients treated with herbal medicine. *J Int Korean Med*. 2017;38(5):812-9.
 28. Kim TJ, Kim YM, Kim HT. A case of recurrent aphthous stomatitis Improved by Korean medical treatments - focus on the effectiveness of chungyeoldodam-tanggagam and dangguisoo-san plus Yuhyangjeongtong-sangagam. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2020;33(2):140-55.
 29. Kim JH. A case report of patient with recurrent aphthous stomatitis and pompholyx treated with modified palmul-gunja-tang. *J Sasang Constitut Med*. 2020;32(2):80-95.
 30. Kim JY, Kim JS, Son JH, Son JH, Seon JK, Kang K, Jang SW, Son JY, Ryu BH. Efficacy of gaminiyukmi-jihwang-tang on recurrent aphthous stomatitis. *Korean J Orient Int Med*. 2012;33(2):231-42.
 31. Oh SH. Herpes simplex virus infection in children. *Korean J of Pediatric Infectious Diseases*. 1997;4(1):37-42.
 32. Shin MH, Roh SS, Gim BT. Literatual study on gu-chang. *J Korean Med*. 1992;13(1):163-76.
 33. Cho G. *Seongjechongrok* vol.116. 1st ed. Seoul: Hanseongsa. 1977:213.
 34. Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European group for blood and marrow transplantation prospective oral mucositis audit. *Eur J Oncol Nur*. 2007;11(1):S10-8.
 35. Gilchrist F, Rodd H, Deery C, Marshman Z. Assessment of the quality of measures of child oral health-related quality of life. *BMC Oral Health*. 2014;14(1):1-17.
 36. Oh MH. Ethical considerations for clinical trials performed in children. *Korean J Pediatr*. 2009;52(1):1-5.