

기침에 대한 반하사심탕의 효과 : 체계적인 문헌고찰과 메타분석

한승희, 선승호
상지대학교부속한방병원 한방내과

The Effect of *Banhasasim-tang* in Cough: A Systematic Review and Meta-analysis

Seung-hee Han, Seung-ho Sun
Dept. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sang-Ji University

ABSTRACT

Objective: This study confirms the safety and efficacy of *Banhasasim-tang* (BST) against cough through systematic review and meta-analysis.

Methods: PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Wiley online library, OASIS, KISS, NDSL, RISS, Science and Technology Society Village, DBpia, CNKI, J-STAGE, and CiNii were used as search engines. The search period was from the start of search engine support to June 30, 2020. And search language was not limited. Cochrane's risk of bias (RoB) tool was used to evaluate the quality of the studies. A meta-analysis of the total effective rate (TER), cough symptom score, and spirometry results was performed using the Review Manager program.

Results: 6 studies were finally selected. The group using BST showed significant symptom relief, as the odds ratio (OR) value of TER was 5.56 times higher (95% CI: 3.50, 8.82, P<0.0001) compared to the control groups. The reported adverse effects did not occur in the intervention group. In addition, the cough symptom score and spirometry results showed that BST was more effective than Western medicine alone.

Conclusion: BST can be expected to relieve cough, and it can be applied to chronic cough that is not treated with existing treatments. However, due to the low quality of the selected articles, additional high-quality RCTs will be required in the future.

Key words: *Banhasasim-tang*, cough, systematic review, meta-analysis

1. 서론

통계청의 건강보험통계 중 2018년 질병소분류별 다빈도 상병 급여현황¹에 따르면 기침(상병코드 R05)으로 진료실에 내원한 환자는 423,821명으로 많은

수를 차지한다. 또한 기침에 진단 가능한 상기도 감염이나 만성기관지염 등의 상병으로 병원을 찾는 환자의 수를 고려하면 기침으로 인해 병원을 찾는 환자의 수는 훨씬 많을 것으로 예상된다.

기침은 기관지와 폐를 보호하기 위한 반사 기전이며 흔히 호흡기 바이러스 감염이 원인이 된다. 대부분 2~3주 이내에 자연 호전되나 일부 환자에서는 기침이 정상화되지 않고 오랜 기간 지속하여 나타나게 된다. 8주 이상 지속되는 만성기침의 경우 삶의 질을 심각하게 저해하는 문제로 작용할 수 있으며 감염병의 증상으로 오인하여 대인관계

- 투고일: 2021.05.29, 심사일: 2021.06.30, 게재확정일: 2021.06.30
- 교신저자: 선승호 강원도 원주시 상지대길 80
상지대학교부속한방병원 2내과
TEL: 033-741-9383 FAX: 033-732-2124
E-mail: sunguy2001@hanmail.net
- 이 논문은 2020년도 상지대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

의 문제나 사회생활의 문제를 야기할 수 있다. 또한 연령에 따라 유병률이 높아지는 특징이 있어 최근 인구 고령화 추세를 고려할 때 기침의 질병 부담은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다^{2,3}.

대한천식알레르기학회에서 2018년 개정한 만성 기침 진료지침에 따르면 8주 이상 지속되는 비특이적 만성기침에 경험적 치료로 경구항히스타민제, 흡입형 코르티코스테로이드, 류코트리엔(leukotrien) 수용체 길항제, 양성자펌프억제제를 사용하도록 권고하고 있다. 경험적 치료가 실패한 경우 천식, 호산구성 기관지염, 위산 역류 등에 대한 감별진단을 실시하며 역류성 기침이 의심되는 환자에게는 역류를 줄이기 위한 생활습관 및 식습관 교정을 권고한다⁴.

한의학적 관점에서 볼 때 동의보감에서 언급하고 있는 위(胃)의 습담(濕痰)이 위로 올라가 폐(肺)를 침범하여 기침이 발생하는 담수(痰嗽)와 식적으로 인하여 신트림이 나며 기침을 하게 되는 식적수(食積嗽), 음식을 먹으면 조금 나아졌다가 곧 다시 험떡이게 되는 화천(火喘)은 위식도를 포함하는 소화기와 기침의 관련성을 나타내고 있다⁵.

반하사심탕은 장중경의 상한론 149번 조문⁶인 “傷寒五六日, 嘔而發熱者, 柴胡湯證具, 而以他藥下之, 柴胡證仍在者, 復與柴胡湯, 此雖已下之, 不爲逆, 必蒸蒸而振, 却發熱汗出而解. 若心下滿而硬痛者, 此爲結胸也, 大陷胸湯主之. 但滿而不痛者, 此爲痞, 柴胡不中與之, 宜半夏瀉心湯.”에 처음 등장하는 처방으로 결흉(結胸), 심하비만(心下痞滿)이 증상 진단의 핵심이 된다. 현대에는 이를 적용하여 오심, 구토, 위궤양, 설사 등의 소화기 질환에 반하사심탕을 폭넓게 활용하고 있으며, 국내외 임상 연구를 분석한 결과를 살펴보면 기능성 소화불량, 소화성 궤양, 항화확요법으로 인한 구내염 등의 목적으로 활용할 수 있다⁷. 동물실험에서도 역류성 식도염 유발 생쥐 모델에서 반하사심탕을 투여하여 ghrelin, substance P의 감소를 통한 위궤양운동 조절, 위산 분비 억제, iNOS의 감소를 통한 하부식도조임근

수축 조절을 통한 초기 역류성 식도염 유발의 억제 효과를 확인하였다⁸.

이에 저자는 경험적 치료에 반응하지 않는 기침의 경우 반하사심탕이 치료의 대안으로 제시될 수 있을 것이라 생각하였다. 그러나 기침에 대한 반하사심탕의 효과를 연구한 문헌은 부족하였다. 이에 기침에 대한 반하사심탕의 효과를 확인하기 위하여 관련 문헌을 조사하고 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 시행하여 결과를 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 정보원 및 문헌검색 전략

검색엔진은 Core database인 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Cochrane library(<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>), Science Direct(<http://www.sciencedirect.com/>), Wiley online library(onlinelibrary.wiley.com)를 이용하였으며 국내 논문 검색은 OASIS(oriental medicine advanced searching integrated system, <http://oasis.kiom.re.kr>), KISS(Korean studies Information Service system, <http://kiss.kstudy.com/>), NDSL(National Digital Science Links, <http://scholar.ndsl.kr>), RISS(research information service system, <http://www.riss.kr/>), 과학기술학회마을과과학기술학회마을(<http://society.kisti.re.kr/>), DBpia(<http://www.dbpia.co.kr/>)를, 중국에서는 CNKI(China National Knowledge Infrastructure, <http://search.cnki.net/>), 일본에서는 J-STAGE(Japan Science and Technology information Aggregator, Electronic, <https://www.jstage.jst.go.jp/>)와 CiNii articles(<http://ci.nii.ac.jp/>)를 사용하였다.

검색 엔진 키워드는 ‘cough’, ‘咳嗽’, ‘咳’, ‘せき’, ‘기침’, ‘해수’, ‘Banhasasimtang’, ‘Banxia Xiexin Decoction’, ‘Ban-Xia-Xie-Xin-Tang’, ‘半夏瀉心湯’, ‘半夏瀉心湯’, ‘반하사심탕’ ‘RCT’, ‘randomized controlled trial’, ‘random allocation’, ‘隨機’, ‘ランダム化比較試験’, ‘무작위화 임상시험’, ‘무작위화’, ‘임

상시험'을 사용하였다. 각 국가별 검색 엔진의 특성에 맞춰 검색 키워드를 조합하여 검색에 사용하였다. 검색기간은 검색엔진들이 지원하는 개시 시점부터 2020년 06월 30일까지이며, 언어에는 제한을 두지 않았다.

2. 선정기준과 제외기준

문헌은 다음의 항목이 일치할 때 선정하였다.

- 1) 기침 증상을 주소증으로 하는 환자를 대상으로 한 문헌
- 2) 반하사심탕 또는 반하사심탕가감방을 사용한 무작위 대조군 임상시험(Randomized controlled trials, RCT) 문헌
- 3) 실험군의 경우 반하사심탕을 단독 또는 기침 치료를 위한 양약과 동시 투여하여 치료한 연구문헌
- 4) 대조군의 경우 단독 또는 복합 양약치료 연구문헌
- 5) 중재 전 후의 결과변수를 확인할 수 있는 연구문헌

문헌의 제외기준은 다음과 같다.

- 1) 기침 환자를 대상으로 하지 않은 연구 문헌
- 2) 반하사심탕을 사용하지 않은 연구문헌
- 3) 반하사심탕을 사용하였지만 반하사심탕과 동시에 치료한 방법(예 : 부항, 뜸, 다른 한약 처방 등 기타 한의학 치료, 대체의학 치료 등)을 사용한 연구 문헌
- 4) 비무작위 대조 연구(non-Randomized controlled trials, Non-RCT), 단일군 전후 임상시험, 증례 및 증례군 보고, 실험실 연구, 문헌고찰 연구 등 RCT 문헌이 아닌 연구문헌

3. 자료 분석 방법

국내외 검색엔진에서 검색된 문헌을 취합하여 중복된 문헌을 제거하고, 제목과 초록에 근거하여 1차로 문헌을 선별하였다. 이후 선정된 논문의 전문을 검토하여 2차로 문헌을 선별하고 최종 문헌을 선정하여 분석을 진행하였다. 선별과정에는 독

립된 두 명의 연구자(SHH, SHS)가 참여하여 선정, 제외 기준에 따라 문헌을 검토하고 분석하였다.

4. 데이터 추출

자료 추출 서식에는 연구 대상 환자의 질환, 성별, 연령, 증상의 이환기간, 연구 대상자 수, 실험군과 대조군의 중재(투여약물, 약물의 용량, 복용방법), 중재기간, 결과변수(기침점수, 기침일기, 시각아날로그척도, Leicester Cough Questionnaire(LCQ), 총 유효율(Total effective rate, TER) 등), 결과 통계 값, 이상반응 여부를 포함하였다.

두 명의 연구자(SHH, SHS)의 추출결과가 차이는 경우 각 단계별로 충분한 합의과정을 거쳐 추출결과를 동일하게 합의한 후 다음단계로 진행하였다.

다양한 결과 값을 포함하기 위하여 문헌에 제시된 모든 결과 변수를 추출하였다.

5. 비뚤림 위험 평가

본 연구에서는 선정된 문헌의 연구의 질을 평가하기 위하여 Cochrane의 Risk of Bias(RoB) 도구를 이용하여 비뚤림 위험을 분석하였다. 평가는 논문의 전문에 관련 내용이 명시되어있는지, 명시된 내용이 적절한지에 따라 'low', 'high', 'unclear'로 구분하였다.

출판 비뚤림은 Funnel plot을 이용하여 평가하였다.

6. 통계분석

최종 선정 문헌의 데이터에서 연속형 변수는 평균과 표준편차를, 이분형 변수는 그 빈도를 추출하였다. 결과변수가 동일하거나 동일하지 않더라도 자료 변환을 통해 동일한 결과변수를 얻을 수 있는 문헌은 결과 변수별로 메타분석을 시행하였다. 메타분석은 Review Manager(version 5.4)프로그램을 이용하여 시행하였다. 또한 실험군과 대조군의 중재 방법에 따라 분류하여 메타분석을 진행하였다.

실험군과 대조군의 총 유효율(Total effective rate, TER)과 같은 이분형 변수는 오즈비(Odd Ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)로 표기하였다.

기침증상점수, 폐기능 검사 수치와 같은 결과변수는 연속형 변수로 평균차(Mean Difference, MD)와 95% CI로 나타냈다.

문헌간의 이질성(heterogeneity)은 I^2 test를 이용하여 검사하였다. I^2 값이 50% 미만인 경우 고정효과모형(Fixed-effects model)을 적용하였고, 50% 이상인 경우 변량효과모형(Random-effects-model)을 적용하였다.

III. 결 과

1. 문헌 검색

2020년 06월 30일까지 13개의 온라인 검색 엔진에서 최초 47개의 논문이 검색되었고 제목과 초록을 검토하여 일차적으로 논문 30편을 제외하였다. 다음으로 17편의 논문의 전문을 검토하여 선정, 제외기준에 따라 RCT가 아닌 문헌 2편, 대조군에 양약치료를 하지 않은 문헌 4편, 실험군에 반하사심탕 외의 다른 한방치료를 결합한 문헌 5편을 배제하여 최종적으로 6편의 논문이 선정되었다. 선정된 6편의 RCT 논문은 메타분석을 진행하였다(Fig. 1).

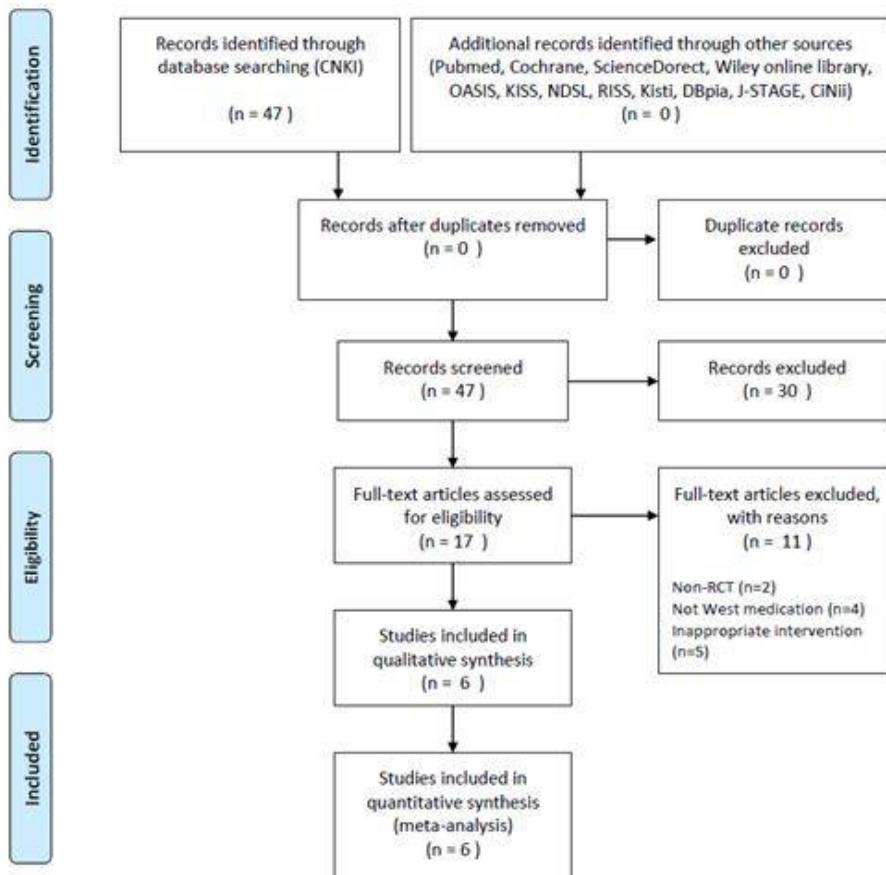


Fig. 1. Prisma flow diagram for process of literature search.

2. 선정 문헌의 특성(Table 1)

최종 선정된 6편⁹⁻¹⁴의 논문은 모두 중국에서 시행된 RCT 연구 문헌이며 학회지에 게재된 논문이었다. 기침에 대한 반하사심탕의 증상완화 효과를 확인하기 위해 설계되었으며 원인 질환이 불분명한 만성 기침에 대한 논문이 4편^{9,10,12,14}, 위식도역류성 질환과 관련된 기침에 대한 논문이 1편¹¹, 기침형천식에 대한 논문이 1편¹³이었다.

약물을 복용한 기간은 선정된 논문에서 모두 1개월 이내였으며 7일, 10일, 14일, 28일 순으로 길었다.

연구대상의 평균 연령은 30대가 5건, 40대가 1건이었다.

한약과 양약의 동시투여와 양약의 동시투여를 비교한 논문은 총 1건¹¹으로 반하사심탕가감 처방과 역류성식도염 치료제인 양성자펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI)를 사용하였다. 나머지 5편의 문헌은 반하사심탕 또는 반하사심탕의 가감 처방과 양약을 비교한 연구로 codeine phosphate oral solution를 사용한 연구가 3건^{9,12,14}, 국소마취제인 리도카인, 기도폐쇄성 장애에 사용하는 아미노필린, 항히스타민제인 클로르페리나민을 동시 투여한 연구가 1건¹⁰, 기관지 확장제인 독소필린과 알부테롤을 동시 투여한 연구가 1건¹³이었다.

모든 문헌에서 기침 증상에 대한 중약신약연구 지침에 따른 총유효율(Total Effective Rate, TER)을 결과 변수로 사용하였다. 평가 기준은 대부분 '임상억제(臨床控制)', '현효(顯效)', '유효(有效)', '무효(無效)'로 평가하였고, 유효 이상의 비율을 치료 유효율로 평가하였다. 총 유효율 이외의 평가지표로는 기침증상점수, 기침증상의 완화·소실시간, 폐기능 검사 수치가 있었다.

한약과 양약을 동시에 복용하거나 한약을 단독 복용한 시험군에서 보고된 이상반응은 5개 문헌^{9,11-14}에서 없었으며 1개 문헌¹⁰에서는 언급되지 않았다. 양약을 단독 복용한 대조군에서는 3개의 문헌^{9,12,14}에서 이상반응이 보고되었으며 이상반응의 증상으로는 현훈과 오심이 있었다.

3. 비뚤림 위험 평가

선정된 문헌을 Cochrane Risk of Bias 도구로 평가한 결과 5건의 문헌에서 난수표를 이용한 무작위 배정을 사용하여 Low risk로 평가하였다. 무작위 배정순서 생성을 제외한 나머지 평가항목에서는 관련 내용의 언급이 없어 unclear로 평가하였다(Fig. 2, 3).

Funnel plot에서 중대한 출판비뚤림은 나타나지 않았다(Fig. 4).

Table 1. Characteristics of Randomized Controlled Trials Included in the Meta-Analysis

Authors (Published year)	Study design	Participants		Intervention treatment	Control treatment	Treatment duration	Evaluations	Effective results	safety results
		N (intervention/control)	1) Intervention group N=M/F : age (yr) : cough duration (month)						
Lu 2013 ⁹	RCT	198 (100/98)	1) 100=56/44 : 33 : 2.6 2) 98=55/43 : 32 : 2.5	BST bid po	Codeine phosphate oral solution 10 ml tid po	14 days	1. TER (P<0.05)	1. 89.00% vs 54.40% (P<0.05)	Case : none /Control (n=1) : Dizziness, Nausea
Lu 2014 ¹⁰	RCT	72 (36/36)	Refractory chronic cough patients 1) 36=24/12 : 38.2±3.1 : 8.2±2.1 2) 36=22/14 : 37.3±3.2 : 8.0±1.9	BST bid po	Triple drug therapy (lidocaine 10 ml aerosol bid or tid + aminophylline 0.1 g tid po + chlorpheniramine 4 ml tid po)	7 days	1. TER (P<0.05)	1. 97.22% vs 88.89% (P<0.05)	Not reported
Wang 2015 ¹¹	RCT	78 (39/39)	GERC patients 1) 39=26/13 : 49.7±3.1 : 8.2±2.7 2) 39=27/12 : 48.7±3.0 : 8.8±2.9	BST bid po + Rabeprazole 10 mg bid po, Domperidone 10 mg tid po	Rabeprazole 10 mg bid po, Domperidone 10 mg tid po	10 days	1. Cough symptom score (P<0.05) 2. TER (P<0.05)	1. 2.5±1.8 to 1.1±0.7 vs 2.5±1.7 to 1.9±1.1 (P<0.05) 2. 71.8% vs 41.0% (P<0.05)	None
Liu 2020 ¹²	RCT	100 (50/50)	Chronic cough patients 1) 50=30/20 : 32.17±11.31 : none 2) 50=28/22 : 31.02±11.1 : none	BST bid po	Codeine phosphate oral solution 10 ml tid po	14 days	1. TER (P<0.05)	1. 68% vs 34% (P<0.05)	Case : none /Control : Dizziness (n=1), Nausea (n=1)
Kong 2014 ¹³	RCT	64 (32/32)	Cough variant asthma patients 42/22 : 37.6±12.4 : 4.1±1.5	BST bid po	Doxophylline tablet 200 mg, albuterol aerosol 100 µg	28 days	1. TER (P<0.05) 2-1. Daytime cough symptom score (P<0.05) 2-2. Night cough symptom score (P<0.05) 3-1. Cough relief time (P<0.01) 3-2. Cough disappearance time (P<0.01) 4-1. PEFR (L) (P<0.05) 4-2. FEV1 (L) (P<0.05) 4-3. FEV1/FVC (%) (P<0.05)	1. 93.75% vs 81.25% (P<0.05) 2-1. 2.86±0.32 to 0.24±0.18 vs 2.79±0.28 to 0.91±0.26 (P<0.05) 2-2. 2.76±0.25 to 0.26±0.24 vs 2.71±0.32 to 0.99±0.36 (P<0.05) 3-1. 3.9±1.6 vs 6.2±1.4 (P<0.01) 3-2. 7.2±1.26 vs 9.5±1.30 (P<0.01) 4-1. 4.69±1.98 to 7.16±1.47 vs 5.02±1.70 to 6.32±1.23 (P<0.05) 4-2. 2.41±0.81 to 3.20±0.49 vs 2.36±1.02 to 2.92±0.53 (P<0.05) 4-3. 75.03±19.36 to 98.12±17.06 vs 76.22±16.48 to 87.72±10.36 (P<0.05)	None

Huang 2014 ¹⁾	Chronic cough patients 84 (42/42)	Codeine phosphate oral solution 10 ml tid po	14 days	1. TER (P<0.05)	1. 69.05% vs 33.33% (P<0.05)	Case : none /Control (n=1) : Dizziness, Nausea
RCT	1) 42=22/20 : 30.17±11.06 : none 2) 42=23/19 : 31.29±12.53 : none	BST bid po				

RCT : randomized controlled trials, yr : year, mon : month, N : number, M : male, F : female, BST : *Banhasasim-tang*, TER : total effective rate,
GERC : gastroesophageal reflux cough

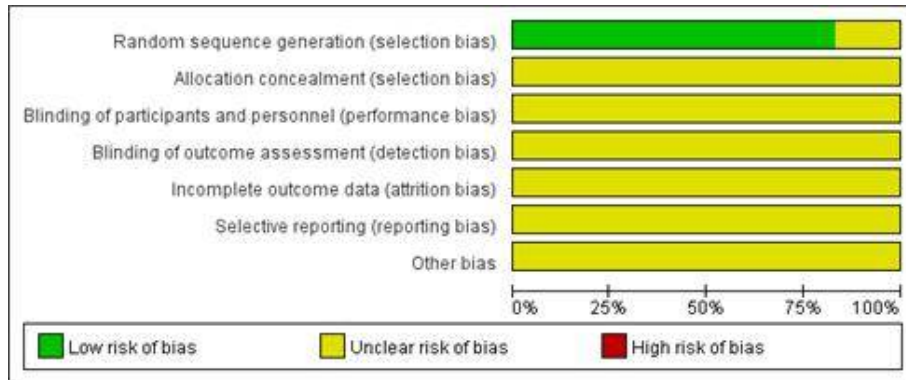


Fig. 2. Risk of bias graph.

	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
Huang 2014	●	?	?	?	?	?	?
Kong 2014	●	?	?	?	?	?	?
Liu 2020	?	?	?	?	?	?	?
Lu 2013	●	?	?	?	?	?	?
Lu 2014	●	?	?	?	?	?	?
Wang 2015	●	?	?	?	?	?	?

Fig. 3. Summary of risk of bias.

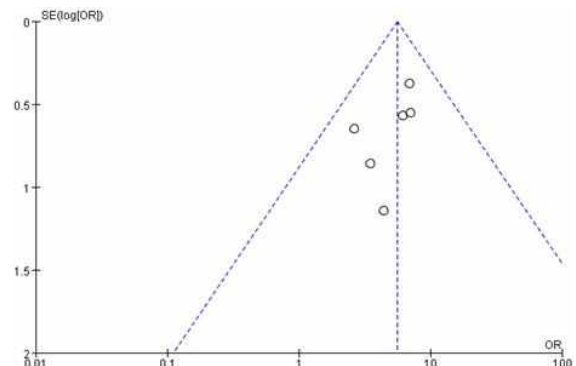


Fig. 4. Funnel plot for the outcome of effective rate.

4. 결과 분석

선정된 문헌에서 추출된 결과변수는 총 유효율, 기침증상점수, 기침완화·소실시간, 폐기능 검사가 있었다.

1) 총 유효율

모든 문헌에서 공통적으로 사용한 결과변수인 TER로 메타분석을 실시하였다.

(1) 반하사심탕을 포함하는 치료와 양약 단독 치료의 증상 완화 효과 비교⁹⁻¹⁴

반하사심탕을 사용한 군은 양약치료만을 사용한 군에 비하여 TER의 OR값이 5.56배(95% CI: 3.50, 8.82, $P < 0.0001$)로 증상완화의 유의한 효과가 있음을 보여주었다. I^2 값은 0%로 문헌간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 5).

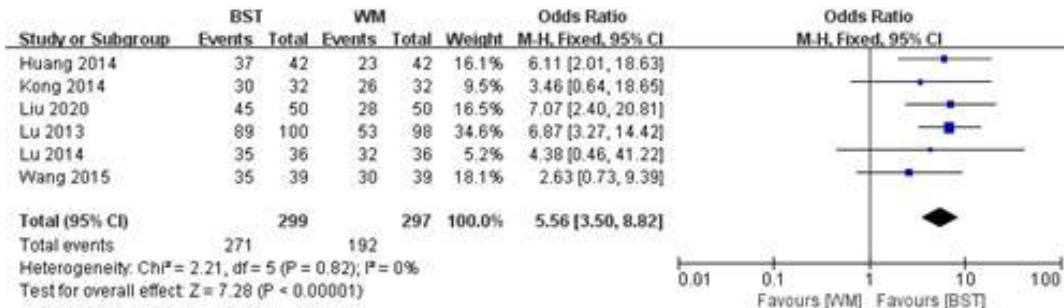


Fig. 5. Results of meta-analysis for total effective rate (BST vs WM).

BST : *Banhasasim-tang*, WM : Western medicine

(2) 반하사심탕 단독 치료와 양약 단독 치료의 증상 완화 효과 비교^{9-10,12-14}
 치료군에 반하사심탕만을 사용한 5건의 연구에 대하여 메타분석에서는 OR값이 6.21(95% CI: 3.77,

10.21, P<0.0001)로 반하사심탕군에서 유의한 효과를 보였다. I²값은 0%로 문헌간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 6).

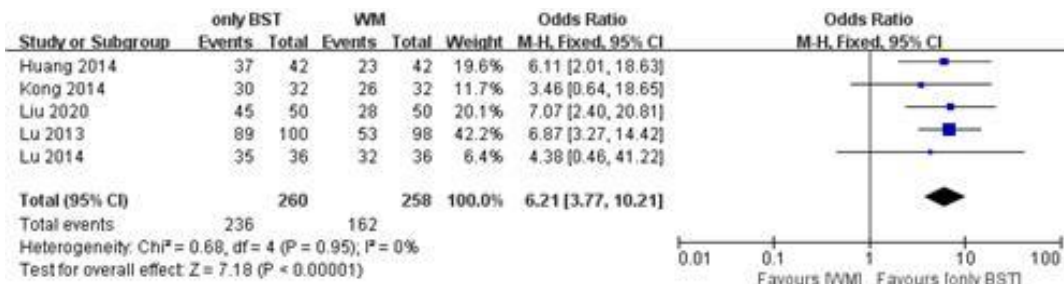


Fig. 6. Results of meta-analysis for total effective rate (only BST vs WM).

BST : *Banhasasim-tang*, WM : Western medicine

(3) 반하사심탕 및 양약 병용치료와 양약 단독치료의 증상 완화 효과 비교¹¹
 반하사심탕과 PPI를 결합한 치료와 PPI 단독 치료를 비교한 연구는 문헌의 수가 1편으로 메타

분석을 진행하지 못하였으나 OR값이 3.66(95% CI : 1.42, 9.42, P<0.05)로 나타났고 반하사심탕을 결합한 치료에서 유의한 효과를 보여주었다(Fig. 7).

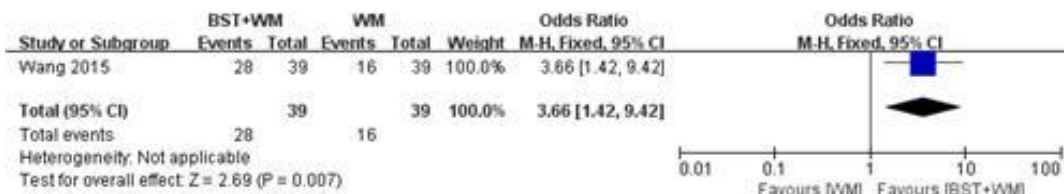


Fig. 7. Results of meta-analysis for total effective rate (BST+WM vs WM).

BST : *Banhasasim-tang*, WM : Western medicine

(4) 반하사심탕 치료와 코데인인산염 치료의 증상 완화 효과 비교^{9,12,14}
 반하사심탕을 사용한 군과 코데인 인산염 경구 용액(Codeine phosphate oral solution)으로 치료한

군의 총 유효율을 비교한 OR값은 6.74(95% CI : 3.94, 11.51, P<0.0001)로 중재군의 효과가 유의하게 나타남을 알 수 있다. I²값은 0%로 문헌간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 8).

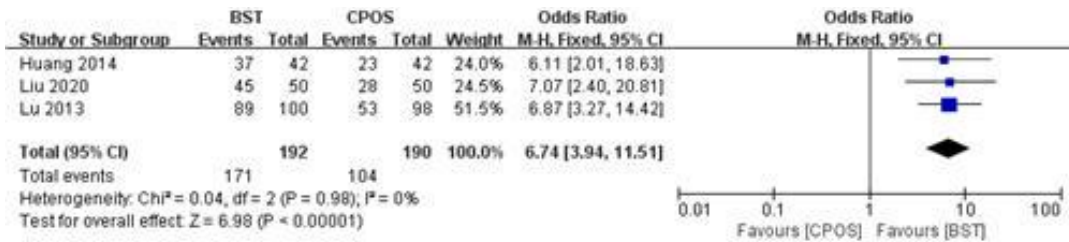


Fig. 8. Results of meta-analysis for total effective rate (BST vs CPOS).

BST : *Banhasasim-tang*, CPOS : Codeine phosphate oral solution

(5) 원인 질환을 명시하지 않은 만성 기침 환자의 증상완화 효과 비교^{9,10,12,14}
 Wang은 위식도 역류성 기침(gastroesophageal reflux cough, GERC)으로, Kong은 기침형 천식으로 원인질환을 명시하였다. 그 외 4건의 문헌에서는 원인질환을 구분하지 않고 만성기침에 반하사

심탕을 사용한 결과를 보고하였다. 원인질환을 특정하지 않은 연구문헌은 메타분석을 시행하였다. OR값은 6.57(95% CI : 3.90, 11.07, P<0.0001)로 중재군의 효과가 유의하게 나타남을 알 수 있다. I²값은 0%로 문헌간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 9).

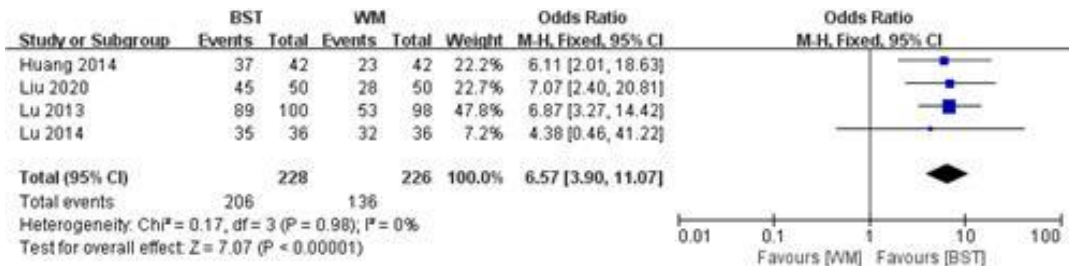


Fig. 9. Results of meta-analysis for total effective rate (chronic cough patient).

BST : *Banhasasim-tang*, WM : Western medicine

2) 기타 결과평가지표

본 연구의 선정문헌에서는 TER 이외의 결과지표로 기침증상점수, 기침증상의 완화·소실시간, 폐기능 검사 수치를 제시하였다. 기침증상의 완화·소실시간, 폐기능 검사 수치는 보고한 문헌의 수가 적어 메타분석을 시행하지 못하였다.

2건의 문헌에서는 기침증상에 대한 점수를 평가지표로 사용하였다. 그 중 1건의 문헌은 주간, 야간의 기침 점수를 나누어 평가하였는데 두 결과 값의 평균을 계산하여 분석하였다. 두 건의 문헌에서 기침 증상 점수는 평균차가 -0.71점(95% CI : -0.83, -0.59, p<0.0001)으로 낮게 나와 기침에 효과가 있음을 시사하였으며 I²값은 0%로 문헌 간 이

(1) 기침증상점수^{11,14}

질성은 매우 낮았다(Fig. 10).

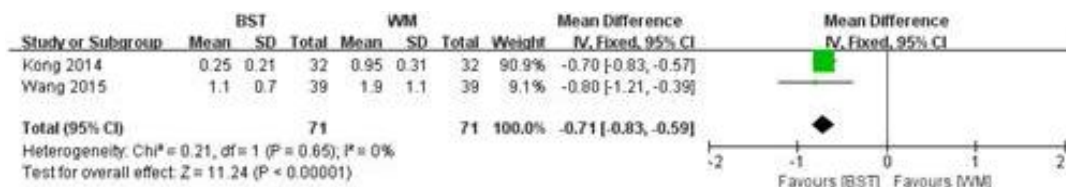


Fig. 10. Results of meta-analysis for cough symptom score.

BST : *Banhasasim-tang*, WM : Western medicine

(2) 기침증상의 완화 · 소실시간¹³

1건의 문헌에서 기침완화시간과 기침소실시간을 평가지표로 사용하였다. 반하사심탕을 사용한 군에서 양약 단독 사용군에서보다 기침완화시간과 소실시간이 모두 유의하게 적었다(P<0.01)(Table 1).

(3) 폐기능 수치¹³

1건의 문헌에서는 폐기능 수치를 평가 지표로 사용하였다. 최고호기유속(PEFR, Peak expiratory flow rate), 1초간 노력성 호기량(FEV1, Forced Expiratory Volume in 1 second), 1초간 노력성 호기량/노력성 폐활량(FEV1/FVC %) 값을 각각 평가하였다. 모든 항목에서 반하사심탕군이 대조군에 비하여 효과적으로 폐활량을 개선시켰다(P<0.05)(Table 1).

3) 이상반응

5건의 문헌에서 이상반응의 유무를 보고하였다. 2건의 문헌^{11,13}에서는 이상반응이 발생하지 않았다. 2건의 문헌^{9,14}에서는 양약 대조군에서 발생한 1례의 이상반응을 보고하였고 이상반응은 현훈과 오심으로 나타났다. 1건의 문헌¹²에서는 양약 대조군에서의 현훈 1례, 오심 1례의 이상반응을 보고하였다.

보고된 이상반응 중에서 반하사심탕 투여군에서 보고된 이상반응은 없었다.

IV. 고 찰

기침은 기도자극에 의한 반사작용으로 상기도감

염이 원인이 되어 나타나는 경우가 가장 흔하다. 그러나 호흡기 치료에도 잘 반응하지 않는 만성 기침은 위식도 역류질환으로 인한 기도자극이 원인이 되는 경우가 있다. 한의학에서도 기침의 원인으로 소화기 질환을 언급하고 있다. 동의보감의 해수제증(咳嗽諸證) 중 담수(痰嗽)는 “蓋濕痰在胃, 上干於肺, 則必作咳嗽.”라 하여 위의 습담이 폐로 올라가 기침이 된다 하였고, 식적수(食積嗽)는 “因食積, 生痰咳嗽, 胸滿噯酸”이라 하여 식적으로 인해 기침이 나오고 신트림이 난다고 하였다. 또한 천증유팔(喘證有八) 중 화천(火喘)은 “得食則減, 食已則喘”이라 하여 식사와 기침과의 관련성을 제시하였다.⁵ 특히 식적수는 오늘날의 위식도역류에 의한 기침에 해당한다고 볼 수 있다.

반하사심탕은 중경의 상한론에 처음 수록된 처방으로 반하(半夏)와 황금(黃芩), 인삼(人蔘), 감초(甘草), 건강(乾薑), 황련(黃連), 생강(生薑), 대조(大棗)로 구성된다. 반하사심탕의 군약(君藥)이 되는 반하(半夏)는 본초 분류에서 화담지해평천약(化痰止咳平喘藥)에 속하며 조습화담(燥濕化痰)의 효능으로 비위(脾胃)에 작용하여 구토를 가라앉힐 뿐 아니라 위에 정체된 담습(痰濕)이 폐로 상역(上逆)하여 발생하는 기침, 가래에도 사용한다.¹⁵ 반하사심탕 처방의 진단에 핵심이 되는 증상은 심하비만(心下痞滿)으로, 이를 현대 질환에 적용하면 기능성 소화불량, 급·만성 위염, 위식도 역류질환에 사용할 수 있다. 이와 관련하여 동물실험,⁸ 증례

보고,¹⁶ 체계적 문헌고찰¹⁷ 등의 연구가 선행되어 왔다.

호흡기 치료에도 잘 반응하지 않는 기침은 진단되지 않은 소화기 염증 또는 역류질환으로 인한 증상일 수 있다. 기침의 특성과 동반증상 등을 고려하여 만성 기침의 원인이 소화기 질환이라는 가능성이 있는 경우에 반하사심탕이 기침 완화에 효과적일 수 있다. 그러나 기침에 대한 반하사심탕의 효과를 고찰한 연구는 없다. 이에 본 연구에서는 그 효과를 알아보기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 실시하였다. 선정 문헌은 기침환자를 대상으로 반하사심탕 또는 반하사심탕 가감처방을 사용하여 기존 양약처방과 증상 완화 효과를 비교한 RCT 연구를 포함하였다. 또한 평가 변수로 총 유효율을 사용한 연구를 선정하여 메타분석을 진행하였다.

본 연구에서 선정된 문헌은 모두 중국에서 시행된 연구로 이는 중국이 한약이 보편화되어있으며 관련 연구가 활발하게 진행되는 환경이기 때문일 것으로 생각된다. 국내는 RCT를 진행하기 위한 표준화된 한약제제를 개발하기 어렵고 한약시장의 규모가 작아 제약회사에서 적극적으로 진행하기 어려운 상황으로 관련 연구가 절대적으로 부족하여 문헌이 적은 것으로 생각된다. 적게나마 진행된 연구는 모두 소화기 질환에 관련된 것이었다. 영미권의 경우 한약이 보편화되어있지 않기 때문에 관련 연구가 활발하지 않아 관련된 문헌이 거의 없는 것으로 생각된다.

연구대상은 원인 질환을 언급하지 않은 만성 기침환자를 대상으로 한 연구가 4건^{9,10,12,14}, 기침형 천식환자를 대상으로 한 연구가 1건¹³, GERD를 진단받고 기침을 호소하는 환자를 대상으로 한 연구가 1건¹¹이었으며, 연구대상의 증상 이환기간은 4건의 연구에서 보고되었는데 평균 2개월, 4개월, 8개월 이상으로 대상 환자의 증상이 대부분 만성적으로 진행된 상태임을 알 수 있다. 만성 기침의 정의가 8주 이상 지속하는 기침인 것을 고려하면 본 연

구에 포함된 문헌은 모두 만성기침 환자를 대상으로 한 연구라고 할 수 있다.

반하사심탕에 대한 선행 연구들로 미루어 볼 때 반하사심탕은 위식도 역류성 기침에 효과적일 것으로 예상하였으나 예상과 달리 위식도 역류를 원인으로 제시한 문헌은 1건¹¹밖에 되지 않았다. 이는 만성기침의 원인이 위식도 역류 질환이었으나 언급되지 않은 것인지 반하사심탕의 다른 약리 작용으로 인하여 기침에 효과를 보인 것인지 동물실험 등의 추가적인 연구를 통하여 규명할 필요가 있다.

이상반응의 발생여부는 5건의 연구에서 언급하였고 그 중 3건의 연구^{10,12,14}에서 오심, 현훈 등의 이상반응을 보고하였는데 모두 양약 대조군에서 발생한 이상 반응이며 한약을 사용한 군에서 보고된 이상반응은 없었다. 이는 양약 단독치료에 비하여 한약치료가 안전하다는 것을 시사한다.

중재방법은 한약의 단독치료와 기침에 보편적으로 사용하는 양약제제의 비교가 대부분이었으며 1건의 연구¹¹만이 반하사심탕과 PPI의 병용치료와 PPI의 단독치료를 비교하였다. 비교에 사용된 양약제제는 진통, 진해 효과가 있는 코데인 성분의 약물을 사용한 연구가 3건^{9,12,14}으로 가장 많았고 2건의 연구에서는 각각 대조군에 국소마취제인 리도카인, 기도폐쇄성장장애에 사용하는 아미노필린, 항히스타민제인 클로르페니라민을 사용한 삼재혼합요법¹⁰과 기관지 확장제인 독소필린과 알부테롤을 동시에 투여하는 방법¹³을 사용하였다. 이는 호흡기 질환에 사용되는 약물로 경험적인 기침치료와 반하사심탕의 효과를 비교한 연구이다. 위산과다에 사용하는 PPI 성분의 약물을 사용한 1건의 문헌¹¹은 만성기침의 원인을 역류성 질환으로 보고 치료를 시행한 연구라고 할 수 있다.

선정된 연구에서 반하사심탕은 모두 탕제의 형태로 투여되었다. 문헌의 선정과정에서 반하사심탕과 반하사심탕을 기본으로 한 가감 처방이 모두 포함되었기 때문에 각 연구문헌마다 처방 구성의 성분과 용량이 다른 경우가 발생하였다. 이 문제는

자문을 거쳐 반하사심탕의 범주에 포함시킬 수 있는 유사 범위를 설정하여 연구를 진행하였다. 향후 연구의 일관성을 높이기 위하여 표준화된 성분 및 함량으로 구성된 반하사심탕을 이용한 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

대한결핵 및 호흡기학회의 2014년 기침 진료지침¹⁸에 따르면 기침 진료시 사용할 수 있는 설문에는 기침점수, 기침일기, Visual analog scale(VAS) 등이 있으나 타당성이 검증되지 않았다. 만성기침 환자에는 Cough Quality of Life Questionnaire(CQLQ), Leicester Cough Questionnaire(LCQ), Chronic Cough Impact Questionnaire(CCIQ)와 같은 기침특이 삶의 질 설문지를 활용할 수 있다. 그러나 본 연구에 선정된 문헌에서는 총 유효율, 기침증상점수, 기침의 완화·소실 시간, 폐기능 검사 수치가 사용되었다.

선정된 문헌의 연구 질평가는 Cochrane Risk of Bias Tool을 활용하였다. Cochrane Risk of Bias Tool은 임상연구가 진행됨에 따라 발생할 수 있는 5가지 비뚤림을 평가하기 위한 도구로 배정순서가 무작위로 생성되었는지, 배정되는 과정이 잘 은폐되었는지, 연구 참여자와 연구자의 눈가림이 잘 시행되었는지, 결과 평가자의 눈가림이 잘 시행되었는지, 결과 자료가 불완전하지는 않은지, 결과보고가 선택적으로 되지는 않았는지, 기타 비뚤림의 위험이 있는지에 대한 7가지 항목을 평가한다. 본 연구에 선정된 6편의 논문 중 5건의 문헌에서 난수표를 사용한 과정을 기술한 것 외에는 RCT 시행에 관한 단계별 사항에 대한 언급이 전혀 없었다. 따라서 RCT 연구가 제대로 시행된 것인지 판단하기 어려웠다. 그러므로 연구에 선정된 문헌의 질이 낮게 평가되는 제한점이 있었다. 따라서 이러한 제한점을 보완하기 위하여 추후 무작위화, 눈가림 등의 영역에서 철저한 설계가 이루어진 RCT 연구가 진행될 필요가 있다.

총 유효율은 반하사심탕이 중재에 포함된 모든 문헌과 중재군에 한약치료만을 시행한 5건의 문헌 그리고 대조군에 Codeine phosphate oral solution

을 사용한 3건의 문헌에 대하여 각각 메타분석을 시행하였다. 모든 비교에서 중재군의 총 유효율이 높게 평가되어 반하사심탕을 기침에 적용하는 것이 양약 단독 투여에 비하여 만성 기침에 유의한 효과가 있다는 것을 보여주었다.

반하사심탕을 시험군에 적용한 6건의 연구문헌을 메타분석한 결과 OR값이 5.56으로 기침에 대한 반하사심탕의 유의한 효과를 보여주었다. 양약을 병용투여한 1건¹¹의 문헌은 메타분석을 시행하지는 못하였으나 OR값이 3.66으로 나타났다. 반하사심탕 단독 투여에 의한 치료 효과를 알아보기 위하여 시험군에 반하사심탕만을 단독으로 투여한 5건^{9,10,12-14}의 연구문헌을 따로 메타분석하였다. 결과는 OR값이 6.21로 반하사심탕을 단독으로 사용하였을 때 더 큰 유의성을 보여주었다. 그러나 이것은 반하사심탕 단독투여의 효과가 더 좋은 것인지 대조군의 양약제제의 성질이 문헌마다 달라 차이가 발생한 것인지 확신할 수 없다. 이에 향후 반하사심탕 단독투여, 반하사심탕과 양약의 병용투여, 양약제제의 단독투여를 비교할 수 있는 연구가 설계되어야 할 것으로 생각된다.

대조군에 코데인 인산염 경구 용액을 사용한 3건의 문헌^{9,12,14}에 대해 메타분석을 시행한 결과 OR값은 6.74로 나타나 기존 호흡기 치료에 사용하는 양약과 반하사심탕의 단독 복용을 비교할 때에는 반하사심탕이 유의한 효과가 있다는 것을 보여주었다.

또한 원인질환을 감별하지 않은 만성기침환자를 대상으로 한 4건의 문헌^{9,10,12,14}에서도 메타분석 결과 OR값이 6.57로 반하사심탕의 유의한 효과를 보여주었다. 이는 원인불명의 만성기침에 반하사심탕을 선택하는 근거가 될 수 있다.

이를 통하여 실제 진료현장에서 기존 호흡기 치료에 반응하지 않는 기침에 반하사심탕 처방을 고려할 수 있다. 문헌에서는 원인질환과 한방 진단을 제시하고 있지 않으나 선행 연구로 미루어 볼 때 호흡기 치료에 반응하지 않고 반하사심탕에 효과

를 보인 환자군의 경우 비위의 문제를 겸하고 있을 것으로 사료된다.

추가적으로 향후 반하사심탕의 기침완화 기전에 대한 연구가 진행된다면 기침에 더욱 효과적으로 한약제제를 선택할 수 있을 것이다.

Kong¹³과 Wang¹¹은 기침 증상 점수를 Kong¹³은 기침 완화·소실시간, 폐기능 검사 수치를 평가 지표로 제시하였다. 모든 평가 지표에서 반하사심탕군의 효과가 더 우수하게 나타났으나 공통된 지표를 사용한 문헌이 적어 메타 분석을 시행하기에는 어려움이 있었다. 또한 1건의 문헌에서 활용한 폐기능 검사 수치는 기침 증상과 직접적인 관련이 있다고 할 수 없다. 메타분석을 진행할 수 있는 평가변수가 TER외에는 없고 보다 객관적인 평가지표를 활용하지 못한 것이 본 연구 결과의 한계점으로 남는다. 추후 증상에 대한 객관성을 나타낼 수 있는 평가 지표 개발과 함께 객관적인 결과지표를 사용한 연구가 진행되어 보완되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 반하사심탕이 만성기침에 효과가 있으며 안전하다는 결론을 얻음으로써, 1차 의료 현장에서 기존치료에 반응하지 않고 지속되는 기침에 반하사심탕을 사용하는 데에 근거로 활용할 수 있다. 또한, 기존 문헌들의 제한점들을 파악하여 추후 연구의 질적 향상을 위한 기초자료로 활용 될 수 있을 것이다.

V. 결 론

본 연구에서는 국내·외의 데이터베이스에서 기침에 반하사심탕을 중재로 적용한 무작위 배정 비교 임상시험연구를 검색하여 6편의 문헌을 최종 선정하였고 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 반하사심탕 단독 치료군과 기침 치료를 위한 양약 대조군을 비교한 연구는 5편, 반하사심탕과

양성자핍프억제제를 병용투여한 군과 양성자핍프억제제만을 투여한 군을 비교한 연구는 1편이었다.

2. 평가 지표는 6편의 연구에서 총 유효율을 사용하였고, 2편의 연구에서 기침증상점수, 1편의 연구에서 폐기능 검사 수치를 사용하였다.
3. 반하사심탕을 투여한 치료군은 양약 치료군보다 치료 유효율이 유의하게 높았다.
4. 5편의 연구에서 이상반응에 대하여 보고하였고 양약 치료군에서 현훈, 오심과 같은 경미한 증상이 3편의 연구에서 발생하였다. 반하사심탕 치료군에서 보고된 이상반응은 없었다.
5. 비뿔림 위험에 있어서는 단계별 비뿔림 위험에 대한 언급이 부족하여 문헌의 질이 불확실하게 평가되었다.
6. 기존 호흡기 치료에 반응하지 않는 만성 기침에서 기침과 소화기질환의 관련 가능성이 있는 경우에 반하사심탕이 효과적일 수 있다.
7. 본 연구를 토대로 추후 엄격하게 설계된 무작위 배정 비교임상시험이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. National Health Insurance Service, HEALTH INSURANCE REVIEW & ASSESSMENT SERVICE, 「National Health Insurance Statistical (2018)」 (https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=350&tblId=DT_35001_A074111&conn_path=I2)
2. Ji YG. Treatment of chronic cough. *Korean journal of internal medicine* 2003;64(2):240-4.
3. Song WJ, Kim SH. New Approach to Chronic Cough: An Introductory Guide Based on Recent Clinical Practice Guidelines. *The Korean Journal of Medicine* 2019;94(6):471-84.
4. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. A summary of the guidelines

- for chronic cough. Seoul: The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2018, p. 4, 7-10.
5. Heo J. Dongui Bogam. Seoul: DonguiBogam Publishing Company; 2005, p. 1338, 1352-3.
 6. Moon J, Ahn G, Kim S, Park J, Kim D, Choi D, et al. Shanghanlun Jeonghae. Seoul: Haneui Munhwasa; 2010, p. 317-9.
 7. Jeon SY, Kim WB, Seok EJ, Song SY, Jeong JG. Ananalysis of clinical studies on Banha-Sasim-Tang. *Herbal Formula Science* 2018;26(3):267-81.
 8. Jang MW, Lim SW. Experimental Study for Effect of Banhasasim-tang on Mice with Reflux Esophagitis. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine* 2013;34(4):362-74.
 9. Lu B, Fan L, Pan X. Clinical Research of Modified Banxia Xiexin Decoction in Treating Chronic Cough. *China journal of chinese medicine* 2013;28(8):1118-9.
 10. Lu B, Pan X. Effect and mechanism of Ban Xia Xie Xin Decoction combined with triple drug therapy of intractable chronic cough. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine* 2014;20(8):1087-9.
 11. Wang BC. Clinical Observation of Banxia Xiexin Decoction Combined with Proton Pump Inhibitor in Treating Gastroesophageal Reflux Cough. *Chinese Journal of Modern Drug Application* 2015;9(7):156-8.
 12. Liu XL, Li N. Evaluation of Effect of Banxia Xiexin Decoction on Chronic Cough. *Renowned Doctor* 2019;(11):237.
 13. Kong Z, Fan L. Clinical Study of Banxia Xiexin Decoction in Treating Cough Variant Asthma. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine* 2014;20(8):1083-4.
 14. Hwang YC, Deng XQ. Treatment of 42 Cases of Chronic Cough with Banxia Xiexin Decoction. *Chinese medicine modern distance education of china* 2014;12(20):148-9.
 15. Korean Medical College Society Textbook Compilation Committee. Herbal medicine. Seoul: Younglimsa; 2011, p. 485-6.
 16. Park GH, Choi SW, Park SJ, Joo JC, Park HS. Three Case Reports of Peptic Ulcer Patients Treated with Banhasasim-tang. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2012;26(6):940-6.
 17. Ahn SB, Lee GY, Hwang HH, Jeong MJ, Jang IS. The Effect of Banhasasim-tang in the Treatment of Chemotherapy-induced Symptoms: A Systematic Review. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2019;40(4):663-74.
 18. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Cough treatment guideline. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2014, p. 187-8.

【부록 1】 검색엔진별 검색 키워드

Core Database

○ PubMed, Cochrane library, Science Direct, Wiley online library

(1) [기침]을 검색하기 위한 검색 키워드

- cough

- 咳嗽

(2) [반하사심탕]을 검색하기 위한 검색 키워드

- Banhasasimtang

- Banxia Xiexin Decoction

- Ban-Xia-Xie-Xin-Tang

- 半夏瀉心湯

(3) [무작위배정 대조군 임상시험]을 검색하기 위한 검색 키워드

- RCT

- randomized controlled trial

- random allocation

일본

○ J-STAGE, CiNii articles

(1) [기침]을 검색하기 위한 검색 키워드

- cough

- 咳嗽

- 咳

- せき

(2) [반하사심탕]을 검색하기 위한 검색 키워드

- Banhasasimtang

- Banxia Xiexin Decoction

- 半夏瀉心湯

(3) [무작위배정 대조군 임상시험]을 검색하기 위한 검색 키워드

- RCT

- randomized controlled trial

- ランダム化比較試験

중국

○ CNKI

(1) [기침]을 검색하기 위한 검색 키워드

- cough

- 咳嗽
- (2) [반하사심탕]을 검색하기 위한 검색 키워드
 - Banhasasimtang
 - Ban-Xia-Xie-Xin-Tang
 - 半夏瀉心湯
 - 半夏泻心汤
- (3) [무작위배정 대조군 임상시험]을 검색하기 위한 검색 키워드
 - RCT
 - randomized controlled trial
 - 隨機

□ 국내 검색엔진

○ OASIS, KISS, NDSL, RISS, 과학기술학회마을과학기술학회마을, DBpia

- (1) [기침]을 검색하기 위한 검색 키워드
 - cough
 - 咳嗽
 - 기침
 - 해수
- (2) [반하사심탕]을 검색하기 위한 검색 키워드
 - Banhasasimtang
 - 반하사심탕
 - 半夏瀉心湯
- (3) [무작위배정 대조군 임상시험]을 검색하기 위한 검색 키워드
 - RCT
 - randomized controlled trial
 - 무작위화 임상시험
 - 무작위화
 - 임상시험

【부록 2】 최종 선정 문헌 처방 구성 약물

Lu 2013	강반하 10 g, 건강 10 g, 천황련 8 g, 황금 10 g, 자감초 10 g, 남사삼 30 g, 대조 10 g
Lu 2014	강반하 10 g, 건강 10 g, 황련 5 g, 황금 10 g, 자감초 10 g, 남사삼 30 g, 대조 3枚
Wang 2015	강반하, 건강, 황금, 대조, 자감초 각 10 g, 황련 5 g, 남사삼 15 g
Liu 2020	남사삼 30 g, 강반하 10 g, 황금 10 g, 건강 10 g, 자감초 10 g, 대조 10 g, 황련 5 g
Kong 2014	강반하, 건강, 황금, 길경, 선태, 지룡, 오미자, 자감초, 대조 각 10 g, 황련 5 g, 남사삼 30 g
Huang 2014	남사삼 30 g, 강반하, 황금, 건강, 자감초, 대조 각 10 g, 황련 5 g