

간담도 질환에서의 고빌리루빈혈증에 대한 인진호탕의 임상 효과 : 체계적 고찰

박근준^{1*}, 강희경^{2*}, 한창우^{1,2}

¹부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ²부산대학교한방병원 한방내과

Clinical Effect of *Injinho-tang* on Hyperbilirubinemia in Hepatobiliary Disorders: A Systematic Review

Keunjoon Park^{1*}, Heekyung Kang^{2*}, Changwoo Han^{1,2}

¹Dept. of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

²Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

ABSTRACT

Purpose: This systematic review was conducted to evaluate the clinical effects of *Injinho-tang* on hyperbilirubinemia in hepatobiliary disorders.

Methods: We searched for randomized controlled clinical trials that had administered *Injinho-tang* as an intervention in the following medical databases: Public/Publisher MEDLINE (PubMed), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Cochrane library, Research Information Sharing Service (RISS), ScienceON, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), and China National Knowledge Infrastructure (CNKI). Among the retrieved studies, only trials that met the inclusion criteria were selected, and serum total bilirubin values were extracted and analyzed from the finally selected trials.

Results: The serum total bilirubin values of 1,302 patients with various hepatobiliary diseases were synthesized through a meta-analysis, which confirmed a decrease in serum total bilirubin of 21.03 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI -29.58~-12.49, $p<0.01$) in the group administered with *Injinho-tang* compared with the control group.

Conclusions: *Injinho-tang* is effective in alleviating hyperbilirubinemia in hepatobiliary diseases when administered with conventional treatment. However, the potential risk of bias, high heterogeneity among the included trials, and differences in herbal composition are limitations of the results of this meta-analysis.

Key words: hepatobiliary disorder, *Injinho-tang*, systematic review

1. 서론

고빌리루빈혈증은 임상에서 흔히 관찰되는 증상

· 투고일: 2022.12.01, 심사일: 2022.12.23, 게재확정일: 2022.12.23
· 교신저자: 한창우 경상남도 양산시 물금읍 금오로 20
부산대학교한방병원 한의약임상연구센터 418호
TEL: 055-360-5957 FAX: 050-4181-6118
E-mail: hancw320@pusan.ac.kr

* These authors contributed equally to this work. 이 과정은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

의 하나이며, 빌리루빈이 과잉 생산되거나, 간에서의 빌리루빈의 섭취 및 포합에 장애가 발생하거나, 담도 협착 및 폐쇄가 있을 때 발생할 수 있다¹. 혈중 총 빌리루빈의 정상값은 실험실마다 차이가 있으며, 대략 0.2~1.3 mg/dL(3.4~22.2 $\mu\text{mol/L}$)이다².

고빌리루빈혈증은 용혈성 질환이나 빌리루빈 대사 이상에 의해서도 발생할 수 있지만, 간담도 질환에서 일반적으로 관찰된다³. 중환자실에 재원한 중증 환자의 경우 100,000명당 약 40,000명에서 고

빌리루빈혈증이 발생한다⁴. 바이러스성 간염으로 인한 고빌리루빈혈증은 일반적으로 젊은 연령에서 주로 나타나고, 간경화, 간암 및 담즙정체성 간손상으로 인한 고빌리루빈혈증은 고령자에게서 주로 나타난다. 용혈성 황달은 여성에서 더 빈도가 높지만, 간질환으로 인한 황달의 비율은 남성에서 더 빈도가 높다⁵. 한편, 고빌리루빈혈증의 주요 원인인 간질환은 한국 사회 10대 사망 원인의 하나이며, 2021년 국내 인구 100,000명당 13.9명이 간질환으로 사망하였다⁶.

인진호탕(茵陳蒿湯)은 한의학에서 황달을 다스리는 대표 처방 중 하나로 한의 고전 문헌의 하나인 《상한론(傷寒論)》에서 기원하였다⁷. 현재 국내에서는 56종의 한약제제에 대해 보험급여를 적용하고 있으며, 인진호탕혼합단미엑스 산은 그러한 보험급여 한약제제의 하나로 공급되어 한의 임상 현장에서 다양한 간담도 질환에 적용되고 있다⁸. 따라서, 본 연구에서는 간담도 질환에서의 고빌리루빈혈증에 대한 인진호탕의 효능을 확인하기 위해 체계적 고찰과 메타 분석을 시행하였다.

II. 방법

1. 문헌 검색

문헌검색에 이용한 학술 데이터베이스들은 다음과 같다: PubMed(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), Embase(www.embase.com), Cochrane library(www.cochranelibrary.com), RISS(www.riss.kr), ScienceON(scienceon.kisti.re.kr), OASIS(oasis.kiom.re.kr), 및 CNKI(oversea.cnki.net).

검색어는 '인진호탕'의 한국, 중국, 일본, 및 영문 표기를 모두 조합하였으며, 검색어들은 다음과 같다: 인진호탕, 茵陳蒿湯, 茵陳蒿汤, 茵陈蒿汤, いんちんこうとう, インチンコウトウ, injinhotang, injin-ho-tang, in-jin-ho-tang, in jin ho tang, yinchenhaotang, yinchenhao-tang, yin-chen-hao-tang, yin chen hao tang, inchinkoto, inchinko-to, in-chin-ko-to, in

chin ko to.

각 학술 데이터베이스의 검색 지침에 따른 전체 검색식은 부록으로 첨부하였다. 문헌의 언어는 제한하지 않았으며, 문헌의 시기는 각 데이터베이스에서 시작부터 2022년 7월까지로 하였다.

2. 문헌 포함 및 배제

문헌 포함 기준은 다음과 같다.

1) 연구대상(population) : 간 또는 담도계통에 질환으로 진단된 환자

2) 처치(intervention) : 인진호탕

3) 대조군(comparison) : 위약 또는 무처치

4) 평가지표(outcome) : 혈중 총 빌리루빈

5) 무작위대조연구

문헌 배제 기준은 다음과 같다.

1) 인진호탕을 투여하지 않는 연구

2) 연구 대상자가 간담도 질환자가 아닌 연구

3) 인진호탕의 성분 연구

4) 인진호탕의 제조 방법 연구

5) 인진호탕을 구성하는 인진, 처자, 대황 이외의 약재나 성분을 첨가하여 조제한 변방을 이용한 연구

6) 대조군에는 적용되지 않고 실험군에만 적용되는 처치가 인진호탕 이외에도 존재하여 실험군에서 관찰된 효능이 인진호탕에 의한 것으로 판단할 수 없도록 설계된 연구

7) 효능을 알 수 없거나 보편적으로 인정되지 않는 처치와 인진호탕을 비교하여 그 결과의 타당성을 평가할 수 없는 연구

8) 세포실험 및 동물실험을 포함한 전임상 연구

9) 리뷰, 증례, 연속 증례, 후향적 연구, 전후 비교 연구 등 무작위대조연구가 아닌 연구

10) 혈중 총 빌리루빈 값이 포함되지 않은 연구

3. 비뚤림 위험 평가

포함된 연구들의 비뚤림 위험은 'revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials(ROB 2 tool)'⁹

에 따라 평가하였다. ROB 2 tool에 나열된 개별 질문에 대한 정보를 각각의 연구들로부터 추출하여 'Excel tool to implement ROB 2'¹⁰에 입력하고 매크로 연산으로 제안된 판단을 ROB 2 tool 지침에 따라 재확인함으로써 비뚤림 위험을 확정하였다.

4. 메타 분석

실험군과 대조군의 혈중 총 빌리루빈 값을 메타 분석으로 비교하였다. 통계분석 프로그램은 R software(R for windows version 4.2.1)¹¹를 사용하였다. 전체 집단에서의 두 그룹 간 평균차(mean difference)를 산정하였으며, 95% 신뢰 구간에서 $p < 0.05$ 일 때 통계적 유의성을 인정하였다. 포함된 연구들 사이의 대상자, 중재방법, 중재기간 등의 차이로 인하여 포함된 연구들이 효과 크기가 서로 다른 모집단들로부터 표집되었다고 판단될 때에는 random effects model, 포함된 연구들의 모집단 효과크기는 동일하고 각 연구들에서 측정된 효과크기의 차이가 표집오차에 의한 것으로 설명될 수 있을 때에는 fixed effect model을 선택하였다.

동질성 검증에서 I^2 이 50% 이상이면 이질성의 원인을 탐색하기 위하여 조절효과분석을 시행하였다. 이질성의 원인으로 추정되는 조절변수를 설정하고, 설정된 조절변수가 범주형 변수일 경우에는 메타 분산분석을, 설정된 조절변수가 연속형 변수일 경우에는 메타 회기분석을 시행하였다. 출판 비뚤림은 평균차와 표준오차 값으로 funnel plot을 구성하여 좌우 분포의 대칭성을 시각적 확인하고, Egger 회기분석(Egger's regression test)으로 통계적 유의성을 검증하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선정

PubMed에서 108건, Embase에서 162건, Cochrane library에서 20건, RISS에서 83건, ScienceON에서 155건, OASIS에서 32건, 및 CNKI에서 986건의 문헌 검색되었다. 중복 검색된 279건을 제외하고 1,267건의 문헌에 대해 제목과 초록을 확인하였다. 인진호탕을 적용하지 않은 연구 105건; 간담도 질환과 관련되지 않은 연구 61건; 인진호탕의 성분 연구 또는 조제 방법 연구 98건; 인진호탕에 다른 약재나 성분을 첨가하여 조제한 변방을 이용한 연구 193건; 전임상 연구 280건; 리뷰, 증례, 연속 증례, 후향적 연구, 전후 비교 연구 등 무작위대조연구가 아닌 연구 179건을 제외하였다. 나머지 351건의 문헌에 대해 전문을 확인하였다. 간담도 질환으로 진단된 환자가 아닌 대상자를 대상으로 한 연구 35건; 인진호탕의 성분 분석, 특정 성분의 작용 및 기전 연구, 또는 인진호탕 조제 방법 연구 6건; 인진호탕 변방을 이용한 연구 190건; 세포 또는 동물을 대상으로 한 연구 17건; 리뷰, 증례, 연속 증례, 후향적 연구, 전후 비교 연구 등 무작위대조연구가 아닌 연구 61건; 대조군에는 적용되지 않고 실험군에만 적용되는 처치가 인진호탕 이외에도 존재하여 실험군에서 관찰된 효능이 인진호탕에 의한 것으로 해석할 수 없거나, 효능크기가 불분명한 처치와 인진호탕을 비교하여 그 결과의 타당성을 평가할 수 없는 연구 9건; 평가변수에 혈중 총 빌리루빈 값이 포함되지 않은 연구 16건을 제외하였다. 최종 17건¹²⁻²⁸의 임상 연구가 분석에 포함되었다(Fig. 1).

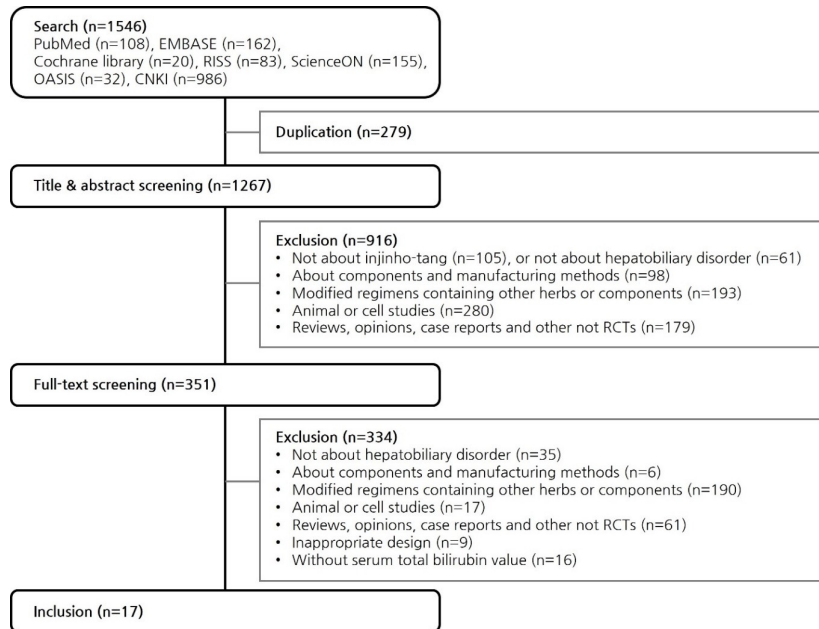


Fig. 1. PRISMA flow diagram.

The number of documents retrieved from each database, the reasons for exclusion in the screening process, the number of documents excluded for each reason, and the number of documents finally selected.

2. 포함된 연구들의 특성

포함된 연구 17건 전체에서의 총 대상자 수 합은 1,302명이었다. 인진호탕 투여군에 할당되었던 대상자 수는 676명, 대조군에 할당되었던 대상자 수는 626명이었다. 포함된 대상 질환은 폐색성 황달 4건^{18,22,26,28}, 급성 화농성 담관염 4건^{17,20,21,24}, 임신성 간내 담즙정체증 1건¹⁴, 신생아 황달 2건^{12,27}, 모유 황달 1건¹⁵, 바이러스성 감염 1건¹⁹, 간경변에서의 자발성세균성복막염 1건¹³, 간경변에서의 감염증 1건¹⁶, 폐혈증에서의 간손상 1건²³, 대량 간절제술 전 1건²⁵이었다.

인진호탕을 위약과 비교한 연구는 없었으며, 포함된 모든 연구에서 실험군에는 인진호탕이 투여되고, 그 외의 관리나 처치는 실험군과 대조군에 동일하게 적용되었다. 실험군과 대조군에서 공통적으로 적용된 처치는 대상 질환에 따라, 외과적 중재가 적용되었던 질환에서는 통상적 수술 후 관리

^{17,18,20-22,24,26,28}, 감염증에서는 항생제 투여를 포함한 감염 관리^{13,16,23}, 임신성 간내 담즙정체증에서는 ursodeoxycholic acid¹⁴, 신생아 황달에서는 광선 요법^{12,27}, 그 외 간보호 효과 있는 것으로 알려진 diammonium glycyrrhizinate¹⁸ 및 glucuro lactone²⁶, 프로바이오틱스의 하나인 *Saccharomyces boulardii*⁴⁵ 등이 적용되었다. 17건의 연구 중 16건에서 투약 기간을 확인할 수 있었다^{12-24,26-28}. 투약 기간을 밝힌 16건에서의 투약 기간은 연구에 따라 1~21일이었으며, 1건에서는 투약 기간을 7일 이상으로 기술하여 최대 투약 기간을 확인할 수 없었다²⁵.

17건 중 15건의 연구^{12-24,26,28}에서는 실험군과 대조군의 혈중 총 빌리루빈 값 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p < 0.05$), 2건^{25,27}에서는 두 그룹 간 유의한 통계적 차이가 관찰되지 않았다(각각 $p = 0.835$, $p = 0.131$). 이상반응(adverse event)은 3건의 연구에서만 기술되어 있었고^{12,15,19}, 3건 모두에서

실험군과 대조군 사이에 이상반응 발생률 차이는 없었다($p>0.05$).

인진호탕의 처방 구성은 17건 중 16건의 연구에서 명시되어 있었으며^{12-21,23-28}, 1건의 연구에서는 포함 약제 전체의 무게는 명시되어 있었으나, 개별 약재량은 불명확하였다²². 구성 약제 중, 인진호의 용량 범위는 4~60 g/day이었고, 최빈값은 18 g이

었다(17건 중 8건에서); 치자의 용량 범위는 3~20 g이었고, 최빈값은 9 g이었다(17건 중 5건에서); 대황의 용량 범위는 1~9 g이었고, 최빈값은 9 g이었다(17건 중 7건에서). 인진호탕의 투여 방법은 17건 중 15건에서는 탕약의 형태로 조제하여 경구 투여하였고^{13-24,26-28}, 1건에서는 제제약을 경구 투여하였으며²⁵, 1건에서는 달인 액에 입욕하였다¹²(Table 1).

Table 1. General Characteristics of Included Studies

Author year	Participants	Number experiment /control	Experiment	Control	Period	Result	Herbal composition
Hu 2022 ¹²	neonatal jaundice	50/50	Yinchenhao decoction bath+blue light irradiation	blue light irradiation	2 days	$p<0.001$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 30 g, gardenia fruit 20 g, rhubarb 2 g
Jia 2021 ¹³	spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis	54/53	Yinchenhao decoction +Cefepime	Cefepime	2 weeks	$p<0.001$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g, gardenia fruit 12 g, rhubarb 6 g
Wang 2020 ¹⁴	Intrahepatic cholestasis of Pregnancy	30/30	Yinchenhao decoction +Ursodeoxycholic acid	Ursodeoxycholic acid	14 days	$p<0.001$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g, gardenia fruit 9 g, rhubarb 6 g
Chen 2019 ¹⁵	breast milk jaundice	60/60	Yinchenhao decoction + <i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	7 days	$p=0.013$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 6 g, gardenia fruit 3 g, rhubarb 3 g
Zhang 2019 ¹⁶	Liver cirrhosis complicated with infection	84/83	Yinchenhao decoction +conventional treatment for infection and cirrhosis	conventional treatment for infection and cirrhosis	2 weeks	$p<0.001$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g, gardenia fruit 12 g, rhubarb 6 g
Chen 2017 ¹⁷	acute suppurative cholangitis (s/p surgical intervention)	25/25	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care	conventional postoperative care	1 week	$p<0.001$ (change)	Artemisiae scopariae herba 18 g, gardenia fruit 9 g, rhubarb 9 g
Wu 2017 ¹⁸	obstructive jaundice (s/p surgical intervention)	22/21	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care with diammonium glycyrrhizinate	conventional postoperative care with diammonium glycyrrhizinate	7 days	$p=0.002$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 60 g, gardenia fruit 10 g, rhubarb 9 g
Yang 2017 ¹⁹	viral hepatitis	48/48	Yinchenhao decoction +conventional western medicine	conventional western medicine	21 days	$p<0.001$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 30 g, gardenia fruit 15 g, rhubarb 9 g
Chen 2016a ²⁰	acute suppurative cholangitis (s/p PTBD)	28/28	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care	conventional postoperative care	2 weeks	$p<0.001$ (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g, gardenia fruit 9 g, rhubarb 9 g

Chen 2016 ²¹	acute suppurative cholangitis in old age (s/p PTBD)	28/28	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care	conventional postoperative care	5 days	p<0.001 (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g. gardenia fruit 12 g. rhubarb 6 g.
Leng 2016 ²²	obstructive Jaundice (s/p surgical intervention)	38/38	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care	conventional postoperative care	7 days	p<0.001 (final value)	Total 300 g. Unclear individual herb dose
Yang 2016 ²³	sepsis induced liver injury	20/20	Yinchenhao decoction +standard treatment for sepsis with usual supportive care	standard treatment for sepsis with usual supportive care	7 days	p<0.001 (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g. gardenia fruit 9 g. rhubarb 9 g.
Zhang 2016 ²⁴	acute suppurative cholangitis (s/p surgical intervention)	30/30	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care	conventional postoperative care	10 days	p = 0.026 (final value)	Artemisiae scopariae herba 30 g. gardenia fruit 12 g. rhubarb 6 g.
Mizutani 2015 ²⁵	scheduled for major hepatectomy	30/31	inchinkoto prior to surgery +preoperative management	Preoperative management	at least 7 days (from the date of participation to the day before surgery)	p = 0.835 (final value)	Artemisiae scopariae flower 4 g. gardenia fruit 3 g. rhubarb 1 g.
Wu 2012 ²⁶	obstructive jaundice (s/p surgical intervention)	28/26	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care with glucuro lactone	conventional postoperative care with glucuro lactone	10 days	p<0.001 (final value)	Artemisiae scopariae herba 30 g. gardenia fruit 10 g. rhubarb 9 g.
Song 2001 ²⁷	neonatal jaundice	64/32	Yinchenhao decoction +standard treatment with blue light irradiation	standard treatment with blue light irradiation	1 day	p = 0.131 (change)	Artemisiae scopariae herba 8 g. gardenia fruit 4 g. rhubarb 3 g.
Wu 2001 ²⁸	obstructive jaundice (s/p surgical intervention)	37/23	Yinchenhao decoction +conventional postoperative care	conventional postoperative care	7 days	p<0.001 (final value)	Artemisiae scopariae herba 18 g. gardenia fruit 9 g. rhubarb 9 g.

3. 비뚤림 위험 평가

‘무작위배정 과정에서의 비뚤림 위험’(domain1) 항목에서는 1편의 연구(Chen 2017¹⁷)에서만 무작위 배정이 은폐되었음을 기술하여 ‘low risk’로 판단되었다. 나머지 16편의 연구에서는 관련 정보가 기술되어 있지는 않았으나, 무작위배정 단계에서의 결함을 시사하는 베이스라인 시점에서의 그룹 간 차이는 없었으므로 ‘some concerns’로 판단되었다. ‘계획된 중재에서의 이탈로 인한 비뚤림 위험’(domain2) 항목에서는 포함된 연구 모두에서 할당된 중재 프로토콜의 변경이나 할당된 중재를 준수하지 않은 예가 없었으므로 모든 연구가 ‘low risk’로 판단되었다. ‘누락된 데이터로 인한 비뚤림 위험’(domain3) 항목에서는 포함된 연구 모두에서 누락된 데이터

가 없었으므로 모든 연구가 ‘low risk’로 판단되었다. ‘평가 방법에서의 비뚤림 위험’(domain4) 항목에서는 기계적으로 측정되는 평가지표 특성 상 검사법 자체는 측정 방법이 표준화되어 있고, 그룹 간 측정 방법 차이 없으며, 검사 담당자가 각 검체에 대하여 할당 그룹을 흑시 인지하더라도, 그것이 측정값에 영향을 미칠 가능성은 배제될 수 있었을 것으로 판단되었다. 또한, 검사 방법과 시기 등에서의 차이가 있었을 것으로 판단할만한 기록이나 근거를 찾을 수 없었으므로 포함된 모든 연구에 대해 ‘low risk’로 판단하였다. ‘선택적 결과 보고로 인한 비뚤림 위험’(domain5) 항목에서는 혈중 총 빌리루빈의 측정은 혈액 검사 특성상 단일한 측정 방법에 따라 측정되고, 측정값을 가공하거나 변형

한 지표가 분석 대상에 포함되지 않았으므로 포함된 모든 연구가 'low risk'로 판단되었다(Fig. 2A).

개별 연구에서의 종합적 비플림 위험 산정은 5개의 항목에서 각각 부여된 등급 중에서 가장 낮은 등급을 따르게 되어 있으므로, 1편의 연구

(Chen 2017¹⁷)에서만 'low risk'로, 나머지 16편의 연구에서는 'some concerns'로 판단되었다. 따라서, '전체 비플림 위험'(overall bias)은 low risk 5.9%, some concerns 94.1%, high risk 0%로 산정되었다(Fig. 2B).

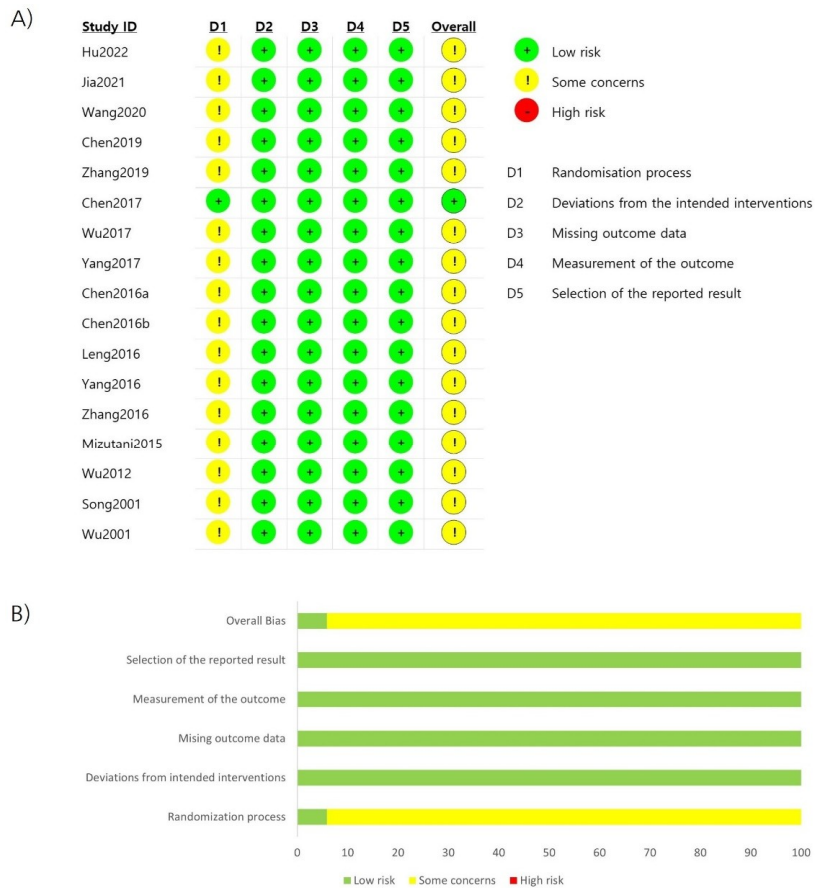


Fig. 2. Risk of bias judgement with RoB 2 tool.

A) detailed judgement for each trial. B) summary as percentage on the overall included trials.

4. 메타 분석

포함된 임상 연구들에서 각각의 중재 후 혈중 총 빌리루빈 값의 평균 및 표준편차를 추출하고, 메타 분석을 통해 인진호탕 투여군과 대조군에서의 전체 효과크기 차이를 계산하였다(Fig. 3). 그

결과, 인진호탕 투여군에서는 대조군에 비하여 중재 후 혈중 총 빌리루빈이 통계적으로 유의하게 낮아졌으며, 효과크기는 평균 $-21.03 \mu\text{mol/L}$ 이었다 (95% CI $-29.58 \sim -12.49$, $p < 0.01$).

포함된 연구들 사이의 대상자, 인진호탕 조제 방

법, 투약 기간 등의 차이로 인하여 포함된 연구들이 효과 크기가 서로 다른 모집단들로부터 표집되었다고 판단되었으므로 random effects model이 선택되었고, 연구 간 효과크기의 이질성 평가(test of heterogeneity)는 $Q=1438.10$, $df=16$, $p<0.01$ 으로 연구 간 통계적으로 확인되는 이질성이 존재하였으며, $\tau^2=306.4953[163.2200\sim746.4691]$, $I^2=98.9\%$ [98.7~99.1%]으로 이질성 정도가 매우 크다고 판단되었다.

이질성 원인을 탐색하기 위하여, 질환, 투약 기간, 및 약재 용량을 조절변수로 설정하고 조절효과 분석을 시행하였다. 대상자 질환을 조절변수로 하였을 때 R^2 (amount of heterogeneity accounted for) = 5.43%이었다. 투약 기간을 조절변수로 하였을 때

$R^2=0.00\%$ 이었다. 인진호 용량, 처자 용량, 대항 용량을 조절변수로 하였을 때는 각각 $R^2=0.00$, 0.83, 0.00%이었다. 따라서, 전체 연구 간 분산에서 질환의 차이로 인한 부분이 5.43%, 처자 용량의 차이로 인한 부분이 0.83%이었다.

출판 비뮌림 평가를 위한 Funnel plot에서 효과 크기의 좌우 분포가 시각적으로 뚜렷한 비대칭성을 나타내지는 않았다(Fig. 4). Funnel plot의 비대칭성을 통계적으로 검증하기 위한 Egger 회기분석 결과는 $t=-0.14$, $df=15$, $p=0.8909$ 이었다. 효과크기와 표준오차 사이에 통계적으로 유의한 상관 관계가 확인되지 않았으므로, 통계적으로 유의한 수준의 출판 비뮌림은 없었던 것으로 판단된다($p>0.05$).

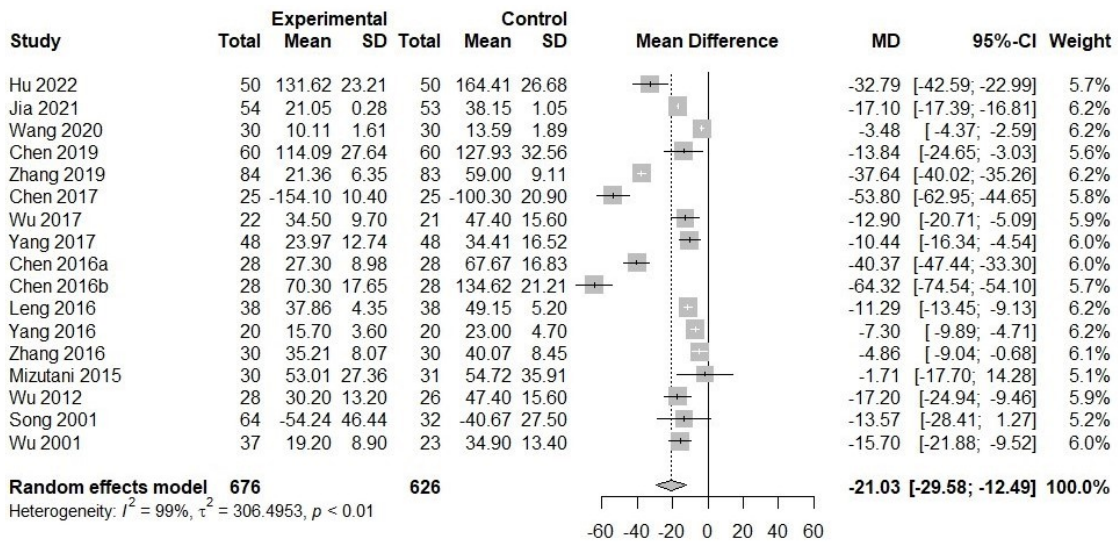


Fig. 3. Forest plot.

Meta-analysis of serum total bilirubin.

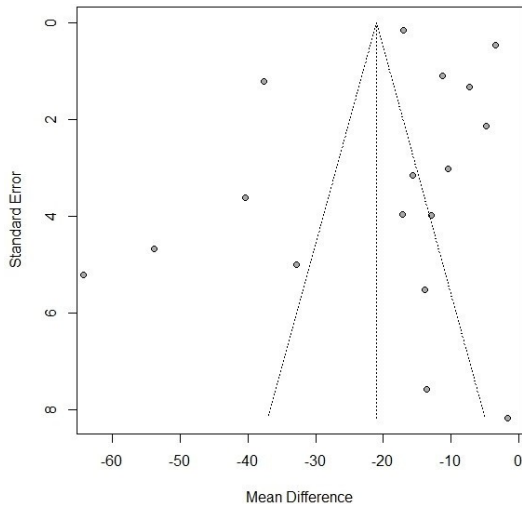


Fig. 4. Funnel plot.

For each point in the funnel plot, X-coordinate is mean difference from each study, and Y-coordinate is standard error of the mean difference.

IV. 고 찰

인진호탕에 대하여 최근 발표된 임상 연구들에서는, 인진호탕은 바이러스성 간염, 비알코올성 지방간 질환, 약인성 간손상, 간경화, 임신성 간내 담즙정체, 만성 담낭염, 폐쇄성 황달, 및 간암 등의 각종 간담도 질환에 대해 황달을 포함한 일부 임상 지표들을 개선하는 효능이 있는 것으로 기술되어 있다^{29,30}.

특히, 인진호탕이 고빌리루빈혈증을 완화하는 기전에 대해서는, 인진호탕의 성분 중 geniposide, 6,7-dimethylescutin, artepillin A, artepillin C, capillene, capillarisin, capillartemisins A, capillartemisins B, capillartemisins B1, *p*-hydroxyacetophenone, scopoletin, isoscapoletin 등이 이담 작용과 관련된 것으로 알려져 있다³¹. 특히 치자의 성분인 geniposide는 장내 세균에 의해 활성형인 genipin으로 대사되고, genipin은 다시 간에서 glucuronidation 반응을 거친 후, 간 세포의 담세포막 부분에서 multidrug resistance-associated protein 2(MRP2) 증가시킴으로써, 포함형 빌리루빈

의 담즙 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다^{31,32}. 인진호탕의 성분인 6,7-dimethylescutin은 constitutive androstane receptor(CAR)를 통해, 빌리루빈의 섭취에 관여하는 organic anion transporting polypeptide 2(OATP2), 포함에 관여하는 UDP glucuronosyltransferase 1A1(UGT1A1), 및 배설에 관여하는 MRP2의 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다^{31,33}.

한편, 문헌 선정 과정에서 기술된 바와 같이, 인진호탕을 대상으로 한 기존 연구들 중에는 인진호탕에 다른 약제를 첨가하여 조제한 변방을 이용한 연구들이 다수 존재하였고, 인진호탕을 대상으로 한 기존의 고찰 문헌들에도 이러한 연구들이 포함되어 있었다^{29,30,34-36}. 따라서, 기존 연구들에서 제시된 결과들을 다시 확인하여 정리하고, 아울러 인진호탕이 투여될 수 있는 간담도계 질환들 전반에 대하여 보편적으로 기대할 수 있는 효과크기를 산정해보고자 하였다.

선정 기준에 부합한 17건의 연구에 대해 대상 질환 및 연구 결과를 포함한 각각의 연구 내용을 정리하였고, 다양한 간담도계 질환자 1,032명의 혈중 총 빌리루빈 값을 메타 분석으로 합성한 결과 인진호탕을 투여한 그룹에서는 그렇지 않은 그룹에 비하여 혈중 총 빌리루빈이 21.03 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI -29.58 ~ -12.49, $p < 0.01$) 더 감소하였음을 확인하였다.

통계적으로 유의한 출판 비뮌림이 없다는 것은 이 효과크기에 대한 보정이 필요하지 않은 것으로 판단될 수 있다. 하지만, 포함된 연구 17건 중 16건에서 무작위배정이 적절히 은폐되었는지 확인할 수 없어 비뮌림 위험을 완전히 배제할 수 없었다. 높은 연구 간 이질성($I^2 = 98.9\%$)과 이 연구에서 조절변수로 예상한 인자들이 이질성의 원인을 잘 설명하지 못하는 점도 이 연구의 한계로 생각된다.

탕제를 구성하는 3가지 약제의 용량이 연구에 따라 매우 다양하였으며, 시판되고 있는 인진호탕 제제들 사이에도 약제별 용량에 차이가 있다. 한국의 인진호탕엑스 과립과 인진호탕연건조엑스는 1회

량 중 인진호 2.00 g, 치자 1.00 g, 대황 0.67 g을 포함하고, 한국의 인진호탕혼합단미엑스산은 1회량 중 인진호로서 4.38 g, 대황으로서 4.38 g, 치자로서 4.38 g에 해당하는 엑스산을 포함한다³⁷. 일본 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency에 등록된 인진호탕 제제들은 1일 분량 중 인진호 4.0 g, 치자 3.0 g, 대황 1.0 g을 포함한다³⁸. 조절변수분석에서는 탕제에 포함된 약량의 차이가 연구 간 이질성을 직접적으로 설명하지는 못하였으나 향후 연구들에서는 표준화된 약량의 설정은 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

기존 임상 연구들을 메타 분석한 결과, 인진호탕은 간담도 질환에서 기존 치료들과 병행 투여 시 고빌리루빈혈증을 보다 개선하는 효과가 있었다. 다만, 포함된 연구들의 비뚤림 위험 가능성, 포함된 연구들 사이의 높은 이질성, 구성 약제들의 용량 차이는 이 연구 결과에서의 제한점들이다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음(This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University).

참고문헌

1. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Accessed November 10, 2022. <http://www.uptodate.com>.
2. Kratz A, Pesce MA. Reference intervals and laboratory values. In: Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine, 26e. Elsevier: 2020.

Accessed November 10, 2022. <https://www-clinicalkey-com-ssl.eproxy.pusan.ac.kr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532662004148>

3. John S, Pratt DS. Jaundice. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. McGraw Hill: 2022. Accessed November 10, 2022. <https://accessmedicine-mhmedical-com-ssl.eproxy.pusan.ac.kr/content.aspx?bookid=3095§ionid=262790807>
4. Bansal V, Schuchert VD. Jaundice in the intensive care unit. *Surg Clin North Am* 2006;86(6):1495-502.
5. Yu Z, Zhan J, Li C, Zhou H. Age and gender analysis of jaundice patients. *J Biosciences Med* 2012;2(2):1-3.
6. 2021년 사망원인통계(한국). Accessed November 10, 2022. https://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/6/2/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=420715&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&searchInfo=&sTarget=title&sTxt=
7. 何伦. 实用处方纲目. 陕西省西安市: 陕西科学技术出版社; 1991, p. 427.
8. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지가족부 고시 제2009-214호, 2009.11.30) Accessed November 10, 2022. https://www.mohw.go.kr/react/jb/sjb0406vw.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=030406&CONT_SEQ=320797&page=1
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
10. Risk of bias tools. Accessed November 10, 2022. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
11. R Core Team. R: A language and environment

- for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Accessed November 10, 2022. <https://www.R-project.org/>
12. 胡传莉. 茵陈蒿汤洗浴联合间断性蓝光照射治疗新生儿黄疸的效果. *中外医学研究* 2022;20(20):136-40.
 13. 贾军. 茵陈蒿汤结合头孢吡肟治疗肝硬化伴感染临床观察. *光明中医* 2021;36(13):2239-41.
 14. 王淑平. 茵陈蒿汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症湿热内蕴型的临床研究及其对Th17/Treg平衡的影响. 广州中医药大学. 2020.
 15. 陈宏超. 茵陈蒿汤联合布拉酵母菌散治疗母乳性黄疸疗效及对血清学指标的探讨. *基层医学论坛* 2019;23(29):4261-2.
 16. 张利君, 谢红东, 牟微娜, 陈萍, 徐传华. 茵陈蒿汤联合抗感染治疗对肝硬化合并感染患者肝功能及细胞因子的影响分析. *中华医院感染学杂志* 2019;29(9):1355-8.
 17. 陈龙, 邓英. 茵陈蒿汤治疗急性化脓性胆管炎的临床疗效及预后分析. *陕西中医* 2017;38(1):37-8.
 18. 吴峰, 梁鹤, 邢栋. 茵陈蒿汤联合西药对梗阻性黄疸患者术后肝功能的影响. *中医研究* 2017;30(2):12-5.
 19. 杨蓉. 茵陈蒿汤辅助治疗热重于湿型病毒性肝炎效果观察. *新中医* 2017;49(1):53-5.
 20. 陈汉广, 庞德湘, 王良盟. 加用茵陈蒿汤治疗老年急性梗阻性化脓性胆管炎的临床观察. *广西中医药大学学报* 2016;18(4):17-9.
 21. 陈汉广. 茵陈蒿汤联合PTCD对老年急性梗阻性化脓性胆管炎治疗的临床研究. 硕士学位论文, 浙江中医药大学 2016.
 22. 冷静. 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸患者血流动力学及凝血功能的影响. 硕士学位论文, 天津医科大学 2016.
 23. 杨润华, 陈娇, 高戎, 陈王凯, 时良玺, 阚民强. 茵陈蒿汤治疗脓毒症相关肝损伤的研究. *现代中西医结合杂志* 2016;25(22):2399-401.
 24. 张严锋, 蔡卫华. 茵陈蒿汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎效果及对炎症因子影响的分析研究. *南通大学学报(医学版)* 2016;36(3):216-8.
 25. Mizutani T, Yokoyama Y, Kokuryo T, Ebata T, Igami T, Sugawara G, et al. Does inchinkoto, a herbal medicine, have hepatoprotective effects in major hepatectomy? A prospective randomized study. *HPB(Oxford)* 2015;17(5):461-9.
 26. 吴峰, 梁鹤, 邢栋. 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸患者术后胆红素的影响. *中国医学创新* 2012;9(17):12-3.
 27. 宋春兰, 刘妍, 孙慧清, 于静. 茵陈蒿汤治疗新生儿高胆红素血症64例. *河南中医* 2001;21(5):3.
 28. 吴尘轩, 丁守成. 茵陈蒿汤用于梗阻性黄疸术后减黄的疗效观察. *中国中西医结合外科杂志* 2001;7(4):63-4.
 29. Guo Y, Sun F, Li X, Wang A. Clinical application of Yinchenhao decoction in hepatobiliary disease. *Journal of Liaoning university of TCM* 2020;22(3):57-60.
 30. Li JY, Cao HY, Sun L, Sun RF, Wu C, Bian YQ, et al. Therapeutic mechanism of Yin-Chén-Hāo decoction in hepatic diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23(7):1125-38.
 31. Shoda J, Warabi E, Okada K, Yamamoto M. Inchinkoto and jaundice. In: Inui A. *Herbal Medicines: New Horizons(Methods in Pharmacology and Toxicology)*. 1e. New York: Humana press: 2016, p. 207-24.
 32. Shoda J, Miura T, Utsunomiya H, Oda K, Yamamoto M, Kano M, et al. Genipin enhances Mrp2 (Abcc2)-mediated bile formation and organic anion transport in rat liver. *Hepatology* 2004;39(1):167-78.
 33. Huang W, Zhang J, Moore DD. A traditional herbal medicine enhances bilirubin clearance by activating the nuclear receptor CAR. *J Clin Invest* 2004;113(1):137-43.
 34. Jiang Y, Li H, Song D, Ye P, Xu N, Chen Y.

- et al. Comparative evidence for intrahepatic cholestasis of pregnancy treatment with traditional Chinese medicine therapy: a network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:774884.
35. Yi F, Ma C, Zeng W, Qiao Z, Wang J, Zeng B. Systematic review of randomized controlled trials of Yin-Chenhao soup treatment of the NAFLD. *Journal of XinJiang medical university* 2018;41(2):139-43.
36. Suo Z, Chen M. Meta-analysis of randomized controlled trials in using Yinchenhao decoction for the treatment of neonatal jaundice. *Journal of Liaoning university of TCM* 2017;19(4):135-8.
37. 대한민국약전외한약(생약)규격집 (식품의약품안전처 고시 제2020-12호, 2020.2.25). Accessed November 10, 2022. https://www.mfds.go.kr/brd/m_211/view.do?seq=14443&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
38. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Accessed November 10, 2022. <https://www.pmda.go.jp/>

【Supplement 1】 Full Search Expression in Each Medical Database

Database	Search expression
PubMed, Embase, Cochrane library	인진호탕 OR 茵蔯蒿湯 OR 茵陳蒿湯 OR 茵陈蒿汤 OR “いんちんこうとう” OR “インチンコウトウ” OR injinhotang OR “injinho-tang” OR “in-jin-ho-tang” OR “in jin ho tang” OR yinchenhaotang OR “yinchenhao-tang” OR “yin-chen-hao-tang” OR “yin chen hao tang” OR inchinkoto OR “inchinko-to” OR “in-chin-ko-to” OR “in chin ko to”
RISS, ScienceON, OASIS	인진호탕 茵蔯蒿湯 茵陳蒿湯 茵陈蒿汤 “いんちんこうとう” “インチンコウトウ” injinhotang “injinho-tang” “in-jin-ho-tang” “in jin ho tang” yinchenhaotang “yinchenhao-tang” “yin-chen-hao-tang” “yin chen hao tang” inchinkoto “inchinko-to” “in-chin-ko-to” “in chin ko to”
CNKI	SU='인진호탕' OR SU='茵蔯蒿湯' OR SU='茵陳蒿湯' OR SU='茵陈蒿汤' OR SU='“いんちんこうとう”' OR SU='“インチンコウトウ”' OR SU='injinhotang' OR SU='“injinho-tang”' OR SU='“in-jin-ho-tang”' OR SU='“in jin ho tang”' OR SU='yinchenhaotang' OR SU='“yinchenhao-tang”' OR SU='“yin-chen-hao-tang”' OR SU='“yin chen hao tang”' OR SU='inchinkoto' OR SU='“inchinko-to”' OR SU='“in-chin-ko-to”' OR SU='“in chin ko to”'