

Review Article / 증설

한랭 두드러기에 대한 한약 치료: 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

김혜나¹ · 오정화¹ · 윤화정²

동의대학교 한의과대학 안이비인후피부과학 교실(¹수련의, ²교수)

Herbal Medicine Treatment for Cold Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hae-Na Kim · Jeong-Hwa Oh · Hwa-Jung Yoon

Dept. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology,
College of Korean Medicine, Dong-Eui University

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to evaluate the effects of herbal medicine treatment in patients with cold urticaria.

Methods : We searched randomized controlled trials(RCTs) reporting the effects of herbal medicine for cold urticaria through domestic and international databases from their inception to September 2023. The results were summarized in tables. We assessed the risk of bias in included RCTs through Cochrane risk of bias tool and the data synthesis was conducted through RevMan version 5.4.

Results : A total of 12 RCTs were included in this review and all trials compared herbal medicine alone treatment(treatment group) with western medicine alone treatment(control group). The total effective rate(TER) of treatment group was statistically higher than that of control group(RR: 1.49, 95% CI: 1.38 to 1.62, $p<0.00001$, $I^2=65%$). On the other hand, when comparing except for 1 trial with different evaluation period, the TER of treatment group was statistically higher than that of control group and heterogeneity was very low(RR: 1.36, 95% CI: 1.26 to 1.47, $p<0.00001$, $I^2=0%$). And when comparing 8 trials using the total symptom score(TSS) change index as an indicator of TER, the TER of treatment group was statistically higher than that of control group and heterogeneity was very low(RR: 1.38, 95% CI: 1.26 to 1.51, $p<0.00001$, $I^2=0%$). The treatment group showed more statistically significant decrease compared to the control group in TSS(MD: -2.51, 95% CI: -2.63 to -2.40, $p<0.00001$, $I^2=99%$). The relapse rate of treatment group was statistically lower than that of control group(RR: 0.19, 95% CI: 0.10 to 0.40, $p<0.00001$, $I^2=0%$). Mild adverse events such as sleepiness, dizziness were reported in control group and gastric discomfort was reported in treatment group. In the risk of bias assessment, many cases were evaluated as 'Unclear risk'.

Conclusions : This review found that herbal medicine alone treatment could more effective and safe than western medicine alone treatment for cold urticaria. But further well-designed researches are needed because of heterogeneity between trials and the quality of the included trials.

Key words : Cold urticaria; Herbal medicine; Systemic review; Meta analysis

© 2023 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal 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. 서 론

두드러기(Urticaria)는 여러 원인에 의해 피부나 점막이 일시적으로 붉은색 또는 흰색으로 부풀어 오르는 혈관반응에 의한 질환으로 극렬한 소양감을 동반한다. 두드러기는 유발 원인에 따라 물리적 두드러기, 식작성 두드러기, 약제성 두드러기 등으로 나뉘는데¹⁾, 물리적 두드러기에는 한랭 두드러기, 열 두드러기, 콜린성 두드러기 등이 포함된다²⁾.

한랭 두드러기(Cold urticaria)는 차가운 공기, 액체 또는 물체에 피부가 노출되면 팽진이 국소적 또는 전신적으로 나타나는 것을 특징으로 하는 두드러기로, 경우에 따라 혈관부종 및 아나필락시스도 발생할 수 있다³⁾. 한랭 두드러기의 진단은 병력 청취와 유발 검사로 이루어진다. 노출 부위에 한정되어 팽진이 발생하는 병력이 있으며, 피부에 얼음을 올려놓았다가 5분 정도 뒤 제거한 후 다시 체온이 상승할 때 팽진의 발생 여부로 확인한다⁴⁾.

서양의학적으로 한랭 두드러기의 치료는 위험인자인 한랭 노출 회피, 수영, 차가운 음식 섭취 등의 위험성에 대한 교육이 있으며⁵⁾, 반복적인 한랭 노출로 과민성을 없애는 탈감작 요법이 있다⁶⁾. 한랭 노출이 불가피하고 증상이 빈번한 환자에게는 항히스타민제를 투약하는 것으로 다른 두드러기의 치료법과 비슷하며⁵⁾, 항히스타민제의 경우 진정 작용, 간독성, 인지 손상 등의 부작용이 발생할 수 있다⁷⁾.

한의학적으로 두드러기는 癩疹에 속하는데, 風熱相搏, 風寒外束, 衛外不固, 氣血兩虛, 沖任失調, 心經鬱熱, 脾胃不和, 蟲積傷脾, 毒熱燔營, 血瘀經絡 등으로 변증하여 치료한다. 한의학적인 원인은 稟賦가 부족하여 氣血이 虛弱하고 衛氣가 固密하지 못하여 음식, 약물, 외부 한랭 자극의 영향을 받아 발병하고, 風氣가 腠理를 왕래하여 소

양감을 느끼게 된다는 것이다¹⁾. 한랭 두드러기는 衛外不固, 氣血兩虛 등의 正虛한 상태에서 外感風寒에 의해 발생하는 것으로 보고있다⁸⁾. 따라서 한랭 두드러기는 소양감 등의 두드러기 증상뿐만 아니라 한랭 자극에 취약한 신체의 상태를 함께 고려한 치료가 필요할 것으로 생각되는데, 현재까지 한랭 두드러기에 대한 국내 연구로는 김 등⁹⁾의 加味理中湯과 침을 사용하여 치료한 증례 연구, 박¹⁰⁾의 사상의학적으로 변증하여 치료한 증례 연구, 황 등¹¹⁾의 봉약침을 사용하여 치료한 증례 연구 등 증례 연구 위주의 논문이 발표되어 한의 치료에 대한 임상 및 분석 연구는 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 한랭 두드러기에 대한 한약 단독 치료의 치료 효과를 입증한 무작위 배정 비교 임상 시험(Randomized Controlled Trial, RCT) 연구를 선정하여 체계적 문헌 고찰과 메타 분석을 통해 한랭 두드러기에 대한 한약의 치료 효과를 살펴 임상적으로 활용할 수 있는 근거를 제시하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색

한랭 두드러기의 한약 치료에 관한 국내외 문헌을 조사하기 위하여 국내 문헌 관련 DB로는 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI), 과학기술지식인프라(Science ON), 한국학술정보(Korean Studies Information Service System, KISS), 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical Database, KMBASE)에서 ‘한랭 두드러기’, ‘한랭성 담마진’, ‘한랭성 은진’, ‘cold urticaria’, ‘cold hives’, ‘한방’, ‘탕약’, ‘한약’, ‘탕’ 등을 조합하여 검색하였다. 해외 문헌 관련 DB로는 Public/Publisher MEDLINE(PubMed), Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Citation Information by NII(CiNii)에서 ‘寒

Corresponding author : Hwa-Jung Yoon, Dept. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, Dong-Eui University, 62, Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, 47227, Republic of Korea.

(Tel : 051-850-8658, E-mail : yhj1226@deu.ac.kr)

• Received 2023/10/7 • Revised 2023/10/24 • Accepted 2023/10/31

冷', '荨麻疹', '癩疹', 'cold urticaria', 'cold hives', '中药', 'herbal', 'decoction', '汤', 'tang' 등을 조합하여 검색하였다. 검색 기간은 검색 엔진의 최초 시점부터 2023년 9월 8일까지로 하였으며, 논문의 출판 연도와 언어에는 제한을 두지 않았다.

2. 문헌 선정 및 배제 기준

한랭 두드러기에 대해 탕약 제형의 한약 치료를 중재로 선택한 임상 연구 중 무작위 배정 비교 임상 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)만을 선정하였으며, 비무작위 배정 비교 임상 시험(nRCT), 증례 보고(Case report), 학위 논문, 문헌 고찰, 임상 연구 동향 등의 종설 논문은 배제하였다.

연구 대상(Participants)에 대해서 한랭 두드러기로 진단받은 환자를 대상으로 한 RCT 연구를 채택하였다.

중재(Interventions)에 대해서 치료 방법으로 탕약 제형의 한약을 단독으로 활용한 RCT 연구만을 채택하였다. 탕약 이외의 제형을 사용한 경우, 침구 치료, 화침 치료, 이침 치료, 외용제 등 한약 외의 한의 치료를 함께 사용한 경우는 배제하였으며, 두 가지 이상의 한약을 사용한 경우, 한약 또는 약재의 가감으로 치료군에게 같은 한약이 들어가지 않은 경우도 배제하였다. 또한 한약 치료와 양방 치료를 결합한 경우도 제외하였다.

비교 중재(Comparisons)는 서양의학에서 한랭 두드러기에 사용되는 약물로 하였으며, 다른 한약을 사용한 경우에는 배제하였다.

평가 결과(Outcome)에 대해서 한랭 두드러기의 치료 효과와 안전성을 평가할 수 있는 지표를 모두 포함하였다. 치료 효과의 지표로는 총 유효율, 임상 증상 점수, 총 증상 점수(Total symptom score, TSS), 재발률, 혈청 검사 결과 등을 채택하였으며, 안전성 지표로는 이상 반응 여부를 채택하였다.

3. 자료 선별 및 추출

체계적 문헌 고찰을 위한 자료 추출 항목은 두 명의

연구자(KHN, OJH)에 의해 독립적으로 수행되었다. 두 연구자 사이 문헌의 적합성에 대한 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(YHJ)를 통해 적합성 여부에 대해 논의하여 판단하였다. 중복된 문헌을 제거한 후 문헌 선정 및 배제 기준에 따라 1차로 제목과 초록을 통해 연구 대상 및 중재와 관련이 없는 논문을 배제하였으며, 제목과 초록을 통해 파악할 수 없는 논문은 2차로 전문을 확인하여 적합성 여부를 판단하였다. EndNote X8 프로그램을 이용하여 검색된 문헌들을 정리 및 중복된 문헌들을 제거하였으며, Excel 프로그램을 이용하여 선정된 문헌의 저자, 출판 연도, 대상자 수, 남녀 비율, 연령, 이환 기간 등의 대상자의 특성, 치료군과 대조군의 중재 방법(투여 약물, 약물의 용량, 복용 방법, 치료 기간 등), 평가 지표, 연구 결과, 이상 반응 등에 대한 정보를 정리하였다.

4. 비뚤림 위험 평가 방법

두 명의 독립된 연구자가 최종적으로 선정된 문헌들에 대하여 코크란 비뚤림 위험 평가 도구('Risk of bias(RoB)' by Cochrane collaboration)를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였으며, 평가한 후 교차 검증을 진행하였다. 평가 문항으로는 '무작위 배정 순서 생성(random sequence generation)', '배정 순서 은폐(allocation concealment)', '연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림(blinding of the participants and personnel)', '결과 평가에 대한 눈가림(blinding of the outcome assessments)', '불충분한 결과 자료(incomplete outcome data)', '선택적 보고(selective reporting)', '그 외 비뚤림'의 7가지 항목으로 구성되어 있으며, 각각 '비뚤림 위험 낮음(Low risk of bias)', '비뚤림 위험 높음(High risk of bias)', '비뚤림 위험 알 수 없음(Unclear risk of bias)'으로 평가한다.

5. 자료 합성 및 통계 분석

선정된 문헌들의 결과 합성 및 분석은 RevMan version 5.4를 사용하여 정량적 합성이 가능한 경우 시

행하였다. 이분형 변수에 속하는 총 유효율, 재발률 등은 상대위험도(Risk Ratio, RR)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)으로 나타냈다. 연속형 변수에 속하는 TSS, 혈청 검사 결과 등은 평균차(Mean Difference, MD)와 95% 신뢰구간으로 나타냈다. 연구의 이질성(heterogeneity)은 I^2 test를 사용하였으며, I^2 값 50% 기준으로 그 이상일 경우에는 통계학적으로 이질성이 높다고 판단하였다. 메타분석에 포함된 논문이 10편 이상인 경우 funnel plots를 이용하여 출판 편향을 평가하였다.

III. 연구 결과

1. 문헌 검색 및 선정

국내외 10개의 DB를 통해 검색한 결과 RISS 14편, OASIS 3편, KCI 6편, Science ON 14편, KISS 52편, KMBASE 24편, PubMed 10편, Cochrane Library 18편, CNKI 205편, CiNii 0편으로 총 346편이었다. 이 중 중복된 논문 43편을 제외하여 303편의 논문에 대해 두 명의 연구자(KHN, OJH)가 제목 및 초록을 확인

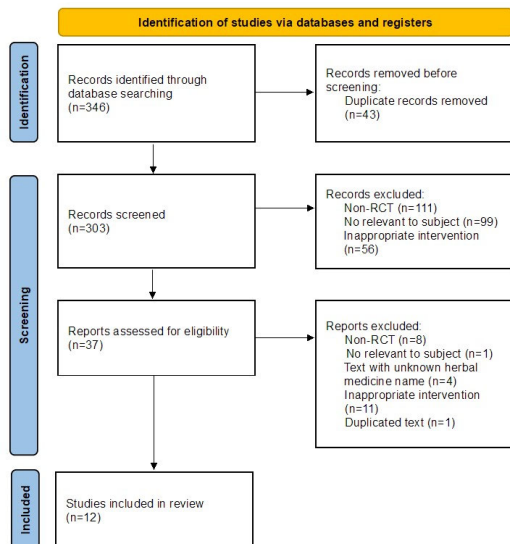


Fig. 1. PRISMA Flow Chart

하여 선정 기준에 따라 1차 스크리닝을 진행하였다. RCT가 아닌 연구, 주제와 관련 없는 연구, 중재가 적절하지 않은 연구 등을 제외하고 37편의 논문이 선정되었다. 37편의 논문에 대해 전문을 확인하여 2차 스크리닝을 진행하였다. RCT가 아닌 연구 8편, 주제와 관련 없는 연구 1편, 한약명을 알 수 없는 연구 4편, 중재가 적절하지 않은 연구 11편, 중복 문헌 1편을 제외하여 총 12편의 연구가 선정되었다(Fig. 1).

2. 선정 문헌 분석

최종 선정된 12편의 문헌을 분석하여 요약하였다 (Table 1).

1) 출판 연도 및 출판 언어

2000년에 1편¹²⁾, 2004년에 1편¹³⁾, 2008년에 2편^{14,15)}, 2010년에 1편¹⁶⁾, 2011년에 2편^{17,18)}, 2012년에 1편¹⁹⁾, 2015년에 2편^{20,21)}, 2017년에 1편²²⁾, 2018년에 1편²³⁾이었으며, 12편 모두 중국에서 시행된 RCT 연구로 중국어로 작성되었다.

2) 연구 대상

연구에 참여한 대상자 수는 총 1,067명으로, 중도 탈락자는 없었으며, 각 연구별 대상자 수는 60명에서 180명까지 분포하였다. 성별 비율을 나타낸 10편^{12,14-21,23)}의 연구에서 남자가 총 434명, 여자가 총 491명이었고, 연령 정보를 나타낸 10편^{12,14-21,23)}의 연구에서 최소 연령은 5세, 최대 연령은 69세였다. 이환 기간을 나타낸 7편^{14-7,19,20,23)}의 연구에서 최소 이환 기간은 7일, 최대 이환 기간은 7년이었다. 치료 전 연구 대상자의 인구학적 특성에 대해서는 9편^{13-5,17-21,23)}의 연구에서 치료군과 대조군에서 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 하였으며, 3편^{12,16,22)}의 연구에서는 해당 내용에 대한 언급이 없었다.

3) 한랭 두드러기 진단 기준

한랭 두드러기의 진단 기준을 제시한 논문은 총 10편¹⁴⁻²³⁾이었다. 4편^{14,16,17,19)}의 연구에서는 《临床皮肤病学》

에 따라 진단하였다고 밝혔으며, 《中医病证诊断疗效标准》에 따라 진단한 연구가 2편^{15,20)}, 《中国荨麻疹诊疗指南》에 따라 진단한 연구가 2편^{18,22)} 있었다. 또한 《中医外科学》에 따라 진단한 연구가 1편²¹⁾, 《皮肤性病诊断与治疗》에 따라 진단한 연구가 1편²³⁾ 있었다. 진단 기준을 제시한 논문 10편 중 2편^{14,20)}은 논문에서 세부적인 진단 기준에 대한 직접적인 언급은 없었고, 8편^{15-9,21-3)}의 진단 기준에는 공통적으로 ‘한랭 자극에 의해 가려움증과 팽진이 발생 또는 심화한다’는 내용이 포함되어 있었으며, 그중 2편^{19,23)}의 논문에서는 ice cube test상 양성이라고 밝혔다. 변종 유형과 관련하여 언급한 논문이 4편^{15,18,21,22)} 있었는데 3편^{18,21,22)}의 논문에서 風寒型이라고 밝혔으며, 1편¹⁵⁾의 연구에서는 風寒束表와 肺衛失宣이라고 밝혔다.

2편^{12,13)}의 연구에서는 연구 대상이 한랭 두드러기 환자라는 것 외의 진단 기준에 대해서는 언급하지 않았다.

4) 시험군 치료 분석

선정된 12편의 연구에서 真武汤, 加味麻黄汤, 桂枝汤加减, 祛风散寒汤, 升阳益胃汤加减, 麻桂各半汤加味, 温经活血汤, 芪桂祛风汤, 桂附理中汤加味, 玉屏桂枝乌梅汤, 玉桂宁萸汤, 加味当归四逆汤이 각각 치료 증재로 사용되었다. 복용법으로는 9편^{12-4,16,17,19,21-3)}의 연구에서 하루 2회 복용하였으며, 그중 真武汤을 치료 증재로 사용한 Zhang(2000)¹²⁾의 연구에서는 일주일 5일 복용하고 2일은 휴약 기간을 가졌다. Xie(2011)¹⁸⁾의 연구에서는 하루 3회, Liu(2015)¹⁸⁾의 연구에서는 하루 1회 복용하였다. Yu(2008)¹⁴⁾의 연구에서는 하루 1제 복용한다고 밝혔으나 구체적인 횟수에 대해서는 언급하지 않았다.

각 연구에서 사용된 한약의 처방 구성 및 처방 구성 약재들의 출현 빈도 수를 표로 나타냈다(Table 2, 3).

5) 대조군 치료 분석

12편의 연구에서 비교 증재로 모두 항히스타민제를 사용하였으며, 그중 1편¹³⁾의 연구에서는 두 종류의 항히스타민제와 Vitamin E를 함께 비교 증재로 사용하였다.

각 연구에서 비교 증재로 사용된 약물 종류로는 Mizolastine이 4회^{17-9,22)}로 가장 많았으며, 그 다음으로 Cetirizine HCL을 3회^{14,21,23)} 사용하였다. Wang(2004)¹³⁾의 연구에서 Cyproheptadine, Cimetidine, Vitamin E를 함께 사용하였으며, 이 외에 Terfenadine¹²⁾, Cetirizine¹⁵⁾, Ebastine¹⁶⁾, Loratadine²⁰⁾을 각 1회 사용하였다.

6) 치료 기간

각 연구들에서 치료 기간은 1주²³⁾, 2주^{13,14)}, 4주^{19,22)}, 6주¹⁸⁾, 8주¹²⁾, 20일¹⁷⁾, 30일¹⁶⁾, 60일¹⁵⁾이었으며, Liu(2015)²⁰⁾의 연구에서는 치료 기간을 1-2주로 포괄하여 표기하였으나, 구체적으로 각각의 치료 기간에 상응하는 대상자 수를 밝히지 않았다. Zhao(2015)²¹⁾의 연구에서는 약물 복용 후 피부 증상이 사라지면 이후 일주일 동안 매일 복용하고 난 뒤 2주 동안은 격일로 복용하며, 증상이 재발하면 다시 매일 복용하고 재발하지 않으면 복용을 중단하였다고 하였으나 구체적인 치료 기간에 대해서는 밝히지 않았다.

7) 평가 지표 및 결과

(1) 1차 평가 지표

최종적으로 선정된 12편의 연구 중 11편¹³⁻²³⁾의 연구가 한랭 두드러기 치료의 총 유효율을 평가하였으나, 각 연구의 총 유효율의 산정 방법에는 차이가 있었다. 11편¹³⁻²³⁾의 연구는 치료 효과를 痊愈(治愈, 基本治愈), 显效, 有效(好转, 进步), 无效 4단계로 구분하였고, 그중 5편^{14-6,19,22)}의 연구는 총 유효율을 痊愈(治愈, 基本治愈), 显效의 합으로 산정하였으며, 나머지 6편^{13,17,18,20,21,23)}의 연구는 痊愈(治愈, 基本治愈), 显效, 有效(好转, 进步)의 합으로 산정하였다. 총 유효율에 대한 평가 지표로 8편^{14-9,22,23)}의 연구는 TSS 변화 지수를 사용하였으며, 나머지 3편^{13,20,21)}의 연구는 개별적인 평가 지표를 사용하였다. 12편 중 총 유효율을 평가하지 않은 1편¹²⁾은 치료 효과를 痊愈, 有效, 无效 3

Table 1. Summary of Included Studies

Ist Author (Year)	Sample Size (T:C)	Male/Female Age (Mean Age)	Period (Mean Period)	Treatment Group(T)	Control Group(C)	Outcome Measurement	Result	Adverse Events
Zhang (2000)	98 (56:42)	T: 39/17 C: 29/13	NR	眞武湯 2 times/d 5ds/wk 8wk	Terfenadine 60mg 2 times/d 8wk	1. Curative effect 1) 痊愈: No more wheals in cold environment, 1 year later wheal does not appear in cold environment. 2) 有效: No more wheals in cold environment, 1 year later wheals can appear in cold environment. 3) 无效: Discontinuation of medication immediately causes skin lesions.	1. Curative effect N% (痊愈/有效/无效) T: 32(57%)/16(29%)/8(14%) C: 0(0%)/11(26%)/31(74%)	NR
Wang (2004)	60 (30:30)	NR	NR	加味麻黄汤 2 times/d 2wk	Cyproheptadine 2mg, Cimetidine 200mg, Vit E 100mg 3 times/d 2wk	1. TER *总有效率=痊愈+显效+有效 1) 痊愈: All skin lesions subside and subjective symptoms disappear. Cold irritation does not cause skin lesions. 2) 显效: Skin lesions subside by more than 60% and subjective symptoms decrease. Cold irritation can cause skin lesions. 3) 有效: Skin lesions subside by 30-60% and subjective symptoms decrease. Cold irritation can cause skin lesions immediately. 4) 无效: Skin lesions subside by less than 30% and subjective symptoms does not decrease. Cold irritation still cause skin lesions.	1. TER N% T: 28(93.33%) > C: 21(70.00%) [§]	T: mild gastric discomfort(2) C: sleepiness(12)
Yu (2008)	90 (52:38)	T: 23/29 C: 17/21	T: 2m-3y (8.75±0.93m) C: 2m-4y (10.26±0.34m)	桂枝汤加減 2 times/d 2wk	Cetirizine HCl 10mg 1 time/d 2wk	1. Symptom score 1) Itching 2) Number of wheals: 0-3 3) Size of wheals: 0-3 4) Frequency of symptom: 0-3	1. Symptom score T: 0.81±1.02 < C: 2.01±0.31 ^{§§} 2) Number of wheals T: 0.83±1.21 < C: 2.09±0.28 ^{§§} 3) Size of wheals	T: none C: mild fatigue(5), mild dizziness(3), mild drowsiness(2)

1st Author (Year)	Sample Size (T:C)	Male/Female Age (Mean Age)	Period (Mean Period)	Treatment Group(T)	Control Group(C)	Outcome Measurement	Result	Adverse Events
Xu (2008)	126 (66:60)	T: 18-67 (24.75±5.70) C: 16-68 (22.76±5.39)	T: 3m-6y(2.3y) C: 3m-7y(2.5y)	祛風散寒湯 1劑/d 60d	Cetirizine 10mg 1 time/d 60d	2. TSS	T: 0.69±0.35 < C: 2.01±0.17 ^{§§} 4) Frequency of symptom T: 0.75±0.26 < C: 1.98±0.13 ^{§§}	Adverse Events
						3. TER *总有效率=基本治愈+显效	2. TSS T: 3.12±0.14 < C: 7.12±0.54 ^{§§}	
						1) 基本治愈: TSSRI≥90% 2) 显效: 60%≤TSSRI≤89% 3) 进步: 20%≤TSSRI≤59% 4) 无效: TSSRI<20%	3. TER N(%) 1) 7 days after treatment T: 36(69.2%) > C: 16(42.1%) [§] 2) 14 days after treatment T: 46(88.5%) > C: 18(47.4%) ^{§§}	
Xu (2008)	126 (66:60)	T: 15/51 C: 12/48	T: 3m-6y(2.3y) C: 3m-7y(2.5y)	祛風散寒湯 1劑/d 60d	Cetirizine 10mg 1 time/d 60d	1. TSS	T: 2.01±0.05 < C: 4.97±1.01 [§]	NR
						2. TER *总有效率=痊愈+显效	2. TER N(%) T: 61(92.4%) > C: 42(70.0%) [§]	
						1) 痊愈: TSSRI≥90% 2) 显效: 60%≤TSSRI(90%) 3) 有效: 20%≤TSSRI<60% 4) 无效: TSSRI<20%		
Li (2010)	81 (49:32)	T: 13-59 (30.3) C: 14-58 (32.8)	T: 3m-6y C: 3m-4.8y	升阳益胃汤加減 2 times/d 30d	Ebastine 10mg (20mg for severe cases) 1 time/d 30d	1. TSS	T: 2.13±1.47 < C: 5.64±2.26 [§]	T: none C: 2(drowsiness, incapacity) *This did not affect daily life and work, and symptoms disappeared after stopping the medication.
						2. TER *总有效率=痊愈+显效	2. TER N(%) T: 46(93.9%) > C: 24(75.0%) ^{§§}	
						*TSS change rate: (pre treatment TSS - post treatment TSS)/pre treatment TSS 1) 痊愈: TSS change rate≥0.9 2) 显效: 0.6≤TSS change rate<0.9 3) 好转: 0.2≤TSS change rate<0.6 4) 无效: TSS change rate<0.2	3. Relapse rate(After 3m) N(%) T: 3(10.3%) < C: 7(63.6%) ^{§§}	
Li (2010)	81 (49:32)	T: 13-59 (30.3) C: 14-58 (32.8)	T: 3m-6y C: 3m-4.8y	升阳益胃汤加減 2 times/d 30d	Ebastine 10mg (20mg for severe cases) 1 time/d 30d	3. Relapse rate(After 3m)	T: 3(10.3%) < C: 7(63.6%) ^{§§}	T: none C: 2(drowsiness, incapacity) *This did not affect daily life and work, and symptoms disappeared after stopping the medication.

1st Author (Year)	Sample Size (T:C)	Male/Female Age (Mean Age)	Period (Mean Period)	Treatment Group(T)	Control Group(C)	Outcome Measurement	Result	Adverse Events
Li (2011)	92 (48:44)	T: 22/26 C: 20/24	T: 3m-6.5y (3.1±1.13y) C: 2.5m-6.0y (2.8±1.24y)	麻桂各半汤加味 2 times/d 20d	Mizolastine 10mg 1 time/d 20d	1. TSS 1) Itching: 0-3 2) Number of wheals: 0-3 3) Symptom duration: 0-3 4) Size of wheals: 0-3 5) Frequency of symptom: 0-3 6) Ice test: 0-3 2. TER *总有效率=痊愈+显效+有效 *TSS change rate: (pre treatment TSS - post treatment TSS)/pre treatment TSS 1) 痊愈: TSS change rate≥0.9 2) 显效: 0.6≤TSS change rate<0.9 3) 有效: 0.2≤TSS change rate<0.6 4) 无效: TSS change rate<0.2 3. Relapse rate(After 3m) 1. TER *总有效率=痊愈+显效+有效 1) 痊愈: TSSRI≥90% 2) 显效: 60%≤TSSRI<90% 3) 有效: 30%≤TSSRI<60% 4) 无效: TSSRI<30%	T: 3.42±3.27 < C: 6.22±4.54 ^{§§} 2. TER N(%) T: 23(93.75%) > C: 30(72.72%) ^{§§} 3. Relapse rate(After 3m) N(%) T: 2(4.17%) < C: 6(13.64%) ^{§§}	T: none C: 8(dizziness, drowsiness, incapacity) *This did not affect daily life and work, and symptoms disappeared after stopping the medication.
Xie (2011)	62 (31:31)	T: 18-69 (37.3±8.2) C: 18-69 (34.8±7.6)	T: 6m-3.5y (2.1±1.24y) C: 6m-4y (1.94±0.93y)	温经活血汤 3 times/d 6wk	Mizolastine 10mg 1 time/d 6wk	1. TER *总有效率=痊愈+显效+有效 1) 痊愈: TSSRI≥90% 2) 显效: 60%≤TSSRI<90% 3) 有效: 30%≤TSSRI<60% 4) 无效: TSSRI<30%	1. TER N(%) T: 24(83.87%) > C: 20(64.52%) [§]	NR
Li (2012)	68 (37:31)	T: 19-55 (35.76±10.81) C: 19-53 (32.87±8.06)	T: 6m-3.5y (2.1±1.24y) C: 6m-4y (1.94±0.93y)	芪桂祛风汤 2 times/d 4wk	Mizolastine 10mg 1 time/d 4wk	1. TER *总有效率=痊愈+显效 *Symptom score: Itching, size of wheals, number of wheals each 0-3 points 1) 痊愈: TSSRI≥90% 2) 显效: 60%≤TSSRI<90% 3) 有效: 20%≤TSSRI<60% 4) 无效: TSSRI<20%	1. After treatment T: 29(78.38%) > C: 20(64.52%) [§] 2) Follow-up in 2 months T: 24(64.86%) > C: 12(38.71%) [§]	NR

1st Author (Year)	Sample Size (T:C)	Male/Female Age (Mean Age)	Period (Mean Period)	Treatment Group(T)	Control Group(C)	Outcome Measurement	Result	Adverse Events
Liu (2015)	68 (34:34)	T: 18/16 C: 15/19	T: 7d-3y C: 7d-3y	桂附理中汤加味 1 time/d 1-2wk	Loratadine 10mg/5mg for children under 12 years old 1 time/d 1-2wk	1. TER *总有效率=痊愈+显效+有效 1) 痊愈: Contact with ice or cold water(i.e. ice test), no wheals and no itching. 2) 显效: Contact with ice or cold water(i.e. ice test), no wheals and mild itching. 3) 有效: Contact with ice or cold water(i.e. ice test), a small amount of wheals and mild itching. 4) 无效: Contact with ice or cold water(i.e. ice test), no wheals and itching disappear.	1. TER N(%) T: 33(97.1%) > C: 26(76.5%) [§]	NR
Zhao (2015)	180 (90:90)	T: 48/42 C: 41/49	NR	玉屏桂枝乌梅汤 2 times/d *If the skin symptoms disappear, take it every day for a week, and take it every other day for two weeks, and if the symptoms recur, take it again every day, and if they do not recur, stop taking it.	Cetirizine HCL 10mg 1 time/d *If the skin symptoms disappear, take it every day for a week, and take it every other day for two weeks, and if the symptoms recur, take it again every day, and if they do not recur, stop taking it.	1. TER *总有效率=治愈+显效+有效 1) 治愈: The wheals and symptoms disappear and do not recur. 2) 显效: The wheals disappear more than 75% and itching and other symptoms are significantly reduced. 3) 有效: 30% of the wheals subsides, or the recurrence interval is prolonged after subsiding, itching and other symptoms are relieved. 4) 无效: The wheals or itching did not improve significantly, or less than 30%. *The evaluation was carried out 1m after discontinuation of medication.	1. TER N(%) T: 82(91.11%) > C: 32(35.56%) [§]	NR
Wang (2017)	72 (36:36)	NR	NR	玉桂宁毒汤 2 times/d 4wk	Mizolastine 10mg 1 time/d 4wk	1. Symptom score 1) Itching: 0-3 2) Number of wheals: 0-3	1. Symptom score 1) Itching T: 1.01±0.82 < C: 1.46±0.13 [§]	NR

Table 2. Composition of Herbal Medicine

1st Author (Year)	Herbal Medicine	Composition of Herbal Medicine
Zhang (2000)	真武汤	茯苓(<i>Poria Sclerotium</i>) 5g, 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>) 各 3g, 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>), 附子(<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>) 各 1g
Wang (2004)	加味麻黄汤	地膚子(<i>Kochiae Fructus</i>), 黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 各 20g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 15g, 麻黃(<i>Ephedrae Herba</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 杏仁(<i>Armeniaca Semen</i>), 桃仁(<i>Persicae Semen</i>), 薏苡仁(<i>Coicis Semen</i>), 徐長卿(<i>Cynanchi Paniculati Radix et Rhizoma</i>), 海防風(<i>Glehniae Radix</i>), 天花粉(<i>Trichosanthis Radix</i>) 各 10g, 蟬退(<i>Cicadidae Periostracum</i>) 6g
Yu (2008)	桂枝汤加減	黃芪(<i>Astragali Radix</i>), 龍骨(<i>Fossilia Ossid Mastodi</i>), 石膏(<i>Gypsum Fibrosum</i>), 牡蠣(<i>Ostreae Testa</i>) 各 20g, 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 大棗(<i>Zizyphi Fructus</i>), 蟬退(<i>Cicadidae Periostracum</i>), 荊芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>) 各 10g, 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 各 6g, 全蝎(<i>Scorpio</i>), 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 各 3g, 蜈蚣(<i>Scolopendra</i>) 2条
Xu (2008)	祛风散寒汤	白鮮皮(<i>Dictamni Radicis Cortex</i>) 30g, 荊芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 白殭蠶(<i>Batryticatus Bombyx</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 高良薑(<i>Alpiniae Officinari Rhizoma</i>), 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>), 川芎(<i>Cnidii Rhizoma</i>), 黃芪(<i>Astragali Radix</i>), 附子(<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>), 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 各 10g, 蟬退(<i>Cicadidae Periostracum</i>), 麻黃(<i>Ephedrae Herba</i>) 各 5g
Li (2010)	升阳益胃汤加減	海風藤(<i>Piperis Kadsurae Caulis</i>), 白蒺藜(<i>Tribuli Fructus</i>) 各 30g, 黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 20g, 茯苓(<i>Poria Sclerotium</i>), 白鮮皮(<i>Dictamni Radicis Cortex</i>), 熟地黃(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>) 各 15g, 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 陳皮(<i>Citri Unshius Pericarpium</i>), 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>), 川芎(<i>Cnidii Rhizoma</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 地膚子(<i>Kochiae Fructus</i>), 冬瓜皮(<i>Benincasae Exocarpium</i>) 各 10g, 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 荊芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 羌活(<i>Osterici seu Notopterygii Radix et Rhizoma</i>), 獨活(<i>Araliae Continentalis Radix</i>) 各 7.5g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 5g
Li (2011)	麻桂各半汤加味	黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 40g, 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>) 20g, 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 丹參(<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>) 各 15g, 麻黃(<i>Ephedrae Herba</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 桃仁(<i>Persicae Semen</i>), 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 各 8g, 杏仁(<i>Armeniaca Semen</i>), 荊芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>) 各 10g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 6g, 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>) 3片, 大棗(<i>Zizyphi Fructus</i>) 4枚
Xie (2011)	温经活血汤	鷄血藤(<i>Spatholobi Caulis</i>) 30g, 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 薑黃(<i>Curcuma Radix</i>) 各 15g, 蟬退(<i>Cicadidae Periostracum</i>) 10g, 細辛(<i>Asiasari Radix et Rhizoma</i>) 6g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 3g
Li (2012)	芪桂祛风汤	黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 30g, 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>) 各 20g, 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>) 各 15g, 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>), 蟬退(<i>Cicadidae Periostracum</i>) 各 10g, 細辛(<i>Asiasari Radix et Rhizoma</i>) 6g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 3g, 大棗(<i>Zizyphi Fructus</i>) 10枚, 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>) 5片
Liu (2015)	桂附理中汤加味	玄麥(<i>Scrophulariae Radix</i>), 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 熟地黃(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>), 白鮮皮(<i>Dictamni Radicis Cortex</i>) 各 15g, 荊芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>) 各 12g, 乾薑(<i>Zingiberis Rhizoma</i>), 附子(<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>), 肉桂(<i>Cinnamomi Cortex</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 各 9g
Zhao (2015)	玉屏桂枝乌梅汤	黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 45g, 烏梅(<i>Mume Fructus</i>) 20g, 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>) 各 15g, 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 防風(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 大棗(<i>Zizyphi Fructus</i>) 各 10g, 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>) 9g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 6g

1st Author (Year)	Herbal Medicine	Composition of Herbal Medicine
Wang (2017)	玉桂宁荨汤	黄芪(<i>Astragali Radix</i>) 30g, 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 芍药(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 荆芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 防风(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>), 大枣(<i>Zizyphi Fructus</i>) 各 15g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 10g
Cheng (2018)	加味当归四逆汤	芍药(<i>Paeoniae Radix Alba</i>), 黄芪(<i>Astragali Radix</i>) 各 30g, 当归(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 20g, 桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 通草(<i>Akebiae Caulis</i>), 防风(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 白僵蚕(<i>Batryticatus Bombyx</i>), 蝉退(<i>Cicadidae Periostracum</i>), 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>), 大枣(<i>Zizyphi Fructus</i>) 各 10g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>), 细辛(<i>Asiasari Radix et Rhizoma</i>) 各 3g

Table 3. Frequency of Herbs in Herbal Prescription

Frequency	Herb
11	甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>)
10	桂枝(<i>Cinnamomi Ramulus</i>), 防风(<i>Saposhnikoviae Radix</i>), 芍药(<i>Paeoniae Radix Alba</i>)
9	白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>), 黄芪(<i>Astragali Radix</i>)
6	荆芥(<i>Schizonepeta Tenuifolia Briq</i>), 当归(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>), 蝉退(<i>Cicadidae Periostracum</i>), 大枣(<i>Zizyphi Fructus</i>), 生薑(<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>)
3	麻黄(<i>Ephedrae Herba</i>), 白鲜皮(<i>Dictamni Radicis Cortex</i>), 附子(<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>), 细辛(<i>Asiasari Radix et Rhizoma</i>)
2	茯苓(<i>Poria Sclerotium</i>), 熟地黄(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>), 地膚子(<i>Kochiae Fructus</i>), 川芎(<i>Cnidii Rhizoma</i>), 白僵蚕(<i>Batryticatus Bombyx</i>), 桃仁(<i>Persicae Semen</i>), 杏仁(<i>Armeniaca Semen</i>)
1	龍骨(<i>Fossilia Ossis Mastodi</i>), 石膏(<i>Gypsum Fibrosum</i>), 牡蠣(<i>Ostreae Testa</i>), 天花粉(<i>Trichosanthis Radix</i>), 陳皮(<i>Citri Unshius Pericarpium</i>), 薏苡仁(<i>Coicis Semen</i>), 全蝎(<i>Scorpio</i>), 蜈蚣(<i>Scolopendra</i>), 冬瓜皮(<i>Benincasae Exocarpium</i>), 肉桂(<i>Cinnamomi Cortex</i>), 白蒺藜(<i>Tribuli Fructus</i>), 高良薑(<i>Alpiniae Officinari Rhizoma</i>), 羌活(<i>Osterici seu Notopterygii Radix et Rhizoma</i>), 獨活(<i>Araliae Continentalis Radix</i>), 海風藤(<i>Piperis Kadsurae Caulis</i>), 海防风(<i>Glehniae Radix</i>), 徐長卿(<i>Cynanchi Paniculati Radix et Rhizoma</i>), 玄參(<i>Scrophulariae Radix</i>), 通草(<i>Akebiae Caulis</i>), 烏梅(<i>Mume Fructus</i>), 鷄血藤(<i>Spatholobi Caulis</i>), 紅花(<i>Carthami Flos</i>), 丹參(<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>), 乾薑(<i>Zingiberis Rhizoma</i>), 薑黃(<i>Curcumae Radix</i>)

단계로 구분하였으나 총 유효율에 대한 산정 방법은 언급하지 않았다.

Li(2010)¹⁶, Li(2011)¹⁷, Wang(2017)²²은 한랭 두드러기의 재발률에 대해 평가하였다. Li(2010)¹⁶와 Li(2011)¹⁷는 치료 후 3개월 뒤에 재발률을 평가하였으며, Wang(2017)²²은 정확한 추적 기간에 대해 언급하지 않았다. 재발률에 대한 산정 방법은 연구마다 달랐는데, Li(2010)¹⁶는痊愈 중 재발 수를, Li(2011)¹⁷는 전체 대상자 중 재발 수를, Wang(2017)²²은 치료 효과가 유효한 대상자 중 재발 수를 계산하였다. 재발률의 경우 세 연구 모두 치료군이 대조군보다 낮았으

며, 그 차이는 통계적으로 유의하였다.

12편의 연구 중 4편^{13,14,16,17}의 연구에서 이상 반응에 대해 평가하였다. Wang(2004)¹³은 치료군에서 위 불편감 2명(6.7%), 대조군에서 졸음 12명(40.0%)이 있었다고 하였다. Yu(2008)¹⁴는 치료군에서는 뚜렷한 이상 반응이 없었으며, 대조군에서 졸음(2례), 피로(5례), 현훈(3례) 등의 이상 반응이 있었다고 보고하였다. 두 연구 모두 이상 반응이 치료에는 영향을 미치지 않았다고 밝혔다. Li(2010)¹⁶와 Li(2011)¹⁷는 치료군에서는 이상 반응이 없었고, 대조군에서 졸음, 업무 능력 저하 등의 증상이 Li(2010)¹⁶는 2명(6.2%), Li

(2011)¹⁷⁾는 8명(18.2%) 있었으나 약물 중단 후 증상은 사라졌다고 하였으며, 일상생활에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다.

(2) 2차 평가 지표

12편의 연구 중 8편^{14-9,22,23)}의 연구에서 임상 증상 점수를 사용하였으며, 증상별 증증도에 따라 0

점에서 3점으로 점수를 매겼다. 그중 6편^{14,15,17,19,22,23)}의 연구에서 소양감 정도, 팽진의 개수, 팽진의 크기, 증상 발작 횟수, 증상 지속 시간, ice cube test 등 임상 증상 항목에 대해 나열하였으나, 평가한 임상 증상 종류 및 각 점수에 해당하는 지표는 다양하였다. 나머지 2편^{16,18)}의 연구

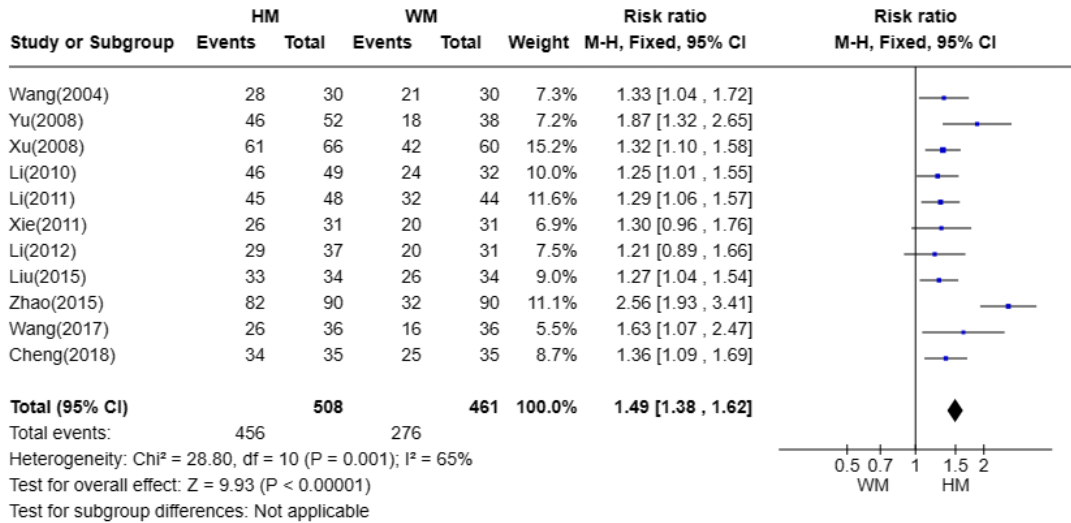


Fig. 2. Forest Plot: Comparison of Total Effective Rate of Herbal Medicine Group and Western Medicine Group for Cold Urticaria

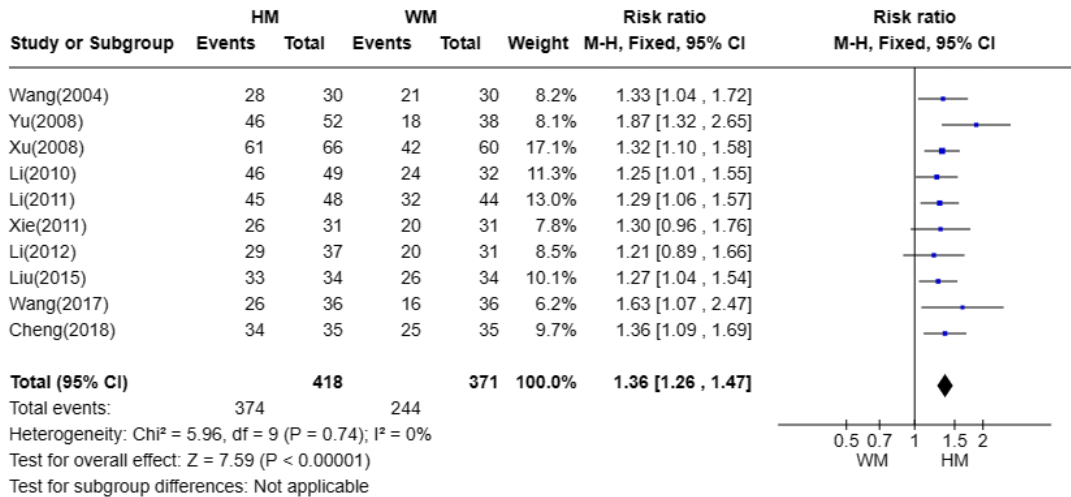


Fig. 3. Forest Plot: Comparison of Total Effective Rate of Herbal Medicine Group and Western Medicine Group for Cold Urticaria except for 1 Trial

는 증상에 따라 0에서 3점으로 점수를 매겼다는 내용만 언급할 뿐 구체적인 임상 증상 종류에 대해 밝히지 않았다. 임상 증상을 나열한 6편^{14,15,17,19,22,23}의 연구 중 1편¹⁹은 소양감 정도, 팽진의 개수, 팽진의 크기로 점수를 매겼다고 하였으나 각 점수에 해당하는 지표에 대한 설명은 없었다.

5편^{14-7,23}의 연구는 각각의 임상 증상 점수를 기준으로 TSS를 밝혔으나, 연구마다 포함된 임상 증상 종류의 개수가 다양하여 최고점의 기준이 달랐다. Wang(2017)²²의 연구에서 혈청 검사 수치(IL-6, IL-8, IFN- γ)를 평가 지표로 사용하였으며, IL-6과 IL-8의 수치는 치료군이 대조군보다 낮았고, IFN- γ 의 수치는 치료군이 대조군보다 높았으며, 그 차이는 통계적으로 유의하였다.

3. 치료 효과 분석

1) 한랭 두드러기에 대한 한약과 양약의 효과 비교

(1) 총 유효율

최종적으로 선정된 12편의 연구 중 총 유효율에 대해 평가한 11편¹³⁻²³의 연구에 대하여 효과 크기에 대해 분석하였다. 메타분석 결과 한약을 사용한 치료군은 항히스타민제 또는 항히스타민제, Vitamin E를 사용한 대조군에 비해 총 유효율이 1.49배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다(RR: 1.49, 95% CI: 1.38 to 1.62, $p < 0.00001$). $I^2=65\%$ 로 문헌들 간의 이질성은 높았다(Fig. 2). 이질성이 높은 원인이 평가 시기의 차이 또는 총 유효율의 평가 지표 차이 때문일 것으로 가정하고 메타분석을 다시 진행하였다.

약물 중단 후 1달 뒤에 평가한 Zhao(2015)의 연구 1편²¹을 제외하여 10편^{13-20,22,23}의 연구를 분석하였다. 분석 결과 한약을 사용한 치료군이 항히스타민제 등의 양약을 사용한 대조군에 비해 총 유효율이 1.36배 높아 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다(RR: 1.36, 95% CI: 1.26 to 1.47,

$p < 0.00001$). $I^2=0\%$ 로 문헌들 간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 3). 출판 편향을 평가하기 위해 funnel plots를 사용하였으며, 좌우 비대칭적인 모습을 보여 출판 편향의 가능성이 있었다(Fig. 4).

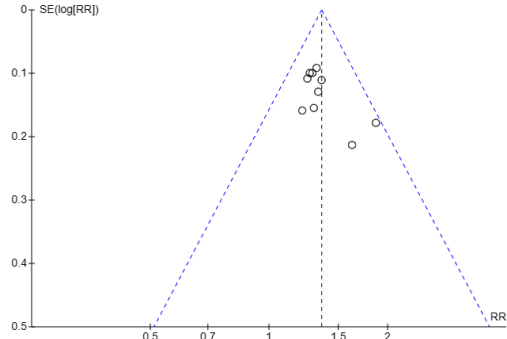


Fig. 4. Funnel Plots

총 유효율의 지표로 개별적인 평가 방법을 사용한 연구를 제외하고 공통적으로 TSS 변화 지수를 총 유효율의 지표로 사용한 8편^{14-9,22,23}의 연구에 대해 메타분석을 진행하였다. 한약을 사용한 치료군이 항히스타민제를 사용한 대조군에 비해 총 유효율이 1.38배 높아 통계적으로 유의한 것으로 나타났다(RR: 1.38, 95% CI: 1.26 to 1.51, $p < 0.00001$). $I^2=0\%$ 로 문헌들 간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 5).

(2) Total symptom score(TSS)

TSS를 구체적으로 밝힌 5편^{14-7,23}의 연구에 대하여 메타분석을 진행하였다. 한약을 사용한 치료군이 항히스타민제를 사용한 대조군에 비해 평균 2.51점 낮게 분석되어 통계적으로 유의하였다(MD: -2.51, 95% CI: -2.63 to -2.40, $p < 0.00001$). $I^2=99\%$ 로 문헌들 간의 이질성은 매우 높았다(Fig. 6).

(3) 재발률

최종 선정된 12편의 연구 중 재발률을 평가한 3편^{16,17,22}의 연구에 대하여 메타분석을 진행하였다. 한약을 사용한 치료군이 항히스타민제를 사용

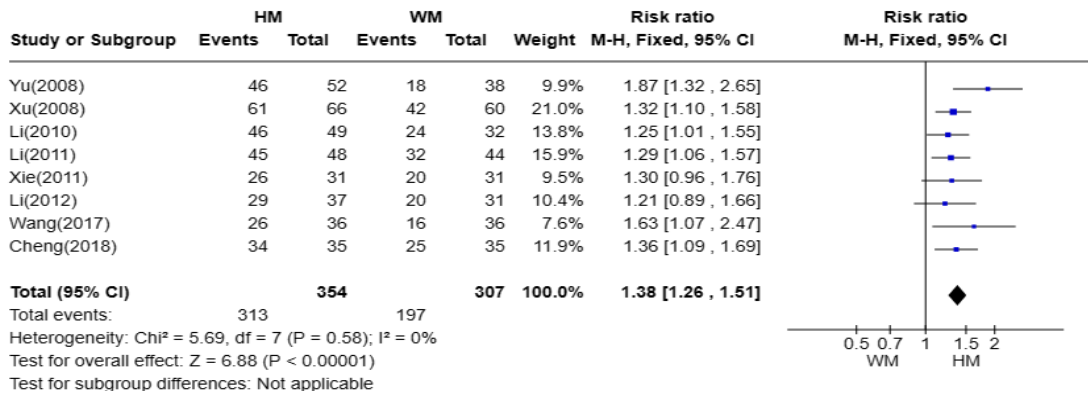


Fig. 5. Forest Plot: Comparison of Total Effective Rate of Herbal Medicine Group and Western Medicine Group for Cold Urticaria in 8 Trials

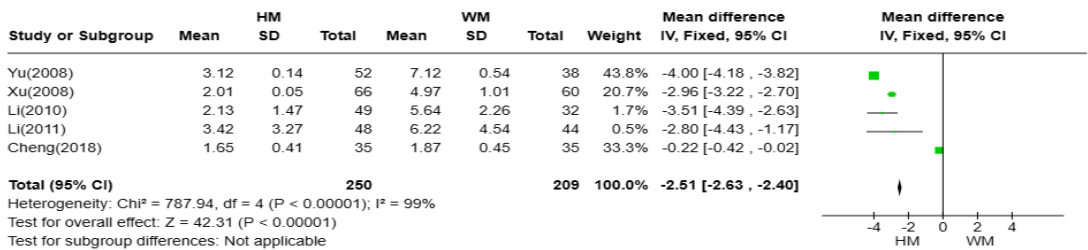


Fig. 6. Forest Plot: Comparison of Total Symptom Score of Herbal Medicine Group and Western Medicine Group for Cold Urticaria

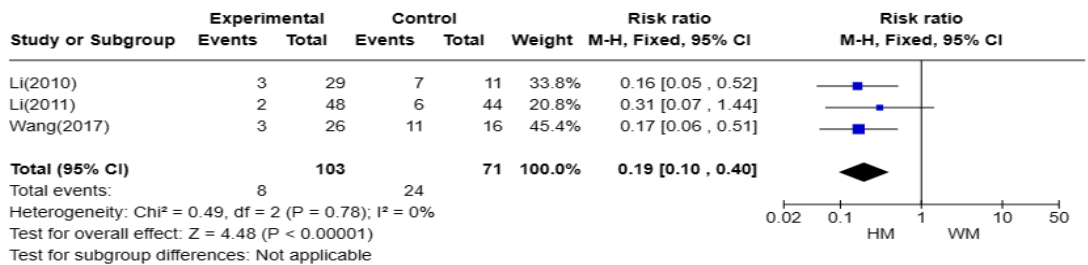


Fig. 7. Forest Plot: Comparison of Relapse Rate of Herbal Medicine Group and Western Medicine Group for Cold Urticaria

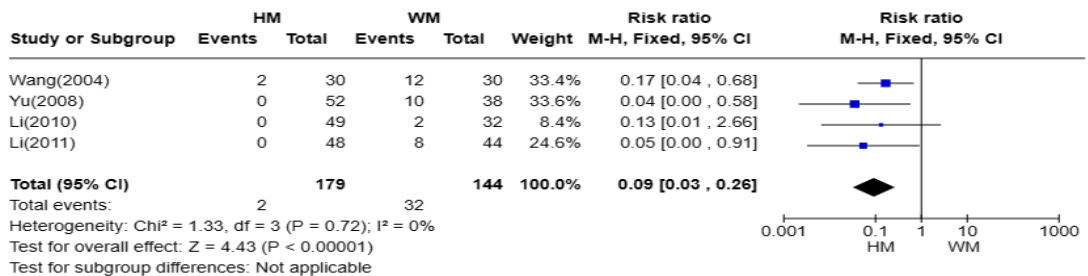


Fig. 8. Forest Plot: Comparison of Adverse Events Rate of Herbal Medicine Group and Western Medicine Group for Cold Urticaria

한 대조군에 비해 재발률이 0.19배로 통계적으로 유의한 결과를 보였다(RR: 0.19, 95% CI: 0.10 to 0.40, $p < 0.00001$). $I^2=0\%$ 로 문헌들 간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 7).

2) 한랭 두드러기에 대한 한약과 양약의 이상 반응 비교

이상 반응을 평가한 4편^{13,14,16,17}의 연구에 대해 메타 분석을 진행하였다. 한약을 사용한 치료군이 항히스타민제 또는 항히스타민제와 Vitamin E를 사용한 대조군에 비해 이상 반응이 0.09배로 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다(RR: 0.09, 95% CI: 0.03 to 0.26, $p < 0.0001$). $I^2=0\%$ 로 문헌들 간의 이질성은 매우 낮았다(Fig. 8).

4. 비뚤림 위험 평가(Fig. 9, 10)

1) 무작위 배정 순서 생성

선정된 12편의 연구 중 난수표를 통해 무작위로 배정이 이루어졌다고 밝힌 2편^{21,23}의 연구는 'Low risk'로 평가하였다. 2편^{12,22}의 연구는 무작위 방법 없이 단순히 2개의 조로 나누었다고 하여 'High risk'로 판단하였다. 나머지 8편¹³⁻²⁰의 연구는 무작위로 그룹을 배정하였으나 배정 순서 방법에 대해 구체적으로 밝히지 않았으므로 'Unclear risk'로 평가하였다.

2) 배정 순서 은폐

12편¹²⁻²³의 연구 모두 배정 순서 은폐에 대해 언급하지 않았으므로 'Unclear risk'로 평가하였다.

3) 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림

12편¹²⁻²³의 연구 모두 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림에 대해 언급하지 않았으나, 중재로 사용된 탕약 제형인 한약과 양약의 특성을 고려하면 외관상 눈가림이 이루어지기 어렵다고 판단하여 'High risk'로 평가하였다.

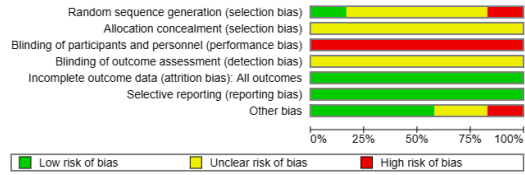


Fig. 9. Risk of Bias Graph

	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): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cheng(2018)	+	?	-	?	+	+	+
Li(2010)	?	?	-	?	+	+	?
Li(2011)	?	?	-	?	+	+	+
Li(2012)	?	?	-	?	+	+	+
Liu(2015)	?	?	-	?	+	+	-
Wang(2004)	?	?	-	?	+	+	+
Wang(2017)	-	?	-	?	+	+	?
Xie(2011)	?	?	-	?	+	+	+
Xu(2008)	?	?	-	?	+	+	+
Yu(2008)	?	?	-	?	+	+	+
Zhang(2000)	-	?	-	?	+	+	?
Zhao(2015)	+	?	-	?	+	+	-

Fig. 10. Risk of Bias Summary

4) 결과 평가에 대한 눈가림

12편¹²⁻²³의 연구 모두 결과 평가에 대한 눈가림에 대해 언급하지 않았으므로 'Unclear risk'로 평가하였다.

5) 불충분한 결과 자료

12편¹²⁻²³⁾의 연구 모두에서 탈락자에 대한 직접적인 언급은 없었으나 연구 시작 시의 연구 대상자 수와 결과 분석 시 연구 대상자 수가 같았으며, 그 외 결측치가 없는 것으로 확인되어 'Low risk'로 평가하였다.

6) 선택적 보고

12편¹²⁻²³⁾의 연구 모두 프로토콜 연구에 대한 언급이 없었으나, 평가 방법과 결과를 비교하였을 때 누락된 정보가 존재하지 않으므로 'Low risk'로 평가하였다.

7) 그 외 비뚤림

그 외 비뚤림은 모집 비뚤림, 기저 상태 불균형, 군집 소실, 부정확한 통계 분석 등으로 잠재적 비뚤림 위험을 판단하는데, 1편²¹⁾의 연구에서 치료 기간에 대해 언급하지 않았으며, 1편²⁰⁾의 연구에서는 치료 기간을 1-2주로 각 기간에 해당하는 대상자 수를 명확하게 밝히지 않아 잠재적 비뚤림이 있을 것으로 판단하여 'High risk'로 평가하였다. 그 외 10편 중 7편^{13-5,17-9,23)}의 연구에서 치료군과 대조군의 연령, 성별 등 기저 상태의 불균형이 없다고 언급하여 'Low risk'로 평가하였으며, 나머지 3편^{12,16,22)}의 연구에서 추가 비뚤림에 대한 가능성은 있지만 비뚤림 위험을 평가할 만한 근거가 부족하므로 'Unclear risk'로 평가하였다.

IV. 고 찰

두드러기는 팽진과 가려움을 특징으로 하는 피부질환으로, 전 인구의 15-20%는 평생 적어도 한 번 이상의 두드러기를 겪을 정도로 임상에서 흔히 관찰할 수 있는데²⁴⁾, 만성인 경우 재발하는 양상을 보이기 때문에 우울, 불안, 대인기피증 등을 야기하며, 지속될 경우 환자들의 사회생활과 수면 등 삶의 질에 영향을 미칠 수 있다²⁵⁻⁷⁾. 물리적 두드러기에 속하는 한랭 두드러기는 차가운 환경에 노출되면 팽진이 국소적 또는 전신적으로 발생하는 피부질환을 말한다⁵⁾. 한랭 두드러기는 유전적 또는 후천

적으로 발생하는데, 유전 한랭 두드러기는 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 어린 나이에 발생하며, 병변은 진정한 팽진은 아니지만 흥반성 반과 구진이 수 시간 이상에서 수일까지 지속될 수 있다. 후천 한랭 두드러기는 한랭에 노출되었다가 몸이 다시 더워질 때 가려움, 흥반, 팽진 등의 증상을 보인다. 후천 한랭 두드러기는 유전 한랭 두드러기와 다르게 발열, 관절통, 백혈구증가증은 없지만, 호흡곤란, 빈맥, 두통과 같은 전신증상은 나타날 수 있으며, 수영이나 냉수욕 등의 한랭 상황에서의 전신 노출은 아나필락시스의 위험이 있을 수 있다⁴⁾. 진단은 병력 청취를 기반으로 ice cube test를 통해 이루어지는데, 진찰 당시에는 두드러기를 관찰할 수 없는 경우가 많으므로 자세한 병력 청취가 중요하다. ice cube test는 피부에 얼음을 5분 정도 올려놓고 제거하였을 때 팽진 및 발적의 여부를 확인하는 검사법이다²⁾.

한랭 두드러기의 유병률은 정확하게 밝혀지지는 않았으나 전체 만성 두드러기의 1-3% 정도를 차지한다. 모든 연령대에서 발생할 수 있으며 특히 10-30대의 젊은 층에서 더 많이 발생하고 발병률은 여성이 남성보다 약간 높은 편이다²⁸⁾. 국외에서 진행된 연구에 의하면 한랭 두드러기는 추운 기후에서 발병률이 더 높으며²⁹⁾, 2016년 진행된 한랭 두드러기를 진단받은 외래 환자를 대상으로 한 연구에서 대부분 증상이 젊은 성인부터 시작되었고 63%는 여성 환자인 것으로 나타났다³⁰⁾.

두드러기 치료에서 가장 중요한 것은 원인을 밝힌 뒤 제거하거나 피하는 것으로, 한랭 두드러기의 치료는 차가운 음료, 차가운 공기 등의 한랭 노출을 피하는 것으로 구성된다. 이후 약물 치료는 대부분 두드러기의 보편적인 치료와 비슷하게 적용되는데 현재까지 항히스타민제가 두드러기 치료에 가장 중요한 약으로 사용된다. 1세대 H1 항히스타민제인 Cyproheptadine, Chlorpheniramine 등이 사용되며, 최근에는 1세대 H1 항히스타민제의 졸림, 입마름 등의 부작용을 해결한 2세대 H1 항히스타민제인 Terfenadine, Cetirizine, Loratadine 등이 많이 사용된다. 보통 단독으로 사용하고 필요시 용량을 늘릴 수 있는데, 증상이 호전되지 않

면 항히스타민제를 복합하여 사용하기도 한다. H1 항히스타민제에 잘 반응하지 않는 두드러기에서 H2 항히스타민제인 Cimetidine을 함께 투여하기도 한다. 그 외에 Dexepin은 한랭 두드러기에 효과적으로 알려져 있다²⁾. 두드러기 증상이 나타날 때 항히스타민제를 복용하거나 증상이 없더라도 한랭 노출을 피할 수 없는 상황이라면 예방적으로 복용해야 하나 항히스타민제는 진정 작용, 간독성, 심장독성, 기억력 손상 등의 부작용을 유발할 수 있다⁷⁾.

한의학에서 두드러기는 癩疹으로 분류하는데, 《外科大成·癩疹》에 “癩疹者, 生小粒屬於皮膚之中, 憎寒發熱, 遍身搔痒.”이라 하여 증상을 기술하고 있다¹⁾. 한랭 두드러기는 稟賦不足, 氣血虛弱, 衛氣不固한데 風寒相搏하여 肌腠腠理에 닿아 經脈의 氣血이 응집되고 營血이 정체되어 발병하는 것으로, 正虛한 상태에서 外感風寒으로 발생하는 피부질환으로 보고 있다⁸⁾.

국내의 한랭 두드러기에 대한 한의 치료 연구는 증례 연구 위주로 진행되었다. 김 등⁹⁾의 연구에서는 脾胃虛寒型으로 변증하여 溫中, 祛風, 益氣, 固表 하는 효능이 있는 加味理中湯과 中脘(CV12), 天樞(ST25), 合谷(LI4), 曲池(LI11), 足三里(ST36) 등의 침 치료를 함께 사용하였다. 박¹⁰⁾의 연구는 평소 추운 날씨와 찬 음식 섭취 후 따뜻한 곳에 가면 열이 나면서 두드러기가 발생하는 환자에 대해 태음인 肝燥熱病으로 변증하여 清心熱多湯을 위주로 투여하여 호전을 보였다. 또한 大熱有毒, 辛甘鹹 하여 소열, 진통, 면역계 조절, 혈액 순환 촉진 효능이 있는 봉약침을 사용하여 한랭 두드러기 환자의 소양감, 발적, 종창 등의 증상을 치료한 연구¹¹⁾가 있었다. 국내 연구는 대부분 증례 연구에 한정되어 있으며, 한의 치료 중 한약 치료에 대한 연구도 2편으로 부족한 실정이다. 이에 본 연구는 국내외 10개의 데이터베이스 검색을 바탕으로 한랭 두드러기 환자에서 한약의 치료 효과를 보여준 RCT 연구 12편¹²⁻²³⁾을 선정하여 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다.

치료군에서 사용된 한약의 종류는 다양하였으며, 眞武湯¹²⁾, 加味麻黃湯¹³⁾, 桂枝湯加減¹⁴⁾, 祛風散寒湯¹⁵⁾, 升陽

益胃湯加減¹⁶⁾, 麻桂各半湯加味¹⁷⁾, 溫經活血湯¹⁸⁾, 芪桂祛風湯¹⁹⁾, 桂附理中湯加味²⁰⁾, 玉屏桂枝烏梅湯²¹⁾, 玉桂寧萸湯²²⁾, 加味當歸四逆湯²³⁾이 각각 1편의 연구에서 사용되었다. 風寒束表와 肺衛失宣으로 변증한 1편¹⁵⁾의 연구에서는 祛風散寒湯을 사용하였으며, 風寒型으로 변증한 3편^{18,21,22)}의 연구에서는 각각 溫經活血湯¹⁸⁾, 玉屏桂枝烏梅湯²¹⁾, 玉桂寧萸湯²²⁾을 사용하였다.

치료군에서 사용된 한약의 약재는 본초학적 분류상 發散風寒藥이 총 7가지로 가장 많았고, 약재 구성 중 9회 이상 사용된 약재는 甘草, 桂枝, 防風, 白芍藥, 白朮, 黃芪였다. 甘草는 총 11회 사용되었으며, 甘平하여 調和諸藥의 역할을 한다. 10회 사용된 약재에는 桂枝, 防風, 白芍藥이 있는데, 桂枝는 辛溫하고 溫經散寒, 溫通經脈의 효능이 있고, 防風은 辛溫하고 解表祛風, 止痒의 효능이 있으며, 白芍藥은 補益營血의 효능이 있다. 9회 사용된 약재에는 白朮, 黃芪가 있는데, 白朮은 健脾益氣의 효능이 있으며, 黃芪는 補氣固表的 효능이 있다³¹⁾. 白朮과 黃芪는 기를 補하여 신체를 추위에 저항할 수 있도록 해주는 역할을 한 것으로 사료된다. 또한 桂枝, 白朮, 黃芪는 약리학적으로 IgE 수치를 낮추고 히스타민 방출을 억제하는 효과가 있는 것으로 나타났다^{32,33)}. 이는 두드러기 증상을 완화하는 止痒의 효능이 있는 약재뿐만 아니라 한랭 자극에 의해 증상이 발생하는 특성을 고려하여 따뜻하고 祛風寒 하는 약재가 사용되었으며 한랭에 저항할 수 있는 신체의 상태를 만들기 위해 益氣固表하는 약재를 위주로 사용한 것으로 생각된다.

대조군에서는 12편의 연구 모두 항히스타민제가 사용되었다. 11편^{12,14-23)}은 한 종류의 항히스타민제만 사용되었는데, Mizolastine이 4회^{17-9,22)}, Cetirizine HCL이 3회^{14,21,23)} 사용되었으며, Mizolastine과 Cetirizine HCL은 2세대 H1 항히스타민제에 속한다. 1편¹³⁾의 연구에서는 Cyproheptadine, Cimetidine과 Vitamin E가 함께 사용되었는데, Cimetidine은 H2 항히스타민제로 H1 항히스타민제에 잘 반응하지 않을 때 함께 사용한다²⁾.

평가 지표로는 12편 중 11편¹³⁻²³⁾의 연구에서 총 유효

율이 사용되었으며, 총 유효율의 지표로 TSS 변화 지수가 사용된 연구는 8편^{14-9,22,23)}이었다. TSS의 경우 소양감, 팽진의 개수, 팽진의 크기, 증상 발작 횟수, 증상 지속 시간, ice cube test 등의 임상 증상 점수의 합으로 정의되는데, 연구마다 포함된 임상 증상의 종류에는 차이가 있었다. 4편^{12,13,20,21)}의 연구는 개별적인 평가 지표를 사용하였으며, 그중 1편¹²⁾의 연구는 총 유효율의 산정 방법에 대해 언급하지 않았다. 총 유효율을 평가한 11편¹³⁻²³⁾의 연구 모두 한약 치료군의 총 유효율이 양약 대조군의 총 유효율보다 높은 것으로 나타났으며, 치료 효과만을 평가한 1편¹²⁾의 연구도 한약 치료군이 痊愈 57%, 有效 29%로 양약 대조군(痊愈 0%, 有效 26%)보다 痊愈, 有效의 비율이 높은 것으로 나타났다.

그 외 IL-6, IL-8, IFN- γ 등의 혈청 검사 지표를 보고한 연구가 1편²²⁾ 있었다. 두드러기는 Th1/Th2 비율의 감소와 관련이 있는데, 두드러기 환자에서는 Th2 세포 기능이 항진된 것으로 나타난다³⁴⁾. Th1 세포는 주로 IL-2, IFN- γ 등을 분비하는데, 그중 IFN- γ 는 면역 조절 기능을 하며 B 림프구의 증식과 IgE의 생성을 억제하는 역할을 한다. Th2 세포는 주로 IL-4, IL-6, IL-8, 등을 분비하여 B 림프구에서 IgE 생성을 촉진하며, IL-3과 결합하여 비만 세포의 성장과 히스타민 방출을 자극한다^{35,36)}. 두드러기 환자에서 IL-6, IL-8의 수치는 정상인보다 높으며, IFN- γ 의 수치는 정상인보다 낮은 결과를 보인다³⁴⁾. 따라서 IL-6, IL-8, IFN- γ 의 검출은 Th1/Th2 세포 기능 상태를 반영할 수 있으며, Wang(2017)²²⁾의 연구에서 玉桂宁蓴汤으로 치료 후 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 나타난 IL-6, IL-8의 감소와 IFN- γ 의 상승은 玉桂宁蓴汤이 Th1/Th2 균형 조절과 관련이 있을 수 있다고 생각된다.

총 유효율을 평가한 11편¹³⁻²³⁾의 연구를 메타분석한 결과 치료군이 대조군보다 1.49배 높았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 $I^2=65\%$ 로 문헌 간 이질성이 있는 것으로 나타났다. 11편¹³⁻²³⁾의 연구 중 1편¹⁹⁾의 연구만 평가 시기가 달랐기 때문에 이것이 이질성이 높은 원인일 것으로 가정하고 1편¹⁹⁾의 연구를 제외하고 메타분

석을 시행한 결과 총 유효율은 치료군이 대조군보다 1.36배 높았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었고 $I^2=0\%$ 로 문헌 간 이질성도 낮은 것으로 나타났다. 또한 11편¹³⁻²³⁾의 연구 중 총 유효율의 지표로 다른 평가법을 사용한 연구들이 있었기에 같은 평가법을 사용한 연구에 대하여 메타분석을 시행하였다. TSS 변화 지수를 총 유효율의 지표로 사용한 8편^{14-9,22,23)}의 연구에서 치료군이 대조군보다 총 유효율이 1.38배 높았으며 통계적으로 유의하고 $I^2=0\%$ 로 문헌 간 이질성도 낮았다. TSS를 구체적으로 밝힌 5편^{14-7,23)}의 논문에서는 치료군이 대조군보다 2.51점 낮았으며 통계적으로 유의하였으나 $I^2=99\%$ 로 문헌 간 이질성이 매우 높은 것으로 나타났다. 이는 5편의 연구가 두드러기 임상 증상에 따라 0-3점으로 점수를 매긴 것은 동일하나, TSS에 해당하는 임상 증상 항목이 2가지(소양감, 팽진의 개수)에서 6가지(소양감, 팽진의 개수, 팽진의 크기, 증상 발생 횟수, 증상 발생 기간, ice cube test)로 종류가 다양하여 총점에서 차이가 있기 때문으로 사료된다. 재발률을 평가한 3편^{16,17,22)}의 연구에서 평가 시기는 달랐으나 치료군이 대조군에 비해 재발률이 0.19배로 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, $I^2=0\%$ 로 문헌 간 이질성은 매우 낮은 것으로 나타났다.

안전성에 대해서는 이상 반응 발생 여부로 평가하였는데, 이상 반응을 보고한 4편^{13,14,16,17)}의 연구에서는 대조군에서 졸음, 피로, 업무 능력 저하 등의 경미한 증상이 나타났다고 하였으나, 치료나 일상생활에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 치료군에서 이상 반응이 나타난 연구는 1편¹³⁾으로 경미한 위 불편감 2건이었으며, 그 외 3편^{14,16,17)}의 연구에서는 치료군에서 뚜렷한 이상 반응이 나타나지 않았다고 보고하였다.

비돌림 위험 평가를 시행한 결과 '무작위 배정 순서 생성'에 대해서는 10편^{13-21,23)}의 연구에서 무작위로 그룹을 배정하였다고 밝혔으며, 그중 난수표를 사용한 2편^{21,23)}의 연구는 'Low risk'로 평가하고 그 외 8편¹³⁻²⁰⁾의 연구는 'Unclear risk'로 평가하였다. 2편^{12,22)}의 연구는 무작위에 대한 언급이 없어 'High risk'로 평가하였다.

‘배정 순서 은폐’에 대해서 모든 연구¹²⁻²³⁾에서 언급하지 않아 ‘Unclear risk’로 평가하였으며, ‘연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림’에 대해서는 중재로 사용된 탕약 제형인 한약과 양약이 외관상 눈가림이 이루어지기 어렵다고 판단하여 모든 연구¹²⁻²³⁾에 대해 ‘High risk’로 평가하였다. ‘결과 평가에 대한 눈가림’에 대해서는 모든 연구¹²⁻²³⁾에서 언급하지 않아 ‘Unclear risk’로 평가하였으며, ‘불충분한 결과 자료’에 있어서는 모든 연구¹²⁻²³⁾에서 결측치가 없는 것으로 확인되어 ‘Low risk’로 평가하였다. ‘선택적 보고’에 대해서는 모든 연구¹²⁻²³⁾가 프로토콜 연구에 대한 언급이 없었으나 누락된 정보가 존재하지 않아 ‘Low risk’로 평가하였다. ‘그 외 비뿔림’에 대해서는 치료 기간을 명확하게 밝히지 않은 2편^{20,21)}의 연구는 ‘High risk’로 평가하였으며, 기저 상태의 불균형이 없음을 언급한 7편^{13-5,17-9,23)}의 연구는 ‘Low risk’, 그 외 3편^{12,16,22)}의 연구에서는 ‘Unclear risk’로 평가하였다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 선정된 연구 모두가 중국에서 발표된 논문으로 지역적인 편향이 있었다는 점이다. 둘째, 진단 기준을 제시하지 않은 연구도 2편 포함되어 있었으며, 연구마다 한랭 두드러기 진단 기준이 다양하였다. 연구의 정확성을 높이기 위해 통일된 진단 기준을 사용하여 연구 대상자를 선정할 필요가 있을 것으로 생각된다. 셋째, 평가 지표가 총 유효율, TSS, 임상 증상 점수, 재발률 등이 있었으나 연구마다 적용한 평가 지표가 다양하였고 같은 평가 지표를 사용하더라도 TSS에 포함되는 임상 증상 종류, 각 점수마다 해당되는 세부적인 증상에 차이가 있고, 치료 효과, 재발의 평가 시기가 달라 분석함에 있어 제한이 있었으며 이질성이 높게 나타난 것으로 보인다. 또한 객관적인 검사 평가 지표를 사용한 연구가 1편 있었는데 주관적인 지표뿐 아니라 혈청 검사 등을 활용하면 평가의 객관성이 높아질 것으로 생각된다. 넷째, 선정된 연구 중 비뿔림의 위험이 불확실한 연구가 많았다. 12편 중 2편만이 무작위 배정 방식을 언급하였으며, 배정 순서 은폐, 결과 평가에 대한 눈가림에 대해 언급한 연구가 없었다. 또한 치료 기간이 명확하지

않아 비뿔림의 위험이 있는 연구가 2편 있어 비뿔림의 위험이 높거나 명확하지 않은 항목이 많아 연구의 질이 낮은 한계점이 있었다.

본 연구는 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 한약의 단독 치료가 양약으로 사용된 항히스타민제 치료보다 유의한 효과가 있으며, 안전성의 측면에서도 이상 반응이 낮게 발생한 것을 확인하였다. 따라서 임상에서 한랭 두드러기 치료에 한약 사용을 고려할 수 있는 근거를 마련했다는 점에서 의의가 있다. 차후 위에서 언급된 진단 기준의 차이, 평가 지표의 다양성, 높은 위험의 비뿔림 등의 한계점을 보완하여 근거 수준이 높은 임상 연구들이 활발히 진행되어야 할 것으로 보인다.

V. 결 론

본 연구에서는 한랭 두드러기에 대한 한약 단독 치료와 양약 단독 치료를 비교한 연구 12편을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 치료군에서는 한약이 단독으로 사용되었으며, 대조군에서는 한 종류의 항히스타민제를 사용한 연구가 11편, 두 종류의 항히스타민제와 Vitamin E를 함께 사용한 연구가 1편 있었다.
2. 평가 지표로는 총 유효율, 임상 증상 점수, TSS, 재발률, 이상 반응, 혈청 검사 지표 등이 사용되었다.
3. 11편의 연구에서 한약 치료군이 양약 대조군에 비하여 총 유효율이 통계적으로 유의하게 높았으며, 이질성이 높게 나타났다. 이질성이 높아진 원인이 평가 시기의 차이 또는 총 유효율 지표의 차이일 것으로 가정하고 해당하는 연구를 제외하고 메타분석을 시행하였을 때 한약 치료군이 양약 대조군에 비하여 총 유효율이 통계적으로 유의하게 높았으며, $I^2=0\%$ 로 이질성은 매우 낮았다. TSS 변화 지수를 총 유효율의 지표로 사용한 연구들을 대상으로 메타분석을 시행하였을 때 한약 치료군이 양약 대조군에 비하여 총 유효율이 통계적으로 유의하게 높았으며, $I^2=0\%$ 로 이

질성은 매우 낮았다. 총 유효율을 산정하지 않은 1편의 연구에서는 한약 치료군이痊愈, 有效의 비율이 높은 것으로 나타났다.

(<https://orcid.org/0000-0003-0211-7213>)

4. TSS를 구체적으로 밝힌 5편의 연구에서도 한약 치료군이 양약 치료군에 비해 TSS가 유의하게 낮아졌으나, 문헌들 간 이질성은 높았다. 이질성이 높은 원인은 TSS에 포함되는 임상 증상 항목의 개수 차이로 총점에서의 차이가 있기 때문으로 사료된다.
5. 재발률을 보고한 3편의 연구는 평가 시기는 달랐으나 한약 치료군이 양약 치료군에 비해 재발률이 통계적으로 유의하게 낮았으며 문헌들 간의 이질성도 매우 낮았다.
6. 이상 반응을 보고한 4편 중 1편만이 치료군에서 위 불편감의 이상 반응이 나타났다고 보고하였으며, 4편의 연구에서 대조군에서 졸음, 피로, 현훈 등의 가벼운 이상 반응이 있었다고 보고하였다.
7. 다빈도 본초로는 甘草가 11회, 桂枝, 防風, 白芍藥이 각 10회, 白朮, 黃芪가 각 9회 사용되었다.
8. 무작위 배정 순서에서 2편의 연구가 'High risk', 2편의 연구가 'Low risk', 8편의 연구가 'Unclear risk'로 평가되었다. 12편의 연구 모두 배정 순서 은폐, 결과 평가에 대한 눈가림에서는 'Unclear risk'로 평가되었으며, 연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림에서는 'High risk', 불충분한 결과 자료, 선택적 보고에서는 'Low risk'로 평가되었다. 그 외 비뮌림에서는 2편의 연구가 'High risk', 7편의 연구가 'Low risk', 3편의 연구가 'Unclear risk'로 평가되었다.

References

1. The Society of Korean Medicine Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology. Surgery & Dermatology of Korean Medicine Vol 2. Dermatology of Korean Medicine. Paju:Globooks. 2022:73-81.
2. Textbook Compilation Committee of Korean Dermatological Association. Dermatology. Seoul:Medbook. 2014:292,295,296.
3. Singleton R, Halverstam CP. Diagnosis and management of cold urticaria. *Cutis*. 2016;97(1):59-62.
4. Seoul National University Medical School Dermatology Department. Dermatology for Medical Students. Seoul:Korea Medical Book Publishing Company. 2011:60,61.
5. Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipić-Marković A, Kuna M, Ferček I. Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020;29(3):141-8.
6. Kang WH. Atlas of Skin Disease. 3rd ed. Seoul:Hanmibook. 2016:31-5.
7. Ahn KM, Kim HJ, Kang HR. An Overview on the Adverse Reactions of H1-Antihistamine. *KoPERM*. 2023;15(1):32-40.
8. An JF, Zhang P. Selected dermatological records of Zhang Zhili. Beijing:People's Medical Publishing House. 1994:149.
9. Kim JH, Chae BY. Two Cases of Cold Urticaria. *J Korean Med Ophthalmol*

ORCID

Hae-Na Kim
(<https://orcid.org/0000-0001-8671-7528>)

Jeong-Hwa Oh
(<https://orcid.org/0009-0009-3818-6756>)

Hwa-Jung Yoon

- Otolaryngol Dermatol. 1993;6(1):185-9.
10. Park HS. A Case report of It is suspected with the cold-induced cholinergic Urticaria. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription. 2006;14(1):184-91.
 11. Hwang GT, Kang JH, Lee H. A Clinical Report of 1 Case of Cold Urticaria treated with Bee-venom Acupuncture Therapy. Journal of Hawhwa Medicine. 2008;17(2):149-52.
 12. Zhang SY, Liu XZ, Tian L, Zhang WH. Clinical Observation of Zhenwu Decoction in the Treatment of Cold Urticaria. Journal of Traditional Chinese Medicine. 2000;5:31.
 13. Wang HJ. Self-made Jiawei Ephedrine Decoction for 30 Cases of Cold Urticaria. Dermatological and Venereal Diseases. 2004;1:18.
 14. Yu GH, Liu JG, Zou LY. Observation on the curative effect of Guizhi Decoction on 52 cases of cold urticaria. Journal of New Chinese Medicine. 2008;11:31,32.
 15. Xu JP, Fang DX. Clinical Observation on 66 Cases of Cold Urticaria Treated with Qifeng Sanhan Decoction. Zhejiang journal of traditional chinese medicine. 2008;4:217.
 16. Li DW, Wang P. Observation on the curative effect of Shengyang Yiwei Decoction on cold urticaria. Chin J Dermato Venerol Integ Trad W Med. 2010;9(3):182.
 17. Li HM. Treatment of 92 Cases of Cold Urticaria with Magui Geban Decoction. Modern Distance Education of Chinese Medicine. 2011;9(13):80,81.
 18. Xie LD, Zhao SQ. Treatment of 31 Cases of Cold Urticaria with Wenjing Huoxue Decoction. Shaanxi Traditional Chinese Medicine. 2011;32(9):1164,1165.
 19. Li Y, Zhu LM, Zun ZS, Zhu F, Luan LY. Clinical Observation on 37 Cases of Primary Acquired Cold Urticaria Treated with Qigui Qufeng Decoction. Jiangsu Chinese medicine. 2012;44(7):44,45.
 20. Liu TT, Geng LD. Observation on curative effect of Guifuli Zhongtang on cold urticaria. Shanxi J of TCM. 2015;31(11):45.
 21. Zhao XY, Zhua LM. Clinical Observation on 90 Cases of Wind-cold Chronic Urticaria Treated with Yuping Guizhi Wumei Decoction. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. 2015;10(11):1552-4.
 22. Wang HP, Wang Y. Clinical Observation on the Treatment of Wind-cold Urticaria with Yu Guining Nettle Decoction and Its Influence on Serum IL-6, IL-8 and IFN- γ Level. Acta Chinese Medicine ang Pharmacology. 2017;45(1):83-6.
 23. Cheng J. Clinical Observation of Modified Danggui Sini Tang for Urticaria of Cold Type. Journal of New Chinese Medicine. 2018;50(9):134,135.
 24. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul-Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018;73:1393-414.
 25. Flohr C, Hay R. Putting the burden of skin diseases on the global map. Br J Dermatol. 2021;184(2):189,190.
 26. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: an internet survey of health

- behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):633-41.
27. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):226-36.
28. Kim DJ. What if your skin gets itchy after getting the cold wind?[Internet]. 2022[cited 2022 DEC 18]. Available from: <https://www.busan.com/view/busan/view.php?code=2022121700212301674>
29. Claudy A. Cold urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6(2):141,142.
30. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2066-71.
31. Textbook Compilation Committee of Bonchohak. *Bonchohak.* Seoul:Youngrimsa. 2007:154,155,163,164,577-81,635,636.
32. Zhao JH, Liu SY. Pharmacological effect and clinical application of Guizhi. *Medical Information.* 2011;4:1575.
33. Wang GL. Treatment of 33 Cases of Cold Urticaria with Guwei Qufeng Decoction. *Shanxi Traditional Chinese Medicine.* 2007;28(11):1505.
34. Li YQ, Gong YQ, Liang YH, Zhao XL, Liang BH. Effects of specific immunotherapy on serum interleukin-5, interferon- γ levels in patients with chronic urticaria. *Youjiang Medical Journal.* 2009;37(3):264,265.
35. Ucmak D, Akkurt M, Toprak G, Yesilova Y, Turan E, Yıldız I. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(3):146-51.
36. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A, Bieniek K, Skrzypulec-Frankel A, Stencel-Gabriel K, et al. Elevated plasma IL-8 concentration is related to severity of systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4):957-61.