

Coronavirus Disease-2019 환자 치료에 대한 중의 RCT 연구 동향

박주현¹, 윤성훈¹, 이 인^{2,3}

¹부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ²부산대학교한방병원 한방내과

³부산대학교 한의학전문대학원 임상의학 1부

A Review of Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine Treatment for Coronavirus Disease 2019 Patients

Ju-heon Park¹, Seong-hoon Yoon¹, In Lee^{2,3}

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

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

³The First Division of Clinical Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study is to investigate recent trends in randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with traditional Chinese medicine (TCM) and analyze the results for the activation of COVID-19 Korean medicine research.

Methods: We searched for RCTs published from December 2019 to October 2021 in the Chinese National Knowledge Infrastructure Database (CNKI). The investigation focused on the type of study, the purpose of the study, and the treatment methods.

Results: A total of 8 RCTs were selected and analyzed from the 447 searched studies. All studies attempted to observe the effects of herbal medicine. Herbal medicine included granules, decoctions, and intravenous injections. The most frequently used herb type was drugs for clearing away heat and detoxification and releasing the exterior syndrome. In most studies, the effectiveness of TCM treatment of COVID-19 was significantly high.

Conclusions: Although more quality studies are needed to support these results, TCM treatment for COVID-19 has been effective. Therefore, we hope that Korean medicine studies on infectious diseases will be actively conducted like TCM and contribute to national health.

Key words: Coronavirus disease-2019, COVID-19, TCM, randomized controlled trial, RCT

1. 서 론

Coronavirus disease-2019(COVID-19)는 2019년

- 투고일: 2022.02.25, 심사일: 2022.03.28, 게재확정일: 2022.03.28
- Corresponding author: In Lee Pusan National University of Korean Medicine, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, Republic of Korea
TEL: +82-055-360-5960
E-mail: leein21@pusan.ac.kr

12월 중국 우한에서 처음 발생한 이후 전 세계적으로 유행하고 있는 전염병으로 37.5 °C 이상의 발열, 기침, 호흡곤란 등이 주요 증상이며 증상의 정도는 무증상에서 중증까지 다양하게 나타날 수 있고 심한 경우 사망에 이르기까지 한다¹.

COVID-19는 국내에서도 좀처럼 사그라지지 않고 있다. 2021년 2월 아스트라제네카 코로나19 백신 접종이 처음 시작된 이후²로 여러 종류의 백신 접종이 계속되고 있으나 여전히 신규 확진자 수가

줄어들 기미를 보이지 않고 있다.

이에 세계 각국에서 COVID-19를 해결하기 위해 각고의 노력을 하고 있으며 한의계 역시 이에 동참하고 있다. 중국 국가위생건강위원회에서는 항바이러스제뿐만 아니라 한약 사용 역시 권고하고 있으며³ 한국에서는 대한한의학협회에서 '코로나바이러스감염증-19 한의진료 권고안'을, 전국한의학 대학 폐계내과협의회에서 '코로나바이러스감염증-19 한의 진료 지침'을 발표하면서 COVID-19 한의 대처에 다양한 시도가 이루어지고 있다.

그러나 중국에서는 COVID-19 중의 치료에 대한 여러 가지 임상 연구들이 보고^{4,6}되며 다양한 연구가 진행되는 반면 한국에서는 중국만큼 활발하게 한의 치료 및 연구가 시행되지 않고 있다. 따라서, 중의 COVID-19 연구 및 치료 효과를 조사하고, 이를 바탕으로 국내 한의 임상이나 연구로 활용할 수 있는 근거를 마련할 필요가 있다. 아직 국내에는 COVID-19 중의 무작위 대조 연구(Randomized controlled trials, RCT) 동향에 대해 보고된 바가 없으므로, 본 논문에서는 CNKI(Chinese National Knowledge Infrastructure Database)를 통해 이러한 동향을 살피고 고찰한 결과를 보고하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 검색 과정

연구 검색원으로는 CNKI(China National Knowledge Infrastructure, <http://www.cnki.net>)를 이용하였다. 검색은 文献分类(Classification)를 医药卫生科技(Medicine & Public Health)로 설정한 다음 '新型冠状病毒', '新型冠状病毒肺炎', 'COVID-19', 'corona virus disease 2019'와 '随机对照试验', '随机', '试验', '对照', '双盲', '随机分成两组', '随机对照'를 검색어로 하였다. 검색 기간(Dates)은 COVID-19가 창궐하기 시작한 시점을 고려한 2019년 12월 01일부터 검색을 시행한 날인 2021년 8월 21일까지로 하였다.

2. 선정기준

선정기준은 다음과 같다.

- 1) COVID-19 환자를 대상으로 한 연구
- 2) RCT를 시행한 연구
- 3) COVID-19 치료를 목적으로 한의학적 치료를 시행한 연구

3. 연구 선정 및 평가

검색된 연구는 제목과 초록을 토대로 1차 선정을 한 후, 전문을 검토하는 2차 선정을 하여 최종적으로 결정하였다. 선정된 연구에서 연구 설계, 연구대상, 표본 수, 시험군과 대조군 치료 방법, 치료 기간, 평가 지표 및 결과, 이상 반응 여부를 살펴보고, 선정된 연구의 질을 평가하기 위해 Cochrane Risk of Bias Tool(ROB)의 평가법에 따라 비뮌림 위험 평가를 시행하였다. 비뮌림 위험 평가는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 기타 비뮌림 총 7가지 항목에 대해 'low risk', 'high risk', 'unclear risk'로 평가하는 방식으로 진행하였다.

2명의 연구자(PJH, YSH)가 연구 선정 및 비뮌림 위험평가를 진행하였으며, 연구자 간의 의견 차이가 있는 경우 제3의 연구자(LI)와 논의를 하여 결정하였다.

III. 결 과

1. 연구 선정

검색 결과 총 447편의 연구가 검색되었다. RCT를 시행하지 않은 연구 217편, 중의치료를 시행하지 않은 연구 159편, COVID-19치료와 관련이 없는 연구 59편 총 435편을 1차 배제하였다. 다음으로 전문을 구할 수 없는 연구 2편, 양약 RCT 연구 1편, 중복 연구 1편 총 4편을 2차 배제하여 최종적으로 8편의 연구를 선정하였다(Fig. 1).

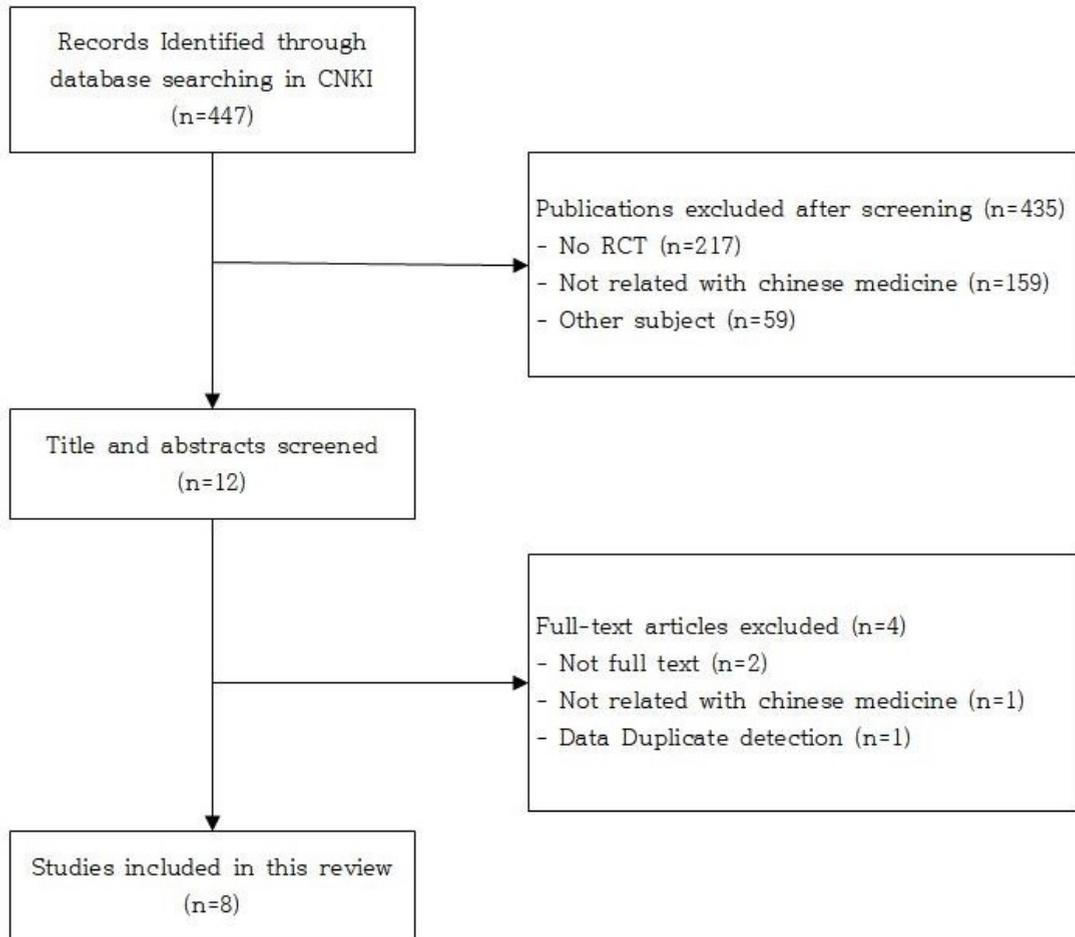


Fig. 1. Flowchart of selection process.

2. 연구 분석

최종 선정된 8편의 연구에 대해 환자의 중증도, 대조군과 시험군의 치료 방법, 실험 인원, 치료 기간, 관찰지표 및 결과를 정리하면 다음과 같다

(Table 1). 참고로, COVID-19 환자 중증도는 증상의 정도에 따라 경형(mild, 輕型), 보통형(moderate, 普通型), 중형(severe, 重型), 위중형(critical, 危重型)으로 분류한다³.

Table 1. Summary of COVID-19 RCT Studies including Chinese Medicine Treatment

Author (year)	Severity	Method		TP (days)	Outcome measurement	Result (p-value or N)
		Treatment group (N)	Control group (N)			
Feng ⁷ (2021)	Severe to Critical	Shenhuang-granule (OA) + Western medicine* (57)	Western medicine (54)	14	Symptom resolution Clinical deterioration Mortality	p<0.01
Zhang ⁸ (2021)	Mild to Moderate	Xiyanping (IV) + Western medicine (65)	Western medicine (65)	7~14	Symptom resolution Clinical deterioration Nucleic acid negative Mortality	p<0.05 T : 0 C : 0
Xu ⁹ (2021)	Mild to Severe	Reduning (IV) + Western medicine (77)	Western medicine (80)	14	Symptom resolution Hospitalization duration Nucleic acid negative Mortality	p<0.01 T : 0 C : 3
Hu ¹⁰ (2021)	Moderate	Jinyinhua Liquid (OA) + Western medicine (116)	Western medicine (45)	10	Lung CT Hospitalization duration Nucleic acid negative Clinical deterioration	p<0.05 T : 0 C : 3
Luo ¹¹ (2021)	Severe	Xuebijing (IV) + Western medicine (29)	Western medicine (28)	14	Symptom resolution Clinical deterioration Hospitalization duration Biochemical indicators* Mortality	p<0.05 p>0.05
Jin ¹² (2020)	Moderate	Chinese medicine (Yinchai-granule or Qingqiao jiedu-granule etc)(OA) + Western medicine (18)	Western medicine (20)	21	Symptom resolution Hospitalization duration Chest CT Clinical deterioration Mortality	p<0.05 p>0.05 T : 0 C : 0
Zhang-y ¹³ (2020)	Moderate	Jinyinhua Liquid (OA) + Western medicine (80)	Western medicine (40)	10	Symptom resolution Chest CT Clinical deterioration	p<0.05 p>0.05
Sun ¹⁴ (2020)	Mild to Moderate	Lianhua Qingke Granule (OA) + Western medicine (32)	Western medicine (25)	14	Symptom resolution Chest CT Biochemical indicators* Clinical deterioration	p<0.05 p>0.05

TP : treatment period, OA : oral administration, IV : intravenous injection, T : treatment group, C : control group, N : number

* Western medicine includes oxygen therapy, antiviral medicines, antibiotic agents, symptomatic treatment, etc.

† Lymphocyte, C-reactive protein, IL-6, IL-8, TNF-α

‡ Oxygenation Index

1) 연구 개요

최종 선정된 8편의 연구는 2020년¹²⁻¹⁴부터 2021년⁷⁻¹¹까지 시행된 RCT 연구이다. 모두 중국에서 진행된 연구로, COVID-19의 중의약 치료 효과를 확인하고자 하였다.

2) 연구 설계

선정된 모든 연구에서 대조군은 서양의학적 치료를 하였으며, 시험군은 대조군의 처치에 중약을 추가하여 치료하였다.

(1) 대조군
 대조군의 서양의학적 치료는 항바이러스제⁷⁻¹⁴, 산소 요법^{7-9,11}, 항생제^{7,8,11}, 대증요법^{9,10,13,14} 등이 있었으며, 환자에 따라 필요한 처치가 시행되었다.

(2) 시험군

시험군은 대조군의 처치에 중약을 경구투여(oral administration)^{7,10,12-14}하거나 정맥주사(intravenous injection)^{8,9,11}를 하였다. 연구 별 사용된 중약은 다음과 같다(Table 2).

Table 2. Composition and Formulation of Herbal Medicine

Author (year)	Herbal medicine	Dosage form	Composition of herbal medicine
Feng ⁷ (2021)	Shenhuang-granule (SHG)	Granule	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer (人蔘) root 50 g, <i>Rheum palmatum</i> L. Stem (大黃) 40 g, <i>Sargentodoxa cuneata</i> Stem (大血藤) 30 g, <i>Taraxacum mongolicum</i> Whole Plant (蒲公英) 30 g, <i>Aconiti Lateralis Radix Praeparata</i> Stem (附子) 50 g, <i>Whitmania pigra</i> Whitman (水蛭) Whole Organism 6 g
Zhang ⁸ (2021)	Xiyanping (XYP)	Injection	<i>Andrographis paniculata</i> (穿心蓮)
Xu ⁹ (2021)	Reduning	Injection	<i>Artemisia annua</i> (蒿蒿), <i>Lonicera japonica</i> Thunberg (忍冬), <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis (梔子)
Hu ¹⁰ (2021)	Jinyinhua	Decoction	<i>Lonicera japonica</i> Thunberg (金銀花)
Zhang-y ¹³ (2020)	(Oral) Liquid (金銀花口服液)		
Luo ¹¹ (2021)	Xuebijing (XBJ)	Injection	<i>Paeoniae lactiflora</i> (赤芍藥), <i>Angelica sinensis</i> (中國當歸), <i>Ligusticum chuanxiong</i> (中國川芎), <i>Carthamus tinctorius</i> (紅花), <i>Salvia miltiorrhiza</i> (丹參)
Jin ¹² (2020)	Yinchai-granule (銀柴顆粒)	Granule	<i>Lonicera japonica</i> Thunberg (忍冬), <i>Bupleurum falcatum</i> (柴胡), <i>Phragmites communis</i> (蘆根), <i>Eriobotrya japonica</i> (枇杷葉), <i>Mentha arvensis</i> (薄荷), <i>Pogostemonis cablin</i> (廣藿香), <i>Schizonepetae tenuifolia</i> (荊芥)
	Qingqiao jiedu-granule (青翹解毒顆粒)	Granule	<i>Lonicera Japonica</i> Thunberg (忍冬), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Pueraria thomsonii</i> (粉葛), <i>Angelicae dahurica</i> (白芷), <i>Artemisia annua</i> (蒿蒿), <i>Bupleurum falcatum Radix</i> (柴胡), <i>Paris verticillata</i> (重樓), <i>Isatis indigotica</i> (板藍根), <i>Iris tectorum</i> (川射干), <i>Taraxacum mongolicum</i> Whole Plant (蒲公英), <i>Isatis indigotica</i> (大青葉), <i>Pogostemonis cablin</i> (廣藿香), <i>Perilla frutescens</i> (紫蘇葉), <i>Mentha arvensis</i> (薄荷)
Sun ¹⁴ (2020)	Lianhua Qingke-granule (連花清咳顆粒)	Granule	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Morus alba</i> (桑白皮), <i>Armeniaca Semen</i> (杏仁), <i>Lonicerae confusa</i> (山銀花), <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃)

3) 한약 빈도 분석

처방은 금은화경구액(Jinyinhua(Oral) Liquid, 金銀花口服液)이 2번^{10,13} 언급되었으며 그 외에는 각기 다른 처방들이 사용되었다. 제형은 주사제(injection)^{8,9,11}, 과립제(granule)^{7,12,14}, 탕제(decoction)^{10,13}가 있었다.

각 연구에서 언급된 한약재의 빈도를 분석한 결과, 총 34종의 한약재가 제시되었으며 大黃, 蒲公英, 靑蒿, 忍冬, 金銀花, 連翹가 각각 2회로 가장 많이 언급되었고 나머지는 모두 1회 언급되었다.

4) 치료 기간

치료 기간은 7일부터 21일까지 있었다. 14일^{7,9,11,14}이 가장 많았고 10일^{10,13}, 7일~14일⁸ 그리고 21일¹²이 있었다.

5) 평가 지표 및 결과

선정된 8편의 연구에서 활용된 평가 지표는 증상의 호전 정도^{7-9,11-14}, 입원 기간⁹⁻¹², 흉부 CT^{10,12-14}, 핵산 음성 전환 시간⁸⁻¹⁰, 생화학적 지표^{11,14}, 중증도 악화^{7,8,10-14}, 사망률^{7-9,11,12} 총 7가지의 항목이었다. 대

체로 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음을 알 수 있었다.

6) 안전성

2편^{12,14}을 제외한 연구에서 부작용에 대해 관찰하였다. 전반적으로 시험군과 대조군 간에 부작용 발생이 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다^{7-11,13}.

3. 비뚤림 위험 평가

선정된 8편의 연구를 ROB의 평가법에 따라 분석한 결과, 전반적으로 연구의 질은 높지 않았다. 데이터의 결측에 대해서는 잘 명시가 되었고⁷⁻¹⁴, 대체로 무작위 배정은 잘 이루어졌으나^{7,8,10-12,14}, 실행 비뚤림은 잘 지켜지지 않은 경우가 많았다^{7-10,12-14}. 배정순서 은폐 항목이나 결과 확인 비뚤림 항목은 질이 높게 평가되기도^{7,8,11}, 낮게 평가되기도^{12,14} 하였다. 그 이외 항목은 평가하기에 내용이 불충분한 경우가 많았다(Fig. 2, 3).

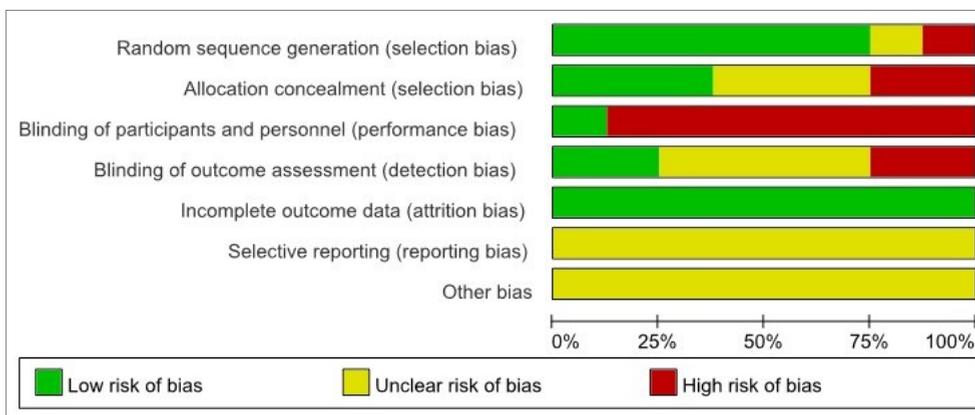


Fig. 2. Risk of bias graph.

	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
Feng 2021	+	+	-	?	+	?	?
Hu 2021	+	?	-	?	+	?	?
Jin 2020	+	-	-	-	+	?	?
Luo 2021	+	+	+	+	+	?	?
Sun 2020	+	-	-	-	+	?	?
Xu 2021	-	?	-	?	+	?	?
Zhang 2021	+	+	-	+	+	?	?
Zhang-y 2020	?	?	-	?	+	?	?

Fig. 3. Risk of bias summary.

IV. 고 찰

COVID-19는 전세계적으로 유행하는 전염병으로 다양한 COVID-19 치료제 및 백신의 개발 등 COVID-19 극복을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다¹⁵. 국내 한의계도 COVID-19 중의 처방의 체계적 문헌고찰¹⁶, COVID-19 환자의 후유증¹⁷이나 무증상 감염 환자를 치료하는 방안에 대한 고찰¹⁸, COVID-19에 대한 청폐배독탕의 연구 동향 분석¹⁹ 등의 연구를 진행한 바 있으나, COVID-19 감염병에 대한 접근에 제한이 많아 중국만큼 COVID-19에 대한 치료 및 연구를 활발하게 시행하기는 어려

운 상황이다. 본 연구에서는 한의계의 COVID-19 임상 및 연구 활성화에 보탬이 되고자, COVID-19 환자를 대상으로 한의학적 증재를 시행한 중의 RCT 연구를 선정하여 연구 동향을 전반적으로 파악해 보았다.

선정된 RCT 연구는 총 8편으로, 모두 증약의 효과를 관찰하고자 하였다.

대조군은 서양의학적 치료를 시행하였다. 서양의학적 치료는 주로 COVID-19 진료지침에 따라 진행^{7-10,12-14}되었는데, 진료지침을 명시하지 않은 경우¹¹도 있었다. 치료 방법은 항바이러스제⁷⁻¹⁴, 산소요법 (oxygen therapy)^{7-9,11}, 항생제 (antibiotic agents)^{7,8,11} 등 다양했으며, 환자에 맞춰 진행되었다. 항바이러스제는 모든 연구에서 언급되었는데, Interferon-α (IFN-α)^{7,10-14}와 Lopinavir/Ritonavir^{7,10,12-14}가 주로 활용되었다. 그런데, 일부 환자들이 필요에 따라 중국의 신종코로나 바이러스 폐렴 진료방안 (Diagnosis and treatment for novel Coronavirus pneumonia (Interim Version 7))에 제시된 또 다른 증약을 복용하거나⁷ 대증치료를 하였다고 언급한 연구^{9,10,13,14}도 있었으나, 구체적인 방법을 명시하지 않았다. 그래서 대조군에서도 증약을 복용했는지, 혹은 복용했더라도 어떤 증약인지 명확히 알 수 없었다.

시험군에는 대조군의 처치에 증약을 병행하였는데 주로 주사제 (injection)^{8,9,11}나 과립제 (granule)^{7,12,14} 형태로 투여하였다. 대부분 증약을 치료 기간 내내 병행하였으나, Jin 등¹²에서는 치료 시작 3일까지만 Eunsi-granule (銀柴顆粒)과 CheongyoHaedog-granule (靑翹解毒顆粒)을 복용하였고 치료 4일째부터 21일까지는 중국 국가위생건강위원회에서 발표한 신종코로나 바이러스 폐렴 진료방안 제4판 (新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案 (试行第四版))에 따른 수증가감치료를 시행하였다.

시험군의 처방에 사용된 한약재의 종류는 34종이며, 가장 많이 언급된 한약재의 빈도수가 2번에 그칠 정도로 매우 다양한 한약재가 활용되었다. 전반적으로 大黃, 蒲公英, 菁蒿, 忍冬, 金銀花, 連翹

등 청열제와 麻黃, 荊芥, 柴胡, 薄荷 등 해표제가 많이 사용되었다. 따라서 COVID-19 치료 시 청열 약류, 해표약류를 우선적으로 고려해볼 수 있다고 사료된다. 참고로 大血藤, 中國當歸, 粉葛, 山銀花 는 국내에서는 위풍으로 취급하는 한약재들이다.

사용된 한약재들의 약리적 기전에 대하여, Feng 등⁷은 Shenhuang-granule이 염증 매개체의 감소와 관련 있으며 수많은 성분이 multi-target에 작용하여 COVID-19 향상에 도움을 줄 수 있다고 하였다⁷. Zhang 등⁸이 활용한 Xianping injection은 폐렴 증상 개선에 유효한 효과를 냈고²⁰, Xianping injection의 활성 성분인 Andrographolide sulfonate는 COVID-19의 병원체인 Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)의 복제 및 유전자 발현에 중요한 역할을 하는 효소²¹에 결합하여 SARS-CoV-2의 잠재적 억제제로서 역할을 한다고 알려졌다²². Xu 등⁹이 사용한 Reduning injection은 菁蒿, 忍冬, 梔子로 구성되어 있는데, 청호의 성분들은 SARS-CoV-2가 숙주 세포로 부착, 막 융합되는 것을 방해하고 바이러스 복제, 전사 과정을 억제할 수 있으며²³, 인동의 구성성분인 Isochlorogenic acid, Caffeic acid 등이나 치자의 주성분인 Iridoid glycoside 역시 항바이러스 효과^{24,25}를 가진다. Luo 등¹¹에서는 Xuebijing injection을 병행한 시험군에서 Lymphocyte 수치의 증가와 염증성 사이토카인 IL-6, IL-8, TNF- α 의 감소가 관찰되었다. COVID-19로 사망한 환자의 림프구 수가 점진적으로 감소하는 경향을 보이는 것²⁶과 중증도가 위중할수록 IL-6, IL-8, TNF- α 수치가 유의하게 높은 점²⁷ 그리고 IL-6가 주요 사망 원인인 사이토카인 폭풍²⁸을 유발하는 것²⁹을 고려했을 때, Xuebijing injection은 COVID-19 환자 예후 개선에 도움을 줄 수 있다고 기술하였다. Hu 등¹⁰은 COVID-19가 한의학적으로 ‘毒’과 밀접한 관련이 있으므로 해독을 유효한 치료 방법으로 보았는데, 금은화의 청열해독 작용과 금은화 추출물이 TNF- α , IL-1 β 를 감소시켜 폐를 보호할 수 있음³⁰을 근거로 들었다. Zhang-y 등¹³은 COVID-19

가 ‘溫, 熱, 濁, 毒’의 병성을 가지며 습열이 내부로 침투하면 열이 발생할 수 있는데 여기에 청열해독 작용이 있는 금은화를 활용해볼 수 있다고 하였다. 또한, 금은화에 있는 microRNA성분은 바이러스 게놈에 결합하여 SARS-CoV-2의 복제와 세포 침입을 방해하고 금은화에 포함된 Iridoid 종류의 성분은 TNF- α , IL-6의 mRNA를 감소시켜 사이토카인 폭풍을 방지할 수 있으므로, 금은화 추출물이 COVID-19에 효과가 있을 것이라고 추정하였다. 蓮花清海과립¹⁴은 麻杏甘石湯과 清金化痰湯에 청열해독제(山銀花, 連翹) 등을 배합한 것으로 기도를 원활하게 하여 가래 배출을 촉진한다고 언급하며 추후 추가적인 기전 연구를 시사하였다.

유효성 평가 결과, 증상의 호전 정도, 입원 기간, 흉부 CT, 핵산 음성 전환 시간, 생화학적 지표, 중증도 악화, 사망률에서 전반적으로 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선된 효과를 보였으며, 모든 연구에서 한양방 결합 치료를 권장하였다.

유효성 평가지표로 사용된 증상으로는 발열^{8,9,11-14}, 기침^{8,9,11-14}, 피로감^{9,11-14}, 인두건조¹⁴, 인후통¹⁴ 등이 있었으며, 임상 증상을 전반적으로 관찰⁷하기도 하였다. 그 결과, 증상의 호전 정도를 관찰한 모든 연구^{7-9,11-14}에서 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음을 알 수 있었다.

입원기간⁹⁻¹², 흉부CT^{10,12-14}, 핵산 음성 전환 시간⁸⁻¹⁰ 그리고 생화학적 지표^{11,14}를 관찰한 결과 모두 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음을 알 수 있었다. 핵산 음성 전환 시간 지표는 COVID-19환자가 바이러스 핵산 검사 결과 음성이 나오기까지 걸린 시간을 측정한 것으로 모든 연구⁸⁻¹⁰에서 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 더 적은 시간이 걸렸다. 생화학적 지표는 림프구¹¹, 백혈구¹¹, C-reactive protein¹¹, IL-6¹¹, IL-8¹¹, TNF- α ¹¹ 그리고 산소공급 지수(Oxygenation Index, OI)¹⁴로 다양하였다. 그 결과, 림프구, C-reactive protein, IL-6, IL-8, TNF- α 와 OI에서 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의한 값의 차이를 나타냈다고

보고하였다.

중증도 악화는 환자가 더 위중한 상태로 분류된 경우를 관찰한 지표로, 시험군에서 중증도가 악화 된 환자가 없거나^{10,12-14}, 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 적었으므로^{7,8,10,11}, 관찰한 모든 연구^{7,8,10-14}에서 시험군이 대조군보다 중증도 악화 방지에 더 효과적이었다고 사료된다.

사망률은 대체로 시험군이 대조군에 비해 더 낮았음을 알 수 있었다. 대조군에 비해 시험군의 사망률이 통계적으로 더 유의하게 낮거나⁷, 시험군에서 사망한 환자 수가 대조군보다 더 적게 관찰되기도 하였다^{9,11}. 사망한 환자가 관찰되지 않은 연구^{8,12}도 있었다.

부작용은 시험군이 대조군보다 유의하게 더 적게 나타나거나⁷, 시험군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다^{8-11,13}.

선정된 연구를 ROB 평가법에 따라 분석한 결과, 연구의 질이 높지는 않았다. 무작위 배정 순서의 경우 대체로 난수표 사용 등 순서 생성에 적절한 무작위 방법을 사용하여 'low risk'로 평가하였다^{7,8,10-12,14}. Xu 등⁹에서는 환자 등록번호의 홀수, 짝수 규칙을 이용해 배정하여 'high risk'로 평가하였다. 배정순서 은폐 항목은 독립적인 관리자에 의한 무작위배정 통제 등 적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐된 경우^{7,11,13} 'low risk'로 평가하였다. 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림은 대부분 비뿔림 위험이 높았다^{7-10,12-14}. 대체로 눈가림이 제대로 시행되지 않았거나, 시술의 중재법상 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되어 'high risk'라 평가하였다^{7-10,13}. 비맹법을 시행하였다고 기술한 경우^{12,14}, 배정순서 은폐, 실행 비뿔림과 결과 확인 비뿔림을 모두 'high risk'라 평가하였다. Luo 등¹¹은 눈가림 시행에 대한 언급이 있고 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 판단되어 실행 비뿔림과 결과 확인 비뿔림 항목을 'low risk'로 평가하였다. Zhang 등⁸은 결과 평가자에 대한 눈가림이 설명되어 있어 결과 확인 비뿔림을 'low risk'라 하였다. 모든 연구⁷⁻¹⁴에서 탈

락에 대해 기술했거나 결측치가 없었으므로 탈락 비뿔림은 'low risk'라 하였다. 그 이외 항목에는 비뿔림 위험 평가를 하기 위한 정보가 충분하지 않아서 'unclear risk'라 평가하였다.

한편, 한국, 중국, 일본 등의 일부 COVID-19 진료 지침에서 제시된 청폐배독탕¹⁹에 대한 RCT 연구는 찾아볼 수 없었으며, 주로 Case report³¹나 약리학적 작용³²에 대한 연구였다. 연구대상으로 선정된 8편의 RCT 연구 모두 중성약인 과립제나 주사제가 사용된 점을 고려할 때, 질환의 중증도 등을 고려하여 현재까지 제제로 개발되지 않은 청폐배독탕을 이용한 무작위 대조군 임상연구의 어려움이 있었을 것으로 추측된다.

국내에서 COVID-19의 서양의학적 접근은 매우 활발하게 이루어지고 있다. 많은 치료제 및 백신이 개발 중에 있으며¹⁵, 대규모 임상시험 결과를 통해 스테로이드, Tocilizumab 등 치료 효과 및 안전성 측면에서 권고 수준이 높은 약물들을 파악하고 있다³³. 반면, 한의계는 제도적으로 감염병 환자 관리에 소외되어 COVID-19와 같은 전염성 바이러스 질환에 대한 연구가 쉽지 않은 상황이다. 따라서, 현재 연구가 활발히 진행 중인 중의 연구를 바탕으로 한약 제제 개발 등 국내 한의계 연구가 더 많이 활성화될 필요가 있다. 더 질 높은 연구가 수행되어 높은 수준의 근거를 마련하면 감염병에 대한 한의계의 접근성이 향상되고 역할이 증대될 것이다. 이를 바탕으로 향후 서양의학적 치료와의 협진을 통해 한의학 역시 국민건강 증진에 기여하기를 바라는 바이다.

V. 결론

본 연구는 CNKI 검색을 통해 2019년 12월부터 2021년 8월 21일까지 검색된 447편의 논문 중 COVID-19 중의 치료 RCT 연구 동향에 대한 연구 8편을 선정하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 중국에서는 대체로 COVID-19 지침에 따른 서양의학적 처치에 중약을 병행하여 COVID-19를 치료하는 RCT 연구를 주로 시행하였다.
2. 청열제와 해표제가 COVID-19 치료에 많이 활용되었으며, 주로 주사제나 과립제 형태로 사용하였다.
3. 모든 연구에서 중약 투여가 유의한 효과를 나타냈으나, 전반적으로 연구의 질은 높지 않았다.
4. 한의학도 중의학처럼 감염병 대응에 활용되어, 질 높은 한의학적 연구도 수행되고 국민건강 증진에 이바지하기를 기대하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 2021년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

This work was supported by a clinical research grant from Pusan National University Hospital 2021.

참고문헌

1. 중앙방역대책본부·중앙사고수습본부. 코로나바이러스감염증-19 대응 지침(지자체용). 제10-1판. 질병관리청; 2021. p. 95-105.
2. 중앙방역대책본부·중앙사고수습본부. 코로나19 국내예방집중완료자 관리 지침. 제3판. 질병관리청; 2021.
3. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 第八版. 中华人民共和国国家卫生健康委员会; 2021.
4. Yang M, Yang Sh, Yang M, You Dy. Systematic Review on the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia with Chinese Herbal Lianhua Qingwen. *Chinese Journal of Drug Evaluation* 2020;37(2): 126-30.
5. Zhang H, Wu J, Sun L, Wang T, Lu J. Meta

- analysis and trial sequential analysis of Lianhua Qingwen treating COVID-19. *Prac J Med & Pharm* 2020;37(12):1110-4.
6. Zhang Lh, Zheng X, Bai X, Wang Q, Chen B, Wang H, et al. Association between use of Qingfei Paidu Tang and mortality in hospitalized patients with COVID-19: A national retrospective registry study. *Phytomedicine* 2021;85:153531.
7. Shuang Z, Jun F, Qin X, Tingrong H, Xiaoming X, Daixing Z, et al. Traditional Chinese medicine shenhuang granule in patients with severe/critical COVID-19: A randomized controlled multicenter trial. *Phytomedicine* 2021;89:153612.
8. XinYi Z, Lang L, YuLong Z, LiangDong X, Qin X, XiaoFan Z, et al. Efficacy and safety of Xianping injection in the treatment of COVID-19: A multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. *Phytotherapy research* 2021;35(8): 4401-10.
9. Xiaolong X, Junhua Z, Wenke Z, Zifeng Y, Xuegong Z, Changfeng W, et al. Efficacy and safety of Reduning injection in the treatment of COVID-19: a randomized, multicenter clinical study. *Annals of palliative medicine* 2021;10(5): 5146-55.
10. Hu F, Guo A, Huang L, Yu W, Liu G, Gao X, et al. Jinyinhua Liquid (金银花口服液) at Different Dosage Combined with Western Medicine Conventional Treatment for Common Type COVID-19: A Multicenter Trial of 187 Cases. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2021;62(6):510-5.
11. Zhijian L, Wei C, Mingqing X, Hua W, Wei X, Cheng X, et al. The preventive effect of Xuebijing injection against cytokine storm for severe patients with COVID-19: A prospective randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 2021;42(prepublish) 101305.

12. Jin W, Lu Y, Zhao W, Tang S, Sang X, Zhang L, et al. The Efficacy of Recommended Treatments with Integrated Chinese and Western Medicine on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Sichuan: A Clinical Trial Observation. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica* 2020; 36(6):6-10.
13. Zhang Y, Lei L, Xu Y, Wei D, Hu F. Clinical Efficacy of Jinyinhua Oral Liquid in the Treatment of 80 Patients with Coronavirus Disease 2019. *China Pharmaceuticals* 2020;29(09):23-6.
14. Sun H, Xu F, Zhang L, Wei C, Chen J, Wang Q, et al. Study on Clinical Efficacy of Lianhua Qingke Granule in Treatment of Mild and Ordinary COVID-19. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 2020;26(14):29-34.
15. 식품의약품안전처 의약품정책과. 코로나19 치료제·백신 임상시험 등 진행현황. 질병관리본부; 2020.
16. Pang W, Liu Z, Li N, Li Y, Yang F, Pang B et al. Chinese medical drugs for coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Integrative Medicine Research* 2020; 9(3):100477.
17. Lee KE, Jeong SH, Jeong MJ, Choi YM, Song MD, Jang IS. Review on Herbal Medicine Treatment for Late Complications of COVID-19 Patients. *J Int Korean Med* 2021;42(1):53-66.
18. Jeong SH, Lee KE, Jeong MJ, Song MD, Jang IS. A review on the treatment of Herbal Medicine for asymptotically infected COVID-19 patients. *J Korean Med* 2021;42(1):99-109.
19. Kang BH, Choi YK, Jeon CY, Yang SB. The Effects of Qingfei Paidu Decoction on Coronavirus Disease-19: A Narrative Review. *J Int Korean Med* 2021;41(3):424-33.
20. Shi H, Guo W, Zhu H, Li M, Ung COL, Hu H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Xiyanping Injection (Andrographolide Sulfonate) for Treatment of Adult Community Acquired Pneumonia: A Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019;4510591.
21. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* 2020; 582:289-93.
22. Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2021;39(9):3092-8.
23. Fuzimoto AD. An overview of the anti-SARS-CoV-2 properties of *Artemisia annua*, its antiviral action, protein-associated mechanisms, and repurposing for COVID-19 treatment. *Journal of Integrative Medicine* 2021 (in press) <https://doi.org/10.1016/j.joim.2021.07.003>.
24. Liu M, Yu Q, Yi Y, Xiao H, Putra DF, Ke K, et al. Antiviral activities of *Lonicera japonica* Thunb. Components against grouper iridovirus in vitro and in vivo. *Aquaculture* 2020;519:734882.
25. Guo S, Bao L, Li C, Sun J, Zhao R, Cui X. Antiviral activity of iridoid glycosides extracted from *Fructus Gardeniae* against influenza A virus by PACT-dependent suppression of viral RNA replication. *Scientific Reports* 2020;10(1):1897.
26. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*

- 2020;8(4):420-2.
27. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, MD YT, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Infectious Disease Society of America* 2020;71(15):762-8.
 28. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology* 2020;93(1):250-6.
 29. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8(8):959-70.
 30. 唐陆平, 李伟豪, 袁生. 金银花提取物改善脂多糖致大鼠急性肺损伤作用机制研究. *Livestock and Poultry Industry* 2019;10:1-3.
 31. Sun Y, Lyu W, Li H, Xiao Y, Yang M, Yang H, et al. Qingfei Paidu Decoction (清肺排毒汤) for Treatment of Mild/ Moderate COVID-19 in 295 Cases: A Multi-Centered. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2021;62(7):599-603.
 32. Zhang P, Pan GT. Clinical Study on the Improvement of Inflammatory Cytokines in Critically Ill Patients with COVID-19 Treated by Qingfei Paidu Decoction. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology* 2021; 23(2):391-5.
 33. 이가현. 코로나19 치료제의 현황 및 유효성, 안전성. *Journal of Korean Society of Health-System Pharmacists* 2021;38(3):377-91.