

알레르기 비염에 대한 小青龍湯의 효과 평가 연구 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

민경진¹ · 신선호² · 강정인³ · 이동효⁴

¹나눔요양병원

²육군부사관학교

우석대학교 한의과대학 한방안이비인후피부과학교실(³수련의, ⁴교수)

본 논문은 2020년도 우석대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임

A Study on Effectiveness of Socheongryong-tang for Allergic Rhinitis : A Systematic Review and Meta-analysis

Kyung-Jin Min¹ · Seon-Ho Shin² · Jeong-In Kang³ · Dong-Hyo Lee³

¹Na-Num Long-term Hospital

²Non-Commissioned Officer Academy,

³Dep. of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology, College of Korean Medicine, Woosuk University

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to assess the effectiveness and safety of Socheongryong-tang(SCRT) for allergic rhinitis(AR).

Methods : We searched randomized controlled trials(RCTs) that used SCRT for AR in 8 databases(PubMed, Cochrane Library, CNKI, CiNii Articles, OASIS, NDSL, KISS, KMBASE) from their inception until August 2019. The primary outcome was effective rate and scores evaluating the improvement of AR symptoms. The secondary outcome was quality of life scale, adverse events, recurrence rate, and laboratory indicators. Two researchers assessed the risk of bias in the included trials through the Cochrane Risk of Bias tool independently. The study synthesized outcomes using RevMan 5.3.

Results : Eighteen RCTs involving 1686 participants were included in this review. The risk of bias was unclear for the majority of the included studies. Meta-analysis of 12 RCTs showed that there was no statistically significant difference between the SCRT group and usual care group in the effective rate(RR 1.18, 95% CI(0.98, 1.41), $p=0.09$, $I^2=46\%$). Meta-analysis of 5 RCTs showed that the combination treatment group of SCRT and usual care was significantly higher than the usual care group in the effective rate(RR 1.24, 95% CI(1.12, 1.38), $p<0.0001$, $I^2=0\%$). The SCRT group was more effective in improving nasal symptoms and quality of life than the placebo group according to one RCT. Mild adverse events such as dry mouth were identified in 5 RCTs, but no

serious adverse events were reported.

Conclusion : This review showed that in terms of the effective rate for AR, there was no statistically significant difference between SCRT and usual care and the combination treatment of SCRT and usual care was more effective than usual care. There were no serious adverse events. However, it is difficult to make a definite conclusion because of few included studies and heterogeneity between studies, and the quality of included studies was mostly insufficient. Further well-designed randomized controlled trials are needed.

Key words : Allergic Rhinitis; Socheongryong-tang(Xiaoqinglong-tang); Randomized controlled trials; Systematic Review; Meta-analysis

I. 서 론

알레르기 비염은 알레르기 항원에 의해 IgE 매개로 나타나는 비점막의 염증으로, 수양성비루, 재채기, 비소양감, 비폐색 등의 증상이 주증상으로 나타나는 질환이다^{1,2)}. 알레르기 비염의 유병률은 전 세계적으로는 10-20%에 달하며³⁾, 2017년 우리나라 성인의 알레르기 비염 의사진단경험률은 15.7%에 달하고 연령대별로는 6.2-25%에 달할 정도로 흔한 질환이다⁴⁾. 이 질환을 가진 환자들은 종종 수면장애, 집중력 저하 등을 경험하여 이로 인해 삶의 질 저하를 호소한다^{5,6)}.

알레르기 비염의 일반적인 치료는 국소 증상 완화와 알레르기 반응 차단을 목표로 한다. 알레르기를 유발하는 항원을 회피하는 것을 우선으로 하며, 증상 발현 시 항히스타민제나 스테로이드제 등의 약물치료를 시행한다⁷⁾. 하지만 이러한 치료로도 알레르기 비염 증상이 조절되지 않는 환자들이 있으며⁸⁾, 항히스타민제 복용으로 인해 졸음, 위장병, 근육통 등의 부작용이 나타나기도 하고⁷⁾, 국소 스테로이드제 사용으로 인해 비 출혈, 비중격 천공, 소아의 잠재적 성장장애 등의 약물 부작용이 나타나기도 한다⁹⁾.

한편, 알레르기 비염 치료에 보완대체의학이 널리 이용되고 있으며¹⁰⁾, 알레르기 비염에 대한 한약¹¹⁻¹³⁾, 침¹⁴⁾ 등의 효과에 대해 다양한 임상연구가 보고되고 있다. 小青龍湯은 임상 현장에서 알레르기 비염 치료에 사용되

는 한방보험용 한약제제 중 가장 많이 사용되는 처방으로¹⁵⁾, 마황, 백작약, 오미자, 반하, 세신, 건강, 계지, 자감초로 구성되어 있다. 이 처방은 상한표증(傷寒表證)에 속해 수음(水飮)이 정체되어 오한발열이 있으며 기침을 하고 숨이 차며 거품이 섞인 가래가 나오고 구역질 나며 윗배가 그득한 증상에 사용되는 처방으로¹⁶⁾, 알레르기 비염, 감기, 천식, 기관지염 등을 치료하는 데에 널리 쓰이고 있다¹⁷⁾. 최근 국내 연구결과, 小青龍湯은 알레르기 비염 동물모델에서 비강조직 내 비만세포와 염증세포 침윤 억제 효과가 있으며 마우스 splenocyte의 IL-6, TSLP를 감소시킨다고 보고되었다¹⁸⁾. 2015년 중국에서 수행된 알레르기 비염에 대한 小青龍湯의 효과에 관한 메타분석 연구에서는 小青龍湯이 서양의학적 치료보다 효과가 우수한 것으로 나타났으나¹⁹⁾, 메타분석에 포함된 연구수가 적으며 질평가 도구로 Jadad scale을 쓰는 등 한계가 있다. 이에 본 연구에서는 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하여 알레르기 비염에 대한 小青龍湯의 효과와 안전성을 평가하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 검색 전략

문헌 검색은 데이터베이스 상 최초 문헌부터 2019년 8월까지 출판된 문헌을 대상으로 이루어졌으며, 다음의 8개 국내외 데이터베이스를 이용하였다. 국외 데이터베이스로는 PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), CiNii Articles를 이용하였으며, 국내 데이터베이스로는

Corresponding author : Dong-Hyo Lee, Dep. of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology, College of Korean Medicine, Woosuk University, Eoeun-ro 46, Wansan-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, Republic of Korea.
(Tel : 063-220-8695, E-mail : drleedh@naver.com)

•Received 2020/10/7 •Revised 2020/10/18 •Accepted 2020/10/25

Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System(OASIS), National Digital Science Library(NDSL), Korean Studies Information Service System (KISS), Korean Medical Database(KMbase)를 이용하였다.

검색식은 각 데이터베이스에 적합한 방법 및 언어를 사용하여 연구대상과 증재에 해당하는 키워드를 조합하여 적용하였다. PubMed, Cochrane Library에서의 검색어는 ‘allergic rhinitis’, ‘rhinitis’, ‘rhinopathy’, ‘rhinosinusitis’, ‘rhinoconjunctivitis’, ‘ozena’, ‘hayfever’, ‘pollinosis’, ‘plant extracts’, ‘herbal medicine’, ‘Socheongryongtang’, ‘sho-seiryu-to’, ‘shoseiryuto’, ‘xiao-qing-long-tang’ 등을 조합하여 검색하였고, CNKI에서는 ‘过敏性鼻炎’, ‘变应性鼻炎’, ‘鼻鼈’, ‘变态性鼻炎’, ‘allergic rhinitis’, ‘中药’, ‘汤’, ‘饮’, ‘散’, ‘汤剂’, ‘丸’, ‘中成药’, ‘方剂’, ‘颗粒’, ‘胶囊’, ‘口服液’, ‘Capsule’, ‘Powder’, ‘Herbal medicine’, ‘Decoction’, ‘xiao-qing-long-tang’, ‘小青龙汤’을 조합하여 검색하였다. CiNii에서는 ‘ヘイ・フィーバー’, ‘アレルギー性鼻炎’, ‘allergic rhinitis’, ‘韓藥’, ‘かんやく’, ‘韓方藥’, ‘かんぽうやく’, ‘煎藥’, ‘せんやく’, ‘がんざい’, ‘丸劑’, ‘さんざい’, ‘散劑’, ‘こなぐすり’, ‘粉藥’, ‘りゅうざい’, ‘粒劑’, ‘Capsule’, ‘Powder’, ‘Herbal medicine’, ‘Decoction’, ‘sho-seiryu-to’, ‘shoseiryuto’, ‘小青龙湯’을 조합하여 검색하였다. 국내 데이터베이스에서는 ‘알레르기 비염’, ‘알러지성 비염’, ‘小青龙湯’, ‘한약’, ‘탕’, ‘과립’을 조합하여 검색하였다(Appendix 1).

2. 문헌 선정 및 배제 기준

1) 문헌 선정 기준

알레르기 비염 환자에서 小青龙湯의 임상적 효과성에 대한 적절한 의료결과를 보고한 국내외의 연구 중 무작위배정 비교임상시험연구(Randomized controlled trial, RCT)만을 포함하였다. 언어는 한국어, 영어, 중국어, 일본어로 제한하였다. 연구 대상으로는 수양성 비루, 재채기, 비소양감, 비폐색 등의 알레르기 비염 증상을 나타내는 모든 연령대의 환자를 대상으로 하였다.

성별, 연령, 인종, 학력 등의 제한은 없다. 경구복용이 가능한 모든 제형(탕제, 산제, 환제, 정제 등)의 小青龙湯 원방 및 가감방을 증재로 하였으며, 양약 치료(usual care), 위약(placebo) 혹은 무치치를 비교증재로 하였다. 양약 치료가 비교증재인 경우 중, 증재로 小青龙湯과 양약 치료를 병행한 경우 小青龙湯의 효과를 확인할 수 있으면 포함하였다. 양약 치료는 알레르기 비염 증상을 완화시키기 위한 항히스타민제, 스테로이드제 등의 경구 투여제, 비분무제 등을 포함하는 양방 약물 치료를 뜻한다. 평가지표는, 1차 결과변수로는 알레르기 비염 증상의 호전율(치료 유효율), 증상징후점수, Total Nasal Symptom Score(TNSS), Visual Analogue Scale(VAS)과 같은 증상 개선 정도 평가 지표를 선정하였고, 2차 결과변수로는 Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire(RQLQ), EuroQol-5Dimension EQ-5D) 등의 삶의 질 지표, 이상반응, 재발률, 병리검사 지표를 선정하였다. 연구 유형은 무작위배정 비교임상시험연구만 포함하였다.

2) 문헌 배제 기준

원저가 아닌 연구, 초록만 발표된 연구, 학위 논문, 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 증례보고, 실험연구는 배제하였다. 小青龙湯과 다른 처방을 합방한 경우, 수술 요법을 이용한 경우, 원문 확보가 불가능한 경우는 배제하였다. 시험군이 小青龙湯과 양약 치료를 병행한 경우는 대조군에서 시험군과 동일한 양약 치료를 사용하여 小青龙湯의 효과를 확인할 수 있도록 설계된 경우만 포함하고 그렇지 않은 경우는 배제하였다.

3. 문헌 선별

검색된 문헌에서 중복된 문헌을 제거한 후 1차, 2차 문헌 선택배제를 시행하였다. 두 명의 연구자(MKJ, SSH)가 독립적으로 논문 제목과 초록을 확인하여 1차 선택배제를 하고 원문을 확보하여 2차 선택배제를 수행하였다. 두 연구자 간의 합의를 통해 최종 포함 문헌을

선택하였으며, 합의를 이루지 못하는 경우는 제3의 연구자에게 자문을 구하여 최종적으로 결정하였다.

4. 자료 추출

두 명의 연구자(MKJ, SSH)가 표준화된 자료추출 형식을 이용하여 독립적으로 자료추출을 하였고 불일치된 내용은 논의하여 해결하였다. 자료추출 형식에는 제1저자, 출판년도, 국가, 연구대상자 수, 시험군과 대조군의 치료방법 및 기간, 평가 지표, 연구 결과, 이상반응 등의 항목이 포함되었다.

5. 비뚤림 위험 평가

최종 선택된 무작위배정 비교임상시험연구의 비뚤림 위험 평가를 위해 Cochrane의 RoB(Risk of Bias) tool 5.1.0을 사용하였다. RoB 도구는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과 보고, 그 외 비뚤림의 7가지 영역으로 구성되어 있으며, 비뚤림 위험이 '높음(high risk of bias)', '낮음(low risk of bias)', '불확실(unclear risk of bias)' 3가지 중 하나로 평가하였다. 무작위배정 비교임상시험연구에 대한 비뚤림 위험 평가는 두 명의 검토자(MKJ, KJI)가 독립적으로 수행하였으며, 두 연구자 간 합의를 이루지 못하는 경우 제3의 연구자의 자문을 통해 최종적으로 결정하였다.

6. 자료 합성

자료분석은 RevMan 5.3을 이용하여 정량적 합성이 가능한 경우에 한하여 메타분석을 수행하였다. 연속형 자료의 경우, 시험군과 대조군 간의 치료효과는 95% 신뢰구간의 평균차(mean differences, MDs)로 분석하며 측정 단위가 다른 경우는 95% 신뢰구간의 표준화 평균차(standardized mean differences, SMDs)로 분석하였다. 이분형 자료의 경우, 95% 신뢰구간의 상대위험도(relative risks, RRs)로 분석하였다.

연구별로 고정효과모형(Fixed effect model) 또는 변량효과모형(Random effect model)을 이용하여 메타분석을 수행하였다²⁰⁾.

III. 결 과

1. 문헌 선별 결과

데이터베이스 상 최초 문헌부터 2019년 8월까지 출판된 문헌을 대상으로 검색한 결과, 8개 데이터베이스에서 검색된 논문은 PubMed 801편, Cochrane Library 399편, CNKI 2936편, CiNii 76편, NDSL 21편, OASIS 16편, KISS 33편, KMBase 18편으로 총 4300편이었다. 검색된 4300편 중 중복된 논문 312편을 제외한 3988편을 대상으로 두 명의 연구자가 논문의 제목과 초록을 확인하여 1차 선택배제를 진행하여 포함기준에 해당하지 않는 논문 3927편을 배제하고, 총 61편을 1차 선별하였다. 61편의 원문을 확보하여 2차 선택배제를 수행한 결과, 무작위배정 비교임상시험연구가 아닌 연구 16편, 小青龍湯을 중재로 사용하지 않은 연구 23편, 小青龍湯과 다른 처방을 합방한 연구 1편, 대조군이 양방 약물 치료가 아닌 연구 3편 등 총 43편의 논문이 제외되어 18편의 논문이 최종 선정되었다(Fig. 1).

2. 선정 문헌 분석

최종 선정된 총 18편의 논문^{13,22-38)}의 연구 대상자 수, 시험군과 대조군의 치료방법 및 기간, 평가 지표, 연구 결과, 이상반응은 다음과 같다(Table 1).

1) 연구 출판년도 및 국가

18편의 무작위배정 비교임상시험연구는 2004년부터 2019년까지 발표되었는데, 이 중 최근 10년 이내에 발표된 연구가 16편이었다. 출판년도별로 보면, 2004년 1편, 2005년 1편, 2010년 2편, 2011년 1편, 2012년 2편, 2013년 1편, 2014년 1편, 2015년 3편, 2016년

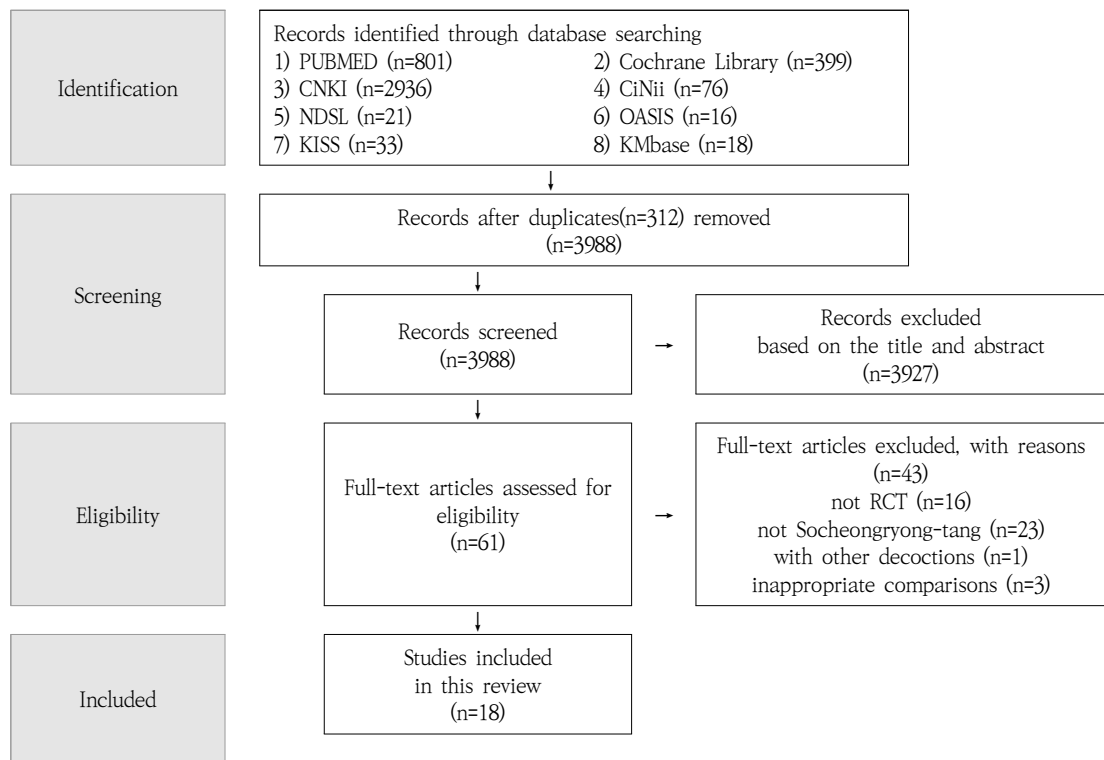


Fig. 1. Flow Diagram

1편, 2017년 2편, 2018년 2편, 2019년 1편이 발표되었다.

연구 국가별로는 국내에서 수행된 연구는 1편, 중국에서 수행된 연구는 17편이었다.

2) 연구 설계

小青龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구는 12편이었으며,小青龍湯과 양약 병행치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구는 5편이었다.小青龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 연구는 1편이었다.

3) 연구 대상자 수

연구대상자 수는 총 1686명으로, 시험군 859명, 대조군 827명이었다. 18편의 연구 중, 시험군과 대조군을 합친 총 피험자가 50명 미만으로 진행된 연구가 2편, 50명 이상 100명 미만으로 진행된 연구가 9편이었

다. 100명 이상으로 진행된 연구가 7편이었는데, 그 중 1편은 278명이었다.

4) 치료 기간

치료 기간은 최소 7일에서 최대 8주로 다양하였다. 치료 기간을 7일로 설정한 연구가 1편, 2주로 설정한 연구가 4편, 15일로 설정한 연구가 1편, 3주로 설정한 연구가 3편, 4주로 설정한 연구가 4편, 30일로 설정한 연구가 1편이었으며, 8주로 설정한 연구가 1편이었으며, 20-30일로 환자마다 치료 기간이 다른 연구가 1편, 치료기간이 명시되지 않은 연구가 2편이었다.

5) 평가 지표

총 18편의 논문에서 시험군 및 대조군의 치료 유효율, 증상 개선 정도 평가 지표, 삶의 질 지표, 재발률, 병리검사 지표를 평가 지표로 사용하였다.

Table 1. Key Data of Studies

First author (Year) Country	Sample size Male/Female Mean age	Intervention	Control	Period	Outcome measurements	Result	Adverse Events
Zhu (2004) China	56 A: 16/20 B: 9/11 NR	A: Modified SCRT dose NR PO (n=36)	B: Loratadine 10mg qd PO. Ephedrine, Dexamethasone nasal drops tid (n=20)	15 days	1. Effective rate	1. No significant difference between the two groups A: 30/36 B: 14/20	NR
Jin (2010) China	30 A: 7/8 B: 8/7 A: 36 B: 38	A: SCRT 150ml bid PO (n=15)	B: Loratadine 10mg qd PO (n=15)	14 days	1. Changes in the symptom score	1. A/B (p<0.01) A: 1.66±0.95 B: 3.31±1.13	NR
Chen (2010) China	86 A: 24/19 B: 23/20 A: 34.40±9.90 B: 32.15±9.48	A: SCRT dose NR bid PO (n=43)	B: Loratadine 10mg qd PO (n=43)	3 weeks	1. The level of eosinophil ① after treatment ② after 2 months 2. Serum IL-4 levels after 2 months	1. ① A/B (p<0.05) A: 14/43 B: 24/43 ② A/B (p<0.01) A: 16/43 B: 30/43 2. A/B (p<0.01) A: 14.21±3.37 B: 18.14±3.00	NR
Chi (2012) China	60 A: 15/15 B: 13/17 A: 25.4±6.1 B: 25.3±6.2	A: Modified SCRT 125-150ml bid PO (n=30)	B: Loratadine 5mg qd PO (n=30)	4 weeks	1. Effective rate 2. Changes in the symptom score	1. A/B (p<0.05) A: 13/30 B: 3/30 2. No significant difference between the two groups A: 3.18±0.96 B: 3.26±1.11	NR
Chen (2012) China	106 A: 26/27 B: 28/25 A: 33.20±9.56 B: 31.45±9.12	A: SCRT dose NR bid PO (n=53)	B: Loratadine 10mg qd PO (n=53)	3 weeks	1. Effective rate 2. Changes in the symptom score 3. Changes in physical sign score 4. Recurrence rate ① after 3 months ② after 6 months	1. No significant difference between the two groups A: 46/53 B: 43/53 2. Nasal obstruction : A/B (p<0.05) 3. A/B (p<0.05) 4. A/B (p<0.05) ① A: 4/53 B: 14/53 ② A: 7/53 B: 18/53	NR

Table 1. Key Data of Studies (계속)

First author (Year) Country	Sample size Male/Female Mean age	Intervention	Control	Period	Outcome measurements	Result	Adverse Events
Liu (2014) China	59	A: Modified SCRT dose NR bid PO (n=30)	B: Loratadine 10mg PO (n=29)	3 weeks	1. Effective rate ① after treatment ② after 2 weeks 2. Changes in the symptom score 3. Changes in physical sign score	1. ① No significant difference between the two groups A: 19/30 B: 17/29 ② A/B (p<0.01) A: 14/30 B: 1/29 2. A<B 3. A<B	NR
	NR						
Li (2015) China	128	A: Modified SCRT 150ml tid PO (n=64)	B: conventional medicine PO (n=64)	4 weeks	1. VAS (after 16 weeks) 2. RQLQ (after 16 weeks)	1. No significant difference between the two groups A: 5.303±1.862 B: 5.203±1.720 2. A/B (p<0.05) A: 84.472±6.875 B: 78.673±8.566	A: Sleepiness(1), Nasal cavity and oropharynx dryness(2), General weakness(1) B: Insomnia(2), Dry mouth(2), Gastric discomfort(2)
	A: 35/29 B: 28/36 A: 36.112±11.495 B: 38.083±12.106						
Zhang (2016) China	120	A: Modified SCRT dose NR bid PO (n=60)	B: Loratadine 10mg qd PO (n=60)	Unknown	1. Effective rate 2. The number of rhinitis episodes within 1 year 3. Symptom and physical sign score 4. Treatment satisfaction	1. A>B (p<0.05) A: 59/60 B: 48/60 2. A<B (p<0.05) A: 2.83±1.26 B: 4.30±1.21 3. A<B (p<0.05) A: 1.54±0.09 B: 4.04±1.19 4. A>B (p<0.05) A: 58/60 B: 47/60	NR
	A: 42.65±7.46 B: 41.49±7.95						
Du (2017) China	60	A: Modified SCRT 300ml bid PO (n=30)	B: Desloratadine 5mg qd PO (n=30)	2 weeks	1. VAS 1. RQLP	1. No significant difference between the two groups A: 5.65±1.32 B: 5.58±1.45 2. A>B (p<0.05) A: 85.01±6.74 B: 77.68±8.95	A: Insomnia(1), Dry mouth(2), General weakness(1) B: Insomnia(3), Dry mouth(7), General weakness(3)
	A: 16/14 B: 15/15 A: 42.12±2.14 B: 42.32±2.51						

Table 1. Key Data of Studies (계속)

First author (Year) Country	Sample size Male/Female Mean age	Intervention	Control	Period	Outcome measurements	Result	Adverse Events
Chen (2017) China	60 Total: 32/28 Total: 38.8±9.5	A: Modified SCRT 200ml bid PO (n=30)	B: Cetirizine 10mg qd PO. Budesonide nasal spray bid (n=30)	30 days	1. Effective rate 2. Symptom score 3. IgE test negative rate after 6 months of treatment	1. A>B (p<0.05) A: 28/30 B: 23/30 2. A<B (p<0.05) 3. A>B (p<0.05) A: 24/30 B: 14/30	NR
Wang (2018) China	100 A: 30/20 B: 28/22 A: 29.5±2.4 B: 29.3±2.1	A: Modified SCRT 200ml bid PO (n=50)	B: Loratadine 10mg qd PO (n=50)	Unknown	1. Effective rate 2. Symptom and physical sign score 3. Recurrence rate (during 1 year)	1. A>B (p<0.05) A: 49/50 B: 39/50 2. A<B (p<0.05) A: 2.458±1.037 B: 4.629±1.725 3. A<B (p<0.05) A: 5/50 B: 23/50	NR
Xu (2018) China	278 A: 53/86 B: 49/90 A: 31.0±3.5 B: 30.0±3.3	A: SCRT dose NR bid PO (n=139)	B: Budesonide nasal spray bid, Loratadine 10mg qd PO (n=139)	7 days	1. Recurrence rate ① after 3 months ② after 1 year ③ after 3 years	1. A<B ① A: 11/139 B: 15/139 ② A: 5/139 B: 24/139 ③ A: 17/139 B: 41/139	NR
Li (2005) China	80 A: 22/20 B: 20/18 A: 38 B: 36	A: Modified SCRT 150ml bid PO + Routine western medicine PO (n=42)	B: Routine western medicine PO (n=38)	14 days	1. Effective rate 2. IgE in the serum 3. Eosinophil counts	1. No significant difference between the two groups A: 40/42 B: 35/38 2. A<B (p<0.05) A: 0.013±0.008 B: 0.014±0.007 3. No significant difference between the two groups A: 0.26±0.16 B: 0.27±0.15	NR
Zhu (2011) China	104 A: 32/24 B: 26/22 NR	A: SCRT 1ml/age (max 10ml) tid PO + Loratadine 5mg or 10mg qd PO (n=56)	B: Loratadine 5mg or 10mg qd PO (n=48)	2 weeks	1. Effective rate	1. A>B (p<0.05) A: 54/56 B: 36/48	A,B: No serious adverse events

Table 1. Key Data of Studies (계속)

First author (Year) Country	Sample size Male/Female Mean age	Intervention	Control	Period	Outcome measurements	Result	Adverse Events
Chai (2013) China	35 A: 12/6 B: 10/7 A: 39 B: 36	A: Modified SCRT 150ml bid PO + Routine western medicine PO (n=18)	B: Routine western medicine PO (n=17)	20-30 days	1. Effective rate 2. IgE in the serum	1. A>B (p<0.05) A: 16/18 B: 14/17 2. A<B (p<0.05) A: 0.012±0.008 B: 0.014±0.007	NR
Wu (2015) China	90 A: 24/21 B: 26/19 A: 38.1±5.2 B: 37.7±4.9	A: Modified SCRT 150ml bid PO + Mometasone furoate nasal spray bid (n=45)	B: Mometasone furoate nasal spray bid (n=45)	8 weeks	1. Effective rate 2. Recurrence rate (after half a year of treatment)	1. A>B (p<0.05) A: 42/45 B: 35/45 2. A<B (p<0.05) A: 8/42 B: 14/35	A: Nausea(3), Nasal dryness(2), Hoarseness(1), B: Nasal dryness(2), Hoarseness(1)
Zhang (2015) China	80 A: 17/23 B: 19/21 A: 34.5±7.2 B: 35.1±6.8	A: SCRT 150ml bid PO + Budesonide nasal spray bid (n=40)	B: Budesonide nasal spray bid (n=40)	4 weeks	1. Symptom and physical sign score 2. Effective rate 3. Serum ① IL-6, ② IL-8, ③ IL-10 level	1. A<B (p<0.05) A: 3.13±0.68 B: 5.36±1.12 2. A>B (p<0.05) A: 37/40 B: 30/40 3.① A<B (p<0.05) A: 102.18±6.72 B: 145.26±9.27 ② A<B (p<0.05) A: 112.15±8.65 B: 136.53±9.17 ③ A>B (p<0.05) A: 17.13±3.28 B: 14.56±3.15	NR

Table 1. Key Data of Studies (계속)

First author (Year) Country	Sample size		Intervention	Control	Period	Outcome measurements	Result	Adverse Events
	Male	Female						
	154						1. A>B (p<0.05) ① At week 2: A: -2.40±1.37 B: -1.57±0.96 ② At week 4: A: -3.07±1.53 B: -2.10±1.02 2. At week 4: A>B (p<0.05) A: -35.13±26.82 B: -25.73±29.98 3. No significant differences between two groups ① A: 7.35±52.79 B: 38.20±249.50 ② A: -5.66±98.66 B: 7.60±104.97 ③ IL-4 A: 3.19±14.65 B: 9.17±17.00 IL-5 A: -2.92±1.38 B: -3.13±1.08 IL-8 A: -1.47±1.79 B: -2.33±3.71 4. TNSS changes showed negative correlations with heat scores and positive correlations with cold scores (no significant difference)	
Kim (2019) Korea	A: 50/28 B: 44/32		A: SCRT 3g tid PO (n=78)	B: placebo 3g tid PO (n=76)	4 weeks	1. Change in the total nasal symptoms score 2. Change in the RQLQ score 3. Changes in total serum IgE ① eosinophil counts ② cytokines levels 4. Nasal endoscopy index	No significant difference between the two groups in the proportion of reported AEs, and no serious AEs were reported	
	A: 33.68±9.78 B: 34.36±11.31							

SCRT : Socheongryong-tang, qd : quaque die, bid: bis in die, tid: ter in die, PO: Per os., IL: Interleukin, NR: Not reported,
 VAS: Visual analog scale, RQLQ: Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, IgE: Immunoglobulin E, TNSS: Total nasal symptoms score, AEs : Adverse events.

18편 중 12편의 논문에서 치료 유효율을 보고하였다. 치료 유효율 평가 기준은 대부분 '현효(显效), 유효(有效), 무효(无效)'로 평가하였고, 유효 이상의 비율을 치료 유효율로 계산하였다.

증상 개선 정도 평가 지표로는 증상징후점수를 이용한 논문이 8편, TNSS를 이용한 논문이 1편, VAS를 이용한 논문이 2편이었다. 증상징후점수는 재채기, 콧물, 코막힘, 비소양감 증상의 정도에 따라 증상점수를 1-3점으로 평가하며, 비점막 종창 정도에 따라 징후점수를 1-3점으로 평가하는 지표이다²¹⁾. 증상징후점수는 연구간 증상점수 평가기준, 증상별 점수 합산 여부의 차이가 있었다.

삶의 질 지표로는 RQLQ를 이용한 논문이 2편이었다. 삶의 질 지표로 RQLP를 이용한 논문 1편이 있었는데 논문에 RQLP에 대한 자세한 설명이 없어 RQLP의 정확한 의미를 파악하기 어려웠다.

제발물을 보고한 논문은 4편이었으며, 혈청 IgE, EOS, cytokines (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) 등의 병리 검사 지표 결과를 보고한 논문은 6편이었다.

6) 시험군 치료 분석

小青龍湯 원방과 동일한 구성으로 사용한 연구는 7편이었으며,小青龍湯가감방을 사용한 연구는 11편이었다.小青龍湯가감방 중小青龍湯을 기본방으로 하되 환자의 증상에 따라 약재를 추가하여 사용한 경우는 9편이었으며,小青龍湯 원방에 기타 단미 약재를 추가하여 모든 연구대상에 동일한 가감방을 사용한 경우는 2편이었다. 각 연구별 처방구성 약물 및 가감법에 대한 자세한 사항은 부록에 수록하였다(Appendix 2).

시험군에 사용된小青龍湯의 제형을 분석해보면, 16편의 연구에서 탕(湯)의 형태를 사용하였고 1편에서 시럽, 1편에서 과립 형태로 사용하였다(Appendix 2).

7) 대조군 치료 분석

대조군의 치료는 2세대 항히스타민제에 해당하는 Loratadine이 10편으로 가장 많이 사용되었으며 비강

내 스테로이드제인 Budesonide nasal spray가 3편의 연구에서 사용되었고, 2세대 항히스타민제인 Cetirizine, 2세대 항히스타민제인 Desloratadine, 비강 내 스테로이드제인 Mometasone furoate nasal spray가 각 1편의 연구에서 사용되었다. 1편의 연구에서는 비충혈제거제인 Ephedrine nasal drops와 비강 내 스테로이드제인 Dexamethasone nasal drops가 병용되었다. 알레르기 비염과 천식을 동반한 환자가 연구대상에 포함된 2편의 연구에서는 천식과 알레르기 비염 증상 완화를 위해 기관지 확장제, 스테로이드제, 항히스타민제, 필요시 산소흡입, 항생제 등의 일반 약 치료 시행하였다. 1편에서는 위약을 대조군에 적용하였다. 무치치를 대조군에 적용한 연구는 없었다.

8) 치료 효과

최종 선정된 총 18편의 논문을 시험군과 대조군의 치료방법에 따라 분류하여 각 치료 효과를 분석하였다.小青龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구 12편,小青龍湯 및 양약 병행 치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구 5편,小青龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 연구 1편이었다.

①小青龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군 비교

㉠ 치료 유효율

12편의 연구 중 7편의 연구^{22,25-27,29,31,32)}에서 치료 유효율을 평가하였다. 7편의 연구 중 치료기간이 명시되지 않은 2편을 제외한 5편^{22,25-27,31)}의 치료 유효율에 대해 변량효과모형을 이용하여 메타분석을 수행한 결과,小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 양약 단독치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.18, 95% CI(0.98, 1.41), $p=0.09$, $I^2=46\%$)(Fig. 2).

Chi(2012)의 연구²⁵⁾에서는小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 Loratadine 5mg 치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 4.33, 95% CI(1.37, 13.67)). Chen(2017)의 연구³¹⁾에서는小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 Cetirizine

10mg과 Budesonide nasal spray 치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.22, 95% CI(0.98, 1.52)). Zhu(2004)의 연구²²⁾에서는 小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 Loratadine 10mg, Ephedrine, Dexamethasone nasal drops 치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.19, 95% CI(0.86, 1.64)). Chen(2012)의 연구²⁶⁾에서는 小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 Loratadine 10mg 치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.07, 95% CI(0.91, 1.26)). Liu(2014)의 연구²⁷⁾에서도 小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 Loratadine 10mg 치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.08, 95% CI(0.72, 1.63)).

치료기간이 명시되지 않은 2편^{29,32)}에서는 모두 小青龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 Loratadine 10mg 치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.23, 95% CI(1.08, 1.40)²⁹⁾, RR 1.26, 95% CI(1.08, 1.46)³²⁾).

㊤ 증상 개선 정도 평가 지표

- 증상징후점수

12편의 연구 중 5편의 연구^{23,25-27,31)}에서 치료 전후 증상점수를 평가하였다. Chen(2017)의 연구³¹⁾에서는 치료 후 小青龍湯 단독치료군의 증상점수가 콧물, 재채기, 코막힘, 비소양감, 안구 소양감에 있어서 양약 단독치료군보다 유의하게

낮게 나타났다. Chen(2012)의 연구²⁶⁾에서는 치료 후 증상점수가 코 막힘 증상에서만 小青龍湯 단독치료군이 양약 단독치료군보다 유의하게 낮게 나타났으며(MD -0.26, 95% CI(-0.45, -0.07)), 콧물, 재채기, 비소양감은 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 2편의 연구^{23,27)}에서는 양약 단독치료군의 치료 전후 증상점수의 변화량이 小青龍湯 단독치료군의 변화량보다 유의하게 큰 것으로 나타났으며(MD -1.65, 95%CI (-2.40,-0.90)²³⁾, MD -1.65, 95% CI(-2.18,-1.12)²⁷⁾), Chi(2012)의 연구²⁵⁾에서는 두 군의 증상점수의 변화량의 차이가 거의 없는 것으로 나타났다(MD -0.08, 95% CI(-0.61, 0.45)).

징후점수는 1편의 연구²⁶⁾에서 평가하였는데 Chen(2012)의 연구²⁶⁾에서 小青龍湯 단독치료군의 치료 후 징후점수가 양약 단독치료군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(MD -0.26, 95% CI(-0.44,-0.08)).

12편의 연구 중 2편의 연구^{29,32)}에서 치료 전후 증상징후점수를 평가하였는데, 두 연구 모두 小青龍湯 단독치료군의 치료 후 증상징후점수가 양약 단독치료군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(MD -2.50, 95% CI(-2.80, -2.20)²⁹⁾, MD -2.17, 95% CI(-2.73, -1.61)³²⁾).

- TNSS

12편의 연구 중 TNSS를 이용한 논문은 없었다.

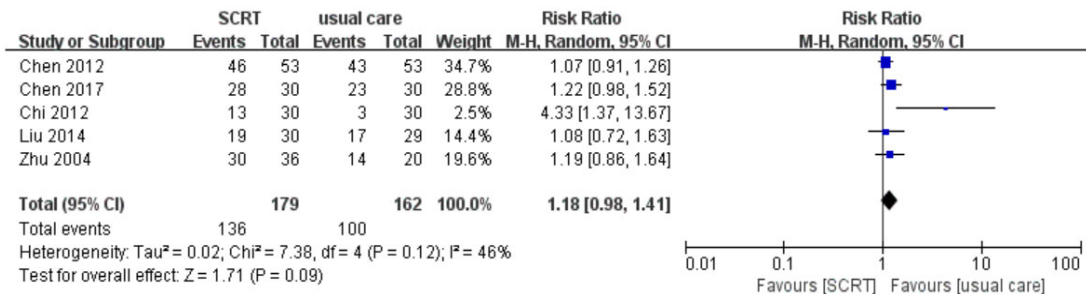


Fig. 2. Forest plot of Comparison: SCRT vs usual care (Effective rate).

- VAS

12편의 연구 중 VAS를 이용한 논문이 2편이었다. Li(2015)의 연구²⁸⁾에서는 치료 후 16주에 VAS를 측정하였으며, Du(2017)의 연구³⁰⁾에서는 치료 후 바로 측정하였다. Li(2015)의 연구²⁸⁾에서는 小青龍湯 치료군과 양약 치료군의 치료 후 16주의 VAS를 비교한 결과, 두 군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았으며(MD 0.10, 95% CI (-0.52, 0.72)), Du(2017)의 연구³⁰⁾에서도 치료 후 두 군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(MD 0.07, 95% CI(-0.63, 0.77)).

㊤ 삶의 질 지표

삶의 질 지표로 RQLQ를 보고한 논문은 1편이었다. Li(2015)의 연구²⁸⁾에서 치료 후 16주의 RQLQ점수를 비교한 결과, 小青龍湯 단독치료군의 RQLQ점수가 양약 단독치료군보다 유의하게 높게 나타나 삶의 질 개선에 있어서 양약 치료가 小青龍湯보다 우수한 것으로 나타났다(MD 5.80, 95%CI(3.11, 8.49)).

㊤ 재발률

12편의 연구 중 재발률을 보고한 연구가 3편^{26,32,33)}이었는데, 3편 중 재발률 측정시기가 일치하고 小青龍湯 원방을 사용한 2편^{26,33)}에 대해서만 메타분석을 수행하였다. 2편의 연구^{26,33)}에서 치료 후 3개월에 조사한 재발률에 대해 변량효과 모형을 이용하여 메타분석을 수행한 결과, 小青龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.49, 95% CI

(0.20, 1.23), $p=0.13$, $I^2=52\%$)(Fig. 3). Chen(2012)의 연구²⁶⁾에서는 小青龍湯 단독치료군의 치료 후 3개월에 조사한 재발률이 Loratadine 10mg 치료군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(RR 0.29, 95% CI(0.10, 0.81)). Xu(2018)의 연구³³⁾에서는 小青龍湯 단독치료군의 치료 후 3개월에 조사한 재발률이 Loratadine 10mg과 Budesonide nasal spray 치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 0.73, 95% CI(0.35, 1.54)). 다른 1편³²⁾에서는 1년 후 재발률에 있어서 小青龍湯 단독 치료군이 양약 단독치료군보다 재발률이 유의하게 낮은 것으로 나타났다(RR 0.22, 95% CI(0.09, 0.53)).

㊤ 병리검사 지표

12편의 연구 중 병리검사 지표를 보고한 연구는 2편이었다. Chen(2010)의 연구²⁴⁾에서는 비분비물의 호산구 수와 혈청 IL-4 수치를 검사한 결과, 치료 후와 치료 2개월 후 모두 小青龍湯 단독치료군의 비분비물의 호산구 수가 양약 단독치료군보다 유의하게 적게 나타났으며(치료후: RR 0.58, 95% CI(0.35, 0.97), 치료 2개월 후: RR 0.53, 95% CI(0.35, 0.82)), 치료 2개월 후 小青龍湯 단독치료군의 혈청 IL-4 수치는 양약 단독치료군보다 유의하게 낮게 나타났다(MD -3.93, 95%CI(-5.28, -2.58)). Chen(2017)의 연구³¹⁾에서 치료 6개월 후 小青龍湯 단독치료군이 양약 단독치료군보다 IgE검사 음성률이 유의

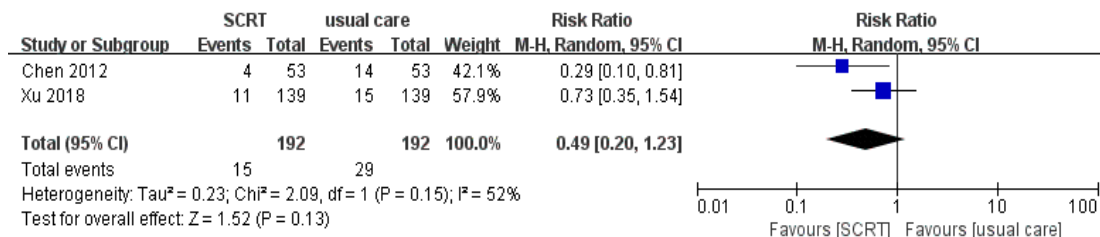


Fig. 3. Forest plot of Comparison: SCRT vs usual care (Recurrence rate(3 months later))

하게 높았다(RR 1.71, 95% CI(1.12, 2.62)).

② 小青龍湯 및 양약 병행치료군과 양약 단독치료군 비교

㉗ 치료 유효율

小青龍湯 및 양약 병행 치료군과 양약 단독치료군을 비교한 5편의 연구³⁴⁻³⁸⁾ 모두 치료 유효율을 평가하였는데, 5편의 연구 중 대조군에 천식 치료 약물이 포함된 2편^{34,36)}을 제외한 3편의 연구^{35,37,38)}의 치료 유효율에 대해 변량효과모형을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 메타분석 결과, 小青龍湯 및 양약 병행 치료군의 치료 유효율이 양약 단독치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.24, 95% CI(1.12, 1.38), $p < 0.0001$, $I^2 = 0\%$)(Fig. 4).

Zhu(2011)의 연구³⁵⁾에서 小青龍湯 및 양약(Loratadine 5mg or 10mg) 병행 치료군의 치료 유효율이 Loratadine 5mg or 10mg 단독치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.29, 95% CI(1.08, 1.53)). Zhang(2015)의 연구³⁷⁾에서는 小青龍湯 및 양약(Budesonide nasal spray) 병행 치료군의 치료 유효율이 Budesonide nasal spray 단독치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.23, 95% CI(1.01, 1.51)). Wu(2015)의 연구³⁸⁾에서는 小青龍湯 및 양약(Mometasone furoate nasal spray) 병행 치료군의 치료 유효율이 Mometasone furoate nasal spray 단독치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.20, 95% CI(1.01, 1.43)). 천식 치료 약물과 알레르기 비염 치료 약물을 비

교증제로 사용한 2편의 연구^{34,36)} 모두 小青龍湯 및 양약 병행 치료군의 치료 유효율이 양약 단독 치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.03, 95% CI(0.92, 1.16)³⁴⁾, RR 1.08, 95% CI(0.82, 1.42)³⁶⁾).

㉘ 증상 개선 정도 평가 지표

- 증상징후점수

5편의 연구 중 1편에서 증상징후점수를 평가하였다. Zhang(2015)의 연구³⁷⁾에서 치료 후 小青龍湯 및 양약 병행 치료군의 증상징후점수가 양약 단독치료군보다 유의하게 낮게 나타났다(MD -2.23, 95% CI (-2.64, -1.82)).

- TNSS

5편의 연구 중 TNSS를 이용한 논문은 없었다.

- VAS

5편의 연구 중 VAS를 이용한 논문은 없었다.

㉙ 삶의 질 지표

5편의 연구 중 삶의 질 지표를 이용한 논문은 없었다.

㉚ 재발률

5편의 연구 중 1편³⁸⁾에서 치료 6개월 후 재발률을 보고하였는데, 小青龍湯 및 양약 병행 치료군의 재발률이 양약 단독치료군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(RR 0.48, 95% CI(0.23, 1.00)).

㉛ 병리검사 지표

5편의 연구 중 3편^{34,36,37)}에서 병리검사 지표를 보고하였다. 두 편의 연구^{34,36)}에서 혈청 IgE 수치를 측정하였는데, 두 편 모두 小青龍湯 및 양약 병행 치료군이 양약 단독치료군보다 치료 후 혈

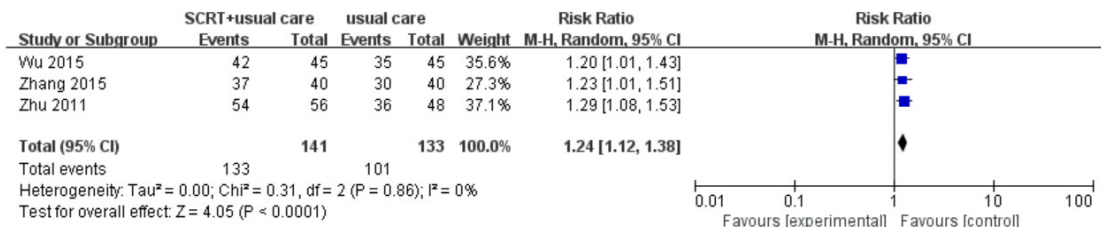


Fig. 4. Forest plot of comparison: SCRT+usual care vs usual care (Effective rate)

청 IgE 수치가 유의하게 낮은 것으로 나타났다. Li(2005)의 연구³⁴⁾에서는 말초혈액 호산구 수치도 측정하였는데 두 군 간 치료 후 말초혈액 호산구 수치가 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Zhang(2015)의 연구³⁷⁾에서는 혈청 IL-6, IL-8, IL-10을 측정한 결과 치료 후 혈청 IL-6, IL-8 수치는 小青龍湯 및 양약 병행 치료군이 양약 단독치료군보다 유의하게 낮았으며 혈청 IL-10 수치는 小青龍湯 및 양약 병행 치료군이 양약 단독치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다.

③ 小青龍湯 단독치료군과 위약군 비교

小青龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 연구는 1편¹³⁾이었다. 이 연구는 국내에서 수행된 다기관 무작위배정 비교임상시험으로, 4주간 치료 후 小青龍湯 단독치료군이 위약군보다 TNSS 변화량이 유의하게 큰 것으로 나타났으며(MD -0.97, 95% CI(-1.38, -0.56)), RQLQ 변화량도 小青龍湯 단독치료군이 위약군보다 유의하게 큰 것으로 나타났다(MD -9.40, 95% CI(-18.39, -0.41)). 혈청 IgE, 호산구, cytokines 수치에 있어서는 두 군 모두 IL-5, IL-8 수치의 감소를 제외하고는 유의한 변화가 없었으며 두 군 간 유의한 차이도 없었다.

9) 안전성

총 18편 중 5편의 논문^{13,28,30,35,38)}에서 이상반응에 대해 보고하였다. 3편의 연구^{13,28,38)}에서는 심각한 이상반응이 발생하지 않았으며 시험군과 대조군 간 이상반응 발생률은 유의한 차이가 없다고 평가하였다. Li(2015)의 연구²⁸⁾에서는 小青龍湯 단독치료군에서 기면, 구강 및 비인후부 건조, 피력(乏力)증상이 보고되었으며, Wu(2015)의 연구³⁸⁾에서는 小青龍湯 및 양약 병행치료군에서 오심, 비강건조, 애성(聲嘶) 증상이 보고되었다.

Zhu(2011)의 연구³⁵⁾에서도 시험군과 대조군 모두 심각한 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였다. Du(2017)의 연구³⁰⁾에서는 양약 단독치료군이 小青龍湯

단독치료군보다 불면, 입마름, 피력(乏力)과 같은 이상반응 발생률이 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.05$).

10) 무작위배정 비교임상시험 비뚤림위험 평가

최종 선정된 18편의 논문^{13,22-38)}을 Cochrane의 RoB(Risk of Bias) 도구를 사용하여 비뚤림 위험 평가를 하였다(Fig. 5, 6).

① 무작위 배정순서 생성

비뚤림 위험이 '낮음(low risk)'으로 평가된 연구는 4편^{28,31,33,38)}으로, 3편의 연구^{31,33,38)}에서 난수표를 이용하여 무작위 배정순서를 생성하였고 1편의 연구²⁸⁾에서 EXCEL 프로그램을 이용하여 무작위 배정순서를 생성하였다. 나머지 14편의 연구에서는 무작위 배정순서 생성방법에 대한 언급이 없이 무작위로 군을 배정하였다고만 언급되어있어서 비뚤림 위험이 '불확실(unclear risk)'한 것으로 평가하였다.

② 배정순서 은폐

18편의 연구^{13,22-38)} 모두 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실(unclear risk)'한 것으로 평가하였다.

③ 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림

1편의 연구¹³⁾에서 시험군에서 사용된 小青龍湯과 외관, 모양, 무게, 맛, 색이 동일한 위약을 비교중재로 사용하여 비뚤림 위험이 '낮음(low risk)'으로 평가하였다. 나머지 17편의 연구에서는 비교중재로 양약 치료를 시행하여 시험군과 복용법, 제형이 다르므로 외관상 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림이 이루어질 수 없다고 판단하여 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가하였다.

④ 결과 평가에 대한 눈가림

18편의 연구^{13,22-38)} 모두 '결과 평가에 대한 눈가림'에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실(unclear risk)'한 것으로 평가하였다.

⑤ 불완전한 결과 자료

16편의 연구에서 결측치가 없이 모든 연구대상자의 결과를 보고하여 비뚤림 위험이 '낮음(low risk)'으로 평가하였다. Kim(2019)의 연구¹³⁾에서는 효과에 대한 분석은 ITT분석을 수행하였으나 안전성 평가는 PP분석을 수행하여 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가하였다. Liu(2014)의 연구²⁷⁾에서는 결측치가 있어 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가하였다.

⑥ 선택적 결과 보고

16편의 연구에서 프로토콜이나 연구방법에서 서술된 평가항목에 대한 모든 결과를 보고하여 비뚤림 위험이 '낮음(low risk)'으로 평가하였다. Chai(2013)의 연구³⁶⁾에서는 연구방법에서 서술된 평가항목 중 결과에 보고되지 않은 항목이 있어서 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가하였다. Liu(2014)의 연구²⁷⁾에서는 징후점수결과에 대해 보고되어 있지 않아 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가하였다.

⑦ 그 외 비뚤림

15편의 연구에서 시험군과 대조군의 기저상태의 불균형이 없음을 확인하여 비뚤림 위험이 '낮음(low risk)'으로 평가하였다. 3편의 연구^{22,25,31)}에서는 시험군과 대조군의 기저상태 불균형에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실(unclear risk)'한 것으로 평가하였다.

IV. 고 찰

알레르기 비염은 2018년 외래 다빈도 질병 현황에서

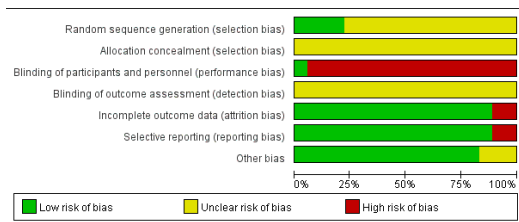


Fig. 5. Risk of Bias graph

	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
Chai 2013	?	?	-	?	+	-	+
Chen 2010	?	?	-	?	+	+	+
Chen 2012	?	?	-	?	+	+	+
Chen 2017	+	?	-	?	+	+	?
Chi 2012	?	?	-	?	+	+	?
Du 2017	?	?	-	?	+	+	+
Jin 2010	?	?	-	?	+	+	+
Kim 2019	?	?	+	?	-	+	+
Li 2005	?	?	-	?	+	+	+
Li 2015	+	?	-	?	+	+	+
Liu 2014	?	?	-	?	-	-	+
Wang 2018	?	?	-	?	+	+	+
Wu 2015	+	?	-	?	+	+	+
Xu 2018	+	?	-	?	+	+	+
Zhang 2015	?	?	-	?	+	+	+
Zhang 2016	?	?	-	?	+	+	+
Zhu 2004	?	?	-	?	+	+	?
Zhu 2011	?	?	-	?	+	+	+

Fig.6. Risk of Bias summary

(+): Low risk of bias, (?): Unclear risk of bias, (-): High risk of bias.

‘혈관운동성 및 앨러지성 비염(30)’이 환자 수 7,129,166명으로 전체 3위를 차지할 만큼 흔한 질환으로³⁹⁾, 그에 따라 알레르기 비염 치료에 대한 의료비 지출이 크므로 사회경제적 부담이 큰 질환이라고 볼 수 있다. 알레르기 비염의 치료는 일반적으로 알레르기 유발 항원 회피를 우선으로 하며 증상이 나타났을 때 항히스타민제나 스테로이드제 등의 약물치료를 시행한다⁷⁾. 하지만 약물 투여 시 졸음, 위장병, 비출혈 등과 같은 약물 부작용이 발생할 수 있으며, 알레르기 비염 증상이 심한 환자의 경우 이러한 일반적 치료로는 증상이 조절되지 않아 치료에 어려움을 겪는 경우도 있다⁷⁻⁹⁾. 이러한 일반적 치료의 한계와 사회경제적 부담으로 인해 보완대체의학에 대한 관심이 증가하고 있으며⁴⁰⁾, 그 중 한의학적 치료의 효과에 대해서도 여러 임상연구들이 보고되고 있다¹¹⁻¹⁴⁾.

2017년 한의사 대상 설문조사 결과 알레르기 비염 치료에 사용되는 한방보험용 한약제제 중 小靑龍湯이 가장 많이 사용되는 처방인 것으로 나타났다¹⁵⁾. 小靑龍湯은 마황, 백작약, 오미자, 반하, 세신, 건강, 계지, 자감초로 구성되어, 해표화음(解表化飲)하고 지해평천(止咳平喘)하는 효능으로 상한표증(傷寒表證)에 속해 수음(水飲)이 정체되어 오한발열이 있으며 기침을 하고 숨이 차며 거품이 섞인 가래가 나오고 구역질나며 윗배가 그득한 증상에 사용하는 처방이다^{16,41)}. 최근 연구에 따르면 알레르기 비염 동물모델에서 小靑龍湯이 알레르기 비염과 관련된 염증세포, 면역세포들의 수치를 감소시키는 것으로 보고되었으며¹⁸⁾, 통년성 알레르기 비염 환자를 대상으로 한 무작위배정 비교임상시험연구에서 小靑龍湯의 알레르기 비염 증상과 삶의 질 개선 효과가 보고되는¹³⁾ 등 알레르기 비염에 대한 小靑龍湯의 효과에 대해 활발히 연구되고 있다.

이에 본 연구에서는 알레르기 비염에 대한 小靑龍湯의 효과를 평가해보고자 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 수행하였다. 국내외 8개 데이터베이스에서 알레르기 비염에 대한 小靑龍湯의 효과를 확인한 무작위배정 비교임상시험연구를 검색하여 최종적으로 18편의 무작위

배정 비교임상시험연구를 선정하였다.

小靑龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구는 12편, 小靑龍湯과 양약 병행 치료군과 양약 단독 치료군을 비교한 연구는 5편, 小靑龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 연구는 1편이었다. 본 연구에서는 小靑龍湯의 효과에 대한 전반적인 경향성을 파악하고자 小靑龍湯 원방 및 가감방 뿐만 아니라 小靑龍湯과 양약 병행 치료도 중재에 포함하여 폭넓게 분석하였다. 국내에서는 아직 의·한의 협진이 활성화되지 않았지만 본 연구 결과에 포함된 중국 연구들을 통해 小靑龍湯 및 양약 병행 치료와 양약 단독 치료의 효과 비교를 확인함으로써 국내 임상 환경에서도 알레르기 비염 치료에 대한 의·한의 협진 시행에 대해서 고려해볼 수 있다는 점에서 의미가 있다.

시험군에 사용된 小靑龍湯 치료를 분석해보면, 小靑龍湯 원방과 동일한 구성으로 사용한 연구는 7편, 小靑龍湯을 기본방으로 하여 환자의 증상에 따라 약재를 추가하여 사용한 연구는 9편, 小靑龍湯 원방에 기타 단미 약재를 추가하여 모든 연구대상에 동일한 小靑龍湯 가감방을 사용한 연구는 2편이었다. 각 연구별로 증상 또는 변증에 따라 약물을 추가하는 방식이 다양하였다.

대조군에 적용된 양약 치료는 대부분 2세대 항히스타민제나 비강 내 스테로이드제가 사용되었다. 2세대 항히스타민제에 해당하는 Loratadine이 10편으로 가장 많이 사용되었으며 그 다음으로 비강 내 스테로이드제인 Budesonide nasal spray가 3편의 연구에서 사용되었다. 2세대 항히스타민제인 Cetirizine, Desloratadine, 비강 내 스테로이드제인 Mometasone furoate nasal spray, Dexamethasone nasal drops는 각 1편의 연구에서 사용되었고, 비충혈제거제인 Ephedrine nasal drops는 비강 내 스테로이드와 함께 사용되었다. 알레르기 비염과 천식을 동반한 환자가 연구대상에 포함된 2편의 연구에서는 대조군에서 항히스타민제와 함께 기관지 확장제 등의 약물도 사용되었다. 국내에서 수행된 1편의 연구에서만 위약을 대조군처치로 적용하였는데, 小靑龍湯과 모양, 무게, 맛, 색이 동일한 위약으로 설정

함으로써 이중 맹검이 가능하도록 연구를 설계했다.

평가 지표는 18편 중 12편의 논문에서 치료 유효율이 사용되어 가장 많이 사용된 지표로 나타났다. 그 다음으로 증상징후점수가 8편의 논문에서 사용되었는데 연구마다 증상점수 평가기준, 증상별 점수 합산 여부의 차이가 있어 양적 합성을 하기에 적절하지 않았다. 객관적인 지표로 혈청 IgE, EOS, cytokines 등의 병리검사 지표 결과를 보고한 논문은 6편이었다. 삶의 질 지표로 RQLQ를 보고한 논문은 2편으로 알레르기 비염 환자의 삶의 질에 대해 평가한 연구는 적은 것으로 나타났다.

치료 효과 분석은 시험군과 대조군의 치료방법에 따라 나누어 분석하였다. 본 연구에서는 연구 간 小靑龍湯 원방 또는 가감방 여부, 대조군 치료약물, 평가 지표, 치료기간 등의 차이가 존재하여 이로 인해 메타분석에 포함된 연구 간 이질성 발생을 고려하여 변량효과모형을 이용하여 메타분석을 수행하였다²⁰⁾.

小靑龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군을 비교한 12편의 연구 중 5편의 연구의 치료 유효율에 대해 메타분석을 수행한 결과 小靑龍湯 단독치료군의 치료 유효율이 양약 단독치료군과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.18, 95% CI(0.98, 1.41), $p=0.09$, $I^2=46\%$). 5편의 연구 간 중간 정도의 이질성이 나타났는데⁴²⁾ 각 연구마다 小靑龍湯의 구성, 대조군 치료 약물, 치료 기간의 차이로 인해 이질성이 나타난 것으로 생각된다. 재발률을 보고한 3편의 연구 중 재발률 측정시기가 일치하는 2편에 대해서 메타분석을 수행한 결과, 3개월 후 재발률에 있어서 小靑龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.49, 95% CI(0.20, 1.23), $p=0.13$, $I^2=52\%$).

小靑龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구들을 종합해보면, 小靑龍湯은 치료 유효율, 3개월 후 재발률에 있어서 양약 치료와 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 하지만, 치료 유효율이나 재발률에 대한 메타분석에 포함된 연구 수가 적고 연구 간 이질성 등을 고려할 때 명확한 결론을 내리기 어려우므로 추후

추가적인 무작위배정 비교임상시험연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

小靑龍湯 및 양약 병행 치료군과 양약 단독치료군을 비교한 5편의 연구 중 대조군에 천식 치료 약물이 포함된 2편을 제외한 3편의 연구의 치료 유효율에 대해 메타분석을 수행한 결과, 小靑龍湯 및 양약 병행 치료군의 치료 유효율이 양약 단독치료군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 1.24, 95% CI(1.12, 1.38), $p<0.0001$, $I^2=0\%$). 이는 小靑龍湯과 양약 경구투여(Loratadine) 및 비강 내 스테로이드제(Budesonide nasal spray, Mometasone furoate nasal spray) 병행치료의 임상 적용 근거로 활용될 수 있다는 점에서 의미가 있다.

小靑龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 1편의 연구는 국내에서 수행된 다기관 무작위배정 비교임상시험으로, 4주간 치료 후 小靑龍湯이 위약보다 알레르기 비염 증상 개선과 삶의 질 개선에 있어서 유의하게 큰 효과가 나타난 것으로 보고되었다.

안전성 측면에서는, 이상반응에 대해 보고한 5편의 연구 결과 구강 및 비강건조, 피력(乏力) 등의 가벼운 증상이 소수에서 나타났으나 심각한 이상반응은 발생하지 않았다고 보고하였다. Du(2017)의 연구³⁰⁾에서는 양약 단독치료군이 小靑龍湯 단독치료군보다 불면, 입마름, 피력과 같은 이상반응 발생률이 유의하게 높은 것으로 나타났다($p<0.05$).

비뚤림 위험에 있어서는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 결과평가에 대한 눈가림에 대한 언급이 부족하여 비뚤림 위험이 불확실한 경우가 많았다. 연구참여, 연구자에 대한 눈가림 영역에서는 위약을 비교중재로 사용한 1편의 연구를 제외하고 나머지 17편 모두 양약 치료를 비교중재로 시행하여 제형과 복용법 상의 차이로 인해 비뚤림 위험이 높았다. 추후 무작위배정 비교임상시험연구 시행에 있어서는 한약과 양약의 제형과 복용법을 동일하게 설계함으로써 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림이 잘 이루어지도록 해야 할 것이다. 불완전한 결과자료 영역에서는 2편을 제외한 나머지

16편의 연구에서 결측치가 없어 비뚤림 위험이 낮았으며, 선택적 결과 보고 영역에서도 16편의 연구에서 프로토콜이나 연구방법에서 서술된 평가항목에 대한 모든 결과를 보고하여 비뚤림 위험이 낮음으로 평가하였다.

18편의 연구를 종합해보면, 알레르기 비염 치료에 있어서 小靑龍湯은 심각한 이상반응을 일으키지 않으며, 小靑龍湯 단독치료의 치료 유효율은 양약 단독치료와 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나 小靑龍湯과 양약 치료를 병행한 경우의 치료 유효율은 양약 단독치료보다 유의하게 높은 것으로 나타났다. 小靑龍湯과 양약 병행치료가 양약 단독치료보다 높은 치료 유효율을 보임으로써 알레르기 비염 치료에 있어서 小靑龍湯과 양약 병행치료에 대해 고려해 볼 수 있다는 점에서 의미가 있다. 의·한의 협진을 통해 알레르기 비염 치료율을 높이고 치료기간을 감소시킴으로써 알레르기 비염으로 인한 사회경제적 부담 감소를 기대해 볼 수 있다. 추후 小靑龍湯과 양약 병행치료에서의 약물 상호작용에 대한 연구를 수행하여 본 연구 결과의 약리적인 근거를 마련한다면 알레르기 비염 치료에서의 의·한의 협진 시행의 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

본 연구에 포함된 18편의 논문 중 대부분이 중국 논문이고 한 편만 국내에서 수행된 논문이었는데, 국내에서 수행된 1편의 무작위배정 비교임상시험연구는 앞으로 국내에서의 무작위배정 비교임상시험연구 진행에 있어서 기초 자료로 활용될 수 있다는 점에서 의미가 있다.

본 연구에는 비뚤림 위험이 불확실한 연구가 많으며, 주된 평가지표로 사용된 치료 유효율이나 증상징후점수는 주관적인 측면이 강하여 평가의 객관성이 떨어진다는 한계가 있다. 전반적으로 각 평가 지표별 연구 수가 적고 연구 간 이질성으로 인해 명확한 결론을 내리기 어려운 점이 있었다. 따라서 이러한 한계점들을 보완하여 추후 무작위배정 비교임상시험연구에서는 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 보고지침을 참고하여 무작위배정방식, 배정순서 은폐, 눈가림 등의 영역에서 철저한 설계가 이루어지고 객관적

인 결과평가지표를 이용함으로써 연구의 질적·양적 향상을 이루어야 할 것으로 생각된다.

본 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 小靑龍湯 및 양약 병행 치료의 알레르기 비염 치료 유효율은 양약 단독치료보다 유의하게 높으나 小靑龍湯 단독치료는 양약 단독치료와 치료 유효율에 있어서 유의한 차이가 없으며 小靑龍湯은 심각한 이상반응을 일으키지 않는다는 결론을 얻음으로써, 임상 현장에서 알레르기 비염 치료에 小靑龍湯 사용을 고려하는 데에 근거로 활용될 수 있다. 또한, 기존 무작위배정 비교임상시험연구들의 한계를 파악함으로써 추후 연구들의 질 개선을 위한 기초자료로 활용될 수 있다는 점에서 의미가 있다.

V. 결 론

본 연구에서는 국내·외 8개 데이터베이스에서 알레르기 비염에 小靑龍湯을 증제로 적용한 무작위배정 비교임상시험연구를 검색하여 18편의 연구를 최종 선정하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 小靑龍湯 단독치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구는 12편, 小靑龍湯과 양약 병행치료군과 양약 단독치료군을 비교한 연구는 5편, 小靑龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 연구는 1편이었다.
2. 평가 지표로는 치료 유효율, 증상 개선 정도 평가 지표, 삶의 질 지표, 재발률, 병리검사 지표 등이 사용되었고, 치료 유효율이 12편의 연구에서 사용되어 가장 많이 사용된 지표로 나타났다.
3. 小靑龍湯 단독치료군은 치료 유효율, 3개월 후 재발률에 있어서 양약 단독치료군과 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.
4. 小靑龍湯 및 양약 병행 치료군은 양약 단독치료군보다 치료 유효율이 유의하게 높은 것으로 나타났다.
5. 小靑龍湯 단독치료군과 위약군을 비교한 1편의 연구에서 4주간 치료 후 小靑龍湯이 위약보다 알레르기

비염 증상 개선과 삶의 질 개선에 있어서 유의하게 효과가 큰 것으로 나타났다.

6. 5편의 연구에서 이상반응에 대해 보고되었는데 구강 및 비강건조, 피로(乏力) 등의 경미한 증상이 소수에 서 나타났으나 심각한 이상반응은 발생하지 않았다.
7. 비돌림 위험에 있어서는 무작위 배정순서 생성, 배 정순서 은폐, 결과평가에 대한 눈가림에 대한 언급 이 부족하여 비돌림 위험이 불확실한 경우가 많았 다.
8. 시험군 약물의 구성 및 대조군, 치료 기간 등의 차이 로 인해 연구 간 이질성이 발생했을 것으로 사료되 며 이에 명확한 결론을 내리기 어렵다는 한계가 있다.
9. 본 연구 결과를 근거로, 추후 보다 잘 설계된 무작위 배정 비교임상시험연구 수행이 필요할 것으로 사료 된다.

Acknowledgments

This study was supported by the Traditional Korean Medicine R&D program funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI).[grant number HB16C0009]

ORCID

Kyung-Jin Min
(<https://orcid.org/0000-0002-8979-5334>)
Seon-Ho Shin
(<https://orcid.org/0000-0003-2314-3875>)
Jeong-In Kang
(<https://orcid.org/0000-0002-1132-8365>)
Dong-Hyo Lee
(<https://orcid.org/0000-0002-4503-9270>)

References

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8-160.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 (Suppl. 5):S147-S334.
3. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76.
4. Korean Statistical Information Service [Internet]. 2019.12.03.[cited 2019 Dec 3]. Available from:URL:http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_11702_N118&conn_path=I2
5. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy*. 1997;52(10):971-7.
6. Canonica GW, Holgate S, Karlsson G, Lobaton P, Mosges R, O'Hanlon J, et al. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases. *Allergy*. 1998;53(Suppl. 41):7-30.
7. David AD, Catherine MB, R Van Harrison, Christine LH, Lauren MR, Tami LR, et al. University of Michigan Health System(UMHS) Allergic Rhinitis Guideline. Michigan: University of Michigan. 2013:1-17.
8. Rapiejko P, Jurkiewicz D, Pietruszewska W, Zielenk-Jurkiewicz B, Woron J, Lipiec A. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats. *Otolaryngol*

- Pol. 2018;72(2):1-12.
9. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *OTO Open*. 2015;152(1_Suppl):S1-S43.
10. Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Sakurai T, Iinuma T, Yamamoto H, et al. Complementary and alternative medicine for allergic rhinitis in Japan. *Allergol Int*. 2017;66(3):425-31.
11. Xue CC, Thien FC, Zhang JJ, Da Costa C, Li CG. Treatment for seasonal allergic rhinitis by Chinese herbal medicine: a randomized placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9:80-7.
12. Hu G, Walls RS, Bass D, Ramon B, Grayson D, Jones M, et al. The Chinese herbal formulation biminne in management of perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:478-87.
13. Kim MH, Hong SU, Kim HT, Seo HS, Kim K, Ko SG, et al. A multicenter study on the efficacy and safety of So-Cheong-Ryong-Tang for perennial allergic rhinitis. *Complement Ther Med*. 2019;45:50-6.
14. Ng DK, Chow PY, Ming SP, Hong SH, Lau S, Tse D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acupuncture for the treatment of childhood persistent allergic rhinitis. *Pediatrics*. 2004;114:1242-7.
15. Kim YE, Jeong UM, Lee DH. A Survey on Treatment Trend for Allergic Rhinitis in Korean Medicine Clinic. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2017;30(4):75-96.
16. Korean Medicine Encyclopedia Compilation Committee. *Korean Medicine Encyclopedia*. Seoul:Jeongdam Books. 2001.
17. Kim MH, Ko Y, Ahn JH, Yun Y, Yun MN, Ko SG, et al. Efficacy and safety of So-Cheong-Ryong-tang in treatment of perennial allergic rhinitis: study protocol for a double-blind, randomised, parallel-group, multicentre trial. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016556.
18. Kim IH, Ku JM, Hur HS, Na CH, Jang BH, Shin YC, et al. Anti-allergic effects of So-Cheong-Ryong-Tang in ovalbumin-induced allergic rhinitis model. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2014;18(3):69-80.
19. Wang B, Shen Q. Meta-analysis of Xiaoqinglong Decoction in Treating Allergic Rhinitis. *China Journal of Chinese Medicine*. 2015;30:665-7.
20. Kang H. Statistical Considerations in Meta-Analysis. *Hanyang Medical Reviews*. 2015;35(1):23-32.
21. Otolaryngology Branch of Chinese Medical Association, Chinese Journal of Otorhinolaryngology Editorial Committee. Attachment: Diagnostic criteria and efficacy evaluation criteria for allergic rhinitis (revised in 1997, Haikou). *Chin J Otorhinolaryngol*. 1998;33(3):134-5.
22. Zhu ZM, Geng YA, Chen H. Modified Xiaoqinglong decoction for allergic rhinitis. *Hubei Journal of TCM*. 2004;26(5):38-9.
23. Jin DW. Observation on therapeutic effect of Xiaoqinglong decoction combined with

- zinc gluconate on 15 cases of allergic rhinitis. Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine. 2010;6:31.
24. Chen P, Yan WH. The effect of Xiaoqinglong decoction on eosinophils in nasal secretion and serum IL-4 in patients with allergic rhinitis. Journal of New Chinese Medicine. 2010;42(11):58-60.
25. Chi LP. Observation on therapeutic effect of Xiaoqinglong decoction combined with acupuncture-moxibustion therapy on 30 cases of allergic rhinitis. J Pract Tradit Chin Med. 2012;28(7): 544-5.
26. Chen P. Xiaoqinglong decoction combined with nasal fumigation for 53 cases of allergic rhinitis. Henan Traditional Chinese Medicine. 2012;32(11):1433-5.
27. Liu Z, Ruan Y. Observation on therapeutic effect of modified Xiaoqinglong decoction combined with acupoint application for allergic rhinitis. Journal of North Pharmacy. 2014;11(2):24-5.
28. Li XR, Liu Y, Wang P, Kang HR, Zeng B, Xie C, et al. Efficacy of Xiao-qing-long-tang in Treatment of Allergic Rhinitis with Lung-qi Deficiency and Cold Syndrome. Journal of Chengdu Medical College. 2015;6:696-9.
29. Zhang AP. Clinical study on the TCM syndrome differentiation law of allergic rhinitis and modified Xiaoqinglong decoction. Chinese and Foreign Medical Research. 2016;14(34):106-8.
30. Du EG. Clinical effect of the Xiaoqinglong decoction on allergic rhinitis of the Feiqi Xuhan type. Clinical Journal of Chinese Medicine. 2017;9(36):42-4.
31. Chen DF, Zhang ZL, Xiao HB, Xiao LH. Analysis of clinical effect of "five steps of differentiating Yang Deficiency" and "Xiaoqinglong decoction with Pulvis Aconiti Tuberis" in treating allergic rhinitis. China Prac Med. 2017;12(14):128-9.
32. Wang CQ, Chai MS. Therapeutic effect of Xiao Qing Long decoction on allergic rhinitis. Medical Information. 2018;31(4): 141-2.
33. Xu L. The effect of Xiaoqinglong decoction for allergic rhinitis. Chin Med J Metall Indus. 2018;35(3):332-3.
34. Li YJ, Hui P, Fan FC. The clinical obsevation on 42 cases of allergic rhinitis and asthma treated with modified Xiaoqinglong decoction. Hebei Medicine. 2005;11(6):560-2.
35. Zhu M, Fei B. Observation on the effect of Xiaoqinglong mixture in adjuvant treatment of allergic rhinitis in children. Journal of Pediatric Pharmacy. 2011;17(6):60.
36. Chai BX. Modified Xiaoqinglong decoction for the treatment of 18 cases of allergic rhinitis. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine. 2013;32(9):636-7.
37. Zhang ZM, Li GY, Chen XJ, Fu YQ. The clinical research into allergic rhinitis treated with Xiao Qinglong decoction. Henan Traditional Chinese Medicine. 2015;35(8): 1743-5.
38. Wu ZM, Li RF. Observation on therapeutic effect of combination of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine on allergic rhinitis. Journal of New Chinese Medicine. 2015;47(12):173-4.
39. Healthcare Bigdata Hub[Internet]. 2019.05.

- 04.[cited 2019 May 04]. Available from:
URL:<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapHifrqSickInfo.do>
40. Leonard B. Complementary and alternative therapies for allergic rhinitis and conjunctivitis. UpToDate(last updated: Jun 20, 2018).[cited 2019 Nov 24]. Available from: URL :<http://www.uptodate.com/contents/complementary-and-alternative-therapies-for-allergic-rhinitis-and-conjunctivitis>
41. Co-authored by Herbal Formula Science Professors, College of Korean Medicine. Herbal Formula Science. Seoul:Younglim Books. 2003.
42. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-60.

Appendix 1

1. PubMed

- #1: Search ("Rhinitis"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic, Perennial"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh])
- #2: Search (((("Rhinitis"[tw] OR "rhinopath"[tw] OR "rhinosinusitis"[tw] OR rhinoconjunctivitis[tw] OR ozena[tw] OR hayfever[tw] OR "hay fever"[tw] OR pollinosis[tw] OR pollenosis[tw] OR pollonosis[tw])))
- #3: Search (#1 OR #2)
- #4: Search (("Plant Extracts"[tiab] OR "Herbal Medicine"[tiab] OR "herbal*") OR ("Plant Extracts"[Mesh] OR "Herbal Medicine"[Mesh]))
- #5: Search ("Socheongryongtang" OR "sho-seiryu-to" OR "shoseiryuto" OR "xiao-qing-long-tang" [All Fields])
- #6: #4 OR #5
- #7: #3 AND #6

2. Cochrane Library

- #1: MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees
- #2: rhiniti* OR rhinopath* OR rhinosinusit* OR rhinoconjunctivitis OR ozena* OR hayfever OR hay next fever
- #3: 'allergic rhinitis' OR rhiniti* OR rhinopath* OR rhinosinusit* OR rhinoconjunctivitis OR ozena* OR hayfever OR pollinosis OR pollenosis OR pollonosis
- #4: MeSH descriptor: [Plant Extracts] explode all trees
- #5: MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees
- #6: plant extracts OR herbal medicine OR herbal*
- #7: 'Socheongryongtang' OR 'Sho-seiryu-to' OR 'Shoseiryuto' OR 'xiao-qing-long-tang'
- #8: #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9: #1 OR #2 OR #3
- #10: #8 AND #9

3. CNKI

SU=('过敏性鼻炎'+ '变应性鼻炎'+ '鼻鼈'+ '变态性鼻炎'+ 'allergic rhinitis')*('中药'+ '汤'+ '饮'+ '散'+ '汤剂'+ '丸'+ '中成药'+ '方剂'+ '颗粒'+ '胶囊'+ '口服液'+ 'Capsule'+ 'Powder'+ 'Herbal medicine'+ 'Decoction'+ 'xiao-qing-long-tang'+ '小

青龙汤)

4. CiNii

(へい・フィーバー ORアレルギー性鼻炎 OR allergic rhinitis) & (韓藥 OR かんやく OR 韓方藥 OR かんぽうやく OR 煎藥 OR せんやく OR がんざい OR 丸劑 OR さんざい OR 散劑 OR こなぐすり OR 粉藥 OR りゅうざい OR 粒劑 OR Capsule OR Powder OR Herbal medicine OR Decoction OR sho-seiryu-to OR shoseiryuto OR 小青竜湯)

Appendix 2

The composition & formulation type of SCRT

First author (year)	Formulation type	Formula composition
Zhu (2004)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g, <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 3g, 頭痛 <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> (白芷) 6g, 發熱 <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 20g.
Jin (2010)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 9g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) 12g, <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 15g.
Chen (2010)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 6g, <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 3g.
Chi (2012)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Schizonepetae Spica</i> (荆芥穗), <i>Cynanchi Paniculati Radix</i> (徐長卿) 10g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) 6g, <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 2g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黄), <i>Puerariae Radix</i> (葛根) 30g, 五指毛桃 20g, 鼻痒 <i>Pheretima asperigillum</i> (地龙), 眼痒 <i>Equiseti Hiemalis</i> (木贼), 咽喉痒 <i>Cicadae Periostracum</i> (蝉蛻), 鼻涕鼻塞 <i>Alismatis Rhizoma</i> (泽泻) <i>Poria</i> (茯苓).
Chen (2012)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 6g, <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 3g.
Liu (2014)	decoction	<i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 10g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 8g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g, <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑) 2g, <i>Puerariae Radix</i> (葛根) 30g, 五指毛桃 15g.
Li (2015)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黄), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 6g, 寒饮化热 <i>Scutellariae Radix</i> (黄芩), <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌), 外寒入里化热 <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏), 痰气互结 <i>Belamcandae Rhizoma</i> (射干), 外邪引动水湿内犯 <i>Polyporus</i> (猪苓), <i>Poria</i> (茯苓).

Zhang (2016)	decoction	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 30g, <i>Pulvis Aconiti Tuberis</i> (附子), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子) 15g, <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 10g, <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 5g. 肺經鬱熱 <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮), <i>Mori Radicis Cortex</i> (桑白皮) 10g, <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 15g, 脾虛濕困 <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 15g, <i>Poria</i> (茯苓) <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 20g, 肺氣虛 <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風) 10g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 15g.
Du (2017)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 9g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑) 6g. 寒飲化熱 <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Trichosanthis Fructus</i> (瓜蒌) 6g, 外寒入里化熱 <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 30g, 痰氣凝結 <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑) 3g, 鼻塞十分嚴重 <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> (白芷), <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 6g, 氣虛 <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風) 8g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 6g.
Chen (2017)	decoction	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 15g, <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Pulvis Aconiti Tuberis</i> (附子) 10g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 5g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 3g. 流涕涕不斷 <i>Linderae Radix</i> (烏藥) <i>Alpiniae Fructus</i> (益智仁) 10g, 頻繁打噴嚏 <i>Cicadae Periostracum</i> (蟬蛻) 5g, <i>Pheretima Corpus</i> (地龍) 10g, 鼻塞嚴重 <i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子), <i>Centipeda Herba</i> (蛄不食草) 10g.
Wang (2018)	decoction	<i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 12g, <i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Magnoliae Flos</i> (辛夷) 10g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g.
Xu (2018)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 6g, <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 3g.
Li (2005)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子), <i>Magnoliae Flos</i> (辛夷), <i>Ligustici Rhizoma</i> (川芎), <i>Cicadae Periostracum</i> (蟬蛻), <i>Schizonepetae Spica</i> (荊芥) 10g, <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 15g, <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g. 隨證加減.
Zhu (2011)	syrup	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛).
Chai (2013)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 14g, <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 10g, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛), <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥) 6g, <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑) 3g. 鼻塞重 <i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子) 10g, 噴嚏多 <i>Cicadae Periostracum</i> (蟬蛻) 10g, 流涕多 <i>Mume Fructus</i> (烏梅) 6g.
Wu (2015)	decoction	<i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 9g, <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) 6g, <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 3g. 鼻塞鼻痒 <i>Cicadae Periostracum</i> (蟬蛻), <i>Scorpio</i> (全蝎) 鼻流黏液膿樣分泌物 <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), 頭痛頭昏 <i>Ligustici Rhizoma</i> (川芎), <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> (白芷).
Zhang (2015)	decoction	<i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) 10g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6g, <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 5g.
Kim (2019)	granule	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) 2.67g, <i>Paeoniae Radix alba</i> (白芍藥), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 1g, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Asari Herba Cum Radix</i> (細辛) 0.5g, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 0.2g.