

급성기관지염의 약물중재 임상시험에 대한 체계적 문헌 고찰: 임상시험 가이드라인 개발을 위한 예비연구

유이란¹, 박소정¹, 이은정², 전주현³, 정인철^{4*}, 박양춘^{1*}

¹대전대학교 한의과대학 내과학교실, ²대전대학교 한의과대학 한방재활의학교실

³대전대학교 한의과대학 침구의학교실, ⁴대전대학교 한의과대학 신경정신과학교실

A Systemic Review of Clinical Trials Using Medication for Acute Bronchitis: A Pre-study on the Development of Traditional Korean Medicine Clinical Practice Guideline

YeeRan Lyu¹, So jung Park¹, Eun Jung Lee², Ju Hyun Jeon³, In Chul Jung⁴, Yang Chun Park¹

¹Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

²Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine,
Daejeon University

³Department of acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

⁴Department of Neuropsychology, College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives: The aim of this study is to make evidence-based data for developing a traditional Korean medicine clinical practice guideline for acute bronchitis.

Methods: We searched 3 international databases(PubMed, EMBASE, CENTRAL) and 7 domestic databases (KoreaMed, Kmbase, NDSL, KISS, KISTI, OASIS, KoreaTK) to identify randomized controlled trials (RCTs) of acute bronchitis using medicine in recent 10 years. The chosen trials were analyzed by their study design, age range, intervention group, control group, primary and second outcome measure, inclusion and exclusion of participants and adverse events.

Results: 15 RCTs are finally included in this study and most of their medications are herbal medicine. For diagnosis and outcome measure of acute bronchitis, Bronchitis Severity Score(BSS) was mostly used. Other measurements eligible are coughing fits, quality of life scale, sputum viscosity, change of individual symptoms and patient's satisfaction. Test duration was for average 7days and safety assessment was held by recording adverse events. Except for anti-inflammatory and antibiotic trials, all medications are found to be effective and well-tolerated. General risk of bias of chosen trials is evaluated low.

Conclusions: A well designed clinical trials for traditional Korean medicine of acute bronchitis is needed and this study is expected to make it available.

Key Words : acute bronchitis, clinical trials, clinical practice guideline

• Received : 9 March 2017 • Revised : 24 March 2017 • Accepted : 24 March 2017

• Correspondence to : 박양춘(Yang-Chun Park)

대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실

대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75 대전대학교 둔산한방병원 한방내과

Tel : +82-42-470-9126, Fax : +8242-470-9005, E-mail : omdpyc@dju.kr

정인철(In-Chul Jung)

대전대학교한의과대학 신경정신과학교실

대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75 대전대학교 둔산한방병원 한방신경정신과

Tel : +82-42-470-9129, Fax : +82-42-470-9005, E-mail : npjeong@dju.kr

서론

급성기관지염은 2016년 건강보험심사평가원 자료에 따르면 외래 다 발생 1위 질환으로 연간 진료 인원이 1500만을 넘는 국내에서 가장 흔한 질병이다¹⁾. 이로 인해 일상적인 생활이나 사회적 활동에 지장을 초래하여 막대한 사회적 비용이 발생하고 있으며²⁾ 전년 대비 진료비 증가율 또한 12.4%로 매년 증가 추세를 보이고 있어 효과적인 치료제 개발을 위한 연구가 필요한 실정이다.

급성 기관지염은 급성 기침을 일으키는 가장 흔한 질환으로 폐렴 등의 기저질환이 없는 사람이 3주 이내의 기침을 호소하는 경우로 정의한다. 흔히 상기도 감염 후 발생하여 자연 치유되지만 대부분 2-3주간 기침이 발생되며 객담을 동반하기도 한다³⁾. 급성기관지염을 확진 하는 검사법은 없어 급성 기침을 증상으로 호소하는 기타 질환들과의 감별이 중요하며 호흡기 관련 기저질환 유무를 판단하기 위한 비내시경 검사 및 방사선검사 등의 평가들이 선행되어야 한다⁴⁾. 그 중 초기에는 특히 급성 상기도 감염과의 감별이 어렵고 7일 이상의 기침이 지속 될 시 급성 기관지염으로 진단하는 것을 권장하고 있다⁵⁾. 또한 2-3주 간의 기침이 지속된 후에도 5-6주까지 기관지 과민성 반응이 나타날 수 있다는 점에서 급성 상기도 감염과 차이를 보인다⁶⁾.

급성 기관지염은 90% 이상이 바이러스 감염에 의한 것이며 2차적으로 세균성 감염은 10% 미만에서 발생한다⁷⁾. 하지만 약 65%의 성인 환자에게 항생제가 처방되고 있어 항생제의 오남용에 대한 사회적 문제가 심각한 상황이다⁸⁾. 여러 연구결과에 따르면 급성 기관지염에 대한 항생제의 사용은 효과가 입증되지 않았고 부작용의 우려가 높아 처방하지 않도록 권고하고 있으며⁹⁾ 미국 FDA에서는 더 이상 급성 기관지염 환자에게 항생제 사용에 대한 무작위 임상 연구를 시행하지 않도록 하였다¹⁰⁾.

일반적인 급성 기관지염의 치료는 대증 치료가 중심이 되어 진해-거담제, 베타-2 확장제 및 대체요법 등의 치료제가 있지만 효과가 미비하고 일관된

연구결과를 보이지 않는다¹¹⁾. 급성기관지염에 대해 진해제와 관련된 부작용과 어지러움, 두통 등의 중추신경계의 부작용의 우려가 있다¹²⁾. 거담제는 진해제에 비해 부작용은 적으나 연구 결과가 부족한 상태로 일반적으로 권고되지 않는다¹³⁾. 베타-2 확장제의 경우 유효성이 입증되지 않았으며 기류제한이 확인된 환자에게 일부 호전 반응을 보일 수 있으나 불안이나 떨림과 같은 부작용의 우려가 더 큰 것으로 밝혀졌다¹⁴⁾.

이에 효과적인 치료제 개발을 위해 다양한 연구가 이루어지고 있으며 전통의학지식을 바탕으로 한 한방치료로서의 접근이 주목을 받고 있다. 국내에서는 현재까지 급성 기관지염에 대한 한약제제 임상시험이 시행된 적 없으며 중국에서 시행된 다수의 임상시험은 비뚤림 위험이 높고 체계화된 연구가 없다고 보고되었다¹⁵⁾. 이에 국내 급성기관지염의 한약제제 임상시험 가이드라인을 개발하여 잘 계획된 무작위 대조군 임상시험이 시행될 수 있도록 하여야 한다. 최근 10년간의 급성기관지염의 약물중재 임상연구에 대한 체계적 문헌 고찰을 토대로 국내외에서 이루어지고 있는 선행연구들을 살펴보고 구체적인 선정 및 제외 기준, 대상자 수 및 특성, 유효성 및 안정성 평가방법, 비뚤림 위험평가 등을 조사하여 이를 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 예비 연구 자료로 쓰고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 데이터베이스 선택 및 검색

국내외의 급성 기관지염의 약물치료에 대한 무작위 대조군 연구(Randomized controlled trial, RCT)를 조사하기 위해 인터넷을 이용하여 문헌 검색을 시행하였고 책, 종설, 논평 및 회색문헌 등은 포함되지 않았다. 국내 데이터베이스로 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국학술정보(KISS), 과학기술정보통신서비스(NDSL), 과학기술학회마을(KISTI), OASIS, 한국전통저서포털(KoreaTK)을 사

용하였고 국외 데이터베이스의 경우 PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)을 검색원으로 사용하였다.

2017년 2월까지 발표된 논문을 대상으로 하여 2007년부터 현재까지 최근 10년 간 급성기관지염 환자를 대상으로 약물치료를 중재로 한 무작위 대조군 연구를 조사하였다. 급성기관지염 또는 Acute bronchitis의 경우 해당 질환에 대한 MeSH가 존재하지 않아 질환 명 그대로 검색에 사용하였다. 검색 방법은 국내 데이터베이스의 경우 (TI:“급성기관지염”) OR (TI:“Acute bronchitis”) AND (BI:trial) (YR:2007-2017)로 검색하였고, 국외 데이터베이스의 경우에도 유사하게 “Acute bronchitis”[Title] Filters: Clinical Trial; Publication date from 2007 to 2017의 검색 식을 사용하였다.

[검색 일시] : 2017.02.26

2. 선정 기준

두 명의 연구자(LYU, PARK)가 독립적으로 제목 및 초록을 바탕으로 포함 기준에 맞지 않는 문헌을 배제하고 추후 원문을 통해 최종 문헌을 선별하였다. 의견이 불일치하거나 합의가 이루어지지 못할 경우 제3의 연구자에게 자문을 구하여 최종 포함 여부를 결정하였다.

문헌 선정은 2007년부터 2017년 02월까지 최근 10년 간 급성기관지염 환자를 대상으로 약물을 중재로 한 무작위 대조군 연구로 선정하였고 대상자의 연령, 국적, 성별, 발병일로부터의 기간 등에 제한을 두지 않았다. 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한을 두었으며 무작위 대조군 연구를 제외한 단면조사 연구(cross-sectional study), 코호트연구(Cohort study)는 배제하였다. 제외 기준은 ① 실험 또는 논문이 중복되는 경우 ② 언어 제한에 부합하지 않는 경우 ③ 원문을 찾을 수 없는 경우 ④ 사람을 대상으로 하는 연구가 아닌 경우 ⑤ 무작위 대조군 연구가 아닌 경우 ⑥ 약물을 중재로 한 연구가 아닌 경우로 설정하였다.

3. 연구자료 분석

1) 내용 분석

본 연구는 한약제제 급성기관지염 임상시험 가이드라인 개발을 위한 예비 연구로서 그를 위해 최종 선정된 문헌들의 연구 디자인, 연구 대상자수 및 연령, 중재군 및 대조군, 중재 기간, 유효성 및 안정성 평가 도구, 선정 및 제외 기준, 이상 반응, 유효성을 분석하여 고찰하였다.

2) 비뚤림 위험 평가

본 연구에서의 비뚤림 위험 평가는 무작위 대조군 연구에서 권장되는 Cochrane’s Risk of Bias(RoB)를 사용하여 평가하였다¹⁶⁾. RoB 평가 방법은 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 기타 비뚤림 위험의 7가지 영역으로 평가하며 각 항목에 대해 비뚤림 위험이 “높음(high risk of bias)”, “낮음(low risk of bias)”, “불확실(unclear risk of bias)”로 판정한다¹⁷⁾. 본 연구에서는 해당 논문에 관련 항목이 명확히 제시 되지 않은 경우 “불확실”로 표기하고 구체적인 방법이 기재된 경우에만 비뚤림 위험을 “낮음”으로 평가하였다. 독립적인 두 평가자의 의견이 일치하지 않는 경우 논의를 거쳐 합의하거나 제3 연구자에게 자문을 구하였다.

결 과

1. 자료 선별

2017년 02월까지 발표된 논문을 바탕으로 검색한 결과 총 111편의 논문이 검색되었다. 1차적으로 제목 및 초록을 검토하여 중복되는 논문, 무작위 대조군 연구 및 약물 중재 연구가 아닌 논문을 배제하여 25편의 논문이 선별되었다. 원문을 바탕으로 2차 Screening을 시행한 결과 원문을 찾을 수 없는 경우(n=2), 동일한 실험 및 결과로 발표된 논문(n=1), 언어 제한에 부합하지 않는 경우(n=1), 무작위 대조군

연구가 아닌 경우(n=5), 약물을 증재로 하지 않은 경우(n=1)를 제외하여 최종적으로 15편의 논문을 선정하였다. [Figure 1]

2. 선정 논문의 분석

1) 연구 개요

최종 선정된 15편의 논문은 모두 국외 데이터베이스에서 검색된 자료들로 국내 검색원에서는 선정

기준에 부합하는 논문을 찾을 수 없었다. 15편의 연구들 중 영어로 서술된 논문이 13편, 중국어로 발행된 논문이 2편이었으며, 임상시험이 시행된 국가는 대부분 유럽에 속한 국가들이고 중국 2편, 케냐 1편의 경우에만 예외적이었다. 연도순으로 보면 2007년 3편, 2008년 1편, 2010년 4편, 2011년 1편, 2012년 1편, 2013년 3편, 2014년 2편으로 꾸준히 연구가 시행되어온 것을 알 수 있다.

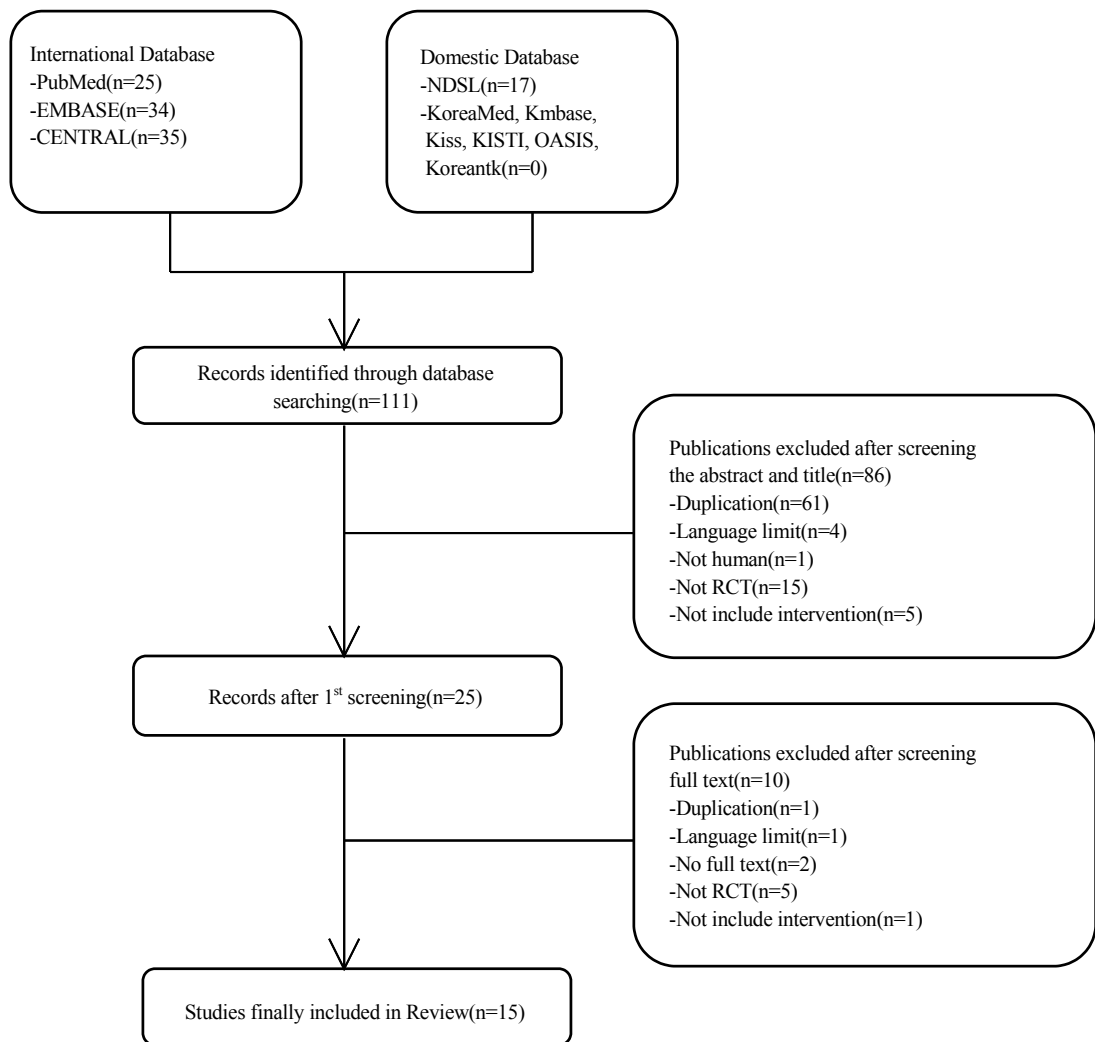


Fig. 1. Flowchart of trial selection process

2) 연구 대상자 수 및 특성

연구 대상자의 수는 최소 80명부터 최대 660명까지이며 200명 미만은 3편, 200-399명은 7편, 400-599명은 4편, 600명 이상은 1편으로 대부분 200명에서 400명 사이의 인원을 대상으로 연구를 시행하였으며 다 기관에서 인원을 모집하였다. 대상자의 연령은 18세 이상의 성인을 대상으로 한 연구가 10편으로 대부분을 차지하였고, 4편의 경우에서 1-13세, 1-17세, 1-18세, 6-18세로 연령 제한을 두어 소아 및 청소년을 대상으로 한 연구를 진행하였다. 그 외 1편에서 2세 이상의 전 연령을 대상으로 하여 소아부터 성인까지를 대상으로 모집하였다. 모집 인원의 성별 차이는 거의 나타나지 않는 것으로 보고되었다.

3) 중재군 및 대조군

중재군과 대조군의 비율을 1:1로 설계한 경우가 11편 정도로 대부분을 차지하며 2:1의 비율을 1편에서 적용하였다. 그 외 3편에서 1:1:1의 비율로 대상자를 배정하여 2편에서는 동일 시험약물에 대한 용량결정 임상시험을 시행하였고 나머지 1편에서는 시험약물의 종류가 2가지인 연구를 진행하였다.

시험 약물은 식물이나 오일 추출물이 주를 이루며 그 외 한약제제가 2편, 양약제제가 2편이다. 그 중 *Pelargonium sidoides*이 총 6편의 논문에서 시험약물로 사용되었고, 기타 약물은 *ivy leaves*, *combinations of thyme and primrose extracts*과 *essential oil* 추출물인 *cineole*, *homeopathic medicine*이 있다. 한약제제의 경우 清肺消炎丸과 感咳双清胶囊이 사용되었으며 두 가지 모두 중국에서 사용되는 약물로 清肺消炎丸의 구성 성분은 麻黄, 石膏, 杏仁, 牛蒡子, 人工牛黄, 葶苈子, 地龙, 羚羊角이고 感咳双清胶囊은 黄芩, 穿心莲으로 구성된다. 2편의 양약제제에 대한 임상시험은 Placebo에 대한 비우월성(non superiority) 연구로 항생제 및 소염제를 Placebo인 대조군과 비교하였다.

시험 약물에 대해 Placebo를 대조군으로 설정하여 진행한 연구가 12편이고 대조군으로 다른 약물을 설정한 연구가 3편 정도이며 기존에 상용되는 약

물이나 유효성이 입증된 약물과의 우월성 시험을 시행하여 적극적인 대조군과 비교하고자 하였다.

4) 중재 기간

약물의 중재기간은 대부분 7일로 설정하였고 5일인 경우가 1편, 10-11일인 경우가 4편이며 14일인 경우가 최장기간으로 1편에서 시행되었다. 이는 급성기관지염의 증상이 대부분 2-3주 정도 진행됨을 고려하여 설계된 것이며 실제 실험 결과에서 7일 전후에 중재군과 대조군의 치료 효과 차이가 가장 큰 것으로 나타났다.

5) 유효성 평가 도구

(1) 1차 유효성 평가도구

급성 기관지염은 진단이나 유효성 평가를 위한 확실한 평가 도구가 정해져 있지 않고 환자의 주관적인 증상이 진단 기준의 핵심이 된다¹⁸⁾. 실제 다양한 도구들이 유효성 평가도구로 사용되어 각 연구마다 치료 효과를 비교하기가 쉽지 않지만 가장 다수의 연구에서 급성기관지염의 1차 유효성 평가도구로 사용된 것은 Bronchitis Severity Score(BSS)로 총 7개의 임상시험에서 사용되었다. Bronchitis Severity Score(BSS)는 급성기관지염의 주요 5대 증상인 기침, 가래, 청진 시 수포음, 기침 시 흉통, 호흡곤란에 각각 0점부터 4점까지 부여하여 그 합을 측정하는 도구로 시험자가 대상자의 주관적인 증상을 바탕으로 측정하게 된다¹⁹⁾. BSS는 1996년 급성기관지염의 평가도구로 개발되어 사용되고 있으며 최근 European Medicines Agency's Committee on Herbal Medicinal Products(HMPC)에서 평가도구로서의 타당성 및 신뢰도가 입증되었다²⁰⁾.

그 외 사용된 1차 유효성 평가도구로는 주간(daytime) 기침의 횟수, 기침 소실 시까지 소요되는 시간(일수), ABSS(Acute bronchitis severity score), VCD-cough severity 등이 있고 그 중 주간(daytime) 기침의 횟수가 2편의 논문에서 1차 유효성 평가도구로 사용되었다.

(2) 2차 유효성 평가도구

급성기관지염의 각 증상을 구체적으로 평가하는 도구들이 2차 유효성 평가도구로 제시되었으며 BSS의 각 항목 별 변화, 기침의 횟수 및 불편감, 가래의 점성도 및 점액배출 용이도, 기타 호소 증상의 지속 기간 및 변화율 등이 사용되었다. 삶의 질 평가를 위해 Short Form 12-item Survey(SF-12), EuroQol five dimensions questionnaire(EQ-5D), FGK questionnaire 등이 측정되었고 그 외에도 증상으로 인한 수면방해 여부, 경제적 활동 수행 가능 여부 등을 조사하였다. 치료 전반의 호전도와 만족도를 시험자와 대상자의 관점에서 평가하는 Integrative Medicine Outcome Scale(IMOS)와 Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale(IMPSS)는 European Committee for homeopathy에서 제시한 국제 표준 척도이며 급성기관지염을 비롯한 다양한 약물 중재 임상시험에서 사용된 평가도구로²⁰⁾ 총 5편의 연구에서 평가도구로 사용되었다. 그 외 이상 반응 측정도 2차 유효성 평가도구에 포함되기도 하였다.

6) 안정성 평가

안정성에 대한 평가는 모든 논문에서 이루어졌으며 시험 중 이상반응 기록 및 조사를 통해 이루어졌다. 15편 중 14편에서 이상반응이 1명 이상에서 나타났다고 보고되었으며 중대의 이상반응이 보고된 경우는 나타나지 않았다. 이상반응이 나타난 비율은 최저 0.34%부터 최대 55%까지이며 가장 많이 호소하는 증상은 오심, 설사 등과 같은 위장관계 장애이며 그 외 두통, 불면 등의 증상을 보였다. 대부분 시험약물의 작용과 무관하며 시험군과 대조군에서 비슷한 비율로 이상반응이 나타났으나 1편의 논문에서 시험약물과의 연관성을 배제할 수 없다고 기술하였다. [Table 1.]

7) 선정 및 제외 기준

(1) 선정 기준(Inclusion criteria)

대부분의 연구에서 대상자 선정기준으로 대상자

의 연령, 급성기관지염의 진단 기준, 발병일로부터의 기간을 설정하여 대상자를 모집하였다. 4편의 연구를 제외한 나머지 논문에서는 18세 이상의 성인을 대상으로 하였으며 그 중 1편의 경우에서 소아부터 성인까지 전 연령을 대상으로 진행하였다.

급성기관지염의 진단 기준은 다양하지만 1차 유효성 평가도구로도 사용되는 BSS를 활용하여 BSS가 5점 이상인 경우로 설정하는 경우가 9편으로 대부분을 차지했다. 그 외에는 구체적 척도 없이 일반적인 급성기관지염의 증상을 보이는 경우로 정의했으며 기타 척도로 Brocaindex와 Bronchitis-sum-score가 각각 1편에서 사용되었다.

발병일로부터의 기간은 24시간 이내부터 2주까지 다양하며 선정 기준을 24시간 이내로 설정한 경우가 1편, 48시간 이내인 경우가 8편, 3일 이내 1편, 5일 이내 2편, 1주 이내 2편, 2주 이내가 1편으로 대다수의 연구에서 모집일로부터 48시간 이내 발병한 경우로 제한을 두었다.

(2) 제외 기준(Exclusion criteria)

제외 기준으로는 심각한 호흡기 장애나 급성기관지염의 진단을 위해 배제되어야 하는 질환인 폐렴, 천식, COPD의 급성 악화, 활동성 결핵, 기관지 확장증, 낭포성 섬유증 또는 폐 악성종양 등이 그에 해당된다. 그 외에도 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 간, 신장, 심혈관계, 내분비계, 중추신경계의 질환이 제외되어야 하고 병용 약물에 대한 제한을 두고 있다. 면역억제제, 전신성 부신피질호르몬, 항생제, 기관지 확장제의 경우 4주 이내의 복용을 금기하고 있고 진해거담제는 7일 이내 복용 시 대상자로부터 제외시킨다. 아세트아미노펜의 경우 고열이 나는 경우 허용되기도 하였다. 기타 임부 및 수유부, 알코올 중독자의 경우도 제외 기준이 된다.

8) 치료 결과

15편의 논문 중 2편의 양약제제에 대한 연구를 제외한 13편 모두에서 시험 약물의 유효성이 있다고 발표되었다. 유효성은 시험군과 대조군의 1차 유효

효성 평가의 치료 전후 변화량 차이가 통계학적으로 유의미한 결과가 도출될 때 검증되며, 13편 모두에서 통계학적 분석 결과 대조군에 비해 시험 약물 투여 시 평가도구의 변화량이 유의미한 차이를 보인 것으로 보고되었다. [부록 - Table 2]

3. 개별 논문의 비뚤림 위험 평가

본 연구에서는 15편의 선정 논문에 대해서 Cochrane’s Risk of Bias(RoB)를 사용하여 비뚤림 위험 평가를 하였다. 선정된 논문들의 비뚤림 위험은 대체적으로 낮은 것으로 평가되었고 무작위 배정이나 눈가림에 대한 구체적인 방법이 명시된 경우가 많았다. 무작위 배정순서 생성의 경우 9편의 논문에서 컴퓨터를 이용한 난수 생성 방법을 사용하여 비뚤림 위험이 낮게 평가되었고 나머지 6편의 경우 구체적인 언급이 없어 불확실로 평가하였다. 유사하게 8편의 논문에서 독립적인 중앙 무작위배정으로 배정순서를 은폐하여 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났다. 이중 맹검의 경우 연구 참여자와 연구자에게 모두 눈가림을 실시했다고 기재되고 그를 위해 시험약물과 위약의 제형 및 성상이 동일함을 밝힌 경우에만 비뚤림 위험을 낮다고 평가하였으며 10편의 논문이 그에 해당되었다. 결과 평가에 대한 비뚤림 위험 또한 명확히 결과 평가자에게 눈가림을 실시했다고 밝힌 경우에 위험을 낮게 평가를 하였으며 총 9편의 논문에서 위 내용이 제시되어 있었다. 그 외 2편의 논문에서 open label 혹은 single blind로 시험을 설계하여 연구자와 결과 평가자에서 모두 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가하였다. 선정된 15편의 논문에서 모두 FAS(Full analysis set) 및 ITT분석(Intention-to-treat analysis)을 사용하여 결측치를 대체할 통계방법을 사용하였으므로 모든 논문에서 불충분한 결과자료에 대한 비뚤림 위험은 낮다고 분석했다. 또한 해당 임상시험에 대해 프로토콜이 존재하는 경우는 3편에 불과하여 그 경우를 제외한 나머지 논문에서는 선택적 보고가 불확실한 것으로 판단하였고 1편의 논문은 프로토콜과의 내용이 불일치

하여 비뚤림 위험이 높게 측정되었다. [Figure 2, Figure 3]

	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
Cwientzek U 2011	?	?	+	+	+	+	?
Ding H 2010	?	+	+	?	+	?	?
Fischer J 2013	+	?	+	?	+	+	?
Gillissen A 2013	+	+	+	+	+	+	?
Hu S.-Y. 2016	?	?	●	●	+	?	?
Kamin W 2010	+	+	?	+	+	?	?
Kamin W 2010-2	+	+	?	+	+	?	+
Kamin W 2012	+	+	+	+	+	?	+
Kemmerich B 2007	?	?	+	?	+	?	+
Llor C 2013	+	?	●	●	+	●	●
Matthys H 2007	+	+	+	+	+	?	+
Matthys H 2010	+	+	?	+	+	?	?
Nduba VN 2008	+	+	+	+	+	?	+
Schulz V 2007	+	?	+	+	+	?	?
Zanasi A 2014	+	?	+	?	+	?	?

Fig. 2. Risk of bias graph of the included studies

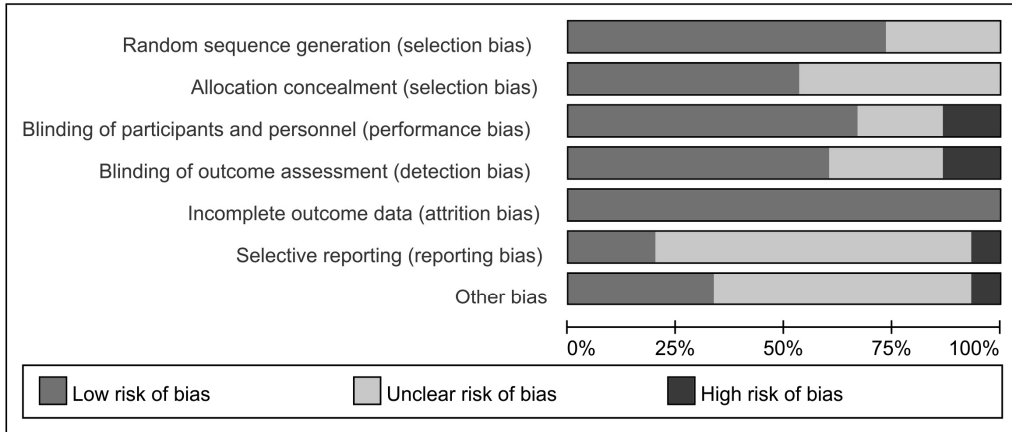


Fig. 3. Risk of bias summary of the included studies(+ indicates low risk of bias; - high risk of bias; ? unclear risk of bias)

고찰

본 연구는 급성기관지염의 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 예비 연구로 진행되었다. 국내외에 기준에 개발된 급성기관지염에 대한 임상시험 가이드라인은 존재하지 않아 최근 10년 간 이루어진 급성기관지염의 약물을 중재로 한 무작위 대조군 연구를 고찰하여 기초자료로 사용하고자 하였다. 『생약(한약)제제 임상시험 지침-진해거담제』가 2006년 식품의약품안전청에서 발간되었으나 기침·가래 치료제에 대한 내용이 포괄적으로 담겨있어 참고할 수는 있으나 급성기관지염의 임상시험 가이드라인으로는 내용이 충분하지 않다³⁶⁾. 감기 치료를 위한 한약제제 임상시험 가이드라인은 작년에 개발된 바 있으나 감기와 급성기관지염은 진단 및 치료, 예후가 달라 구분되어야 한다³⁷⁾.

급성기관지염의 경우 감기와는 달리 심한 기침 주요 증상이고 2-3주간 지속되며 성인 천식으로 진행될 수 있다는 점에서 차이를 보인다. 폐기능에 미치는 영향에 대한 연구에서는 기도 저항과 기도 반응성의 이상을 초래하는 것으로 나타났으며 흡연이나 대기오염 물질이 급성기관지염의 악화 및 재발 원인으로 밝혀졌다³⁸⁾. 감기는 기침이 여러 증상 중 하나로 주 증상이 아니며 보통 7-10일 내에 호전되

는 급성 비인두염의 일반적인 용어이다.

급성기관지염의 호발 연령은 5세 이하의 소아이지만 전 연령에서 발생하므로 연구 대상자를 소아 혹은 성인으로 설정이 가능하다. 진단 기준은 급성 기침을 동반하는 모든 호흡기 감염 환자 중 기타 호흡기질환을 배제한 경우이며 호소하는 임상 증상을 근거로 하여 진단이 이루어진다. 확진 할 만 한 검사법은 없지만 급성기관지염의 진단 및 유효성 평가 도구로 Bronchitis Severity Score(BSS)가 개발되어 사용되고 있으며, 5점 이상일 때 급성기관지염으로 진단하였다. 기타 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 병력이나 약물을 복용한 경우는 대상자로부터 제외시켰다. 발병일로부터의 기간은 2일 이내로 설정한 연구가 다수를 차지하지만 급성 기관지염 환자는 증상 후 보통 2-3주 지난 후에 내원한다는 측면을 고려해보아야 한다³⁸⁾. 감기 치료를 위한 임상시험 가이드라인에서 대상자 선정기준을 발병일로부터 1-2일 내로 권고한 것과 비교해보아도 급성기관지염 환자의 모집 기준이 수정될 필요가 있다.

급성기관지염의 1차 유효성 평가도구로 권고되는 척도는 BSS로 진단 기준으로도 사용 된 바 있다. 총 7편의 논문에서 1차 유효성 평가도구로 사용되었으며 HMPIC 및 여러 연구에서 그 타당성 및 신뢰도가 입증되었다³⁹⁾. BSS는 시험자가 대상자의 주관적인

Table 2. Inclusion and Exclusion Criteria of the Studies Included in the Review(Continue)

First author (Year)	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Lior C (2013)	Parallel group, single blinded, placebo controlled randomized clinical trial	<ol style="list-style-type: none"> aged 18 to 70 without associated respiratory comorbidity or immunosuppression respiratory tract infection of less than one week's duration with cough as the predominant symptom and discolored sputum and at least one other criterion of lower respiratory tract infection such as dyspnea, wheezing, chest discomfort, or chest pain 	<ol style="list-style-type: none"> antibiotic, anti-inflammatory, or corticosteroid use in the previous two weeks the presence of radiological signs of pneumonia; signs of severe infection such as confusion respiratory rate >25 breaths per minute or pulse >120 beats per minute history of gastrointestinal hemorrhage or intolerance to anti-inflammatory treatment hypersensitivity to β lactams or intolerance to clavulanic acid or lactose pregnancy, lactation, and absence of contraception in women of fertile age associated comorbidity (bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, moderate-severe heart failure, dementia, stroke, immunosuppression or the use of immunosuppressive drugs) emergency situation in residential care; unable to provide informed consent; difficulty in attending the programmed visits; previous participation in the study; and refusal to participate.
Matthys H (2007)	randomized, double-blind, placebo controlled multicenter clinical trial	<ol style="list-style-type: none"> acute bronchitis with symptoms starting within 48h BSS \geq 5 points at screening 	<ol style="list-style-type: none"> indication of antibiotic treatment or treatment with antibiotics during the 4-weeks prior to enrolment in the trial allergic bronchial asthma, tendency to bleed, severe heart, renal or liver diseases, immunosuppression, known or supposed hypersensitivity to trial medication concomitant medication that might affect trial results or interact with the study medication(e.g. antibiotics) participation in another clinical trial during the preceding 3 months and patients irresponsible of unable to understand the nature of the study
Matthys H (2010)	randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter dose-finding trial	<ol style="list-style-type: none"> \geq18 years old symptoms starting 48h or less 	<ol style="list-style-type: none"> participation in any other trial at the same time or within 4 weeks prior to study inclusion indication for antibiotic treatment, suspected pneumonia treatment with antibiotics, ACE-inhibitors, β-blockers, bronchodilators, or glucocorticoids within 4 weeks prior to study inclusion treatment with analgesics, secretolytics, mucolytics, or antitussives during the 7 days prior to study inclusion

Table 2. Inclusion and Exclusion Criteria of the Studies Included in the Review(Continue)

First author (Year)	Study design	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Nduba VN (2008)	a triple blind, randomized, equivalence trial	1) aged >18 years old 2) presenting with a productive cough of 2 weeks duration	5) allergic bronchial asthma, concomitant bacterial disease or diseases of the upper respiratory tract tendency to bleed, severe heart, renal, or liver diseases and/or immunosuppression 6) if patients had a fever(39℃), they were allowed to take 500mg paracetamol tablets, but no more than three tablets daily
Schulz V (2007)	randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial	1) ≥18 years old 2) acute bronchitis with a BSS ≥ 5 points 3) duration of complaints ≤ 48 hours	1) another potential explanation for cough (history of chronic bronchitis, allergic rhinitis, sinusitis, asthma or gastric reflux), 2) serious medical comorbidity (heart disease or diabetes), penicillin allergy, antibiotic use in the preceding 2 weeks or a concurrent infection (including tuberculosis) requiring antibiotic treatment. 1) indication for antibiotic treatment, treatment with antibiotics during the past four weeks before inclusion in the trial 2) allergic bronchial asthma, tendency to bleed, severe heart, renal, or liver diseases, immunosuppression, known or supposed hypersensitivity to the investigational medication 3) concomitant medication that might impair the study results(eg, antibiotics) or supposed interactions of the concomitant medication with the investigational medication 4) participation in another clinical trial during the past three months 5) patients who are known or suspected by their mental capability to be noncompliant
Zansai A (2014)	randomized, double blind, placebo controlled clinical trial.	1) ≥18 years old 2) cough induced by URITs lasting from 3 to 5 days.	1) pre-existing respiratory problems 2) having undergone antibiotic treatment within 7 days prior to enrollment in the study 3) use of antitussive agents or any other medication that might positively or negatively affect the cough symptom.

증상을 바탕으로 점수를 부여하므로 BSS의 호전도와 환자의 증상 개선도 사이의 연관성이 높고²⁰⁾, 연속변수의 척도로 치료 전후의 변화량 측정 및 통계학적 분석이 유용하여 임상시험에서 활용 가치가 높다.

기타 기침의 유효성 평가도구로 타당성이 입증된 척도는 기침의 횟수와 삶의 질 평가가 있다⁴⁰⁾. 기침의 횟수는 객관적인 척도에 속하며 휴대장치, 기침 Dairy 등의 방법으로 측정된다. 기침 횟수에 대한 치료 전후의 변화율이 기타 증상관련 척도에 비해 통계학적으로 가장 유의미한 결과가 나왔으며²³⁾ 객관적인 척도라는 점에서 2차 유효성 평가도구로 적극 고려해 볼 수 있다.

삶의 질 평가는 SF-12, EQ-5D, FGK questionnaire 등이 선정 논문들에서 제시되었고, 『생약(한약)제제 임상시험 지침-진해거담제』에서는 <The WHO QOL user manual>을 권장하고 있다³⁶⁾. 기타 만성 기침의 삶의 질 평가로 효용성이 입증된 도구는 Leicester Cough Questionnaire (LCQ)와 Cough Quality of Life Questionnaire(CQLQ)가 있으며⁴¹⁾, LCQ의 경우 급성 기침에 대한 효용성⁴²⁾ 및 한국어판의 신뢰도와 타당도가 검증되어⁴³⁾ 국내 연구에서 활발히 사용될 수 있다.

그 외 급성기관지염의 증상에 대한 평가도구는 가래의 점성도 및 배출용이도, 기침이 소실되는 기간(일수) 등이 사용되었으며 국내 진해거담제 지침서에서 제시하고 있는 <기침·가래의 중증도 평가기준>을 참조할 수 있다³⁶⁾. 치료 후 환자의 만족도와 증상 호전도는 IMOS와 IMPSS를 측정하여 전반적인 치료 후의 결과를 판단할 수 있다. 추가적으로 모든 시험에서 안정성 평가는 이상반응의 기록을 통해 이루어졌으며 혈액검사 등이 부가적으로 시행되기도 하였다.

총 15편의 논문 중 2편의 양약제제 비열등성 시험을 제외하면 모두 Herbal medicine에 속하는 약제들이다. Pelargonium sidoides 6편, Ivy, Primrose, Thyme 등 2편, Essential oils 2편, Homeopathic medicine 1편, 한약제제가 2편이다. 급성기관지염의

치료제로 기존 진해거담제 및 항생제, 베타-2 확장제의 효과가 입증된 연구결과는 없고 대체요법인 다양한 Herbal medicine에 대한 연구가 주를 이루고 있다. 이러한 시점에 한약제제를 이용한 치료제가 주목을 받고 있으며 급성기관지염의 치료제로서 높은 성공가능성을 지니고 있다. Pelargonium sidoides은 in vitro에서 항균작용 및 면역항상 기능이 검증되었고, Ivy leaves의 경우 기도평활근 확장 및 계면활성성분 촉진 작용이 있다고 서술되어 있다. Essential oils과 Homeopathic medicine 또한 점액섬모 청소 및 항염증작용을 통해 치료 효과를 나타낸다고 밝혔다. 시험하고자 하는 한약제제에 대해서도 진해, 거담, 항균활성 작용에 대한 비임상 유효성 확보가 선행될 필요가 있다.

추가적으로 한약제제 임상시험인 만큼 한의학적 진단 기준 및 평가도구가 병행되어야 한다. 기존 진해거담제 임상지침에서 개발된 <기침·가래의 변증도구>를 활용할 수 있으며 급성기관지염은 외감 해수인 풍한, 풍열, 풍조해수로 구분이 가능하여 이를 시험 설계 시 변증 별로 층화하여 무작위 배정을 할 수 있다. 선정 논문 중 2편의 논문에서 변증도구가 활용되었으나 대상자 선정 시 하나의 변증유형으로 제한하여 연구를 진행하여 층화는 시행되지 않았다.

본 연구는 최근 10년 간 국내외 온라인 데이터베이스를 통해 급성기관지염의 약물치료에 대한 무작위 대조군 연구를 분석 및 고찰한 것으로 책, 종설 등의 회색문헌이 포함되지 않았고 기간 및 언어의 제한이 있어 한계점이 있을 수 있으나 체계적 문헌 고찰 매뉴얼에 준수하여 분석되었다. 한약제제로 이루어진 선행연구가 미비한 실정이고 중국에서 시행된 한약제제 연구들은 비뚤림 위험이 높은 편이다. 이 자료가 급성기관지염의 한약제제 임상시험 가이드라인 개발을 위한 기초 자료로 사용되어 잘 계획되고 표준화된 한약제제 임상시험이 시행 될 수 있기를 희망한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 지원(과제번호 : HI15C006)과 2015년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원(과제번호 : NRF-2015 R1D1A1A01058852)을 받아 수행되었음.

참고문헌

- 2016 Statistical Indicator of Medical Expenses. Health Insurance Review & Assessment service. 2017:1-16.
- Mudarri DH. Valuing the Economic Costs of Allergic Rhinitis, Acute Bronchitis, and Asthma from Exposure to Indoor Dampness and Mold in the US. *Journal of Environmental and Public Health*. 2016;2016:2386596.
- Eom SJ. Essentials of Primary Care: Respiratory: The most common disease of Koreans, Acute bronchitis. The Korean Association of International Medicine Sping Conference Collection. 2016; 2016:122-5.
- Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11): 1345-50.
- Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:72S-4S.
- Wenzel RP, Fowler AA. 3rd. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20): 2125-2130.
- Cough Guideline. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2014; 26-34.
- Dempsey PP, Businger AC, Whaley LE, Gagne JJ, Linder JA. Primary care clinicians' perceptions about antibiotic prescribing for acute bronchitis: a qualitative study. *BMC family practice*. 2014;15(1):194.
- Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD000245.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134.6, 521-529.
- Tackett KL, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *Journal of pharmacy practice*. 2012:0897190012460826.
- Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(suppl 1):95S-103S.
- Knutson D, Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2002;65(10):2039-2044.
- Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Jiang L, Li K, Wu T. Chinese medicinal herbs for acute bronchitis. *The Cochrane Library*. 2012.
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Sterne JA et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 343 (2011): d5928.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0* [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*. 2011.
- Kinkade S, Natalie AL. Acute Bronchitis. *American Family Physician* 94.7. 2016.

19. Lehl S, Matthys H, Kamin W, Kardos P. The BSS—a valid clinical instrument to measure the severity of acute bronchitis. *Pulm Respir Res* 1. 2014:00016.
20. Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Current medical research and opinion* 29.10. 2013:1383-1390.
21. Cwientzek U, Bertram O, Petr A. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine* 18.13. 2011:1105-1109.
22. Ding H, Yang Mj, Lv B, Dong Y, Li Xj, Luo Wj, et al. A Multicentered, Double-blind, Randomized Controlled Trials of Gankeshuangqing Capsule in the Treatment of Wind-heat Syndrome (Acute Upper Respiratory Infection or Acute Bronchitis). *Chinese journal of evidence-based medicine*. 2010;10(1):14-22.
23. Fischer J, Dethlefsen, U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough*. 2013;9(1);25.
24. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, Krezdorn HG, de Mey C. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug research* 63.01. 2013:19-27.
25. Hu SY, Li JH, Tang F, Cheng Y, Zhang YM, Zhang PP, et al. Clinical observation of Qingfei Xiaoyan Pill in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis. [Chinese]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2016;47(10):1746-9.
26. Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. *Acta Paediatrica* 99.4. 2010:537-543.
27. Kamin W, Maydannik V, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis—a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 48.3. 2010: 184-191.
28. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA, Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatrics International* 54.2 2012:219-226.
29. Kemmerich B. Evaluation of Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Dry Extracts of Thyme Herb and Primrose Root in Adults Suffering from Acute Bronchitis with Productive Cough. *Arzneimittelforschung* 57.09. 2007:607-615.
30. Llor C, Moragas A, Bayona C, Morros R, Pera H, Plana-Ripoll O, Miravittles M et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *bmj* 347. 2013:f5762.
31. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Current medical research and opinion* 23.2. 2007:323-331.
32. Matthys H, Lizogub VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised,

- double-blind, placebo -controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*. *Current medical research and opinion* 26.6. 2010:1413-1422.
33. Nduba VN, Mwachari CW, Magaret AS, Park DR, Kigo A, Hooton TM, Cohen CR. Placebo found equivalent to amoxicillin for treatment of acute bronchitis in Nairobi, Kenya: a triple blind, randomised, equivalence trial. *Thorax* 63.11. 2008:999-1005.
 34. Schulz V. Liquid herbal drug preparation from the root of *Pelargonium sidoides* is effective against acute bronchitis: results of a double-blind study with 124 patients. *Phytomedicine* 14. 2007:74-75.
 35. Zanasi A, Mazzolini M, Tursi F, Morselli-Labate AM, Paccapelo A, Lecchi M. Homeopathic medicine for acute cough in upper respiratory tract infections and acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 27.1. 2014:102-108.
 36. Traditional Korean Medicine Clinical Practice Guideline -Antitussive and Protussive Therapy-. Korea Food & Drug Administration. 2006:1-21
 37. Kim KI, Lee HJ, Lee BJ, Jung HJ, Jung SK, Lee JH. Analysis of Recent Clinical Studies to Establish Korean Herbal Medicine Clinical Trial Guidelines for the Common Cold. *J. Int. Korean Med.* 2016:37(1)109-134.
 38. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Respiratory Diseases. 3rd rev. ed. Seoul:Koonja publishing INC. 2007: 695-703.
 39. Kardos P, Lehl S, Kamin W, Matthys H. Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis—the Bronchitis Severity Scale (BSS). *Pneumologie* 68.08. 2014:542-546.
 40. Leconte S, Ferrant D, Dory V, Degryse J. Validated methods of cough assessment: a systematic review of the literature. *Respiration* 81.2 (2010):161-174.
 41. Schmit KM, Coeytaux RR, Goode AP, McCrory DC, Yancy WS, Kemper AR, Sanders GD, et al. Evaluating cough assessment tools: a systematic review. *CHEST Journal* 144.6. 2013: 1819-1826.
 42. Yousaf N, Lee KK, Jayaraman B, Pavord ID, Birring SS. The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). *Cough* 7.1. 2011:4.
 43. Han JM, Jung IC, Kang W, Kim SS, Yeo Y, Park YC. Reliability and validity of leicester cough questionnaire Korean version. *Chronic respiratory disease* 11.3. 2014:147-152.