

소아 열성 경련의 경구 한약 치료 효과에 대한 최신 임상 연구 동향 : 중의학 논문을 중심으로

최보윤¹ · 이지홍^{1,*}

¹대구한의대학교 한의과대학 한방소아과학교실

Abstract

Review of Recent Chinese Clinical Research for Oral Herbal Medicine Treatment on Febrile Convulsion

Choi Boyun¹ · Lee Jihong^{1,*}

¹Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

Objectives

This study aimed to evaluate the effect of oral herbal medicine on febrile convulsion in children.

Methods

Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) was used to search randomized controlled trials (RCTs) on febrile convulsion in children.

Results

We identified 21 studies that used herbal medicine alone or combined with Western medicine. According to studies, Paeoniae Radix (芍藥), Uncariae Ramulus cum Uncus (釣鉤藤), Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草), and Rehmanniae Radix Recens (生地黃) were among the most used herbs in herbal medicine decoctions for treating febrile convulsion. We observed that combining herbal and Western medicine was more effective for treating febrile convulsions in children than using Western medicine alone.

Conclusion

Oral herbal medicine are thought to be effectively and safely treat febrile convulsions. However, despite limitations such as insufficient reports and absence of well-designed randomized controlled trials (RCTs) in other countries, regional bias, and variation of the evaluation criteria across studies, limitations of the types of blinding the participants and researchers, this study is significant in that it is the latest study to analyze RCTs studies on the Chinese medicine treatment of febrile convulsion in children using the oral herbal medicine.

Key words: Febrile Convulsion, Oral herbal medicine, Children

• Received: October 25, 2024 • Revised: November 18, 2024 • Accepted: November 19, 2024

*Corresponding Author: Lee Jihong

Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Daegu Haany

University, 430 Hyeoksindae-ro, Dong-gu, Daegu, Republic of Korea

TEL: +82-53-770-2080 / FAX: +82-53-770-2055

E-mail: jihonglee@dhu.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

열성 경련은 6개월에서 5세 사이의 비열성경련의 경험에 없는 영·유아에서 중추 신경 이상 없이 열과 동반되어 발생하는 경련이다¹⁾. 소아기의 가장 흔한 경련성 질환으로 5세 이하의 소아기 경련 중 2/3를 차지하고 있으며¹⁾, 한국의 소아 열성 경련 유병률은 6.92%가량이다²⁾. 열성 경련은 25-50%가 재발하게 되고 특히 13개월 이전에 발병한 경우, 71.1%의 재발률을 보인다¹⁾.

한의학에서 열성 경련은 급성경풍의 범주에 속하며, 급성경풍의 증상은 발병이 폭급하여 고열이 나고, 神志煩急, 大便秘結, 小便澀難, 痰壅氣促, 牙關緊急한다. 급성경풍은 外感驚風, 痰食驚風, 驚恐驚風으로 변증하여 銀翹散加味, 羚羊鉤藤湯, 玉樞丹, 抱龍丸 등의 처방을 쓴다³⁾.

열성 경련은 재발률이 높은 질환이기 때문에 급성기 치료와 더불어 재발 방지도 치료에 있어서 중요하다. 아이의 열성 경련 증상을 경험한 많은 부모들은 경련, 고열 등의 증상으로 불안함을 느낀다고 보고 된다¹⁾.

열성 경련은 소아 신경질환 중 흔한 질환이나⁴⁾, 현재 상용되고 있는 치료법인 해열제와 항경련제는 부작용 우려와 함께 재발 방지 효과에 대한 근거가 없다고 보고 된다⁵⁾. 가장 흔히 쓰이는 치료 방식인 항경련제로도 열성 경련 치료가 쉽지 않음을 시사한다. 그에 반해 한약 치료는 열성 경련의 증상을 호전시킬 뿐만 아니라, 재발을 예방하는 데 효과가 있다고 보고하는 최근 무작위 대조군 연구 (Randomized Controlled Trial, RCTs) 들⁶⁻²⁶⁾이 발표되고 있다.

한 편, 이 등의 한방소아청소년과 외래 환자 주소증의 최근 경향²⁷⁾에 대한 연구에 따르면 2012년 1월 1일부터 2015년 12월 31까지 4년 간 한방 소아 청소년과에 내원한 초진 환자 중 신경 정신 계통 환자는 9.3%가량으로 소화기 계통 (30.6%), 호흡기 계통 (26.4%)에 비하여 적다. 신경 정신 계통의 연도별 주소증 분포 내에서도 경련 질환은 18.3%가량으로 적다. 이처럼 열성 경련은 한의사들이 흔히 접하는 질환은 아니다. 이에 한의사들이 열성 경련 질환에 한약 치료를 좀 더 긍정적으로 생각하고, 적극적으로 활용할 수 있는 기반을 만들기 위하여 본 연구를 진행하였다.

현재 열성 경련에 대한 국내 연구는 2016년 이후로 최신 논문들을 분석한 연구가 없으며 경구 한약 치료

에 초점을 맞춰 분석한 연구가 없는 실정이다. 반면, 중국에서는 최근 열성경련의 한약 치료에 대하여 우리나라에 비해 상대적으로 많은 RCTs가 활발히 진행되고 있다. 이에 본 연구는 최근 5년간 중국에서 출판된 열성 경련에 경구 한약 치료를 사용한 RCTs를 분석하여 열성 경련의 급성기 치료와 재발 방지에 대한 경구 한약 치료의 유효성과 안전성을 확인하였다. 이 연구는 아이가 열성 경련 증상으로 인해 고통받는 시간을 줄이고 열성 경련 재발을 예방하는 치료법으로 한의학을 선택할 수 있는 근거를 마련하기 위하여 진행되었다.

II Materials and methods

1. 데이터베이스 및 문헌 검색방법

본 논문은 중국 학술정보원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)의 전자 데이터베이스를 이용하여 소아 열성 경련에 대한 경구 한약 치료에 대한 임상연구를 검색하였다. 검색식으로는 (SU = ‘高热惊厥’ + ‘热性惊厥’ + ‘febrile convulsion’) and (SU = ‘中医药’ + ‘中医’ + ‘中西医结合’ + ‘中药’ + ‘汤’ + ‘丸’ + ‘散’ + ‘饮’ + ‘颗粒’ + ‘方’ + ‘herb’ + ‘herbal’ + ‘decoction’ + ‘remedy’ + ‘Chinese medicine’ + ‘Korean medicine’ + ‘kampo’ + ‘formula’ + ‘herbal drug’ + ‘Chinese drug’ + ‘plant’ + ‘Chinese prescription’ + ‘traditional medicine’ + ‘Medicine, East Asian Traditional’ + ‘Herbal Medicine’)로 설정하였으며, 최신 연구동향을 파악하기 위해 2020년 1월부터 검색일 이전까지 출판된 연구를 대상으로 포함하였다. 최종 검색일은 2024년 8월 21일이었다.

2. 문헌 포함기준 및 배제기준

문헌 포함 기준으로는 1) RCTs 2) 18세 미만의 소아 대상으로 한 연구 3) 치료군에 경구복용 한약 치료가 포함된 연구 4) 대조군에 양약치료가 포함된 연구로 하였다. 배제 기준으로는 1) 동물실험 연구 2) 한의학과 관련이 없는 연구 3) 열성 경련과 관련 없는 연구 4) 경구용 한약을 사용하지 않고 외용제나 관장 등의 다른 방식으로 한약을 사용한 연구 5) 경구복용 한약 치료 이외에 뜸, 침, 추나, 침부 요법 등의 다른 한의학적 치료를 병행한 연구 6) 무작위화에 대한 언급이 없는 대조군 연구 7) 결과값에 오류가 있는 연구로 설정하였

다. 그 외 다른 조건은 치료군과 대조군이 동일하게 설계된 연구만 포함하였다.

3. 문헌 선별

독립된 두 명의 연구자가 문헌 검색 및 선별 과정에 참여하였다. CNKI에서 검색된 문헌을 취합하여 중복문헌을 파악한 뒤, 문헌 선정 및 배제 기준에 따라 1차적으로 논문의 제목 (Title)과 초록 (Abstract)을 토대로 문헌을 선별하였다. 이후 2차적으로 1차 선정된 문헌의 전문을 검토하여 최종적으로 문헌을 선별하였다.

검색된 문헌은 Refworks 프로그램으로 관리하였으며, 프로그램의 기능을 이용하여 중복 문헌을 배제하였고, 수기 검토를 통해 중복 여부를 재확인하였다.

4. 자료추출

최종 선택된 논문들에서 각 논문의 연구 정보 (저자, 발행년도), 대상자의 일반적인 특성(치료군과 대조군의 수와 나이, 치료방법, 치료기간, 추적기간, 평가지표

와 치료 결과, 부작용 발생률)에 관한 정보를 정리하였으며, 한약 치료에 사용된 한약처방의 구성, 빈용 본초, 부작용에 대한 정보를 제시하였다.

III. Results

1. 문헌 선정 결과

검색을 통해 총 233편의 논문이 검색되었다. 선정 기준, 배제 기준에 따라 총 21편⁽⁶⁻²⁶⁾의 논문이 선정되었다 (Figure 1).

2. 연구 설계

1) 문헌 정보

포함된 문헌 21편⁽⁶⁻²⁶⁾은 모두 열성 경련 증상의 치료에 관한 문헌이었으며, 그 중 5편^(8,10,13,20,25)은 발병부터 치료까지의 기간이 2일 이내로 문헌에 명시되어 있었으며, 나머지 16^(6,7,9,11,12,14-19,21-24,26)의 문헌에서는 발병

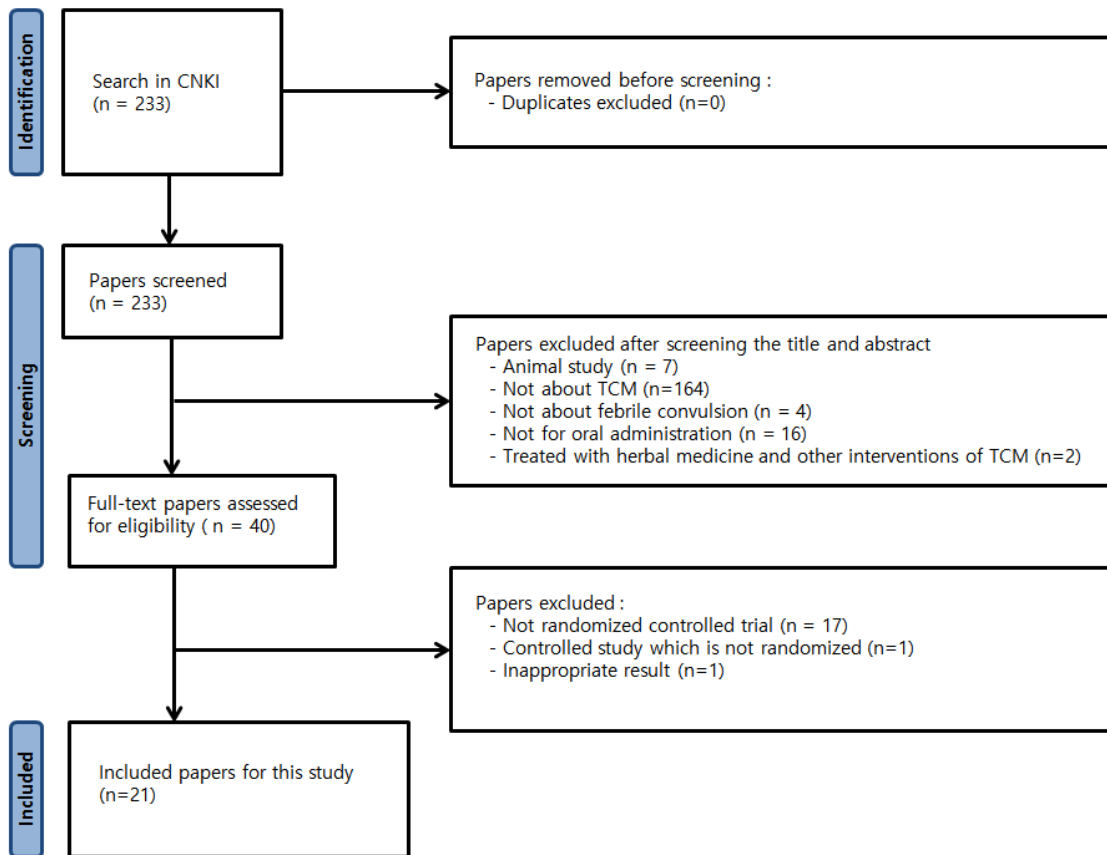


Figure 1. Flowchart of the study selection process

부터의 치료까지의 기간이 명시되어 있지는 않았지만, 열성 경련 진단 기준을 충족한 환아를 대상으로 한 연구였다. 2편^{16,19)}의 문헌은 연구 등록 전 열성 경련이 3회 이상 동반된 환아를 대상으로 한 재발성 열성 경련의 치료에 대한 문헌이었다. 5편^{7,16,21-23)}의 문헌은 열성 경련의 급성기 시기 이후로도 증상을 3개월~1년간 추적 관찰하여 열성 경련의 재발 방지를 위한 예방적 치료에 대한 내용도 포함하였다.

2) 포함된 연구의 특성

(1) 출판 연도

총 21편의 연구가 2024년에 3편⁶⁻⁸⁾ (14.28%), 2023년에 6편⁹⁻¹⁴⁾ (28.57%), 2022년에 4편¹⁵⁻¹⁸⁾ (19.04%), 2021년에 4편¹⁹⁻²²⁾ (19.04%), 2020년에 4편²³⁻²⁶⁾ (19.04%) 출판되었다 (Table 1).

(2) 연구 대상자 수

연구 대상자 수는 총 1800명으로 대상자 수 분포는 최소 30²⁶⁾명에서 최대 160명⁶⁾으로 다양하였다. 이 중 50명 미만을 대상으로 한 연구는 2편^{16,26)}, 50명 이상 100명 미만을 대상으로 한 연구가 10편^{8-10,12,15,19,21-23,25)}, 100명 이상을 대상으로 한 연구는 9편^{6,7,11,13,14,17,18,20,24)}이다 (Table 1).

(3) 치료 방법

열성 경련 환자의 응급처치로는 수분, 전해질 및 산염기 교정, 산소 공급, 냉각 요법, 기도 확보, 수액 요법이 주되게 사용되었다. 양약 치료로는 Oseltamivir Phosphate, Peramivir, Ribavirin 등의 항바이러스제, Cefixime Hydrate 등의 항생제, Ibuprofen 등의 비스테로이드성 소염진통제, Phenobarbital, Levetiracetam, Benzodiazepine계 약물 등의 항경련제, Diazepam 등의 항불안제, Acetaminophen 등의 비마약성 진통제, Midazolam 등의 최면진정제, Dexamethasone 등의 부신피질 호르몬제가 주로 사용되었다 (Table 1).

21편의 문헌에서 사용된 한약 처방은 분말 제제가 11회^{6-8,9,11,14,17,19,21,25,26)}, 탕약제제 8회^{12,13,15,18,20,22-24)}, 용액제제 1회¹⁰⁾ 순으로 많이 사용되었다. 가루제제에서 다용된 처방으로는 우황청심산 (牛黃清心散) 5회^{8,9,14,21,25)}, 은교산 (銀翹散) 2회^{6,19)}, 인편과립 (咽扁顆粒) 2회^{11,17)}가 있다. 탕약제제는 영각구등탕 (羚羊鉤藤湯) 4회^{12,15,18,23)}, 청간정경탕 (清肝定驚湯) 2회^{20,22)}, 청열지

경탕 (清熱止驚湯) 1회²⁴⁾, 대시호탕 (大柴胡湯) 1회¹³⁾ 순으로 많이 사용되었다. 용액 제제로는 영양각구복액 (羚羊角口服液)¹⁰⁾이 있었으며, 제제의 형태를 알 수 없는 자설방 (紫雪防)¹⁶⁾이라는 처방도 있었다 (Table 2).

21편⁶⁻²⁶⁾의 문헌에서 사용된 처방의 구성 약재의 빈도를 분석한 결과, 작약 (Paeoniae Radix, 芍藥)이 10회로 가장 많이 사용되었으며, 조구등 (Uncariae Ramulus cum Uncus, 鈞鉤藤) 이 9회, 영양각 (Gazellae seu Saigae Cornu, 羚羊角), 감초 (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, 甘草), 생지황 (Rehmanniae Radix Recens, 生地黃)이 8회, 국화 (Chrysanthemi Flos, 菊花)가 7회, 상엽 (Mori Folium, 桑葉)이 6회, 금은화 (Lonicerae Flos, 金銀花), 연교 (Forsythiae Fructus, 連翹), 대황 (Rhei Radix et Rhizoma, 大黃), 백강잠 (Batryticatus Bombyx, 白僵蠶)이 5회 사용되었다 (Table 4).

(4) 치료 기간 및 추적 기간

18편^{6-21,25,26)}의 문헌에서 치료 기간을 표기하였다. 치료 기간을 3일 이내, 4~7일, 8일~1달 로 분류하였을 때, 3일 이내가 6편^{7,10,12,16,18,26)}, 4~7일이 9편^{9,11,13,15,17,19-21,25)}, 8일~1달이 3편^{6,8,14)}이었다. 체온이 정상 범위로 회복될 때까지가 2편^{22,23)}, 치료 기간에 대한 언급이 없는 문헌 1편²⁴⁾이 있었다 (Table 1).

5편의 문헌^{7,16,21-23)}에서 추적 기간을 표기하였다. 추적 기간은 1년이 4편^{7,16,22,23)}, 3개월이 1편²¹⁾이었다 (Table 1).

(5) 평가 지표 및 치료 결과

① 총유효율(Total Effective Rate, TER (%))

총유효율(Total Effective Rate, TER (%))을 평가 지표로 사용한 20편^{6,8-26)}의 문헌에서는 모두 한방치료를 시행한 치료군이 대조군에 비하여 총유효율이 유의하게 높았다 ($p < 0.05$) (Table 1).

② 해열 관련 평가 지표

해열 관련 평가 지표들로는 체온이 정상범위로 돌아가는 데 필요한 시간이 있었다. 이 평가 지표를 사용한 13편^{6-15,17,19,25)}의 문헌에서는 모두 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 짧았다 ($p < 0.05$).

Table 1. Analysis of Articles

Ist author (y)	Sample	C	T	Mean (y)	Tx	Tx period / F/U period	Evaluation method	Result	Adverse events
Liao ⁶⁾ (2024)	160	80		2.24 ± 0.44y	WM (Oseltamivir Phosphate, Cefixime Hydrate, Ibuprofen, Phenobarbital, Diazepam)	2w / -	1) Antipyretic effect time	1) T<C*	4 (5.00%)
							2) Seizure recurrence times	2) T<C*	
		80		2.30 ± 0.47y	C + HM		3) Respiratory symptom relief time	3) T<C*	
							4) Relapse times	4) T<C*	
Luo ⁷⁾ (2024)	105	53		2.08 ± 1.17y	WM (Diazepam)	3d / 1y	5) Total effective rate	5) T>C*	2(2.50%)
							6) Adverse reaction incidence rate	6) T<C	
		52		2.16 ± 1.14y	C + HM		1) Time to disappearance of fever	1) T<C*	22 (41.51%)
							2) Number of oral diazepam tablets per thermal course	2) T<C [§]	
Chen ⁸⁾ (2024)	60	30		0.5~4y	FA + WM (Antipyretics, Diazepam, Antipyretic suppository)	15d / -	3) Adverse reaction incidence rate	3) T<C*	5 (9.62%)
							4) Febrile convulsion relapse time	4) T<C*	
		30		0.5~5y	C + HM		1) Total effective rate	1) T>C*	3 (10.00%)
							2) Time until seizure stops	2) T<C*	
Zhang ⁹⁾ (2023)	75	37		3.78 ± 1.04y	FA + WM (Levetiracetam)	7d / -	3) Time until body temperature recovers	3) T<C*	
							4) Time until heart rate/pulse recovery	4) T<C*	
		38		3.57 ± 1.08y	C + HM		5) Adverse reaction incidence rate	5) T<C*	1 (3.33%)
							1) Total effective rate	1) T>C*	
		37		3.78 ± 1.04y	FA + WM (Levetiracetam)		2) Number of seizure	2) T<C*	4 (10.81%)
							3) Fever duration time	3) T<C*	
		38		3.57 ± 1.08y	C + HM		4) NSE levels	4) T<C*	6 (15.79%)
							5) MMP-9 levels	5) T<C*	
		38		3.57 ± 1.08y	C + HM		6) GFAP levels	6) T<C*	
							7) Adverse reaction incidence rate	7) T>C	
Yan ¹⁰⁾ (2023)	68	34		2.65 ± 1.07y	FA + WM (Antipyretics, Antiviral drugs, Analgesic, Diazepam)	3d / -	1) Total effective rate	1) T>C*	9 (26.47%)
							2) Time until seizure disappears	2) T<C*	
		34		2.65 ± 1.07y	FA + WM (Antipyretics, Antiviral drugs, Analgesic, Diazepam)		3) Time to recover of fever	3) T<C*	
							4) Time to recover consciousness	4) T<C*	
		34		2.66 ± 1.04y	C + HM		5) Length of hospital stay	5) T<C*	
							6) PCT levels after treatment	6) T<C*	
		34		2.66 ± 1.04y	C + HM		7) HSP70 levels after treatment	7) T<C*	4 (11.76%)
							8) NSE levels after treatment	8) T<C*	
		34		2.66 ± 1.04y	C + HM		9) IL-6 levels after treatment	9) T<C*	
							10) Adverse reaction incidence rate	10) T<C	

Ist author (y)	Sample	C / T	Mean (y)	Tx	Tx period / F/U period	Evaluation method	Result	Adverse events	
Cheng ¹¹⁾ (2023)	106	53	2.63 ± 0.45y	FA + WM (Acetaminophen, Paracetamol)	5d / -	1) Total effective rate	1) T>C		
						2) Time to recover of fever	2) T<C*		
						3) Time until seizure disappears	3) T<C*		
						4) Time to recover of cough	4) T<C*		
						5) Time to recover of sore throat	5) T<C*		
						6) Time to recover of stuffy nose	6) T<C*		
						7) Length of hospital stay	7) T<C*		
						8) IL-4 levels after treatment	8) T<C*		
						9) IFN-γ levels after treatment	9) T<C*		
						10) Crp levels after treatment	10) T<C*		
						11) WBC counts after treatment	11) T<C*		
						12) BDNF levels after treatment	12) T<C*		
						13) S100β levels after treatment	13) T<C*		
						14) NSE levels after treatment	14) T<C*		
						15) Adverse reaction incidence rate	15) T<C		
Jiang ¹²⁾ (2023)	84	42	1~5y	FA + WM (Diazepam, Phenobarbital)	3d / -	1) Fever duration time	1) T<C*		
						2) Seizure duration time	2) T<C*		
						3) NSE levels after treatment	3) T<C*		
						4) MBP levels after treatment	4) T<C*		
						5) Total effective rate	5) T>C*		
						6) Relapse rate	6) T<C*		
Jin ¹³⁾ (2023)	104	52	3.51 ± 0.89y	FA + WM (Diazepam, Midazolam, Levetiracetam)	5d / -	1) Total effective rate	1) T>C		
						2) Recovery rate	2) T>C*		
						3) Time to control seizure	3) T<C*		
						4) Time to recover consciousness	4) T<C*		
						5) Time until body temperature recovers	5) T<C*		
						6) Time until reheat	6) T>C*		
						7) Seizure recurrence rate	7) T<C*		
						8) NSE levels after treatment	8) T<C*		
						9) BDNF levels after treatment	9) T<C*		
						10) S100β levels after treatment	10) T<C*		
						11) NYP levels after treatment	11) T<C*		
						12) hs-CRP levels after treatment	12) T<C*		
						13) IL-1β levels after treatment	13) T<C*		
						14) IL-6 levels after treatment	14) T<C*		
						15) TNF-α levels after treatment	15) T<C*		
						16) Ig-A,G levels after treatment	16) T>C*		
						17) CD4+ levels after treatment	17) T>C*		
						18) CD8+ levels after treatment	18) T<C		
						19) CD4+/CD8+ levels after treatment	19) T>C*		

Ist author (y)	Sample	C T	Mean (y)	Tx	Tx period / F/U period	Evaluation method	Result	Adverse events
Chen ¹⁴⁾ (2023)	100	50	1.86 ± 0.19y	FA + WM (Levetiracetam)	15d / -	1) Total effective rate 2) Time until symptoms of fever disappear 3) Time until symptoms of snout disappear 4) Time until symptoms of cough disappear 5) CD4+, CD4+/CD8+ levels after treatment 6) CD8+ levels after treatment 7) NSE, BDNF, S-100β levels after treatment 8) Adverse reaction incidence rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T>C* 6) T<C* 7) T<C* 8) T>C	3 (6.00%)
		50	1.86 ± 0.19y	C + HM				4 (8.00%)
Choi ¹⁵⁾ (2022)	84	42	3.61 ± 0.58y	FA + WM (Antiviral drugs, Antispasmodics, Antipyretics)	7d / -	1) Total effective rate 2) Antipyretic onset time 3) Complete cooling time 4) Length of hospital stay 5) Blood zinc levels 6) IgM levels 7) IgG levels 8) IgA levels 9) Adverse reaction incidence rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T>C* 6) T>C* 7) T>C* 8) T>C* 9) T>C	2 (4.76%)
		42	6.25 ± 0.59y	C + Phenobarbital Tab + HM				3 (7.14%)
Zhang ¹⁶⁾ (2022)	32	15	The average age was not stated in the paper, only that the age range was 1 to 3.5 years.	WM (Levetiracetam) + Ibuprofen (If body temperature is 38.5 °C or higher) + Benzodiazepine (If seizure occurs) + Antibiotics (If infection occurs)	2d / 1y	1) Total effective rate 2) Number of heat peaks 3) Ibuprofen dosage time 4) Number of cases with yellow tongue coating 48hours after treatment 5) Number of cases with constipation 48hours after treatment	1) T<C 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T<C*	0 (0.00%)
		17		HM + Ibuprofen (If body temperature is 38.5 °C or higher) + Benzodiazepine (If seizure occurs) + Antibiotics (If infection occurs)				3 (17.64%)
Ji ¹⁷⁾ (2022)	100	50	2.01 ± 0.55y	WM (Osetamivir)	5d / -	1) Total effective rate 2) Time to recover of seizure 3) Time to recover of fever 4) Time to recover of cough and stuffy nose 5) Time to recover of sore throat 6) CRP levels after treatment 7) IL-8 levels after treatment 8) IFN-γ levels after treatment	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T<C* 6) T<C* 7) T<C* 8) T<C*	-
		50	2.08 ± 0.61y	C + HM				

Ist author (y)	Sample	C	T	Mean (y)	Tx	Tx period / F/U period	Evaluation method	Result	Adverse events
Zhong ¹⁸⁾ (2022)	105	52		7.19 ± 0.17y	FA + WM (Antibiotics, Ibuprofen)	3d / -	1) Total effective rate 2) Time until symptoms of decreased appetite disappear 3) Time until symptoms of aversion to cold or wind disappear 4) Time until symptoms of general malaise disappear 5) Time until symptoms of cough disappear 6) Time until symptoms of headache disappear 7) Time until symptoms of sore throat disappear 8) Time until symptoms of Nasal congestion, sneezing, runny nose disappear 9) Ig A, Ig M, Ig G levels after treatment 10) BDNF, NSE, S100β levels after treatment 11) Seizure recurrence rate 3 months after discharge 12) Duration of seizure	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T<C* 6) T<C* 7) T<C* 8) T<C* 9) T<C* 10) T<C* 11) T<C* 12) T<C*	4 (7.69%)
Huang ¹⁹⁾ (2021)	86	43		4.98 ± 1.89y	FA + WM (Antipyretics, Antiviral drugs, Diazepam)	7d / -	1) Total effective rate 2) Seizure resolution time 3) Time to recover consciousness 4) Time to recover of fever 5) Ig A levels after treatment 6) Ig G levels after treatment 7) Ig M levels after treatment 8) Adverse reaction incidence rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T>C* 6) T>C* 7) T>C* 8) T>C	4 (9.30%)
Yang ²⁰⁾ (2021)	101	50		2.59 ± 0.58y	FA + WM (Diazepam, Antipyretics, Dexamethasone)	7d / -	1) Total effective rate 2) S-100, NSE, BDNF levels after treatment	1) T>C* 2) T<C*	NA
Yuan ²¹⁾ (2021)	60	30		3.98 ± 0.45y	FA + WM	7d / 3mth	1) Total effective rate 2) NSE, BDNF, S-100β levels after treatment 3) CD4+, CD4+/CD8+ levels after treatment 4) CD8+ levels after treatment 5) Adverse reaction incidence rate 6) Seizure recurrence rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T>C* 4) T<C* 5) T<C* 6) T<C*	8 (26.67%)
Wang ²²⁾ (2021)	78	39		2.31 ± 0.98y	FA + WM (Diazepam)	Until body temperature recovers / 1y	1) Total effective rate 2) Comparison of TCM syndrome scores between the two groups before and after treatment 3) Adverse reaction incidence rate 4) Seizure relapse rate 1 year after treatment	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T>C	9 (23.08%)

Ist author (y)	Sample	C	T	Mean (y)	Tx	Tx period / F/U period	Evaluation method	Result	Adverse events
Zhang ²³⁾ (2020)	68	34	34	1.46 ± 0.37y	FA + WM (Ibuprofen, Diazepam)	Until body temperature recovers / ly	1) Number of fever in 1yr after treatment 2) Number of seizure in 1yr after treatment	1) T>C 2) T<C*	-
Lei ²⁴⁾ (2020)	100	50	50	2.69 ± 1.35y	WM (Phenobarbital sodium injection)	- / -	1) Total effective rate 2) Adverse reaction incidence rate	1) T>C* 2) T<C*	10 (20%) 4 (8%)
Ma ³⁾ (2020)	94	47	47	1.03 ± 0.09y	WM (Antibiotics, Ribavirin, Ibuprofen, Diazepam)	3~7d / -	1) Total effective rate 2) Time until body temperature recovers 3) Time until snot recovers 4) Time until stuffy nose recovers 5) Adverse reaction incidence rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T<C* 4) T<C* 5) T<C	6 (12.76%) 7 (14.89%)
Kwong ²⁶⁾ (2020)	30	15	15	2.52 ± 0.13y	FA + WM (Ibuprofen, Acetaminophen)	3d / -	1) Total effective rate 2) Rate of seizure recurrence within 3 days of treatment 3) Adverse reaction incidence rate	1) T>C* 2) T<C* 3) T=C	

C, Control Group; T, Treatment Group; Tx, Treatment; F/U, Follow up; WM, Western Medicine; HM, Herbal Medicine; FA, First Aid; w, Week; d, Day; mth, Month; y, Year; NSE, Neuron Specific Enolase; MMP, Matrix Metalloproteinase; GFAP, Glial fibrillary acidic protein; PCT, Procalcitonin; HSP, Heat shock protein; IL, Interleukin; CRP, C-reactive protein; WBC, White Blood Cell; BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor; MBP, major basic protein; NYP, neuropeptide; TNF, Tumor necrosis factor; Ig, Immunoglobulin; CD, Cluster of differentiation; IFN, Interferons; *, P<0.05; §, P<0.01

Table 2. Constituent of Herbal Medicine

Ist Author	Formulation	Herbal medicine Ingredients
Liao ⁶ (2024)	Powder / Pill	Yinqiao Powder (銀翹散) Loniceræ Flos (金銀花) 6 g, Forsythiæ Fructus (連翹) 6 g, Schizonepetæ Spica (荊芥) 3 g, Saposhnikoviæ Radix (防風) 3 g, Menthæ Herba (薄荷) 4 g, Arctii Fructus (牛蒡子) 4 g, Gypsum Fibrosum (石膏) 15 g, Uncaniæ Ramulus cum Uncus (釣鉤藤) 4 g, Cicadæ Periostracum (蟬蛻) 5 g, Bubalus bubalis L. (水牛角) 9 g, Stevia rebaudiana (甜葉菊) 2 g Wang's Baochi Pill (王氏保赤丸) Manufacturer : Jinghua Pharmaceutical Group Co., Ltd. National Medicine Approval No. Z32020645, each 120 pills weighs 0.3 g The exact composition of the medicinal ingredients is not written in the literature.
Luo ⁷ (2024)	Powder	Huichun Powder (回春散) Manufacturer : Foshan Fengxiaoxing Pharmaceutical Co., Ltd. National medicine Approval No. Z20025630, specification 0.3 g per bag The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.
Chen ⁸ (2024)	Powder	Children's Niuhuang Qingxin Powder (小兒牛黃清心散) Manufacturer : Shandong Guangyutang National Pharmaceutical Co., Ltd. National medicine Approval No. Z37020495, Specification: 0.3 g The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.
Zhang ⁹ (2023)	Powder	Niuhuang Qingxin Powder (牛黃清心散) Manufacturer: NextPharma, National Medicine Approval No. HJ20160152, 20 mg (/ kg·d) Gastrodiæ Rhizoma (天麻), Anisematis Rhizoma (天南星), Copridis Rhizoma (黃連), Paeoniæ Radix (芍藥), Rhei Radix et Rhizoma (大黃), Scorpio (全蝎), Bubalus bubalis L. (水牛角), Baryticatus Bombyx (白僵蠶), Bovis Calculus (牛黃), Saxifragæ Herba (虢珀), Orpiment (雄黃), Dryobalanops aromatica Gaertner (龍腦), Cinnabaris (朱砂), Biotriche-schist (金礞石) 等 The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature. The main medicinal herbs are listed and marked with "etc." at the end.
Cheng ¹⁰ (2023)	Powder	Xiaoe Yanbian Powder (小兒咽扁顆粒) Manufacturer : Heilongjiang Longgui Pharmaceutical Co., Ltd., National Medicine Approval No. Z23021992, 4 g Loniceræ Flos (金銀花), Tinospora sagittata (金果榄), Bovis Calculus (牛黃), Dryobalanops aromatica Gaertner (龍腦), Platycodonis Radix (桔梗), Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber (麥門冬) The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.
Chen ¹⁶ (2023)	Powder	Children's Niuhuang Qingxin Powder (小兒牛黃清心散) National medicine Approval No. Z37020495, The exact manufacturer, composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.
Ji ¹⁷ (2022)	Powder	Xiaoyanbian Powder (咽扁顆粒) Manufacturer : Lanzhou Heshengqiang Pharmaceutical, National Medicine Approval No. Z62020014, specification: 4 g × 9 bags The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.
Huang ¹⁹ (2021)	Powder	Yinqiao Powder (銀翹散) Forsythiæ Fructus (連翹) 5 g, Loniceræ Flos (金銀花) 5 g, Uncaniæ Ramulus cum Uncus (釣鉤藤) 5 g, Lophatheri Herba (淡竹葉) 5 g, Menthæ Herba (薄荷) 5 g, Phragmitis Rhizoma (蘆根) 5 g, Cicadæ Periostracum (蟬蛻) 4 g, Arctii Fructus (牛蒡子) 4 g, Glycyrrhiæ Radix et Rhizoma (甘草) 3 g, Ostræ Testa (牡蠣) 8 g, Rehmanniæ Radix Recens (生地黃) 6 g

1st Author	Formulation	Herbal medicine Ingredients
Yuan ²¹⁾ (2021)	Powder	<p>Children's Niuhuang Qingxin Powder (小兒牛黃清心散) Manufacturer : Shandong Fangjian Pharmaceutical Co., Ltd., National medicine Approval No. Z37020495, Specification: 0.3 g / bag</p> <p>Gastrodiae Rhizoma (天麻), Rhei Radix et Rhizoma (大黃), Barryticatus Bombyx (白僵蠶), Forsythiae Fructus (連翹), Bubalus bubalis L. (水牛角), Paeoniae Radix (芍藥), Arisaematis Rhizoma (天南星), Biotite-schist (金礞石), Orpiment (雄黃), Saxifragae Herba (胡珀), Scorpion (全蝎)</p> <p>The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.</p>
Ma ²⁵⁾ (2020)	Powder	<p>Children's Niuhuang Qingxin Powder (小兒牛黃清心散) Manufacturer : Shandong Fangjian Pharmaceutical Co., Ltd. National medicine Approval No. Z37020495, Specification 0.3 g</p> <p>The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.</p>
Kwong ²⁶⁾ (2020)	Powder	<p>Lingzhu Powder (羚羊散) Manufacturer : Leyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., National medicine Approval No. Z32020493</p> <p>The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.</p>
Jiang ¹²⁾ (2023)	Decoction	<p>Lingjiao Gouteng Decoction (羚角鉤藤湯) Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角) 1 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (鉤藤) 9 g, Chrysanthemi Flos (菊花) 9 g, Rehmanniae Radix Recens (生地黃) 9 g, Fritillariae Thunbergii Bulbus (浙貝母) 9 g, Paeoniae Radix (芍藥) 9 g, Mori Folium (桑葉) 9 g, Poria Sclerotium (茯苓) 9 g, Phyllostachyos Caulis in Taeniam (竹茹) 6 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 3 g</p>
Jin ¹³⁾ (2023)	Decoction	<p>Dachaihu Decoction (大柴胡湯) Bupleuri Radix (柴胡) 12 g, Scutellariae Radix (黃芩) 9 g, Pinelliae Tuber (半夏) 9 g, Paeoniae Radix (芍藥) 9 g, Ponciri Fructus Immaturus (枳實) 9 g, Magnoliae Cortex (厚朴) 9 g, Rhei Radix et Rhizoma (大黃) 6 g, Barryticatus Bombyx (白僵蠶) 5 g, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) 6 g, 4 of Zizyphi Fructus (大棗)</p> <p>- For children with severe heats stroke, add 1 g of Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角)</p> <p>- For children with confusion of consciousness add 10 g of Curcumae Longae Rhizoma (薑黃)</p>
Choi ¹⁵⁾ (2022)	Decoction	<p>Lingjiao Gouteng Decoction (羚角鉤藤湯) Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角) 3 g, Mori Folium (桑葉) 5 g, Chrysanthemi Flos (菊花) 8 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (鉤藤) 8 g, Rehmanniae Radix Recens (生地黃) 8 g, Paeoniae Radix (芍藥) 8 g, Fritillariae Thunbergii Bulbus (浙貝母) 8 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 2 g, Poria Sclerotium (茯苓) 8 g, Phyllostachyos Caulis in Taeniam (竹茹) 8 g</p>
Zhong ¹⁸⁾ (2022)	Decoction	<p>Antelope Horn Uncaria Decoction (羚羊鉤藤湯) Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角) 4.5 g, Mori Folium (桑葉) 6 g, Chrysanthemi Flos (菊花) 9 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (鉤藤) 9 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 10 g</p> <p>- For children with 熱極陰虛者(Heat extreme yin deficiency), add Paeoniae Radix (芍藥) 9 g, Pseudostellaria heterophylla (太子參) 10 g, Rehmanniae Radix Recens (生地黃) 15 g</p> <p>- For children with Cough with sputum, add Erioboryae Folium (枇杷葉) 5 g, Fritillariae Cirrhosae Bulbus (川貝母) 12 g</p> <p>- For children with Restlessness, add Polygalae Radix (遠志) 5 g, Zizyphi Semen (酸棗仁) 10 g, Poria Sclerotium Cum Pini Radix (茯神) 10 g</p>
Yang ²⁰⁾ (2021)	Decoction	<p>Qinggan Dingjing Decoction (清肝定驚湯) Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角) 1 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (鉤藤) 6 g, Barryticatus Bombyx (白僵蠶) 3 g, Gastrodiae Rhizoma (天麻) 6 g, Paeoniae Radix (芍藥) 6 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 3 g, Rehmanniae Radix Recens (生地黃) 9 g, Phyllostachyos Caulis in Taeniam (竹茹) 6 g, Chrysanthemi Flos (菊花) 9 g, Mori Folium (桑葉) 6 g, Fritillariae Cirrhosae Bulbus (川貝母) 9 g</p> <p>- For children with high body temperature and constipation, add Rhei Radix et Rhizoma (大黃) 2 g</p> <p>- For children with tongue coating yellow and greasy, and the tongue is red, and the pulse is slippery and rapid, add Scutellariae Radix (黃芩) 1g, Forsythiae</p>

1st Author	Formulation	Herbal medicine Ingredients
		<p>Fructus (連翹) 1 g, Gardeniae Fructus (梔子) 1 g, Phellodendri Cortex (黃柏) 1 g</p> <p>- For children with sputum in the throat, add Trichosanthes Semen (瓜蒌皮) 1 g, Bambusae Concretio Silicea (天竺黃) 1 g</p> <p>Qinggan Dingjing Decoction (清肝定驚湯)</p> <p>Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角) 1-3 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (釣鈎藤) 6-9 g, Gastrodiae Rhizoma (天麻) 6-9 g, Mori Folium (桑葉) 6 g, Baryticatus Bombyx (白僵蠶) 3-6 g, Paeoniae Radix (芍藥) 6-9 g, Rehmanniae Radix Recens (生地黃) 9-15 g, Chrysanthmi Flos (菊花) 9 g, Phyllostachyos Caulis in Taeniam (竹茹) 6 g, Fritillariae Cirrhosae Bulbus (川貝母) 6-12 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 3 g</p> <p>- For children with constipation, red and swollen tongue, and high fever, add Rhei Radix et Rhizoma (大黃)</p> <p>- For children with red tongue and skin rashes and spots, add Paeoniae Radix (芍藥), Scrophulariae Radix (玄參), Bubalus bubalis L. (水牛角), Salviae Miltiorrhizae Radix (丹參)</p> <p>- For children with sputum in the throat, add Trichosanthes Semen (瓜蒌皮), Bambusae Concretio Silicea (天竺黃)</p> <p>- For children with sticky stools or those with pus and blood, yellow and greasy tongue coating, red tongue, and slippery and rapid pulse, add Scutellariae Radix (黃芩), Forsythiae Fructus (連翹), Phellodendri Cortex (黃柏), Gardeniae Fructus (梔子)</p> <p>- For children with cold and fever, add Forsythiae Fructus (連翹), Lonicerae Flos (金銀花), Saposhnikovia Radix (防風)</p> <p>Antelope Horn Uncaria Decoction (羚羊鈎藤湯)</p> <p>Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角) 4.5 g, Mori Folium (桑葉) 6 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 10 g, Chrysanthmi Flos (菊花) 9 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (釣鈎藤) 9 g</p> <p>- For children with restlessness, add Zizyphi Semen (酸棗仁), Poria Sclerum Cum Pini Radix (茯神), Polygalae Radix (遠志)</p> <p>- For children with cough and sputum, add Eriobotryae Folium (枇杷葉), Fritillariae Cirrhosae Bulbus (川貝母)</p> <p>- For children with extreme heat and yin deficiency, add Paeoniae Radix (芍藥), Pseudostellaria heterophylla (太子參), Rehmanniae Radix Recens (生地黃)</p> <p>Qingre Zhiqing Decoction (清熱止驚湯)</p> <p>Paeoniae Radix (芍藥) 12 g, Margarita (珍珠) 10 g, Chrysanthmi Flos (菊花) 8 g, Cicadae Periostracum (蟬蛻) 8 g, Uncariae Ramulus cum Uncus (釣鈎藤) 8 g, Saposhnikovia Radix (防風) 6 g, Bupleuri Radix (柴胡) 6 g, Rehmanniae Radix Recens (生地黃) 5 g, Gardeniae Fructus (梔子) 5 g, Ponciri Fructus Immaturus (枳實) 5 g, Isatidis Radix (板藍根) 5 g, Lonicerae Flos (金銀花) 3 g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 3 g</p> <p>Antelope Horn Oral Solution (羚羊角口服液)</p> <p>Manufacturer : Yakeshi Senjian Pharmaceutical Co., Ltd., National medicine Approval No, Z10920044, 5 mL</p> <p>Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角)</p> <p>The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.</p> <p>ZiXue (紫雪防)</p> <p>Manufacturer : Tianjin Hongteng Pharmaceutical Co., Ltd., National Medicine Standard Z1202023, 1.5 g/bottle</p> <p>The exact composition and amount of the medicinal ingredients is not written in the literature.</p>
Wang ²⁵⁾ (2021)	Decoction	
Zhang ²³⁾ (2020)	Decoction	
Lei ²⁴⁾ (2020)	Decoction	
Yan ¹⁰⁾ (2023)	Solution	
Zhang ¹⁶⁾ (2022)	NA	

Co., Ltd., Company Limited; No, Number;

Table 3. Adverse Events of Control Group and Treatment Group

1st Author	Adverse events
Liao ⁶ (2024)	C : hypotension (1) diarrhea (1) dizziness and fatigue (1) lethargy (1) T : diarrhea (1) dizziness and fatigue (1)
Luo ⁷ (2024)	C : lethargy (10) Lack of energy (12) T : lethargy (2) Lack of energy (3)
Chen ⁸ (2024)	C : nausea and vomiting (1) lethargy (2) T : nausea and vomiting (1)
Zhang ⁹ (2023)	C : nausea and vomiting (2) fatigue (1) rash (1) T : nausea and vomiting (2) fatigue (2) diarrhea (1) rash (1)
Yan ¹⁰ (2023)	C : diarrhea (2) lethargy (4) rash (1) nausea (2) T : diarrhea (1) lethargy (2) nausea (1)
Cheng ¹¹ (2023)	C : nausea and vomiting (2) tachycardia (1) rash (2) diarrhea (1) T : nausea and vomiting (2) rash (1) diarrhea (2)
Jiang ¹² (2023)	There is no mention of side effects in the paper.
Jin ¹³ (2023)	C : lethargy (1) drowsiness (2) headache (1) hypersensitivity (1) T : nausea and vomiting (2) lethargy (1)
Chen ¹⁴ (2023)	C : lethargy (1) loss of appetite (2) T : fatigue (1) lethargy (1) loss of appetite (2)
Choi ¹⁵ (2022)	C : lethargy (1) unconsciousness (1) T : vomiting (1) lethargy (1) diarrhea (1)
Zhang ¹⁶ (2022)	C : none T : Difficult to take due to bitter taste (3)
Ji ¹⁷ (2022)	There is no mention of side effects in the paper.
Zhong ¹⁸ (2022)	C : drowsiness (2) rash (2) T : drowsiness (2)
Huang ¹⁹ (2021)	C : dizziness and fatigue (1) lethargy (1) diarrhea (1) hypotension (1) T : dizziness and fatigue (2) lethargy (2) diarrhea (2) hypotension (1)
Yang ²⁰ (2021)	There is no mention of side effects in the paper.
Yuan ²¹ (2021)	C : Dizziness (3), Fatigue (3), Lethargy (2) T : Loss of appetite (1), Fatigue (1)
Wang ²² (2021)	C : rash (2), sleepiness (4) headache (3) T : sleepiness (2) headache (1)
Zhang ²³ (2020)	There is no mention of side effects in the paper.
Lei ²⁴ (2020)	C : nausea, vomiting (2) rash (5), other adverse reactions (3) T : nausea, vomiting (1) rash (2), other adverse reactions (1)
Ma ²⁵ (2020)	C : diarrhea (1) rash (2) vomiting (3) electrolyte imbalance (1) T : diarrhea (2) rash (1) vomiting (1) electrolyte imbalance (2)
Kwong ²⁶ (2020)	C : lethargy (1) T : lethargy (1)

C, Control Group; T, Treatment Group;

발열 중 정점의 횡수를 평가지표로 삼은 1편¹⁶의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 정점의 횡수가 유의하게 적었다 ($p<0.05$). 해열제인 Ibuprofen 투여 시간을 평가 지표로 삼은 1편¹⁶의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 유의하게 Ibuprofen 투여 시간이 짧았다

($p<0.05$). 재발열까지의 시간을 평가 지표로 삼은 1편¹³의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 유의하게 시간이 길었다 ($p<0.05$) (Table 1).

Table 4. Frequency of Herbal Medications That Constitute Prescriptions Used in 23 Articles for Febrile Seizure

Frequency	Herbal medications
10	Paeoniae Radix (芍藥)
9	Uncariae Ramulus cum Uncus (釣鉤藤),
8	Gazellae seu Saigae Cornu (羚羊角), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草), Rehmanniae Radix Recens (生地黃)
7	Chrysanthemi Flos (菊花)
6	Mori Folium (桑葉)
5	Lonicerae Flos (金銀花), Forsythiae Fructus (連翹), Rhei Radix et Rhizoma (大黃), Batryticatus Bombyx (白僵蠶)
4	Fritillariae Cirrhosae Bulbus (川貝母), Phyllostachyos Caulis in Taeniam (竹茹), Bubalus bubalis L. (水牛角), Gastrodiae Rhizoma (天麻)
3	Scutellariae Radix (黃芩), Cicadae Periostracum (蟬蛻), Saposhnikoviae Radix (防風), Gardeniae Fructus (梔子)
2	Bupleuri Radix (柴胡), Menthae Herba (薄荷), Phellodendri Cortex (黃柏), Trichosanthes Semen (瓜蒌皮), Bambusae Concretio Silicea (天竺黃), Zizyphi Semen (酸棗仁), Poria Sclertum Cum Pini Radix (茯神), Polygalae Radix (遠志), Eriobotryae Folium (枇杷葉), Pseudostellaria heterophylla (太子參), Scorpio (全蝎), Bovis Calculus (牛黃), Saxifragae Herba (琥珀), Orpiment (雄黃), Dryobalanops aromatica Gaertner (龍腦), Ponciri Fructus Immaturus (枳實), Arisaematis Rhizoma (天南星), Biotite-schist (金礬石), Fritillariae Thunbergii Bulbus (浙貝母), Poria Sclerotium (茯苓), Arctii Fructus (牛蒡子)
1	Lophatheri Herba (淡竹葉), Phragmitis Rhizoma (蘆根), Platycodonis Radix (桔梗), Schizonepetae Spica (荊芥), Gypsum Fibrosum (石膏), Stevia rebaudiana (甜葉菊), Coptidis Rhizoma (黃連), Isatidis Radix (板藍根), Margarita (珍珠), Cinnabaris (朱砂), Ostreae Testa (牡蠣), Tinospora sagittata (金果欖), Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber (麥門冬), Pinelliae Tuber (半夏), Magnoliae Cortex (厚朴), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Zizyphi Fructus (大棗), Curcuma Longae Rhizoma (薑黃), Salviae Miltiorrhizae Radix (丹參), Scrophulariae Radix (玄參)

③ 경련 관련 평가 지표

경련 관련 평가 지표들로는 경련 소실까지의 시간, 경련 지속 시간을 사용한 7편^{8,10-13,17,19)}의 문헌에서는 모두 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 짧았다 ($p<0.05$). 경련 재발 횟수, 경련 재발 비율을 사용한 5편^{6,7,12,13,26)}의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해서 횟수가 적고, 재발 비율이 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). 1년 이내 열성 경련 재발률을 평가지표로 한 2편^{22,23)}의 문헌 중 1편²³⁾에서는 치료군이 대조군에 비해 열성 경련 재발률이 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). 퇴원 후 3개월 후 경련 재발률을 평가 지표로 한 1편¹⁸⁾의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 경련 재발률이 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). 1년 이내 경련의 횟수를 평가 지표로 한 1편²²⁾의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 유의하게 횟수가 적었다 ($p<0.05$) (Table 1).

④ 의식 관련 평가 지표

의식 회복까지의 시간을 평가 지표로 삼은 3편^{10,13,19)}의 문헌에서는 치료군의 의식 회복까지의 걸리는 시간이 대조군에 비하여 유의하게 짧았다 ($p<0.05$) (Table 1).

⑤ 호흡기 증상 관련 평가 지표

호흡기 증상 관련 평가 지표들로는 호흡기 증상 완화까지의 시간, 기침 회복 시간, 코막힘 회복 시간, 인후통 회복 시간, 비류 소실 시간, 두통 소실 시간, 재채기 소실 시간 등이 있었다. 이 평가 지표들을 사용한 6편^{6,11,14,17,18,25)}의 문헌에서는 모두 치료군이 대조군에 비해서 호흡기 증상 평가 지표들이 유의하게 짧았다 ($p<0.05$) (Table 1).

⑥ 한의학적 증상 관련 평가 지표

치료 48시간 후 설태가 황색 (苔黃)인 환자의 수를 평가 지표로 삼은 1편¹⁶⁾의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 설태가 황색인 경우가 유의하게 적었다 ($p<0.05$). 치료 48시간 후 변비인 환자의 수를 평가 지표로 삼은 1편¹⁶⁾의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 그 수가 유의하게 적었다 ($p<0.05$). 식욕감소 증상이 사라질 때까지의 시간, 오한 (惡寒), 오풍 (惡風) 증상이 사라질 때까지의 시간, 전신피로 증상이 사라질 때까지의 시간을 평가 지표로 삼은 1편¹⁸⁾의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 시간이 유의하게 짧았다 ($p<0.05$). 한의학적 증상의 점수를 평가 지표로 삼은 1편²²⁾의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 점수가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$) (Table 1).

⑦ 혈청학적 검사 관련 평가 지표

Interleukin-6 (IL-6)을 평가 지표로 사용한 2편^{10,13}의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해서 IL-6수치가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). IL-4를 평가 지표로 사용한 1편⁹의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해서 Interleukin-4 (IL-4)가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). Interferon-gamma (IFN- γ)을 평가 지표로 사용한 2편^{11,17}의 문헌에서는 치료군이 대조군에서 비해서 IFN- γ 가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). C-Reactive Protein (CRP)를 평가지표로 사용한 3편^{11,13,17}의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해서 CRP가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)를 평가지표로 사용한 6편^{11,13,14,18,20,21}의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해서 BDNF수치가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)를 평가 지표로 사용한 1편¹³의 문헌에서는 치료군이 대조군에 비해 TNF- α 수치가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). Cluster of Differentiation 4+ (CD4+)수치를 평가지표로 삼은 3편^{13,14,21}의 문헌에서는 치료군의 CD4+수치가 대조군에 비해 유의하게 높았다 ($p<0.05$). Cluster of Differentiation 8+ (CD8+) 수치를 평가 지표로 삼은 3편^{13,14,21}의 문헌 중 2편^{14,21}의 문헌에서는 치료군의 CD8+수치가 대조군에 비해 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). 1편¹³의 문헌에서는 유의한 수치는 아니지만 치료군의 CD8+수치가 대조군에 비해 낮았다. CD4+/CD8+수치를 평가 지표로 삼은 3편^{13,14,21}의 문헌에서는 치료군의 CD4+/CD8+수치가 대조군에 비해 유의하게 높았다 ($p<0.05$) (Table 1).

⑧ 기타 지표

1편⁷의 문헌에서는 발열 기간 동안에 복용한 경구 diazepam 정의 개수를 평가 지표로 삼았다. 치료군의 발열 기간 동안에 복용한 경구 diazepam 정의 개수는 대조군에 비해 유의하게 적었다 ($p<0.01$). 1편⁸의 문헌에서는 심박수, 맥박이 정상으로 돌아오기까지의 시간을 평가 지표로 삼았는데, 치료군이 대조군에 비해 유의하게 짧았다 ($p<0.05$). 3편^{10,11,15}의 문헌에서는 입원 기간을 평가 지표로 삼았는데, 치료군이 대조군에 비해 모두 유의하게 입원 기간이 짧았다 ($p<0.05$).

(6) 부작용

부작용에 대하여 언급한 문헌은 총 17편^{6-11,13-16,18,19,21,22,24-26}이었다. 부작용으로는 저혈압, 설사, 현훈, 피

로, 혼수, 기력저하, 오심, 구토, 발진, 빈맥, 식욕 저하, 두통, 과민증, 쓴맛으로 인해 복용의 어려움, 저혈압, 전해질 불균형 등이 있었으며, 4편^{12,17,20,23}의 문헌에서는 부작용에 대한 언급이 없었다 (Table 3). 부작용 발생률을 평가지표로 삼은 14편^{6-11,14,15,19,21,22,24-26}의 문헌 중 4편^{7,8,21,24}의 문헌이 치료군이 대조군에 비해 유의하게 부작용 발생률이 낮았다 ($p<0.05$). 5편^{6,10,11,22,25}의 문헌이 치료군이 대조군에 비해 부작용 발생률이 낮았지만 유의하지 않았다. 4편^{9,14,15,19}의 문헌에서 치료군이 대조군에 비해 부작용 발생률이 높았지만 유의하지 않았다. 1편²⁶의 문헌에서는 치료군과 대조군의 부작용 발생률이 동일하였으나 유의하지 않았다 (Table 1).

VI. Discussion

열성 경련은 가장 흔한 유형의 소아 발작으로 알려져 있으며, 이는 기저 질환이 없는 소아에서 38 °C 이상의 고열과 동반된 경련 질환을 의미한다²⁸. 대부분의 열성 경련은 단기간에 멈추기 때문에 항경련제 투여가 필요하지 않으나, 적어도 5분 이상 지속되거나 연이어 발생하는 경우에는 diazepam이나 lorazepam 같은 약제를 정맥 주사하거나 항문을 통해 투여한다³. 일부 소아과 기관과 현재 가이드라인에 따르면, 항경련제인 benzodiazepine은 발작 치료에 권장되지만, 예방에는 권장되지 않는다⁵. 예방적 항경련제가 경련 재발의 빈도를 낮출 수는 있지만, 부작용 위험이 이점보다도 더 크기 때문에 추천되는 치료법이 아니라고 보고된다⁵. 또한, 열성 경련에 Ibuprofen, Acetaminophen 등의 해열제가 일반적으로 많이 사용되고 있지만, 위장 장애, 발진, 불면증 및 저체온 등 부작용이 발생할 수 있으며, 해열제가 열성 경련 재발을 예방한다는 근거가 없는 실정이다⁵. 반면 최근 RCT 연구들에 따르면 한약 치료는 열성 경련의 증상을 호전시키면서 재발을 예방하는 데 효과가 있다고 보고된다.

본 연구의 열성 경련에 사용된 다빈도 약제를 살펴보면, 작약 (Paeoniae Radix, 芍藥)이 10회로, 최다빈도로 사용되었고, 조구등 (Uncariae Ramulus cum Uncus, 鈎鈎藤), 영양각 (Gazellae seu Saigae Cornu, 羚羊角), 감초 (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, 甘草), 생지황 (Rehmanniae Radix Recens, 生地黃)순으로 많았다. <本草學> 목차에 따라 구성 약제를 분류하여 살펴보면, 평간식풍약

이 28회로 가장 많았고, 그 다음으로 발산풍열약이 22회, 청열양혈약이 18회, 청화열담약이 15회, 청열해독약이 13회 순으로 많았다.

본 연구에서 열성 경련 치료에 가장 다빈도로 사용된 약은 Tahmasebi의 문헌에서 γ -aminobutyric acid (GABA) 억제제를 강화하여 작용하고 GABA 합성 효소인 글루탐산 탈탄산효소 활동을 자극하고 kindling 모델에서 GABA 분해 효소를 억제하여 항경련 효과가 있다고 보고되었다³⁰⁾. 조구등은 肝熱을 내려 주어 각종 경련 질환에 효과가 있다고 보고된다³¹⁾. 영양각은 息風止癇의 효능이 뛰어나 주로 肝風內動, 驚癇抽搦 등을 치료하며, 平肝熄風의 효능뿐 아니라 平肝潛陽의 효능도 가지고 있어 肝陽上亢으로 인한 頭目眩暈을 치료한다고 보고되고 있으나³¹⁾, 멸종위기종 국제 거래협약(CITES)에 속한 약재로, 실제 열성 경련 치료에 이용되기는 어렵다는 한계점이 있다. 조구등은 간경의 열을泄함으로써 熄風定驚止搐하기 때문에 주로 熱誠動風, 驚肝抽搦, 小兒驚風, 破傷風 등 각종 抽搦질환을 치료한다고 알려져 있다³¹⁾. 涼血滋陰하는 생지황이 다빈도로 사용되어 急驚風이 실열증에 속하므로 傷陰하여 진액을 소모하는 것을 막기 위한 것으로 보인다. 또한 감초 등 補氣健脾하는 약재도 사용되었다³⁰⁾.

최근에 나온 이 등의 열성 경련에 대한 중의학 임상 연구 동향³⁾에서는 치자 (Gardeniae Fructus, 梔子)가 가장 다빈도로 사용된 한약이었으며, 조구등, 영양각, 진주, 황금 등이 빈용되었다. 清熱瀉火하며 平肝熄風 潛陽止癇하는 약재가 주로 사용되었다는 것을 알 수 있었다. 본 연구와 기존 연구에서의 공통점은 조구등과 영양각 등 평간식풍약이 빈용된 약재라는 것이다.

체온이 정상범위로 돌아가는 데 필요한 시간을 평가 지표로 활용한 문헌^(6-15,17,19,25)에서는 모두 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 짧았다. 이는 해열제와 진통제 사용에 겸하여 한약 치료를 하면 해열 시간을 단축시켜 줄 수 있다는 것을 시사한다. 또한 경련 재발 횟수, 경련 소실까지의 시간, 경련 지속 시간 등을 평가 지표로 활용한 문헌^(6-8,10-13,17,19,26)에서는 모두 치료군이 대조군에 비하여 재발 횟수가 적고, 경련 지속 시간이 짧았다. 경련으로 인해 아이가 증상을 이환하는 시간과 횟수를 줄여 아이가 편안하게 회복할 수 있는 데에 한약이 도움이 됨을 시사한다.

안전성에 대해서 이상 반응 발생 여부를 언급한 연구^(6-11,13-16,18,19,21,22,24-26)에서는 치료군이 대조군에 비해 유해 반응 발생건수가 적었으며 증상이 경미한 것을

알 수 있었다. 이것으로 미루어 보아 경구 한약 치료가 상대적으로 안전하다는 것을 확인할 수 있었다. 항경련제와 해열제의 부작용과 재발 방지에 대한 근거가 없다는 점을 고려하면 한약 치료가 열성 경련의 치료와 예방에 더욱 적극적으로 사용될 수 있는 치료법이라고 생각한다.

본 연구의 한계로는 첫째, 선정된 연구가 21편으로 다소 적다. 둘째, 평가지표가 연구마다 다양하여 결과 산출에 어려움이 있었다. 셋째, 연구가 모두 중국에서 이루어져 지역적인 편향이 있을 것으로 우려된다. 넷째, 대조군이 모두 양약이고, 치료군이 양약에 한약을 추가 복용하는 것이라 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 어려울 것으로 생각된다. 다섯째, 국가 간 사용 가능한 한약에 있어서 차이가 있기에 한계점이 있다. 사용된 한약의 제제는 분말형이 제일 많았고, 우황청심산, 은교산, 인편과립 등 한국에서는 분말 제제로 나와 있지 않는 처방들이어서 사용에 한계가 있을 것으로 사료된다. 또한 탕약 처방 중 가장 사용 빈도가 높았던 영각구등탕은 영양각이 들어간 처방으로, CITES에 따라 사용에 있어 한계가 있어 추후 연구로는 좀 더 한국 임상 진료에 활용할 수 있는 한약 및 약재를 많이 포함한 연구의 분석이 필요하다.

현재까지 열성 경련에 대한 국내 한의학 연구로는, 김 등의 열성 경련의 동서의학적 고찰³²⁾, 한 등의 열성 경련에 대한 최신 지견³³⁾, 이 등의 열성 경련에 대한 중의학 임상연구 동향³⁾으로 최근 5년간 열성 경련에 치료 이용되는 한약을 분석한 연구가 없어 본 연구가 최신 지견을 제시할 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구를 통하여 열성 경련에 대한 한약과 양약의 병용 치료가 양약 단독 치료에 비해 급성기 치료 및 재발 방지 예방 효과가 있는 것을 확인하였다. 따라서 임상에서 열성 경련 치료에 한약 사용을 고려할 수 있는 근거를 마련했다는 점에서 의의가 있다. 추후 위에서 언급된 한계점들을 보완한 근거 수준이 높은 임상 연구들이 수행되어야 할 것으로 보인다.

V. Conclusion

중국 국내 데이터베이스 검색 사이트인 CNKI에서 검색을 통해 선별된 최근 5년간 열성 경련의 경구 한약 치료에 대한 RCTs 21편을 분석하여 다음과 같은 결과

를 얻었다.

1. 열성 경련의 급성기 치료에 관한 문헌은 21편으로, 치료군이 대조군에 비해 총유효율이 유의하게 높았으며, 발열 기간, 의식 소실 시간, 경련 지속 시간, 호흡기 증상 관련 평가지표 등의 평가 지표가 유의하게 낮았다.
2. 열성 경련의 재발 방지를 위한 예방적 치료에 관한 내용을 포함한 5편의 문헌은 치료군이 대조군에 비하여 발열 소실 시간, 발열 증상 시 diazepam 복용 개수, 열성 경련 재발률, 부작용 발생률, 열이 정점을 찍는 횟수, Ibuprofen 복용 시간, 치료 후 1년 이내의 경련 횟수 등이 유의하게 낮았다.
3. 본 연구에서 사용된 약재의 빈도는 芍藥이 10회로 가장 많이 사용되었고, 鈞鉤藤, 羚羊角, 甘草, 生地黃 등이 다빈도로 사용되어, 이를 열성 경련의 치료에 일차 선택 약물로 활용할 수 있다.
4. <本草學> 목차에 따른 분류상 평간식풍약(平肝熄風藥)이 28회로 가장 많았고, 발산풍열약(發散風熱藥)이 22회, 청열양혈약(清熱涼血)이 18회, 청화열담약(清化熱痰藥)이 15회, 청열해독약(清熱解毒藥)이 13회 순으로 많았다.
5. 이상 반응을 보고한 17편의 연구에서, 치료군에서는 기력 저하가 10회로 가장 많고, 설사가 9회, 오심과 구토가 8회, 발진이 5회, 피로, 졸림 순으로 많았다. 치료군이 대조군에 비해 유해 반응 발생 건수가 적었으며 증상이 경미한 것을 알 수 있었다.

VI. References

1. Choi EY, Chang GT, Kim JH. Cognition of mothers for febrile convulsion, J Pediatr Korean Med. 2004 Dec; 18(2):209-23.
2. Jang HN, Lee EH. Impact of influenza infection on febrile seizures: clinical implications. J Korean Child Neurol Soc. 2018 Dec;26(4):221-6.
3. Lee BR, Lee EJ, Lee JH, Jang GT. Review of clinical research on effect of traditional chinese medicine for febrile seizure. J Pediatr Korean Med. 2016 Aug;30(3): 78-96.
4. Lee IG. Recent advances in febrile convulsion. Clin Exp Pediatr. 2000;43(8):1021-8.
5. Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, Sasaki H, Takehara K, Ishiguro A, Kubota M. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2021 Apr;180(4):987-97.
6. Liao L, Zhang L. Clinical effect of yinqiao powder combined with wang's baochi pill on children with febrile convulsion. J Shenzhen Integrated Tradit Chin Med and West Med. 2024 May;34(10):42-4.
7. Luo L, Huang L, Wu J, Xu L. Clinical observation on huichunsan combined with diazepam tablets in the prevention and treatment of 52 cases of febrile convulsions in children. J Ped Tradit Chin Med. 2024 Jan;20(1):54-7.
8. Chen Z, Zhang X. Clinical effect of xiaoer niuhuang qingxin powder combined with antipyretic suppositories and diazepam in the treatment of febrile convulsions in children. J Shanxi Health Vocat College. 2024;34(2): 76-8.
9. Zhang S, Jiang H. Clinical effect of xiao'er niuhuang qingxin powder combined with levetiracetam in the treatment of febrile convulsion in children. J Clin Med Research and Prac. 2023 Apr;8(10):97-100.
10. Yan K, Jie X. Effects of lingyangjiao oral liquid combined with diazepam in treatment of complex febrile convulsion in children. J Med Chin People's Health. 2023 Oct; 35(19):117-20.
11. Cheng H. Effects of xiaoer yanbian granules combined with conventional western medicine in treatment of influenza a with febrile convulsion in children. J Med Chin People's Health. 2023 Sep;35(18):129-35.
12. Jiang T. Lingjiao gouteng decoction combined with western medicine in the treatment of febrile convulsion in children. Guangming J Chin Med. 2023 Aug;38(15): 3017-20.
13. Jin X, Gu X, Wang D. Observation on the therapeutic effect of da chaihu tang jiajian in treating febrile convulsions in children. Chin Med Emerg. 2023 Nov;32(11):

- 2001-4.
14. Chen Y. Clinical observation on the therapeutic effect of xiaoer niuhuang qingxin powder in treating children with febrile convulsions. *Prac Clin Integration of Chin and West Med.* 2023 Feb;23(4):66-9.
 15. Cui J, Yuan R. Analysis on the efficacy and safety of lingjiao gouteng decoction combined with conventional western medicine in the treatment of children with upper respiratory tract infection complicated with febrile convulsion. *Clin Med & Engineer.* 2022 Jun;29(6):821-2.
 16. Zhang Y, Lu Y, Sun D, Chen Z. Clinical observation on prevention of recurrent febrile seizure in children by short-term administration of zixue. *Clin Med & Engineer.* 2022 May;41(5):1-3.
 17. Zhang Y, Ji H, Wu C. Clinical observation on the treatment of febrile convulsions in children with traditional Chinese and western medicine. *Chin J Drug Abuse Prevent and Treat.* 2022;28(1):1-3.
 18. Zhong Y, Ouyang L, Zheng C. Clinical effect of lingjiao gouteng decoction plus ibuprofen granules in the treatment of febrile convulsions in children. *J Clin Ration Drug Use.* 2022 Mar;15(8):129-32.
 19. Huang T, Huang S, Xie J. Effect of yinqiao powder combined with diazepam on immune function of children with recurrent febrile convulsion. *Chin Pharms.* 2021 Apr;30(7):43-5.
 20. Yang Z. Clinical observation on the treatment of children with febrile convulsions with western medicine combined with qinggan dingjing decoction. *Mod Diagn Treat.* 2021 Dec;32(23):3721-3.
 21. Yuan X. Effect of xiaoer niuhuang qingxin powder in treating febrile convulsions in children and its influence on the expression of serum nse, bdnf and s-100 β . *Mod Diagn Treat.* 2021 Jan;56(1):81-3.
 22. Wang M. Effect of qinggan dingjing decoction on the occurrence of epilepsy and adverse reactions in children with high fever convulsions. *Inner Mongolia Med J.* 2021;53(5):590-2.
 23. Zhang W. Observation on the value of lingjiao gouteng decoction in preventing recurrence of febrile convulsions in children. *Electro J Clin Med Liter.* 2020;7(23):156.
 24. Lei Y. An effective analysis of qingre zhijing decoction on children with febrile seizures. *CJCM Clin Research in Tradit Chin Med.* 2020;12(36):11-2.
 25. Ma Z. Therapeutic effect of xiaoer niuhuang qingxin powder on acute upper respiratory tract infection with febrile convulsion. *Chin J of Disaster Med.* 2020 Sep;8(9):489-91.
 26. Kuang C, Yao H, Liu J. Study on the effectiveness of lingzhusan in the preventive treatment of recurrent febrile convulsions in children. *J Shenzhen Integrated Tradit Chin Med and West Med.* 2020 Aug;30(15):22-4.
 27. Lee EJ, Lee BR, Lee JH, Chang GT. A Study on the recent trend of chief complaint of Korean pediatric and adolescent outpatients. *J Pediatr Korean Med.* 2016 Feb;30(1):45-58.
 28. Heo JH, Han MJ, Kim SJ. Clinical characteristics of the respiratory virus in children with febrile convulsion. *Jksem.* 2020 Oct;31(5):466-74.
 29. Tahmasebi E, Monsef-Esfahani H, Vazirian M, Sharafi-Badr P, Sharifzadeh M, Lamardi SNS. Anticonvulsant effects of paeonia daurica subsp. macrophylla root extracts in pentylenetetrazol-induced seizure models in mice. *Neurologia.* 2021 Sep;39:329-39.
 30. Lee SH, Baek JH, Cho YS. A review of Korean medicine treatment for seizure disease in children. *J Pediatr Korean Med.* 2020 Jan;34(3):37-54.
 31. The co-textbook publishing committee of Korean oriental medicine school. *The herb medicine.* Seoul: Younglimsa. 2017:540-3.
 32. Kim YH, Lee HC. Eastern and western medical studies on febrile seizures. *J Pediatr Korean Med.* 1992 Dec;6(1):133.
 33. Han YJ, Jang GT. Recent advance in febrile seizure. *J Pediatr Korean Med.* 2007 Dec;21(3):189-203.