

갱년기 안면홍조에 대한 침 임상시험 방법론 연구

동국대학교 한의과대학 한방부인과학교실

노진주, 김동일

ABSTRACT

A Study on the Methodology of Acupuncture Clinical Trial on the Postmenopausal and Perimenopausal Hot Flashes

Jin-Ju Roh, Dong-Il Kim

Dept. of Ob&Gy, College of Oriental Medicine, Dongguk University

Purpose: In spite of many arguments on the result of WHI (Women's Health Initiative) study, no one can deny the necessity for researches on the alternative treatment to HRT (hormone replacement therapy). In this study, the author wanted to investigate the method of precedent acupuncture RCTs (randomized controlled trials) to make out the appropriate acupuncture study design on postmenopausal and perimenopausal hot flashes in Korea.

Methods: Precedent studies were investigated using Pubmed search and key-words "acupuncture and hot flash", "acupuncture and menopause", "acupuncture and vasomotor", limited to RCT, from 2000 to 2008 April.

Results: As a result, 10 studies were searched. In the hereafter studies, multi-center clinical trials which consist of population group of postmenopausal and perimenopausal women that would be pre-stratified and more than 50 patients per treatment arm seem adequate. Sham control study can make out the proper consequence because many people are get used to acupuncture in Korea. Flexible choice of acupoints addressed an individual's symptoms using standardized algorithm is recommended. Treatment consist of 4 weeks' observation, 11 acupuncture sessions during 7 weeks, follow-up of 3 months or more after treatment and hot flash score as a primary outcome measure seem appropriate. After all, higher level of description according to global standard must be obtained in the study report and publishing.

Conclusion: The researchers should develop the methodology of acupuncture clinical trial on the postmenopausal and perimenopausal hot flashes.

Key Words: Menopause, Hot flash, Acupuncture, RCT, Methodology

“본 연구는 2008년 동국대학교 논문게재장려금 지원으로 이루어졌음.”
“This work was supported by the Dongguk University Research Fund of 2008”

I. 서 론

의학의 역할을 질병의 예방과 치료를 통한 건강 증진이라고 정의한다면, 여성에 있어서 갱년기 건강관리란 여성의 일생 중 어느 때보다도 이러한 정의에 충실해야 할 것이다. 성장이 끝난 후부터 지속된 노화의 결과가 본격적인 질병으로 나타나기 시작하는 시기가 갱년기이며, 이 시기의 질환을 어떻게 예방하고 치료하는가 하는 점은 갱년기 이후의 삶의 질을 결정짓는 관건이기 때문이다.

갱년기에 들어서면서 가장 먼저 나타나는 증상은 안면홍조 (hot flashes) 이며, 이는 혈관운동신경증상의 하나로 갱년기에 접어든 여성의 75% 이상이 겪게 되는 증상이다. 안면홍조가 발생하는 원인은 명확하게 알려져 있지 않지만 난소기능의 영구적인 정지에 따르는 estrogen의 결핍이 주된 원인으로 생각되어 왔다¹⁾.

따라서 갱년기 안면홍조의 치료법으로서 호르몬보충요법 (Hormone replacement therapy, HRT) 이 사용된 것은 필연적이라 할 수 있다. 1930년대 호르몬보충요법이 시작된 이래로, 안면홍조 증상의 경감뿐만 아니라 젊음을 중시하는 풍조, 서구 사회에서 가장 큰 보건 문제 중 하나인 심혈관계 질환의 예방 가능성, 그리고 제약 회사들의 대규모 지원 덕분에 호르몬 보충 요법에 대한 연구와 긍정적인 결과들²⁻⁴⁾이 다수 이루어졌다. 그러나 2002년, 미국립보건원 (National Institute of Health, NIH) 산하 Women's Health Initiative (WHI) 의 임상시험⁵⁾을 비롯한 대규모 임상시험의 결과로 HRT가 갱년기 여성의 삶의 질에 미치는 영향이 크지 않을뿐더러, 예상했던 심혈관 질환

에의 예방 가능성이 부정되고, 순작용보다 부작용이 더 많다⁶⁻¹⁰⁾는 사실이 보고되면서 안면홍조의 대체 치료법에 대한 관심이 크게 높아지게 되었다.

현재까지 소개된 가능한 HRT의 대체 치료법으로는 soy products, black cohosh, 當歸, 蘘, 人蔘, evening primrose oil¹¹⁾, 비타민 E, wild yam¹²⁾ 등이 일부 가능성을 인정받아 활발하게 연구되고 있으나, 그 효능을 인정받은 것은 isoflavone supplements와 soy products, black cohosh^{1,13)} 등 일부에 불과하며 이에 대한 임상시험 결과도 positive와 negative 결과가 섞여 나오고 있는 실정이다.

한편 우리나라에서는 갱년기의 안면홍조에 대해 침구와 한약 치료를 시행해 왔으나¹⁴⁻¹⁶⁾, 이에 대한 임상시험은 매우 드문 실정이다. 특히 현재 한의학 임상에서 사용되고 있는 한약 치료의 경우, 임상시험에 필요한 지식과 표준화된 기술의 부재, 연구 예산 확보의 어려움, 관계 법령의 미비 등으로 아직까지는 임상시험을 시행하는 데 있어 어려움이 있다. 반면 현재 우리나라의 임상시험 여건상 침 치료는 한약 치료에 비해 임상시험 항목으로 선택하기에 더 용이한 면이 있다.

이에 갱년기 안면홍조에 대한 침구 임상시험은 국민 건강의 향상뿐만 아니라 과학적이고 재현 가능한 연구 결과를 통해 국제적으로 한의학의 위상을 제고하기 위해서 반드시 필요하다고 생각된다.

이 연구에서는 폐경기 및 갱년기 안면홍조에 대한 선행 연구를 고찰함으로써 효율적인 안면홍조 침구 임상시험의 방법론을 제시하고자 한다.

II. 연구방법

Pubmed를 이용하여 폐경기와 갱년기 여성의 안면홍조를 대상으로 한 무작위 배정 대조군 침구 임상시험을 검색하였다. 검색어는 “acupuncture and hot flash”, “acupuncture and menopause”, “acupuncture and vasomotor” 였으며, 연구 형태는 randomized controlled trial로 한정하였다. 2000년 이후부터 2008년 3월 25일 현재까지의 모든 영문 논문을 검색한 결과 10편의 논문이 검색되어 이들의 연구 방법을 분석하고 동국대학교 일산한방병원의 임상시험과 비교·고찰

하였다.

III. 결 과

Pubmed를 이용하여 검색어 “acupuncture and hot flash”, “acupuncture and menopause”, “acupuncture and vasomotor symptom”, 발표 기간 2000년부터 2008년 3월 25일까지, RCT 논문에 한정하여 검색한 결과 폐경기와 갱년기 여성의 안면홍조를 대상으로 한 논문은 10편이 검색되었다.

이들 논문의 내용은 <Table 1, 2>와 같다.

Table 1. RCT (randomized controlled trial) studies of acupuncture on hot flash searched by Pubmed

Source	Design	Blinding	Population group	Intervention	Duration	n	Comparison group	n	Outcome	F/U	Result
Deng G et al ⁽¹⁷⁾ , 2007	RCT crossover	Patient	Women with breast cancer	True acupuncture	4 wks	72	Sham acupuncture	36	HF frequency	6 wks, 6 months	Reduction of HF frequency NSD when compared with sham acupuncture
Yael Nir et al ⁽¹⁸⁾ , 2007	RCT	Patient	Postmenopausal women	TCM acupuncture	7 wks	29	Placebo acupuncture	23	Frequency and severity of HF	None (every week)	HF severity: significantly superior in TCM acupuncture HF frequency: NSD
Zaborowska E et al ⁽¹⁹⁾ , 2007	RCT	Patient	Postmenopausal women	Estrogen: Acupuncture: AR	12 wks	35: 28: 13	Transdermal placebo	20	HF frequency Kupperman's index	None (follow up during 4.12 wks)	Significant decrease except placebo group
Vincent A et al ⁽²⁰⁾ , 2007	RCT	Patient	Peri-and Postmenopausal women	Medical acupuncture	5 wks	51	Sham acupuncture	52	HF score	6.12 wks	NSD

Borud EK et al ²¹⁾ , 2007	RCT	No	Postmenopausal women	self-care +TCM acupuncture	12 wks	143	self-care	143	Frequency and severity of HF WHQ	12 months (6,12 months)	NS (protocol)
Nedstrand E et al ²²⁾ , 2006	RCT	No	Women with breast cancer	Electro-acupuncture	12 wks	38	AR	31	Frequency and severity of HF VAS Kupperman's index; SCL-50 Mood scale	6 months (4,8, 12wks, 3,6 months)	Significant improvement only in Mood scale Others: NSD

RCT, randomized controlled trial; wk, week; HF, hot flash; NSD, no significant difference; TCM, Traditional Chinese Medicine; AR, applied relaxation; WHQ, Women's Health Questionnaire; NS, not stated; VAS, visual analog scale; SCL-50, Symptom Classification List-50

Table 2. RCT (randomized controlled trial) studies of acupuncture on hot flash searched by Pubmed (continued)

Source	Design	Blinding	Population group	Intervention	Duration	n	Comparison group	n	Outcome	F/U	Result
Huang MI et al ²³⁾ , 2006	RCT	Patient	Postmenopausal women	Acupuncture	7 wks	29	Placebo acupuncture	23	Frequency and severity of HF PSQI	None (every week)	HF severity: significant decrease in acupuncture HF frequency: NSD
Nedstrand E et al ²⁴⁾ , 2005	RCT	No	Postmenopausal women	Electro-acupuncture	12 wks	38	AR	31	HF frequency Kupperman's index	6 months (3,6 months)	Reduction in both group NSD between groups
Wyon Y et al ²⁵⁾ , 2004	RCT	Patient	Postmenopausal women	Electro-acupuncture	12 wks	15	SNI; Oral estrogen; (Wait list)	13; 15; (12)	HF frequency Kupperman's index General climacteric symptom score	6 months	HF frequency: Decreased in electro-acupuncture group but not to the same extent as the estrogen treatment. Others: NSD
Cohen SM et al ²⁶⁾ , 2003	RCT	Patient	Postmenopausal women	Acupuncture	9 wks	18	Nonspecific acupuncture	17	General climacteric symptom score	3 wks	HF severity: Significant superior to nonspecific acupuncture Mood change: NSD

RCT, randomized controlled trial; wk, week; HF, hot flash; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; NSD, no significant difference; AR, applied relaxation; : SNI, superficial needle insertion.

IV. 고 찰

폐경기 및 갱년기 안면홍조에 대한 침구 RCT 논문을 Pubmed를 통해 검색해 본 결과 우리나라 연구자가 발표한 논문은 10건 중 한 건도 없었다. 국내의 논문

을 검색해 보아도 폐경기 및 갱년기 안면홍조에 대한 침구 RCT 논문은 존재하지 않았다.

이렇듯 초보적인 단계에 머물고 있는 한국 침구 임상시험의 수준을 제고하기 위해서 선행 연구의 결과 뿐 아니라 방

법론에 접근하여 분석함으로써 가능성 있는 과제를 선정하여 적절하게 연구를 디자인하고, 대규모 다기관 임상시험을 통해 우수한 치료 의학으로서 한의학을 인정받을 수 있도록 과학적이고 설득력 있는 국제 규격의 연구 작업이 무엇보다도 절실하다.

이러한 시대적 필요성에 발맞추어 관련 주제의 선행 연구의 방법론을 다음과 같이 고찰하였다.

1. 임상시험 대상 집단

검색된 10편의 논문 중에서 폐경기 여성 (Postmenopausal women)을 대상으로 한 연구는 7편, 유방암 환자를 대상으로 한 연구가 2편, 갱년기 및 폐경기 여성을 대상으로 한 연구가 1편이었다.

2. 치료 방법 (Intervention) 과 대조군 설정

침구 임상시험에 있어서 치료 방법과 대조군의 설정은 가장 핵심적이고 중요하다. 이것은 얻고자 하는 결과에 따라 치료 방법과 대조군을 달리 설정해야 하는 방법론적인 문제 뿐 아니라, 이러한 설정이 임상시험에 있어서 점차 중요시 되고 까다로워지는 윤리적 문제와도 맞닿아 있기 때문이다. Hammerschlag R²⁷⁾에 따르면 침구 RCT는 대조군 설정에 따라서 다섯 가지로 나눌 수 있다. 이들은 wait list (무처치) 대조군, placebo 대조군, sham 대조군, 표준치료 비교 (standard care comparisons), 부가치료 비교 (adjunctive care comparisons) 이다.

검색된 10건의 연구 중 sham 대조군을 사용한 연구는 3건이었다. Placebo 대

조군을 사용한 연구는 3건으로, 이 중 2건은 placebo acupuncture를, 1건은 transdermal placebo를 사용하였다. 표준 치료 비교를 사용한 연구는 2건, 부가치료 비교를 채택한 연구는 1건이었으며, sham 대조군과 표준치료 비교, 무처치 대조군의 복합 연구가 1건이었다.

Sham 대조군은 비경혈 (nonacupoint)에 천자 (shallow needling) 하는 것처럼, 침습적 (invasive) 이고 적절하지 않은 (inappropriate) 치료를 행하는 대조군²⁷⁾을 말한다. Vincent A et al²⁰⁾의 연구에서는 公孫, 三陰交, 神門, 曲池, 行間, 照海, 列缺, 內關, 陽陵泉, 太衝, 關元, 風池가 치료혈로 설정되었고 sham acupuncture의 경우 "비경혈, 비경락 부위, 실제 경혈에서 5cm 이상 떨어진 곳에서의 자침"으로 정의되어 있을 뿐 정확한 위치와 자침 깊이, 방향 등은 기재되어 있지 않다.

Wyon Y. et al²⁵⁾의 연구에서는 心俞, 腎俞, 次膠, 神門, 三陰交, 陰陵泉, 太衝, 內關, 百會가 치료혈로 설정되었고 이 중 腎俞와 次膠에는 전침자극이 가해졌다. 대조군에서는 superficial needle insertion (SNI) 과 표준치료 비교로서 oral estrogen이 사용되었고 연구 과정 중 일부 기간에서 무처치 대조군이 설정되었다. 이 중 SNI 군은 Sham 대조군으로 생각할 수 있는데 구체적으로는 치료군에서 사용한 혈위로부터 1-5cm 떨어진 자리에 0.5-1mm 깊이로 천자하였고 心俞, 腎俞, 次膠는 측방으로 10-15cm 떨어져 자입하였다. 그러나 이 연구에서는 superficial needle insertion을 비활동성 'near placebo' (inactive 'near placebo')로 추천할 수 없다고 하였는데 이는 superficial needle insertion이 실제로 안

면홍조를 감소시켰을 뿐만 아니라 피부를 관통함으로써 신경·피부학적 효과를 배제할 수 없기 때문이라고 하였다.

Cohen SM et al²⁶⁾의 연구에서는 心俞, 腎俞, 次膠, 百會, 神門, 內關, 三陰交, 太衝, 陰陵泉이 치료혈로 사용되었고, 中封, 復溜와 神門, 交感, 腎, 肝, 肺의 이침혈이 대조혈로 사용되었다. 그러나 이 연구는 비교적 초기의 디자인으로 대조혈로 설정된 경혈들이 폐경기 여성의 건강 상태나 안면홍조 증상에 전혀 영향을 미치지 않는지 증명할 수 없다. 실제 이후의 연구에서는 이러한 디자인이 거의 사용되지 않는다.

Placebo 대조군은 비활동성 TENS나 가짜침 (mock needling) 처럼 비침습적 (noninvasive) 인 치료를 행하는 대조군²⁷⁾을 말한다. Yael Nir. et al¹⁸⁾과 Huang MI. et al²³⁾의 연구에서는 치료군에서 환자의 상태에 맞추어 매번 개별화된 경혈을 사용하였다. 표준화된 알고리즘을 사용해 일차적으로 환자의 안면홍조 발현에 따라 3-6개의 혈위를 고르고, 臟腑辨證과 발한·감정적 문제·수면장애를 포함한 환자의 이차적 증상 발현에 따른 1-2개의 혈위를 더해 매번 5-7자리의 경혈에 시술하였다. 대조군 역시 표준화된 10개의 sham 경혈 중 매번 다른 4-5개의 혈위를 골라 Streitberger placebo needle²⁸⁾로 시술하였다. Placebo와 같은 시술 조건을 유지하기 위해서, 치료군과 대조군 모두 plastic ring과 의료용 tape 을 사용하였다.

Zaborowska E. et al¹⁹⁾의 연구에서는 Wyon Y. et al²⁵⁾과 동일한 방법을 사용하되 전침군 15명, SNI군 13명을 합쳐 28명을 치료군으로 설정하고 estrogen이

들어있지 않은 trans-dermal placebo를 사용한 20명을 대조군으로 설정하여 비교하였다.

표준치료 비교 (Standard care comparisons)²⁷⁾는 약물이나 의료기기, 물리치료 등과 침 치료의 효과를 비교하는 방법을 말한다. Nedstrand E. et al^{22,24)}의 연구에서 치료군에는 Wyon Y. et al²⁵⁾과 동일한 치료 경혈과 방법을 적용하고 대조군에는 일련의 이완요법 프로그램 (Applied relaxation) 이 적용되었다.

부가치료 비교 (Adjunctive care comparisons)²⁷⁾는 표준치료에 침 치료를 더한 군과 표준치료 단독군의 치료 효과를 비교하는 방법이다. Borud EK. et al²¹⁾은 현재 Norway에서 진행되고 있는 다기관 무작위배정 임상시험의 프로토콜에 대하여 발표하였는데 여기에서 치료군과 대조군은 모두 OTC drug (over the counter drug) 와 비약물 치료법 (non-pharmaceutical intervention) 을 자유롭게 이용할 수 있고 콩과 같은 식품보충제와 herbal medicine들도 사용할 수 있는 self-care를 받도록 했다. 치료군에 있어서 침구사들은 전통중의학 (Traditional Chinese Medicine) 이론을 이용해서 갱년기 안면홍조와 관련된 변증에 따라 혈위를 선정해 자침했다. 침구사들은 폐경과 관련된 증상들 (예를 들어 우울, 분노, 불면 등) 과 관련하여 자유롭게 혈위를 추가할 수 있고 필요한 경우 뜸 (moxibution, warmed needles)을 추가할 수도 있었다. 치료군과 대조군을 이렇게 설정한 이유는 현재 침구 임상시험에 대한 만족할 만한 placebo가 존재하지 않기 때문이다. Sham acupuncture는

어느 정도 침의 효과를 가지고 있는 것으로 생각되고, Streitburger needle과 같은 가짜침들은 사용하기 어려울 뿐만 아니라 가짜침을 다루는 침구사들의 태도가 연구 참가자들과의 관계에 영향을 미쳐 연구 결과에 영향을 줄 수도 있기 때문이라고 하였다.

또한 HRT를 사용해서 표준치료법과 비교할 수도 있으나 HRT는 안면홍조를 감소시키는 데 드라마틱한 효과가 있는데 반해 침의 효과는 통상 그것보다는 적다고 알려져 있다. 따라서 표준치료 비교와 부가치료 비교 모두에 있어서 대조군으로서 HRT는 침의 치료 효과를 규명하는 데 부적절한 방법일 수 있다. 또한 가장 중요한 이유인 연구 목적에 있어서, 연구자들은 HRT의 대체 치료법으로서의 침의 안면홍조 감소 효과를 확인하고자 하였고, 실제로 Norway에서 시행되고 있는 방법 그대로의 침구 치료 효과를 알아보려고 하였기 때문에 self-care를 이용한 부가치료 비교법을 선택한 것이다.

3. 눈가림 (Blinding)

무작위배정 대조군 임상시험에 있어서 눈가림은 bias를 방지함으로써 높은 임상시험의 수준과 결과를 보장받기 위해 필수적인 항목이다. 그러나 침구 RCT에서는 통상적인 임상시험 과정에 해당하는 눈가림 항목을 모두 실천하기가 어렵다.

이론적인 눈가림 항목으로는 6가지를 고려할 수 있는데, patient blinding, acupuncturist blinding, assessor blinding, analyst blinding, other participants, testing the success of blinding이 그것이다.

다²⁹⁾.

첫째로 patient blinding은 sham 대조군 연구 (혹은 sham 대조군과 placebo 대조군 연구) 에서만 필수적이다^{29,30)}. 연구 결과를 보고할 때 단순히 “참가자들은 어떤 군에 속했는지 알 수 없게 눈가림되었다” 라고 밝히는 것만으로는 부족하며, 반드시 검증 과정을 거쳐야 한다. 검증 방법으로는 설문지를 이용할 수도 있고, 아니면 간단히 “어떤 군의 치료를 받았다고 생각하십니까?” 라고 피험자에게 물어볼 수도 있다²⁹⁾.

검색된 10건의 연구 중 7건의 연구에서 patient blinding이 이루어졌다. 이 8건은 모두 sham 대조군이나 placebo 대조군을 설정한 연구이고, patient blinding이 이루어지지 않은 3건의 연구는 표준치료 대조군이나 부가치료 대조군을 설정한 연구이다. 따라서 방법론적으로 patient blinding은 모두 적절하게 이루어졌다고 볼 수 있다.

Acupuncturist blinding은 통상적인 placebo 대조군 임상시험의 “치료자 눈가림 (therapist blinding, practitioner blinding)”에 대응되는 항목이다. 그러나 침구 임상시험에서는 이를 실현하기가 쉽지 않다. 가능한 대안은 침구 시술자가 진단 (diagnosis) 에 눈가림된 것으로, 시술자는 적절하거나 적절하지 않은 두 가지 진단 혹은 두 가지 치료법 중에서 하나를 선택하게 된다. 이 경우 부적절한 진단 혹은 치료법은 미리 확인을 거쳐야 하는데, 이것이 쉽지 않다. Cohen SM et al²⁶⁾의 연구에서 사용된 中封, 復溜와 神門, 交感, 腎, 肝, 肺의 耳鍼穴 대조군은 부적절성이 확인되지 못한 경우이다. 따라서 이후 대부분의 침구 임상시

험에서는 acupuncturist blinding이 시행되지 않는 추세이다^{29,30)}.

침구 임상시험에서 치료자 눈가림이 어렵기 때문에 반드시 지켜져야 하는 것이 assessor blinding이다^{29,30)}. Birch et al³⁰⁾에 따르면, 치료자 눈가림이 성립될 수 없는 침구 임상시험에 있어서 평가자와 환자의 동시 눈가림 (blinded evaluator with blinded patients) 이 추천되며, 이는 표준적인 이중 눈가림 (double-blinded) 연구의 대안으로 수용 가능하다고 하였다. 검색된 10건의 연구에서 assessor blinding은 따로 언급되지 않는 않았다.

부가적으로 analyst blinding은 통계학자²⁹⁾와 데이터를 입력하는 사람, 데이터가 정확히 입력되었는지 확인하는 사람³⁰⁾까지도 눈가림되는 것이 이상적이라는 의미이나 흔히 사용되지 않는다고 있다. 또한 침구 치료 외에 다른 치료를 제공하는 사람과 심지어는 보고서 작성자에게까지도 눈가림을 고려할 수 있으며 (other participants), 눈가림의 성공 여부를 테스트하는 사람에게도 눈가림을 고려할 수 있다(testing the success of blinding)²⁹⁾.

4. 침 치료 기간과 회수의 설정

검색된 10건의 연구에서 침 치료 기간은 4주 ~ 12주로 다양했다. 침 치료 회수는 6회 ~ 14회였다.

침구 임상시험에서 “적절한” 치료 기간은 정해져 있지 않다. 침구 치료의 기간은 임상시험의 대상이 되는 질환의 병정과 특성에 따라 달라질 것이다. 폐경기 및 갱년기 안면홍조에 있어서도 적절한 침구 치료 기간은 정해져 있지 않다. 그러므로 이 주제에 대한 실제 침구 임

상시험의 치료 기간을 설정하는 데 있어서 어려움이 예상될 수 있다. 이러한 이유로 대부분의 침구 임상시험 기간 및 방법은 실제 임상 경험이 풍부한 임상 전문가 그룹의 토론에 의해 결정된다. 임상시험 기간과 방법이 결정되기까지의 과정은 복잡할 수 있으나, 실제 결과 보고들에서는 자세히 기술되지 않는 편이고, 다른 항목들에 비해 방법론적으로 엄격하게 요구되지 않는 것 같다. 임상 전문가 그룹의 의견 외에도 대조군 설정 방법에 따라 임상시험의 기간이 결정될 수 있다.

예를 들어, 표준치료 비교나 부가치료 비교의 경우, 비교되는 표준 치료법의 치료 기간에 따라 임상시험의 기간이 결정될 수 있다. 결과를 비교할 때에도, 표준 치료법으로 증상을 감소시키는 데 걸린 시간보다 침구 치료법으로 증상을 같은 정도까지 감소시키는 데 걸린 시간이 짧다면 보다 효과적인 치료법으로 인정할 수 있다. 표준치료 비교나 부가치료 비교가 아니더라도 임상시험의 기간은 효과가 입증된 기존 치료법의 치료 기간을 참고하여 설정될 수 있다.

안면홍조 침 임상시험에 있어서 어느 정도가 적절한 임상시험 기간인지에 대한 선행 연구는 존재하지 않지만, Sloan JA et al³¹⁾의 연구에서 일반적인 안면홍조 임상시험의 기간에 대한 단초를 얻을 수는 있다. 총 968명의 안면홍조 환자를 대상으로 한 7건의 임상시험을 메타 분석한 이 논문에서는 7편의 모든 임상시험이 -1주의 baseline과 4주의 임상시험 기간을 거쳤다. 또한 보다 활발히 연구된 다른 질환의 침구 임상시험 결과들로부터 적절한 임상시험 기간을 유추해 볼

수도 있다.

슬관절염의 침 임상시험에 대한 review³²⁾를 보면 평균적으로 10회 (7회-15회) 정도의 치료를 하는 것이 positive results를 얻는 데 중요하다. 또한 만성 통증의 침 임상시험에 대한 review³³⁾에서는 6회보다 많이 치료를 받은 군에서 6회 미만의 군에 속한 환자들보다 긍정적인 결과를 나타내는 경향이 있었다고 보고했다. 이것은 침 치료기간이 너무 짧으면 침의 효과를 충분히 나타낼 수 없다는 의미이나, 반대로 침 치료기간이 너무 길다면 참가자들이 중도탈락할 가능성이 높아지므로 적절한 선에서 치료 기간을 설정해야 한다.

5. Sample size의 계산

모든 임상시험에서 sample size는 임상시험의 검정력과 직결되기 때문에 대부분의 연구자들은 가능한 한 sample size를 크게 하려고 노력한다. Sample size를 결정짓는 요인은 크게 세 가지로 선행 연구 결과를 통해 얻어진 통계적인 정보, 연구 결과를 통해 얻고자 하는 검정력의 수준, 그리고 연구 예산 및 기간 등이다. 특히 연구의 진행과 피험자 보상 등으로 인하여 sample size는 연구 예산과 직결되므로 무조건 sample size를 크게 할 수 있는 것은 아니다.

무작위배정 임상시험에서는 전체 sample size 뿐만 아니라 arm 별 sample size가 중요한데, 검색된 10건의 논문 중에서 Wyon Y. et al²⁵⁾의 연구가 각 arm 별 12, 13, 15, 15로 sample size가 가장 작았다. Borud EK. et al²¹⁾의 연구는 아직 종료되지 않았으나 프로토콜 상 치료군 143명, 대조군 143명으로 가장 큰

sample size를 보인다.

그 외에도 Deng G¹⁷⁾의 연구에서 치료군 72명, 대조군 36명이었고 Vincent A et al²⁰⁾의 연구에서는 치료군 51명, 대조군 52명으로 비교적 큰 sample size를 보였다. Sample size의 크기는 연구 종료 후 임상시험의 질 평가와 publishing에 있어서도 중요한 기준이 될 수밖에 없다. 심지어 Zaborowska E. et al¹⁹⁾의 논문에 대해서는 이 논문이 실린 Climacteric지에 Dören M³⁴⁾이 “두 개의 소규모 연구 결과를 합쳤고, 부분적인 placebo 대조군이며, sample size가 작음에도 불구하고 침 치료가 안면홍조에 효과적이라는 결론은 옳지 않다”는 반박 의견을 실어 원저자도 이에 부분적으로 인정하는 결과를 보이기도 했다.

현재로서는 안면홍조 임상시험의 sample size에 있어서 Sloan JA et al³¹⁾이 제시한 “Phase III의 placebo 대조군 연구에서는 군 당 50명 이상, Phase II의 pilot trial에서는 군 당 25명 이상”의 조건이 받아들여지는 추세이다.

6. 유효성 평가 지수 (Outcome measurement)

1차 유효성 평가 지수 (primary outcome measurement) 로서 가장 자주 사용된 것은 안면홍조 빈도 (hot flash frequency) 로서 안면홍조 빈도가 단독으로 사용된 연구는 4건, 안면홍조 빈도와 안면홍조 정도 (hot flash severity) 가 동시에 사용된 연구는 4건으로 도합 8건이었다.

10건의 연구 중 나머지 2건의 1차 유효성 평가 지수는 안면홍조 점수 (hot flash score) 와 General climacteric symptom score가 각각 1건이었다. 이 외

에 각각의 연구 목적에 따라 다양한 2차 유효성 평가 지수들이 사용되었는데, Kupperman's index score가 4회, WHQ (Women's health questionnaire) · VAS (visual analog scale) · SCL-50 · Mood scale · PSQI (Pittsburgh sleep quality index) · General climacteric symptom score가 각각 1회씩 사용되었다.

유효성 평가 지수를 설정하는 데 있어서 가장 중요한 요건은 유효성 평가 지수가 해당 질환의 상태를 가장 정확하게 표현해 줄 수 있어야 한다는 것이다. 이러한 유효성 평가 지수는 적절하게 표준화되고 검증된 (appropriate standardized and validated)³⁰⁾ 것이어야 한다. 또한 주관적인 증상을 객관적으로 표현할 수 있는 방법이 있다면 더욱 좋을 것이다. 통증 질환에 있어서 ROM (range of motion)을 유효성 평가 지수로 활용하는 것이 좋은 예이다. 덧붙여, 해당 질환 또는 증상을 다방면에서 평가할 수 있는 검증된 설문지를 활용하는 경우도 많다.

선행 논문 결과에서 볼 수 있듯이, 안면홍조 빈도 (hot flash frequency)가 안면홍조 임상시험에서 가장 자주 사용되는 유효성 평가 지수이다. 그러나 비록 안면홍조 빈도 (hot flash frequency)가 가장 널리 사용되어 왔고, 쉽게 이해되며 복잡한 계산을 할 필요가 없다는 장점을 가지고 있지만, 이는 환자의 상태를 완벽하게 설명하지 못한다.

예를 들어, 하루 15회의 심한 (severe) 안면홍조를 가진 여성이 치료 후 하루 15회의 약한 (mild) 안면홍조를 나타낸다고 하더라도 안면홍조 빈도에는 변화가 없게 된다. Sloan JA et al³¹⁾은 이런 이유에서 안면홍조 빈도 (hot flash

frequency) 보다는 안면홍조 점수 (hot flash score)의 사용을 권장한다. 안면홍조 점수 (hot flash score)는 매일 매일의 안면홍조 빈도와 4단계로 나누어진 안면홍조 정도를 곱한 점수이다. 안면홍조 점수를 활용할 때의 좋은 점은 안면홍조의 빈도와 정도를 모두 나타낼 수 있다는 점이다. 다만 안면홍조 점수는 100mm 안면홍조 VAS와는 달리 최고 값이 정해져 있지 않은 점수 체계이므로, baseline에서의 안면홍조 점수를 100으로 환산하여 치료가 진행됨에 따라 남아 있는 안면홍조 점수를 %로 나타낸 “잔여 안면홍조 점수 (residual hot flash score)”를 분석하는 것이 임상적으로나 통계적으로 합당하다고 사료된다.

7. 추적 관찰 (Follow-up)

추적 관찰 항목에 있어서, 검색된 10편의 논문 가운데 추적관찰 항목이 설정되지 않은 연구부터 최장 12개월로 설정된 연구까지 다양한 분포를 보였다. 비교적 최근의 논문일수록 긴 추적 관찰 기간을 나타내는 경향이 있었는데, 이는 침에 대한 임상시험의 경험이 축적될수록 보다 엄정한 조건이 요구되기 때문일 것이다.

Sloan JA et al³¹⁾은 만성 질환의 경우에 치료 종료 후 3개월 이상의 추적관찰 기간을 제시하고 있다. 그러나 실제 임상시험을 진행할 때는 추적관찰 기간이 길어짐에 따라서 몇몇 문제가 발생하게 된다.

첫째는 일반적인 문제로, 환자가 내원 약속을 잊어버리거나, 변심하거나, 내원할 수 없는 상황에 처하거나 거주지를 이전하는 등의 상황에 처하게 되면 환자

의 관리가 쉽지 않다는 것이다. 이러한 문제들은 미리 예상되는 상황을 점검하고 환자에게 일정 안내와 규칙적인 연락을 제공함으로써 최대한 중도 탈락을 예방할 수 있다.

한편 연구 진행상의 편의를 위해 임상시험 기간을 단기간으로 설정하게 되면 장기간의 추적 관찰이 어려워질 수도 있는데, 이러한 점은 임상시험의 정확을 위해 개선되어야 할 부분이다.

V. 결 론

1. 폐경기 및 갱년기 안면홍조에 대한 선행 침구 RCT 연구의 방법론을 분석해 본 결과, 임상시험 대상 집단에 있어서 10건의 선행 연구 중 폐경기 여성을 대상으로 한 연구는 7건, 유방암 환자를 대상으로 한 연구가 2건, 갱년기 및 폐경기 여성을 대상으로 한 연구가 1건이었다.
2. 치료 방법과 대조군 설정에 있어서는 sham 대조군을 사용한 연구가 3건, placebo 대조군을 사용한 연구가 3건, 표준치료 비교를 사용한 연구가 2건, 부가치료 비교를 채택한 연구가 1건, sham 대조군과 표준치료 비교, 무처리 대조군의 복합 연구가 1건이었다.
3. 눈가림에 있어서, 침구 임상시험의 특성상 이중 눈가림 (double-blinding) 이 사용된 연구는 없었다. Patient blinding은 sham 대조군과 placebo 대조군을 사용한 7건 모두에서 이루어져 방법론적으로 적절하였다. 치료자 눈가림이 어려운 침구 임상시험에서 이중 눈가림의 대안인 평가자와 환자의 동시 눈가림 (blinded evaluator with blinded patients) 여부는 이들 연구에서 언급되지 않아 향후 연구의 디자인과 결과 보고에서 반드시 필요할 것으로 사료된다.
4. 임상시험의 침 치료 기간은 4주 ~ 12주로 다양했으며, 향후 임상시험에서 최적의 연구 결과를 얻기 위해서 치료 기간은 최소 4주 이상, 치료 회수는 6회 이상이 되어야 할 것으로 보인다. 임상시험의 검정력을 좌우하는 군별 sample size는 최소 12명에서 최대 143명의 분포를 보였으며, phase III 이상의 임상시험에서는 군별 50명 이상의 sample size가 요구된다.
5. 가장 많이 사용된 1차 유효성 평가 지수는 안면홍조 빈도이다. 안면홍조 빈도는 단독으로는 4건, 안면홍조 정도와 동시에 4건, 도합 8건의 연구에서 사용되었다. 그러나 안면홍조 빈도와 정도를 동시에 나타낼 수 있는 안면홍조 점수를 사용하는 것이 바람직할 것으로 판단되었다.
6. 추적 관찰 기간으로는 3개월 이상이 권장되며, 참가자의 중도탈락 예방을 위해 참가자에 대한 집중적인 관리 방법이 강구되어야 한다.
7. 향후 한국에서 이루어질 안면홍조에 대한 침 임상시험에 있어서, 갱년기와 폐경 후 여성을 모두 대상으로 하되, 사전 층화 작업을 거쳐 군별 50명 이상의 다기관 임상시험으로 진행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.
8. 치료 방법과 대조군 설정에 있어서는 침구 치료에 익숙한 한국의 임상 환경 상 sham 대조군을 설정하는 것이 가장 긍정적인 결과를 도출할 가능성

이 있으며, 표준화된 범위 안에서 환자의 상태에 맞추어 치료 혈위를 선택하는 방법을 추가하는 것이 좋으리라 사료된다. 표준치료 비교와 부가치료 비교는 방법론적으로 실제 임상에서의 침구 치료의 효과를 온전하게 규명할 수 있겠으나 대조군의 설정이 어려우므로, 현재 진행되고 있는 해외의 연구 결과를 주시함과 동시에 적절한 대조군 개발을 위한 기초 작업이 선행되어야 할 것이다.

- 9. 임상시험 기간과 1차 유효성 평가 지수는 4주 관찰-7주간 11회 치료-3개월 이상의 추적 관찰과 안면홍조 점수의 사용이 적절하다고 판단된다. 또한 통계학 연구자와의 긴밀한 공동 작업, 환자를 관리하는 코디네이터와 진료 지원 인력에 대한 역할 교육 등이 임상시험의 원활한 진행에 있어서 중요할 것이다.
- 10. 연구 결과의 보고나 출판에 있어서 국제 규격에 맞도록 기술하는 것이 중요하며, 침 임상시험에 있어서 앞으로 더욱 중시될 것으로 여겨지는 연구자의 자질과 자세, 연구팀의 구성 등에 대한 심도 있는 연구가 필요하다고 사료된다.

- 투 고 일 : 2008년 10월 24일
- 심 사 일 : 2008년 10월 28일
- 심사완료일 : 2008년 11월 7일

참고문헌

1. Jonathan S Berek. Gynecology. NWW. 2007;14:1323-1340.

2. Utian W et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril. 2001;6:1065.
3. Genant H et al. Low-dose esterified estrogen therapy. Arch Intern Med. 1997;157:2609-2615.
4. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2004;11:11-33.
5. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-333.
6. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. JAMA. 2004;291:1701-1712.
7. Stephen Hulley et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998;280:605-613.
8. Mary Cushman et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004;292:1573-1580.
9. Marianne Canonico et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of route of estrogen administration

- and progesterones: The ESTHER study. *Circulation*. 2007;115:840-845.
10. Madge R Vichers et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause(WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335:239-250.
 11. Kang HJ et al. Use of alternative and complementary medicine in menopause. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002;79:195-207.
 12. Dantas Stella M. Menopausal symptoms and alternative medicine. *Prim Case Update ObGyns*. 1999;6(9):212-220.
 13. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002:805-813.
 14. 김동일 등. 갱년기클리닉의 운영방안과 활용 약물에 대한 고찰. *대한한방부인과학회지*. 2000;13(2):418-436.
 15. 이태균. 갱년기 환자의 神經筋 症狀의 치료에 관한 연구. *대한한방부인과학회지*. 2001;14(2):195-202.
 16. 김정철, 이태균. 갱년기 여성의 심신 질환에 관한 연구. *대한한방부인과학회지*. 1998;11(2):229-236.
 17. Deng G et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5584-5590.
 18. Nir Y et al. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas*. 2007;56(4):383-395.
 19. Zaborowska E et al. Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flashes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric*. 2007;10(1):38-45.
 20. Vincent A et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause*. 2007;14(1):45-52.
 21. Borud EK et al. The effect of TCM acupuncture on hot flashes among menopausal women (ACUFLASH) study: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:6.
 22. Nedstrand E et al. Psychological well-being improves in women with breast cancer after treatment with applied relaxation or electro-acupuncture for vasomotor symptom. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006;27(4):193-199.
 23. Huang MI et al. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. *Fertil Steril*. 2006;86(3):700-710.
 24. Nedstrand E et al. Vasomotor symptoms decrease in women with breast

- cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric*. 2005;8(3):243-250.
25. Wyon Y et al. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 2004;7(2):153-164.
 26. Cohen SM et al. Can acupuncture ease the symptoms of menopause? *Holist Nurs Pract*. 2003;17(6):295-299.
 27. Hammerschlag R. Methodological and ethical issues in clinical trials of acupuncture. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1998;4(2):159-171.
 28. Streitberger K et al. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet*. 1998;352(9125):364-365.
 29. White AR et al. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complementary Therapies in Medicine*. 2001;9:237-245.
 30. Stephen Birch et al. Clinical research on acupuncture: Part 2. Controlled clinical trials, an overview of their methods. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2004;10(3):481-498.
 31. Sloan JA et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(23):4280-4290.
 32. Ezzo J et al. Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2001;44:819-825.
 33. Ezzo J et al. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? *Pain*. 2000;86:217-225.
 34. Dören M. Effects of acupuncture and estrogens on hot flushes. *Climacteric*. 2007;10(3):264.