

슬관절염에 대한 뜸 치료의 유효성 및 안전성 연구 : 무작위 대조 예비 임상연구 프로토콜

이승훈¹ · 김건형² · 김태훈¹ · 김정은¹ · 김주희¹ · 강경원¹
정소영¹ · 김애란¹ · 박효주¹ · 신미숙¹ · 홍권의³ · 최선미¹

¹한국한의학연구원 침구경락연구그룹, ²부산대학교 한방병원 침구과, ³대전대학교 한의과대학 침구학교실

Moxibustion for Knee Osteoarthritis : A Protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial

Seung-Hoon Lee¹, Kun-Hyung Kim², Tae-Hun Kim¹, Jung-Eun Kim¹
Joo-Hee Kim¹, Kyung-Won Kang¹, So-Young Jung¹, Ae-Ran Kim¹
Hyo-Ju Park¹, Mi-Suk Shin¹, Kwon-Eui Hong³, Sun-Mi Choi¹

¹Acupuncture, Moxibustion & Meridian Research Group, Korea Institute of Oriental Medicine

²Dept. of acupuncture & moxibustion, Pusan National University, Korean Medicine Hospital

³Dept. of acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to evaluate the feasibility of massive clinical research and to make a basic analysis on the effectiveness and safety of moxibustion treatment on knee osteoarthritis compared to usual care.

Methods and Results : This study is a protocol for a pilot randomized controlled trial. Forty participants are assigned to the moxibustion group (n=20) and usual care group (n=20). Participants assigned to the moxibustion group receive moxibustion treatment on the affected knee(s) at six standard acupuncture points (ST36, ST35, ST34, SP9, Ex-LE04 and SP10) three times per week for four weeks (total of 12 sessions). Participants in the usual care group don't receive moxibustion treatment during the study period and follow-up are made on the 5th, 9th and 13th weeks after random allocation. Both groups are allowed to use any kind of treatment, including surgery, conventional medication, physical treatment, acupuncture, herbal medicine, over-the-counter drugs and other active treatments. Education material that explains knee osteoarthritis and current management options and self-exercise is provided for each group.

The pain scale of the Korean Western Ontario and McMaster Universities Questionnaire (K-WOMAC) is the primary outcome measurement used in this study. Other subscales of the K-WOMAC, the Short-Form 36 Health Survey (SF-36), Beck Depression Inventory (BDI), Physical Function test, Patient Global Assessment, and Pain Numeric Rating Scale (NRS) are used as outcome variables to evaluate the effectiveness of acupuncture. Safety is assessed at every visit.

Conclusions : The result of this trial will provide a basis for the effectiveness and safety of acupuncture treatment for knee osteoarthritis.

Key words : Moxibustion, Osteoarthritis, Pilot trial

1. 서 론

· 교신저자: 최선미, 대전시 유성구 유성대로 1672
한국한의학연구원 의료연구본부 침구경락연구그룹
Tel. 042-868-9485, Fax. 042-863-9464
E-mail: smchoi@kiom.re.kr

· 연구비 지원기관 : 한국한의학연구원
· 투고 : 2011/10/27 심사 : 2011/11/22 채택 : 2011/12/01

골관절염은 노인들에게 가장 일반적인 형태의
관절 질환으로 통증과 기능제한을 특징으로 하며¹⁾

주로 무릎과 같은 체중부하 관절을 많이 침범하고 관절 연골의 국소적인 퇴행성 변화, 연골하골의 비대, 주변 골연골부의 과잉 골형성, 관절의 변형 등을 일으킨다²⁾. 골관절염의 치료를 위해 생활관리, 운동요법, 약물치료, 수술 등의 치료법이 존재하나 환자의 순응도, 효과, 부작용 등의 면에서 각각 장단점이 있으며 아직 확실한 치료법은 정해져 있지 않다. 특히 약물 치료에는 아세트아미노펜과 같은 단순 진통제나 비스테로이드성 항염제(NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 등의 약물이 사용되고 있으나, 이러한 약물들은 관절염의 증상을 완화시키는데 도움을 주나 질병의 진행을 막지 못하며 출혈이나 천공성 궤양 같은 부작용을 야기한다고 알려져 있다^{3,4)}. 따라서 기존 약물의 부작용을 경험하거나, 약물의 복용으로 충분한 효과를 보지 못한 많은 환자들은 약물치료 대신 다른 치료법을 찾게 된다⁵⁾.

뜸치료는 인체의 일정한 혈위에 쑥 혹은 기타 약물 등을 연소시켜 직, 간접적인 온열작용 및 뜸 연소부산물들의 자극효과를 가하는 치료법으로서 經脈의 氣血을 滯通시키고 이를 통해 질병치료 및 예방과 양생을 목적으로 하는 한의학적 치료법 중 하나이다⁶⁾. 2007년 전국 한의사들을 대상으로 조사된 자료에 의하면 66.9%의 한의사들이 뜸치료를 임상 진료에 폭넓게 활용하고 있으며 뜸치료 후 환자의 만족도가 높아 주로 사용되는 것으로 조사되었다. 특히 운동기 질환에 가장 많이 사용하는 것으로 조사되어 뜸은 침과 더불어 고령화 사회에 발병률이 높아지고 있는 만성 퇴행성 통증 질환 환자의 약물 복용 부담을 감소시키고 통증에 속발하여 나타나는 신체기능 및 삶의 질 저하를 완화시킬 수 있다⁷⁾.

슬관절염을 포함한 다양한 만성질환에 대하여 연구가 진행되고 있는 침과는 달리 뜸에 대한 기존 연구는 매우 적다. 국내의 미약한 연구에 비하여 중국에서는 2003년을 기점으로 다양한 무작위 대조군 임상연구가 진행되었다. 그러나 시행되었던

무작위 대조군 연구 또한 주로 번역이나 압과 관련된 임상시험으로 실제 임상에서 다용되고 있는 퇴행성 관절 질환에 대한 연구는 많지 않으며 치우침(bias)이 적은 양질의 임상연구는 더욱 부족할 실정이다⁸⁾.

또한 뜸 치료에는 아직 타당도가 검증된 거짓뜸이 개발되지 않아 거짓 뜸 대조 연구를 하기에는 어려움이 많다. 따라서 운동 및 일상관리를 지속하는 군을 대조군으로 삼아 일상관리 및 운동을 병행하는 도중 뜸 치료를 추가하였을 경우 어떠한 전반적 효과(overall effectiveness)가 있을 것인지를 확인하며 뜸 치료 후 증상 및 신체 기능과 삶의 질, 우울감 등 다양한 방면의 변화를 측정하기에는 거짓 뜸 대조군이 아닌 일상관리 대조군을 통한 실용적 임상연구(pragmatic trial)가 보다 적합할 수 있다.

이에 본 연구는 뜸 치료군과 일상관리 대조군의 무작위 배정을 통하여 뜸 치료와 일상관리가 슬관절염 환자의 통증, 기타 신체기능, 삶의 질 및 우울감 등의 다양한 방면에서 어떤 영향을 미치는지 평가하는 대규모 실용적 무작위 대조 임상연구를 진행하기 위한 실행가능성(feasibility)을 알아보고 뜸치료의 유효성과 안전성을 평가할 수 있는 예비 임상연구를 시행하고자 한다.

II. 방 법

등록된 피험자는 뜸 치료군 또는 일상관리 대조군에 무작위 배정되어 뜸 치료군은 4주간 12회의 뜸 치료를 받는다. 치료 전후 두 군의 증상 변화에 대한 평가를 수행한다(Fig. 1).

슬관절염에 대한 뜬치료의 효과 연구 프로토콜

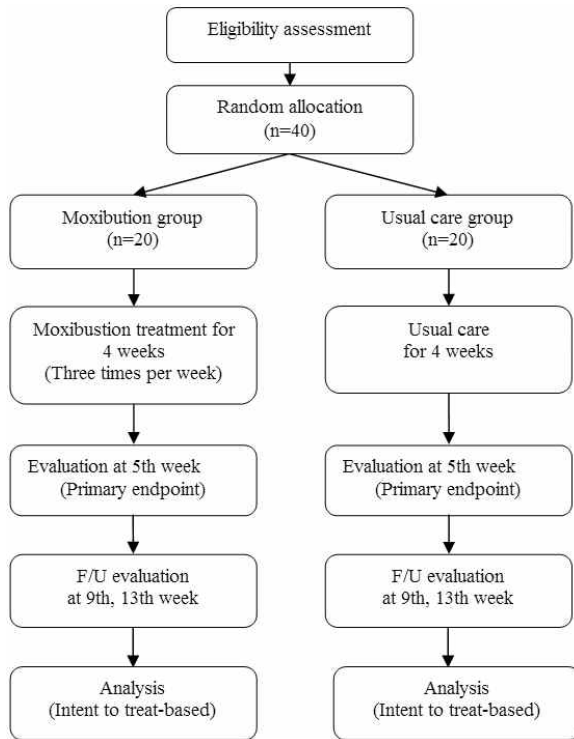


Fig. 1. Flow chart of the trial.

1. 피험자 선정

1) 대상질환

원발성 슬관절염(Idiopathic osteoarthritis of knee) 환자의 통증

2) 선정기준

만 40세 이상 70세 이하의 남녀 중 현재 한쪽 혹은 양쪽 무릎통증을 호소하며 American College of Rheumatology criteria(50세 이상 70세 이하, 관절 강직이 30분 이하인 자, 무릎 관절 염발음(Crepitus), 압통(Bony tenderness), 슬관절 골 과형성(Bony enlargement), 촉진상 열감 없음(No palpable warmth))의 6가지 기준 중 최소 3가지 이상 해당되는 자가 스크리닝 방문 당시 지난 1주일간 일일 평균 통증이 NRS 40 이상이었으며 본 임상연구의 목적 및 특성에 대한 명백한 설명을 들은 후 참여에 동의

하고 피험자 동의서에 서명한 경우 피험자로 선정한다(Table 1).

3) 제외기준

염증성 질환, 종양, 외상, 류마티스성 관절염, 자가면역질환, 슬관절의 심한 외반 및 내반 변형 과거력 혹은 현병력이 있는 자, 환측 무릎에 무릎 수술을 받은 자, 최근 2년 내 환측 무릎에 관절경 수술을 받은 자, 최근 3개월 내 관절강 내 스테로이드 주입 주사를 맞은 자, 최근 6개월 내 관절강 내 점액 보충제(viscosupplement: hylan, sodium hyaluronate, hyaluronan 등) 주사를 맞은 자, 최근 6개월 내 관절강 내 주사를 통해 관절액을 배출한 자, 최근 4주간 침, 뜬, 부항, 한약 등 한방치료를 받은 자, 급만성 간질환 자, 최근 1년 내 중증 심혈관계 질환(심근경색, 불안정성 협심증 등), 중증 신경계 질환(뇌출혈, 뇌경색 등)이 발생한 자, 악성종양 과거력 이나 현병력이 있는 자, 만성 폐질환 및 호흡기 질환을 동반한 자, 조절되지 않는 고혈압이 있거나 인슐린으로 혈당 조절한 경험이 있거나 조절 중인 당뇨 환자, 출혈성 질환 혹은 항응고 약물(아스피린 제외)을 복용중인 자, 약물 의존 및 알코올 중독자, 활동성 결핵 및 기타 감염성 질환 자, 켈로이드 체질인 자, 뜬 치료 후 과민반응을 경험한 자, 정신질환이 있거나 임신 중 여성, 기타 심각한 급만성 질환 등으로 연구에 참여하기 적합하지 않다고 판단되는 자, 기타 임상연구 담당자가 적절하지 못하다고 판단한 경우의 피험자 등은 제외한다(Table 1).

4) 피험자 수

본 연구는 슬관절염 환자에 대한 뜬치료의 유효성(effectiveness), 안전성(safety) 및 연구가능성(study feasibility)을 평가하기 위한 예비 임상연구이다. 피험자 수는 연구 기간 동안 모집 가능한 피험자 수와 유효성 평가를 할 수 있는 최소한의 범위 및

약 20%의 탈락율을 고려하여 뜸 치료군 20명과 일 상관리 대조군 20명으로 총 40명을 선정하였다.

피험자는 전단지, 신문 광고, 대전대학교 대전한 방병원 홈페이지 등을 통해 모집한다.

5) 피험자 모집

Table 1. Eligibility criteria

Inclusion criteria
1. Males and females aged 40 to 70
2. Diagnosed as idiopathic knee osteoarthritis according to the clinical guideline of American college of Rheumatology
a. Currently have pain at one or both knees
b. Have at least 3 symptoms among the 6 conditions as follows:
1) Aged from 50 to 70 years old
2) Have morning stiffness within 30 minutes
3) Have Crepitus
4) Have Bony tenderness
5) Have Bony enlargement
6) No palpable warmth
3. Have average daily pain over 40 points (0 to 100 point scale)
4. Agreed with written informed consent
Exclusion criteria
1. Current or past history of inflammatory disease including rheumatoid arthritis
2. Cancer
3. Traumatic injury which might be related to current knee pain
4. Autoimmune disease
5. Significant deformity of knee joints
6. Knee replacement surgery on affected knee
7. Knee arthroscopy within 2 years
8. Steroid injection in knee joints within 3 months
9. Viscosupplement injections in knee joints within 6 months
10. Joint fluid injection within 6 months
11. Received acupuncture, moxibustion, cupping or herbal medicine within 4 weeks
12. Uncontrolled hypertension
13. Diabetes mellitus requiring insulin injection
14. Life-threatening cardiovascular or neurological events within one year
15. Chronic respiratory disease
16. Hemorrhagic disorder
17. Alcohol or drug addiction
18. Active infectious disease including tuberculosis
19. Keloidosis

2. 시험기간

임상시험심사위원회 (IRB) 승인 후 12개월.

3. 연구설계

본 연구는 무작위배정 대조군 평가자 눈가림 평형설계 연구로서 자의에 의해 임상연구동의서에 서명한 피험자에 대하여 임상연구 계획서에 따라

필요한 검진 및 검사를 실시한 후, 선정기준 및 제외기준을 검토하여 본 임상시험에 적합하다고 판단되면 방문 2에 뜬 치료군(moxibustion group) 또는 일상관리 대조군(usual care group)으로 무작위 배정한다. 치료군의 뜬 치료는 4주간 주3회 총12회 시행하며, 대조군의 경우 일상관리를 지속한다. 두 군 모두 무작위 배정 후 5주, 9주, 13주 째에 추적 관찰을 시행한다(Table 2).

Table 2. Schedule for treatment and outcome measurement

Period Visit (Week)	Screening													Follow-up		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
			1			2			3			4		5	9	13
Informed consent	●															
Demographic characteristics	●															
Medical history	●															
Knee X-ray(Anterior-Posterior, lateral position)	●															
Inclusion/Exclusion criteria	●															
Conformity Assessment		●														
Treatment expectancy questionnaire			○													
Vital signs	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Change of medical history		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Random allocation		●														
Moxibustion treatment			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
Korean Western Ontario and McMaster Universities Questionnaire		●												●	●	●
Beck depression inventory		●												●	●	●
The Short-Form 36 Health Survey		●												●	●	●
Pain Numeric Rating Scale	●	●												●	●	●
Physical Function Test		●												●	●	●
Patient global assessment		●												●	●	●
Safety assessment		●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

● : Both moxibustion group and usual care group, ○ : Only moxibustion group

4. 무작위배정

연구자는 2차 방문에서 각 피험자에게 고유한 피험자 번호를 배정한다. 피험자 번호는 시험기관

에 배정된 일련 번호 중 사용 가능한 최소 번호로 구성된다. 한번 배정된 피험자 번호는 재사용하지 않는다. 두군 선정을 위한 무작위 배정은 블록 무작위 배정을 선택하였으며 SAS® Version 9.1.3(SAS

institute. Inc., Cary, NC) 통계프로그램을 이용하고 블록 사이즈를 4로 하여 여섯 가지의 경우(1=AABB, 2=ABAB, 3=ABBA, 4=BAAB, 5=BABA, 6=BBAA)를 무작위 배정한다. 이후 연구 지원자 40명에 일련번호를 부여 후, 각 개체가 뽑힐 가능성이 동일한 상태에서 무작위로 각 군에 20명씩 배정하는 방식으로 진행한다.

5. 할당은닉

불투명한 봉투에 무작위 배정코드를 넣어 봉합하여 이중 잠금 서랍장에 보관한다. 피험자에게 임상시험에 대한 충분한 설명을 한 뒤 선정, 제외기준을 충족하고 자발적으로 서면 동의서를 작성한 피험자를 대상으로 연구자는 피험자 앞에서 순서대로 무작위배정 봉투를 개봉하여 배정하도록 한다. 개봉한 봉투는 별도로 보관한다.

6. 눈가림

결과 평가자를 눈가림한다. 피험자가 어느 군에 속하였는지 알 수 없게 하기 위해 피험자와 대화 시 치료에 관한 내용을 묻지 않도록 평가자를 교육 한다.

7. 뜬 치료군 처치

뜸 치료군은 4주간 총12회(주 3회) 뜬 시술을 받는다. 시술 부위는 문헌 고찰을 통해 1차 선발된 혈자리를 한의사 3인(침구과 전문의 2인, 한방내과 전문의 1인)의 토의를 거쳐 결정되었다.

슬관절염에 대한 뜬치료의 효과를 평가하기 위해서 헛님 보성사에서 제작된 직경 1.9 cm, 높이 2.1 cm의 원통형 무연뜸을 단측, 혹은 양측의 족삼

리, 독비, 양구, 음릉천, 내슬안, 혈해 등 고정된 6개 혈위에 뜬을 시술하고(1회 시술 시 단측성 통증은 6개, 양측성 통증은 12개의 뜬 시술) 이외 시술자의 판단에 따라 아시혈을 2개까지 추가할 수 있으며, 1회 시술 시 선택한 부위에 3회의 뜬을 시술한다. 뜬 치료 종료 후 참가 5주후(visit 14), 9주 후(visit 15), 13주후(visit 16) 총3번의 추가방문을 통해 뜬의 효과를 평가한다.

이외에 본 연구는 실용적 임상연구로서 뜬 치료군과 일상관리 대조군에게 기존에 시행하여 온 한방치료를 포함한 모든 종류의 치료를 허용하되(일반의약품, 전문의약품, 물리치료, 한방치료 등 모든 종류의 치료를 허용) 연구 참여 이후 새롭게 시작한 치료의 경우 임상시험기관에 보고하도록 피험자를 교육한다. 각 치료법의 사용여부는 매 평가방문 시마다 시행한다. 시험 중 자가운동을 위하여 슬관절염 질환 정보지 및 자가운동법 교육자료를 배부하여 하루 1회 정해진 방법대로 슬관절염 관리를 위한 자가운동을 시행한다(Table 3).

8. 일상관리 대조군 처치

일상관리 대조군에게는 뜬 치료군과 같이 모든 치료를 허용한다. 피험자는 OTC(Over-The-Count)약품, 슬관절염 개선을 위한 전문약품, 물리치료, 한방치료, 수술치료 등을 선택할 수 있다. 슬관절염 외 다른 건강 상 문제로 사용한 치료법도 마찬가지로 모두 허용한다. 각 치료법의 사용여부는 무작위 배정 후 5주(뜸 치료군의visit 14에 해당, 이하동일), 9주(visit 15), 13주(visit 16) 방문 시와 무작위 배정 후 2주 후(visit 8에 해당) 전화를 통해 확인한다. 뜬 치료군과 동일하게 매일 자가운동을 시행하도록 한다(Table 3).

슬관절염에 대한 뜬치료의 효과 연구 프로토콜

Table 3. Revised STRICTA(Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture)

	항 목	기 술
1) Moxibustion rationale	1a) Style of Moxibustion	한의학적 이론 (Traditional Korean Medicine Theory)
	1b) 역사적 정황, 문헌적 근거 또는 동의안 방법에 기초한 치료에 대한 논거 : 적절하다면 참고문헌과 함께 제시	1) 3인의 한의사전문 토의(Consensus) 2) 침구학교과서(Textbook) 3) 외부 전문가 자문(External Advisor)
	1c) 치료에 변화를 허용한 정도	고정혈위 사용(Standardized treatment) 단, 시술자의 판단에 따라 아시혈 2개까지 사용
2) Details of Moxibustion	2a) 1회 치료시 환자당 자침수	단측성 통증 : 6-8개 양측성 통증 : 12-16개
	2b) 사용한 경혈 이름(단측/양측 여부)	환측 치료(양측성 통증일 경우 양측 치료) 족삼리(ST36), 독비(ST35), 양구(ST34), 음릉천(SP9), 내슬안(Ex-LE4), 혈해(SP10). 이외 아시혈 있을 경우 환측 부위 2개까지
	2c) 자침 깊이 명시된 측정 단위. 또는 특정 조직 수준에 근거하여 제시	적용 불가
	2d) 유발된 반응 (예. 득기 또는 근육 연축 반응)	뜸 시술 부위 열감
	2e) 뜬 자극의 형태	간접구 치료. 먼저 간접구를 인체에 부착하지 않은 상태에서 점화하여 각 치료 혈위에 간접구 부착. 자연 연소하도록 하며, 피험자의 최대 인내 열감에 도달하였을 때 새로운 간접구로 교체. 각 혈위당 3장씩 시술. 한의사 판단에 따라 화상 방지를 위해 주변 1cm 반경 내에서 뜬 부착 부위 변경 가능
	2f) 유침 시간	간접구 1장 시술 시 약 5-10분 소요
3) Treatment regimen	3a) 치료 횟수	총 12회
	3b) 치료 빈도와 시간	주 3회. 총 치료기간 4주
4) Other components of treatment	4a) 다른 처치(침, 부항, 약물, 운동, 생활습관에 대한 조언 등)	모든 일상관리 치료 허용(한방치료를 포함한 모든 종류의 치료 허용), 생활습관, 자가운동요법에 대한 교육자료 배부.
	4b) 시술자에 대한 지침과 환자에 대한 정보 및 설명을 포함하는 치료 환경(setting)과 상황(context)	실용적 임상연구 설정, 치료자는 피험자와 일상관리, 치료 내용에 관한 모든 대화를 할 수 있다.
5) Practitioner background	5a) 참여하는 뜬 시술자에 대한 서술(자격이나 전문단체 소속, 침 시술 횟수, 기타 관련 경험)	한방전문의 및 최소5년 이상 임상경험

<p>6) Control or comparator intervention(s)</p>	<p>실제 임상진료 환경에서, 뜸 치료를 받는 환자가 얻게 되는 전반적 호전 및 변화를 측정하기 위하여 일상관리 군 사용.</p> <p>6a) 연구 질문에 따른 대조군이나 비교군에 대한 논거와 대조군 선택을 정당화 시킬 수 있는 자료</p> <p>6c) 대조군이나 비교군에 대한 정확한 기술. 만약 거짓뜸이라든지, 어떤 종류라도 뜸과 유사한 군을 사용한다면 위에 나온 1-3과 같이 세부 사항을 제시</p>
	<p>Park et al. Re: is it possible to blind subjects using sham moxibustion treatment? Am J Chin Med 2009;37(2):407-9.</p> <p>Paterson et al. Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. BMJ 2005;330:1202-5.</p> <p>대조군에게는 모든 일상관리 치료 허용(일반의약품, 전문의약품, 물리치료, 한방치료 등 모든 종류의 치료 허용), 생활습관, 자가운동요법에 대한 교육 자료 배부.</p>

9. 병력 및 치료력

1차 방문 시(visit 1) 조사되었던 병력 및 치료력의 변화 여부에 대하여 뜸 치료군은 매 방문마다, 일상관리 대조군은 무작위 배정 1주(visit 2), 2주(visit 8), 5주(visit 14), 9주(visit 15), 13주(visit 16) 에 조사한다. 1차 방문 시(visit 1) 약물력 검사에서 확인된 내용과 비교하여 변화된 사항에 대하여 조사하고, 만일 병용약물에 변화가 있다면 이를 증례기록지에 자세하게 기록한다. 연구참여 이후 새로운 치료를 시작했을 경우 임상시험기관에 보고하도록 피험자를 교육한다.

Global Assessment, Pain Numeric Rating Scale (NRS) 의 변화량을 사용한다.

WOMAC은 하지부 관절염 환자를 평가하도록 고안된 설문지이며, 여러 연구에서 타당도와 신뢰도를 확보한 도구이다. 배 등⁹⁾이 한국형 WOMAC의 번역 및 이의 타당도를 측정하였다. WOMAC은 24개의 설문으로 구성된 자가 작성 설문지로서 3개의 세부항목(pain, stiffness, function)으로 나뉘어진다. 각 설문지는 5점 리커트 척도로 되어 있고 각 세부 항목 점수는 해당 세부항목을 구성하는 각각의 질문점수를 합산하여 계산되며, 통증은 0-20점, 뻣뻣함은 0-8점, 기능은 0-68점까지 점수 취득이 가능하다.

10. 평가변수

1차 유효성 평가는 무작위배정 5주차(visit 14)에 조사된 Korean Western Ontario and McMaster Universities Questionnaire(K-WOMAC)의 Pain subscale의 변화량을 사용한다.

SF-36은 The Rand Health Insurance study batteries의 축약형으로, 8개의 차원을 측정하며 신체적 기능(10문항), 신체적 건강문제에 의한 역할제한(4문항), 통증(2문항), 사회기능성(2문항), 전반적 정신건강(5문항), 정서적 문제에 의한 역할제한(3문항), 활력, 에너지, 피곤(4문항), 전반적 건강인지(5문항)이다. 점수는 각 문항을 100점 만점으로 환산하여, 같은 차원의 문항들의 평균을 구한다. 이 때 응답하지 않은 문항은 평균을 낼 때 제외하고 점수가 높을수록 좋은 건강상태를 반영한다.

2차 유효성 평가는 무작위배정 5주(visit 14), 9주(visit 15), 13주(visit 16) 에 측정된 1차 유효성 평가변수를 제외한 K-WOMAC subscale(stiffness, function) 및 Global scale의 변화량과 The Short-Form 36 Health Survey(SF-36), Beck Depression Inventory(BDI), Physical Function test, Patient

BDI는 1967년 Beck AT에 의해 개발되었으며, 우울 증상의 인지적, 정서적, 동기적, 신체적 증상

영역을 포함하는 21개 문항으로 구성되어 있다. 각 항목은 우울 증상의 정도를 서술하는 4개 보기로 구성되어 있으며, 0점(1번)-3점(4번)까지 채점하여 각 문항 점수를 합산한 뒤 총점을 구한다. 점수의 범위는 0-63점까지 가능하며, 우울 집단 선별을 위한 cut-off score는 16점으로 제시되어 있다.

Physical Performance Test는 연구자의 입회 및 측정 하에 다음과 같은 세 종류의 test를 시행한다.

1) Timed-Stand Test

피험자가 앉은 상태에서 일어났다가 다시 앉은 동작을, 총 10번 반복하는 데 소요되는 시간을 측정하며, 이는 피험자의 하지 근력을 측정하기 위해 수행된다. 피험자는 팔짱을 낀 상태로 의자에 앉아 있다가 연구자의 신호에 따라 완전히 일어난 후 의자의 등받이에 등을 완전히 붙일 정도로 앉는다. 이것이 1세트이며, 10세트를 수행할 동안 걸리는 시간을 측정한다. 측정에 사용되는 의자는 치료 전 후 동일한 의자로 한다. 1회 측정 후 10분간 휴식하였다가 추가 1회 측정한다. 두 가지 중 시간이 적게 걸린 수치를 사용한다.

2) Standing balance test

피험자는 tandem, semi-tandem, side-by-side, one-legged stand 자세를 각각 취하며, 각 동작마다 30초간 서 있도록 한다. 연구자는 측정 전 피험자에게 동작을 잘 준비할 수 있도록 보조한다. 각 측정마다 30초 이상 서 있을 수 있다면 각 측정당 1점을, 만약 30초 미만으로 서 있거나 자세 자체를 취할 수 없을 경우 각 측정당 0점을 배정한다. Tandem test는 한 발의 뒷꿈치를 다른 발의 엄지 발가락 위에 완전히 붙여 두 발이 1자로 되도록 자세를 취한 후 30초간 자세를 유지하는 측정이다. 발바닥은 바닥에 완전히 붙이도록 한다. Semi-tandem test는 한 발의 뒷꿈치를 다른 발의 엄지발가락의 내측 끝(the end of medial side)에 완전히 붙여 두

발이 엇갈린 11자로 되도록 자세를 취한 후 30초간 자세를 유지하는 측정이다. 발바닥은 바닥에 완전히 붙이도록 한다. Side-by-side test는 양 발을 평행하게 위치한 후 30초간 자세를 유지하는 측정이다. 발바닥은 바닥에 완전히 붙인다. One-legged test는 한 발만 바닥에 붙인 채 다른 발은 발바닥이 뒷면(posterior direction)을 향하게끔 무릎을 90도로 굴곡시켜 들게 하여, 30초간 자세를 유지하는 측정이다. 발바닥은 바닥에 완전히 붙인다.

3) Six minute walk test

피험자에게 6분 동안 가능한 가장 빠르게 걷도록 한다. 피험자가 걷는 동안 연구자는 피험자가 걷기를 끝까지 수행할 수 있도록 격려한다. 총 걸은 거리를 줄자로 측정한다.

Patient Global Assessment는 피험자 스스로 느낀 치료 전후 호전도에 대해 평가한다. 피험자는 치료 전에 비해 슬관절염이 얼마나 호전되었는지에 대한 대답을 “매우 호전”, “얼마간 호전”, “변화 없음”, “얼마간 악화”, “매우 악화” 5가지 항목 중 고를 수 있다.

Pain NRS는 숫자 등급 척도로 0부터 100까지를 측정범위로 하며, 0은 통증이 전혀 없는 상태, 100은 가장 고통스러운 상태를 나타내어 최근 1주일간의 하루 평균 통증을 표시하게 한다.

기타 평가 항목인 Treatment Expectancy Questionnaire (치료 기대치 설문지)는 Devilly GJ et al. 의 “credibility and expectancy questionnaire”¹⁰⁾를 변용 및 국문화하여 “뜸 치료가 당신의 불편한 증상을 줄이는 데 얼마나 도움이 될 것이라 생각하십니까?”라는 물음에 대한 피험자의 기대치를 측정한다.

11. 통계분석방법

1) 분석군

배정된 대로(intent-to-treat, ITT) 분석군은 뜬

치료를 한 번 이상 받고, 치료 후 주요 유효성 결과변수 평가를 한 번 이상 받은 모든 피험자로 구성된다.

계획서 순응(per-protocol, PP) 분석군은 연구계획서에 대한 주요 위반 없이 임상시험을 완료한 모든 피험자로 구성된다. 이는 총 12회 중 10회 이상의 뜬 치료를 받은 피험자를 의미한다.

2) 인구학적, 사회학적 정보 및 기타 치료 전 피험자 특성

본 임상연구에 포함된 피험자의 인구학적, 사회학적 정보 자료 및 치료 기대치 설문지 점수를 포함한 시험 시작 시 임상병력 자료(이하 기초 자료라 함) 결과 중 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소·최대치 등을 제시하고, 범주형 자료는 빈도표를 제시한다. 이들 변수들에 관한 치료군별 비교는 연속형 자료에서는 정규성 분포를 만족하면 two sample *t*-test, 정규성 분포를 따르지 않으면 Wilcoxon rank sum test를 이용하며, 범주형 자료는 chi-squared test를 이용하여 시행한다.

3) 통계학적 가설, 모델 및 분석방법

치료 전·후 두 군간 유효성 평가변수 변화량의 차이가 없다는 가설을 귀무가설(null hypothesis)로 검증하며 대립가설(alternative hypothesis)은 치료 전·후 두 군간 유효성 평가변수의 변화량이 같지 않다는 가설이다.

1차 평가변수 및 2차 평가변수의 baseline 대비 무작위 배정 5주 후, 9주 후, 13 주 후 추적관찰 수치를 종속변수(dependent variable), baseline 수치값을 공변량(covariate), 그룹을 요인(fixed factor)으로 하여 공분산분석(analysis of covariance)을 수행한다. 각 군 내에서의 치료 전·후의 차이는 각각 paired *t*-test 혹은 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 검증한다. 통계적 검증은 양측 유의수준 0.05에서 수행되고, 95% 신뢰구간을 제공한다. 각

군간 방문별 추세변화에 대한 차이를 검정하기 위해 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance)을 수행한다. 각 군간 Patient global assessment의 차이는 chi-squared test를 이용하여 분석한다.

4) 결측치 / 관찰중단 / 치료중단의 취급

주요 분석 시점은 방문 종료 시기이다. 개별 피험자에 있어 치료기간의 최종 치료 후 이루어진 평가를 분석변수로서 종료 시 평가로 대치한다. 결측치는 LOCF(Last Observation Carried Forward)에 의하여, 결측치 발생 전 마지막 관측치로 대치한다.

임상 시험 기간 중 언제라도 피험자에게 위해를 미친다고 판단되는 이상반응이 관찰된 경우 연구자는 해당 피험자에 대한 본 임상시험의 치료를 잠정적으로 중단 할 수 있다. 이후 이상반응의 경과 및 침치료와의 인과관계 평가 등에 따라 침치료의 지속이 피험자에게 위해를 미친다고 평가될 경우, 연구자는 해당 피험자에 대한 본 임상시험의 치료를 영구적으로 중단한다.

치료 전에 치료 중단되는 피험자는 선별검사 실패(screening failure)로 간주한다. 의학적으로 필요하지 않은 경우, 치료 중단(선별검사 실패)시 요구되는 평가를 반드시 모두 완수하여야 하는 것은 아니다. 치료기간 중 피험자가 증상의 만족스러운 소실로 더 이상 뜬 치료 받기를 원하지 않을 경우, 해당 피험자에 대한 임상시험을 중지하고 최종 방문 시 계획된 모든 평가를 받도록 한다. 임상시험 완료 전에 치료 중단되는 피험자는 가능하면 빠른 시간 내에 방문일정을 수립하여 최종 방문 시 계획된 모든 평가를 받도록 한다. 최종 방문 평가 시행 후에 또는 피험자가 평가를 위해 방문하지 않을 것이 명확해질 때에 이들 중단 피험자들을 임상시험에서 중도 탈락된 것으로 판정한다.

5) 안전성 분석

안전성 평가는 주로 연구자가 치료와의 연관성을 의심하는 이상반응, 중대한 이상반응 발생 빈도를 분석하여 수행된다. 수집된 안전성 자료들을 적절하게 요약한다. 중대한 이상반응은 모두 서술적으로 기술된다. 이상반응은 피험자의 증상 보고, 매 방문 시 연구자의 관찰 등을 통해 수집된다.

12. 이상반응

이상반응(adverse event)은 임상연구 과정의 시술 후 나타나는 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후(sign, 예: 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 시술과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

뜸 치료와 관련한 이상반응은 뜬 시술에서 발생한 모든 유해하고 의도되지 않은 반응으로서 임상연구에 사용된 뜬 시술과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다. 뜬 시술 시 발생 가능한 이상반응의 종류로는 수포 형성, 발적, 가려움, 화상 및 호흡기 증상 등이 있다.

예상하지 못한 이상반응(unexpected adverse event)은 이용 가능한 뜬 시술 관련 정보(예를 들어 임상 연구자 자료집 또는 뜬 시술 지침서)에 비추어 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

중대한 이상반응(serious adverse event)은 임상연구 과정의 뜬 시술에서 발생한 이상반응 또는 이상 뜬 시술 반응 중 다음 각 항목의 한 가지에 해당하는 경우를 말한다 : ① 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, ② 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우, ③ 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우, ④ 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우, ⑤ 기타 의학적으로 중요한 상황.

위에서 열거한 상황이 아니더라도 의학적으로 피험자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠

것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당 의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다.

13. 모니터링

피험자의 권리와 복지 보호, 보고된 임상연구 관련 자료가 근거문서와 대조하여 정확하고 완전하며 검증이 가능한지 여부 및 임상연구가 승인된 계획서, 임상연구 관리기준 및 시행규칙의 규정에 따라 수행되는지의 여부 확인을 위하여 모니터링을 실시한다. 방문 시 모니터는 피험자 기록 원본, 시술관리 기록, 자료 보관(연구 파일) 등을 확인하며, 임상연구 진행과정을 잘 살피고 문제가 있을 경우 연구자와 상의한다.

14. 윤리적 문제

본 임상시험 프로토콜은 대전대학교 부속 한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며, 모든 피험자들로부터 자발적인 동의를 받을 것이다. 피험자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며 임상연구의 결과가 출판될 경우에도 피험자의 신원을 비밀 상태로 유지한다.

III. 고찰 및 결론

골관절염의 통증 완화를 위한 경구 약물로는 아세트아미노펜과 NSAIDs, tramadol 혹은 opioid 계열의 진통제가 주로 사용된다. 또한 Hyaluronic acid나 관절강 내 스테로이드 주사는 경구 진통제로 효과를 보지 못하는 퇴행성 관절염 환자의 통증 억제제로 주의하여 사용해야 한다¹¹⁾. 그러나 이러한 약물들은 증상완화에 일정 부분 효과가 있지만 질병의 진행을 막아주지 못해 많은 환자들은

골관절염에 보존적 치료를 찾게 된다⁵⁾.

뜸치료는 인체표면의 일정한 혈위나 부위에 놓고 연소시켜 온열자극 및 약물의 작용을 이용하여 수혈과 경락의 전도작용을 거쳐 溫通氣血하고 扶正祛邪하여 질병을 치료하고 건강과 예방의 목적을 이루는 치료법으로 한의사들이 가장 다용하는 한의학적 기술 중 하나이다¹²⁾. 이러한 뜸치료는 침치료와 함께 임상적으로 무릎의 퇴행성관절염에 주로 사용되어 왔으나 이에 대한 치료효과와 안전성을 객관적으로 평가하려는 시도는 침연구에 비해 매우 부족한 실정이다.

최근 발표된 뜸치료에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면 무릎관절염에 대한 뜸치료 효과를 알아보기 위한 무작위 대조군 임상연구는 4개 검색되었다¹³⁾. 그 중 3개의 연구¹⁴⁻¹⁶⁾는 뜸치료와 NSAIDs 치료를 비교하였으며 1개의 연구¹⁷⁾는 뜸과 NSAIDs의 복합치료와 NSAIDs 단독 치료를 비교하였다. 무릎관절염에 대한 뜸치료와 NSAIDs 치료를 메타 분석한 결과 뜸치료가 NSAIDs 치료에 비해 치료 응답율에 높은 효과를 보인다고 제시하였다. 그러나 Sun¹⁵⁾의 논문을 제외한 나머지 논문^{14,16,17)}들은 무작위 순서 생성(random sequence generation)과 은닉할당(allocation concealment)이 적절히 이루어지지 않았으며 모든 연구에서 WOMAC과 같이 타당성이 입증된 평가도구를 사용하지 않았으며, 평가자 맹검(assessor blinding)에 대한 서술이 명확하지 않았다. 이러한 치우침이 높은 연구로는 무릎관절염에 대한 뜸치료의 효과를 판단하기에는 무리가 있다.

또한 국내에서는 3건의 임상연구가 보고되었는데 모두 비한의학 전공자에 의해 이루어 졌으며¹⁸⁾ 박^{19,20)} 등은 독비와 슬안 및 수지뜸요법을 사용하였으나 비무작위 연구였으며, 도²¹⁾의 연구는 무작위 연구였으나 은닉할당, 눈가림이나 사전 프로토콜 등록 여부 등에 대한 내용이 빠져있어 치우침에 의한 영향을 배제할 수 없다. 따라서 퇴행성 슬관절염의 뜸치료 유효성 및 안전성을 판단하기 위해

서는 양질의 임상연구가 필요하다.

그러나 무작위 대조군 임상연구를 통해 치료 수단이 지니는 특이적 효과(specific effect)를 명확히 판단하기 위해서는 치료 수단의 생리적 기전의 이해와 이를 바탕으로 한 플라시보 도구의 개발이 필요하다. 그러나 뜸치료의 경우 아직까지 기전에 대한 연구가 많이 이루어지지 않았으며 이에 따른 타당도가 높은 플라시보 뜸치료 기구 개발의 부재로 인해 대조군 설정에 어려움이 많다. 이에 뜸 치료에 대한 임상시험 시 플라시보 도구가 아닌 일상관리군을 대조군으로 삼아 보다 임상환경에 맞는 효과를 판단하는 실용적 임상연구(pragmatic trials)에 대한 관심이 높아지고 있다.

실용적 임상연구(pragmatic trials)는 1967년 Schwartz와 Lellouch가 처음으로 “pragmatic attitude”라는 용어를 사용한 데서 유래되었다. “pragmatic attitude”란 치료 방법의 선택 결정을 목표로 하는 경우이며 이와 상대적인 용어인 “explanatory attitude”란 연구가설의 인과관계를 검증하고 이해하는 것을 목표로 하는 경우이다²²⁾. 이러한 개념에 따라 연구 가설의 인과관계를 검증하기 위한 RCT를 설명적 임상연구(explanatory clinical trial, ECT)라고 하고, 임상 진료에서의 결정에 관한 정보를 주기 위한 RCT를 실용적 임상연구(pragmatic clinical trial, PCT)라고 한다²³⁾. ECT는 이상적인 실험적 상황을 설정하여 표준화된 단일 치료가 가진 효능(efficacy)를 평가하는 목적을 가진 연구 설계 방법론이라면 PCT는 실제 임상진료 상황과 최대한 비슷한 상황을 설정하여 일상적인 복합치료가 가지는 효과(effectiveness)를 비교하기 위해 설정된다.

ECT는 연구 과정 상 이중맹검이나 삼중맹검 등과 같은 피험자 눈가림을 통해 치우침을 최소화하여 내적 타당도를 높일 수 있고 위약 대조군을 설정하여 단일한 치료의 이상적 상황에서의 작동을 평가할 수 있으나, 실제 임상에서 적용 가능한 외적 타당도가 낮으며 복합적 치료의 경우 ‘총체적’ 효과에 대한 판단을 내리기 어렵다. 반면 PCT는

상승작용(synergy)을 최대화하기 위해 피험자 눈가림을 하지 않아 내적 타당도가 낮으나 위약 대조군 없이 실제 임상 상황에 맞는 치료법을 선택하기 때문에 높은 외적 타당도를 가져 임상에서의 관련성과 영향력이 높다²⁴⁾.

이에 2000년대 이후 PCT에 대한 관심이 증가되었으며 진단 및 치료과정의 여러 요소가 총체적으로 결합된 한의학을 포함한 보완대체의학 영역에 PCT 방법론을 사용한 연구가 많이 시행되었다. 침이나 뜬 치료의 경우 단순히 혈위의 피부에 침이 통과하는 자침이나 뜬을 통한 온열 자극 만으로 구성되지 않고 환자의 상담, 진단, 치료, 치료반응의 재반영 등 치료과정이 복합적으로 구성되어 있기 때문에 ECT를 통해 단일한 과정을 분리하여 평가하는 것은 실제 임상 진료의 현실과 동떨어지게 된다. 실제로 2005년 침구임상지침서 개정을 위한 국제회의에서 침 임상의 독특한 특징이 나타날 수 있는 연구를 기획해야 하며, 현재의 침구 임상실제를 반영할 수 있도록 유연하게 대처해야 한다'는 결론을 제시하였으며²⁵⁾ 2007년 침연구협회(Society of Acupuncture Research, SAR)가 주관한 국제학회에서도 '실제로 행해지는 의료를 왜곡하지 않고 근거를 만들기 위해 총체적 체계전략(whole-systems strategy)으로 연구에 접근해야 한다'고 주장하여²⁶⁾ 침구 임상연구에 있어 PCT의 중요성을 강조하고 있다. 국외에서는 특히 전통적인 서양의학적 치료의 효과가 만족스럽지 못한 요통과 같은 질환에 PCT 방법론이 주로 진행되어 실제 임상 현장에서 침치료가 우수한 효과를 보일 수 있음을 제시하였다²⁷⁾.

또한 PCT에서는 보통 플라시보 대조군을 설정하지 않고 실험군, 대조군 모두 일상적인 치료를 시행하여 플라시보 시행 시 윤리적인 문제가 되거나 명확한 플라시보가 개발되지 않은 치료법의 효과를 판별하는 데 사용된다. 최근 명확한 기전의 생리학적 이해를 바탕으로 만들어지지 않은 거짓 침 사용을 중지할 것을 제안하는 의견이 대두되고

있어 침치료에 있어 PCT의 중요성이 높아지고 있다. 뜬치료 또한 명확한 생리적 기전이 밝혀지지 않았으며 특이적인 효과(specific effect)만을 분리한 거짓 뜬 기구 연구^{28,29)}가 진행되었으나 족삼리(ST36)에 대한 한개의 혈자리에 대한 타당도만 평가했거나²⁸⁾ 적은 피험자수와 단순한 설문지를 통해 타당도를 평가하여²⁹⁾ 명확하게 타당도가 입증된 플라시보 뜬기구를 개발하기 위해서는 아직 많은 연구가 필요한 실정이다. 따라서 뜬을 이용한 임상 연구 시 거짓 뜬 대조군이 아닌 일상관리 대조군을 통한 실용적 임상연구가 보다 적합할 수 있다.

본 연구의 피험자는 방법에 상술한 피험자 선정, 제외기준에 따르며 실용적 임상연구의 방법에 따라 뜬 치료군과 일상관리 대조군 모두 임상시험 기간 내에 어떠한 한양방 치료도 제한을 두지 않았으며 단지 복용 중이던 기존 약물의 용량변경 및 추가약의 복용 여부, 다른 의료기관에서 받은 치료나 처방 내용, 병원처방전 없이 약국에서 구입한 약물(파스, 진통제 등)에 대한 정보 및 스스로 시행한 민간요법(운동, 명상 등) 등에 대한 정보를 임상연구 담당자에게 알리도록 하였다. 이를 통해 뜬 치료의 비용-효과 및 비용-효용 분석을 위해 뜬 치료군과 일상관리군에 대해 비용 지출 내역을 기록하여 향후 경제성 평가에 이용할 예정이다. 또한 뜬치료군과 일상관리군 모두 슬관절염 질환 정보지 및 자가운동법 교육자료를 함께 배포하여 매일 자가 운동을 시행하게 하였다. 4주간의 뜬치료 이후 치료 1달과 2달 이후 다시 평가하여 뜬의 효과 지속여부를 판단한다.

이에 본 연구는 퇴행성 슬관절염에 해당하는 피험자를 대상으로 뜬치료군과 일상관리 대조군을 비교하는 실용적 임상연구로 진행되어 뜬치료의 유효성과 안전성에 대한 기본적인 분석을 시행하기 위한 예비연구 프로토콜이다. 따라서 본 연구를 통해 대규모 임상연구의 실행가능성을 평가하고 적절한 피험자 수를 예측하여 향후 다기관 임상연구에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 침구경락연구그룹의 지원(K11010)에 의해 이루어진 것입니다.

참고문헌

1. Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R, Bellamy N, Bloch DA, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996 ; 4(4) : 217-43.
2. 대한정형외과학회. 정형외과학. 제6판. 서울 : 최신의학사. 2006 : 254-65.
3. Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, Mcalindon T, Dieppe PA, Minor MA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med*. 2000 ; 133(9) : 726-37.
4. White A, Foster NE, Cummings M, Barlas P. Acupuncture treatment for chronic knee pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 ; 46(3) : 384-90.
5. 최은영. 퇴행성 관절염의 대체요법. 대한가정의학회. 2003 ; 24(11) : 972-9.
6. 김기현. 최신 침구치료학. 서울 : 정보사. 2002 : 119.
7. 한창현, 신미숙, 신선화, 강경원, 박선희, 최선미. 국내 뜸 요법 임상 실태 파악을 위한 전화조사. *경락경혈학회지*. 2007 ; 24(3) : 17-31.
8. 손창규. 뜸을 이용한 RCT임상연구의 경향에 대한 개괄. *경락경혈학회지*. 2009 ; 26(1) : 41-9.
9. Bae SC, Lee HS, Yun HR, Kim TH, Yoo DH, Kim SY. Cross-cultural adaptation and validation of Korean Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) and Lequesne osteoarthritis indices for clinical research. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001 ; 9(8) : 746-50.
10. Devilly GJBorkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2000 ; 31(2) : 73-86.
11. 김현아. 퇴행성 관절 염 치료의 최신 지견. *가정의학회지*. 2000 ; 21(12) : 1501-8.
12. 이건목, 이길승, 이승훈, 장종덕, 서은미, 최정선 외. 뜸의 대중화 및 유용성 방안에 대한 연구. *대한침구학회지*. 2003 ; 20(6) : 63-79.
13. Choi TY, Kim TH, Kang JW, Lee MS, Ernst E. Moxibustion for rheumatic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2011 ; 30(7) : 937-45.
14. Cheng H, Han W, Hu P, Yang J. Clinical study of differential selecton of objects separated moxibustion for treatment of knee osteoarthritis. *Clin J Tradit Chin Med*. 2008 ; 20 : 114-6.
15. Sun K, Yang J, Shen DK. Clinical observation on treatment of primary knee osteoarthritis of liver and kidney deficiency type with Aconite cake-separated moxibustion. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008 ; 28(2) : 87-90.
16. Yang Y, Sun K, Su G, Zhou C. Clinical study Panax notoginsengs cake separated moxibustion treatment of qi stagnation blood stasis type for primary knee osteoarthritis 37 cases. *Clin J Tradit Chin Med*. 2008 ; 20 : 53-5.
17. He Y, Xu Y, Huo X. Clinical Research of Moxibustion in Treating Knee Joint Osteoarthritis. *Herbei J Tradit Chin Med*. 2009 ; 22 : 28-30.
18. 여상범, 설재욱, 신미숙. 퇴행성 슬관절염의 한의학적 치료에 관한 연구동향. *경락경혈학회지*. 2011 ; 28(1) : 139-55.
19. 박정숙, 권순조, 권영숙. 독비와 슬안 뜸요법이 노인의 무릎 관절통증, 가동범위 및 일상생활

- 활동 불편감에 미치는 효과. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2006 ; 36(1) : 189-96.
20. 박정숙, 우순녀, 여현주, 김경숙. 수지뜸요법이 노인의 슬관절통증, 관절가동범위 및 일상생활 활동 불편감에 미치는 영향. *기본간호학회지*. 2003 ; 10(2) : 244-53.
21. 도명혜, 김태열. 뜬 치료가 퇴행성슬관절환자의 동통완화와 관절기능회복에 미치는 영향. *대한 예방한의학회지*. 2009 ; 13(1) : 81-92.
22. Schwartz DL, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967 ; 20(8) : 637-48.
23. Macpherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med*. 2004 ; 12(2-3) : 136-40.
24. 윤영주, 강경원, 최선미. 실용적 임상연구에 대한 이해와 적용을 위한 연구 사례 분석. *대한 침구학회지*. 2009 ; 26(5) : 105-16.
25. 박희준, 서정철, 김세현, 김상우, 안경애, 임사비나 외. WHO 침구임상 지침서 개정을 위한 국제회의의 보고. *대한침구학회지*. 2005 ; 22(5) : 195-9.
26. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011:180805. Epub 2010 Oct 11.
27. Witt CM, Jena S, Selim D, Brinkhaus B, Reinhold T, Wruck K, et al. Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain. *Am J Epidemiol*. 2006 ; 164(5) : 487-96.
28. Zhao B, Wang X, Lin Z, Liu R, Lao L. A novel sham moxibustion device: a randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2006 ; 14(1) : 53-60 ; discussion 61.
29. Park JE, Lee MS, Choi SM. Letter to the editor - Re: Is it possible to blind subjects using sham moxibustion treatment? *Am J Chin Med*. 2009 ; 37(2) : 407-9.