

만성피로증후군과 특발성 만성피로에 대한 침 치료의 유효성 및 안전성 평가 : 무작위 대조 예비 임상연구 프로토콜

김정은¹ · 강경원¹ · 김태훈¹ · 정소영¹ · 김애란¹ · 신미숙¹ · 박효주¹ · 홍권의² · 최선미¹

¹한국한의학연구원 침구경락연구센터, ²대전대학교 한의과대학 침구학교실

Acupuncture for Chronic Fatigue Syndrome and Idiopathic Chronic Fatigue : a Protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial

Jung-Eun Kim¹, Kyung-Won Kang¹, Tae-Hun Kim¹, So-Yong Jung¹, Ae-Ran Kim¹
Mi-Suk Shin¹, Hyo-Ju Park¹, Kwon-Eui Hong², Sun-Mi Choi¹

¹Acupuncture, Moxibustion & Meridian Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine
²Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

Abstract

Objectives : Our aim is to evaluate feasibility for massive clinical research and to make basic analysis of efficacy and safety of acupuncture treatment for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue.

Methods : This study is a protocol for a pilot randomized controlled trial. It was developed through literature searches and discussions among researchers.

Results : Forty participants allocated to acupuncture group and wait-list group. Participants allocated to acupuncture group will be treated three times per week for a total of 12 sessions over four weeks. Eight points (GV20; bilateral GB20, BL11, BL13, BL15, BL18, BL20, BL23) have been selected for the acupuncture group. Participants in the wait-list group will not receive acupuncture treatment during study period and follow-up will be made in the 5th and 9th weeks after random allocation. Then the same acupuncture treatment as that performed to the acupuncture group will be made to the wait-list group. Fatigue Severity Scale, a short form of Stress Response Inventory, Beck Depression Inventory, and Insomnia Severity Index will be used as outcome variables to evaluate the efficacy of acupuncture. Safety will be assessed at every visit.

Conclusions : The trial based on this study will be performed. The results of the trial will provide basis for the efficacy and safety of acupuncture treatment for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue.

Key words : Acupuncture, Chronic fatigue, Pilot trial

1. 서론

· 교신저자 : 최선미, 대전시 유성구 유성대로 1672
한국한의학연구원 표준화연구본부 침구경락연구센터
Tel. 042-868-9485, Fax. 042-863-9464
E-mail: smchoi@kiom.re.kr
· 투고 : 2011/08/09 심사 : 2011/08/31 채택 : 2011/09/08

피로란 일상의 일을 하는 동안이나 후에 심하게
느끼는 허탈감 혹은 일상적인 생활에 지장을 줄

만큼 기력이 부족하다고 느끼는 주관적 증상이다¹⁾. 이는 일차의료기관 환자의 주된 호소증의 하나이며, 우리나라 가정의학과 외래를 찾아오는 환자의 전체 문제 중 빈도순으로 16번째에 해당한다²⁾. 환자의 피로에 대한 증상표현은 매우 다양하여 ‘하루종일 피곤하다’, ‘아침에 피곤해서 눈을 뜰 수 없다’, ‘잠을 자도 개운하지 않다’, ‘몸이 무겁다’ 등으로 표현한다³⁾.

피로는 증상 지속 기간에 따라 1개월 이내에 증상이 소실되는 일과성 피로, 1개월 이상 지속되는 지속성 피로, 그리고 6개월 이상 지속되는 만성피로 등으로 구분할 수 있다. 일반적으로 전체 인구에서 만성피로의 유병율은 1~10 %, 일차진료의사를 방문하는 환자들 중 만성피로의 유병율은 5~15 %로 알려져 있으며⁴⁾, 건강검진상 질환이 없는 대상자들 중 16.2 %가 만성피로를 호소한다는 보고가 있다⁵⁾.

한의학적으로 만성피로와 정확히 일치하는 병명은 없으나 주로 勞倦傷, 虛損, 虛勞 등에 해당된다고 본다. 勞倦傷의 주요 증상은 全身無力, 懶於言語動作, 四肢軟弱 등으로 이는 현대의 피로감에 대한 표현과 유사하다. 虛損은 臟腑의 元氣가 虧損되거나 精血不足으로 인해 발생하는 만성 소모성 병증의 총칭으로 이 상태가 오래되어 심해진 것을 虛勞라 한다^{16,7)}.

만성피로 환자의 약 2/3 이상에서 신체적 혹은 정신적 원인에 대한 의학적 해석이 가능하다고 알려져 있다. 원인을 의학적으로 설명할 수 없는 만성피로는 만성피로증후군과 특발성 만성피로로 구분할 수 있으며, 만성피로증후군의 진단 기준에 부합되면 만성피로증후군이라 하고, 진단 기준에 맞지 않는 경우 특발성 만성피로로 분류하고 있다⁸⁾.

정확한 원인이 알려져 있지 않아 현재까지 일반적으로 인정된 치료방법이 없기에^{1,4,9)} 만성피로증후군과 특발성 만성피로 환자들은 한방치료와 보완대체요법에 대한 요구가 높으며, 관심과 함께 다양한 접근이 이루어지고 있다^{10,11)}. 김 등의 보고에 의하면 피로를 호소하는 환자 중 45.1%가 한의원

을 방문하여 한약을 복용하였고 이 중 52.2%가 한약이 피로회복에 효과가 있었다고 응답하였다³⁾.

그동안 한의학계에서도 만성피로에 대한 문헌조사^{1,11,12)}, 피로 환자의 임상적 특성과 섭생^{6,7,13)}, 처방¹⁴⁾, 침¹⁵⁾, 변증과 체질¹⁶⁾, 형상의학적 고찰¹⁷⁾, 적혈구의 연전현상과 피로도와의 상관관계¹⁸⁾, 만성피로 환자의 우울 및 불안 성향¹⁹⁾ 등에 대한 연구가 이루어졌다.

그러나 아직까지 만성피로에 대한 국내 임상연구는 매우 부족한 편이며^{1,10)} 특히 침법을 사용한 연구가 그러하다¹⁵⁾. 따라서 만성피로에 사용되는 침 치료의 안전성과 유효성을 평가하는 연구의 필요성이 제기되고 있으며, 이러한 관점에서 침 치료군(acupuncture group), 대기군(wait-list group)의 무작위배정 연구를 통하여 대규모 임상연구를 위한 실행가능성(feasibility)을 평가하고 침 치료의 유효성과 안전성에 대한 기본적인 분석을 시행하는 예비 임상연구를 시행하고자 한다.

II. 방 법

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

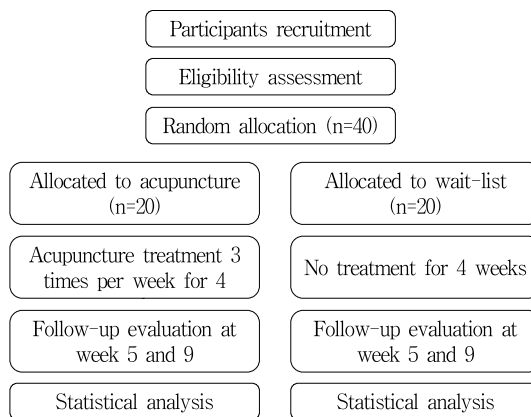


Fig. 1. Study flow chart.

만성피로증후군과 특발성 만성피로에 대한 침 치료의 유효성 및 안전성 평가 :
무작위 대조 예비 임상연구 프로토콜

1. 피험자 선정

1) 대상질환

만성피로증후군(chronic fatigue syndrome) 및 특발성 만성피로(idiopathic chronic fatigue)

2) 선정기준

만 19세 이상 65세 이하의 남녀로 6개월 이상 지

속적 혹은 반복적으로 나타나는 원인불명의 피로를 주증상으로 하는 자, 혈압, 일반혈액검사 (Hb, Hct, WBC, Glucose), 생화학검사 (AST, ALT, Creatinine), 갑상선기능검사 (TSH, FT₄), 요검사 (요당, 요단백), 흉부 X선 촬영, 심전도 검사상 이상소견이 없는 자^{20,21)} 및 본 임상연구의 목적 및 특성에 대한 명백한 설명을 들은 후 참여에 동의하고 피험자 동의서에 서명한 자를 선정한다(Table 1).

Table 1. Eligibility criteria

Inclusion criteria
1. Males and females aged 19 to 65. 2. Those with unexplained fatigue whose symptom is continuous and repetitive. 3. Those with no abnormal findings in BP, CBC(Hb, Hct, WBC, Glucose), biochemical examination(AST, ALT, and Creatinine), TFT(TSH, FT ₄), urinalysis(urine glucose and urine protein), chest X-ray test, and ECG test. Abnormality criteria: DBP is 90mmHg or greater(after putting subjects at rest for more than 5 minutes, DBP was measured twice at an interval of 2 minutes or longer while they were seated and the results were averaged), Hb is smaller than 13g/dL and Hct is lower than 39% in case of a male adult while Hb is greater than 12g/dL and Hct is 36% or lower in case of a female adult, WBC is smaller than 4,500/mm ³ or 11,000/mm ³ or greater, Glucose is 100mg/dL or greater, AST is 40 IU/L or greater and ALT is 40 IU/L or greater, Creatinine is 1.5mg/dL or greater, TSH is smaller than 0.27mIU/mL or 4.2mIU/mL or greater, TSH is smaller than 0.27mIU/mL or 4.2mIU/mL or greater, FT ₄ is smaller than 0.93ng/dL or 1.7ng/dL or greater, FT ₄ is smaller than 0.93ng/dL or 1.7ng/dL or greater, In urinalysis, urine glucose is(+) or greater and urine protein(+) or greater in urinalysis, and lesions of pulmonary tuberculosis other than inactive tuberculosis in chest X-ray. 4. Those who consented to participation in this trial and signed an informed consent statement after listening to clear explanation of this clinical trial's purpose and characteristics.
Exclusion criteria
1. Those who have the following causes in their past history or history of present illness that may trigger chronic fatigue. a. Organic causes: acute, chronic liver disease(hepatitis, liver cirrhosis etc.), anemia, tuberculosis, chronic lung disease, cardiovascular disease(heart failure, hypertension etc.), endocrine/metabolic disease(diabetes, thyroid gland disease, severe obesity whose BMI is 45 or greater etc.), malignant tumor, infectious disease etc. b. Psycho-social causes: depression, anxiety neurosis, recent severe stress, schizophrenia, alcoholism, diet disorder (anorexia nervosa, bulimia nervosa) etc. 2. Those who took the following drugs for the recent two weeks: antihypertensive drugs, antidepressants, antianxiety agent, hypnotics, antihistamines etc. 3. Pregnant, expecting pregnant or breast-feeding women. 4. Patients who have used medical and alternative treatment for chronic fatigue during last 1 month. 5. Those who have participated in other clinical trials during the past 6 months. 6. Those who are night shift workers, shiftworkers, or engaged in multiple business. 7. Those who have experienced hypersensitivity reaction after acupuncture treatment. 8. Those who are inmates at group facilities such as social welfare institutions. 9. Those who don't consent to an informed consent statement. 10. Others who clinical trial conductors consider inappropriate for participating in this trial.

3) 제외기준

과거력 혹은 현병력상 만성피로를 일으킬 수 있는 기질적 또는 정신 사회적 원인이 있는 자, 최근 2주 이내에 항고혈압제, 항우울제, 항불안제, 수면제, 항히스타민제 등을 복용한 자, 임산부, 수유부 및 임신에 대한 계획이 있는 자, 최근 1개월 이내에 만성피로에 대한 의학적, 한의학적 치료를 받은 자, 최근 6개월 이내에 다른 임상 연구에 참가한 자, 야간근무, 교대근무, 심한 중복업무 중인 자, 침 치료 후 과민 반응을 경험한 자, 사회복지시설 등 집단시설에 수용중인 자, 피험자 동의서에 동의하지 않는 자 등을 제외한다(Table 1).

4) 피험자 수

본 연구는 만성피로증후군과 특발성 만성피로 환자에 대한 침 치료의 유효성(effectiveness), 안전성(safety) 및 연구 가능성(study feasibility)을 평가하기 위한 예비 임상연구이다. 피험자 수는 연구 기간 동안 모집 가능한 수와 유효성 평가를 할 수 있는 최소한의 범위, 예상탈락율을 감안하여 치료군 20명과 대기군 20명 총 40명으로 산정하였다. 유효성 평가를 할 수 있는 최소한의 범위는, 예비 연구에서 유효성을 평가하기 위한 피험자 수를 산정하는 경험에 바탕을 둔 일반적인 방법은 피험자를 30명 혹은 그 이상 모집하는 것이라고 보고한

문헌을 참고하였다²²⁾. 예상탈락율은 기존에 수행된 만성피로에 대한 RCT 논문을 찾아본 결과 20% 정도의 탈락율을 보였음을 참고하여 만성피로 임상시험에서 이 정도의 피험자가 탈락될 수 있다는 가정 하에 20%로 산정하였다²³⁾.

5) 피험자 모집

피험자는 전단지, 신문 광고 등을 통해 모집한다.

2. 시험기간

임상시험심사위원회(IRB) 승인 후 12개월.

3. 연구설계

무작위배정 대조군 연구. 자의에 의해 임상시험 동의서에 서명한 피험자에 대해 임상연구 계획서에 따라 필요한 검진 및 검사를 실시한 후, 선정기준 및 제외기준을 검토하여 본 임상시험에 적합하다고 판단되면 방문 2에 침 치료군 또는 대기군에 무작위 배정한다. 피험자는 시술방법 및 방문일정 등을 교육받고 임상연구 일정에 따라 4주간 주 3회(총 12회) 침 시술을 받거나 다른 처치를 받지 않는다. 침 치료군, 대기군 모두 무작위배정 후 5주, 9주(+3일 이내)에 추적관찰을 시행한다(Table 2).

Table 2. Schedule for treatment and outcome measurement

Period Visit (Week)	Screening														F/U		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Informed consent	○																
Demographic characteristics	○																
Medical history	○																
Laboratory test, chest X-ray, ECG	○																
Inclusion/Exclusion criteria	○																
Treatment expectancy questionnaire	○																
Chronic fatigue syndrome questionnaire		○															

만성피로증후군과 특발성 만성피로에 대한 침 치료의 유효성 및 안전성 평가 :
무작위 대조 예비 임상연구 프로토콜

Vital signs	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Change of medical history	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Random allocation	○																		
Acupuncture treatment	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Syndrome differentiation questionnaire	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
Fatigue severity scale	○																		○ ○
Stress response inventory	○																		○ ○
Beck depression inventory	○																		○ ○
Insomnia severity index	○																		○ ○
Patient global assessment																			○ ○
Safety assessment	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

4. 무작위배정

연구자는 2차 방문에서 각 피험자에게 고유한 피험자 번호를 배정한다. 피험자 번호는 시험기관에 배정된 일련 번호 중 사용 가능한 최소 번호로 구성된다. 한번 배정된 피험자 번호는 재사용하지 않는다.

두 군 선정을 위한 무작위배정은 블록 무작위배정을 선택하였다. SAS® Version 9.1.3(SAS institute, Inc., Cary, NC) 통계프로그램을 이용하여 연구 지원자 40명에 일련번호를 부여 후, 각 개체가 뽑힐 가능성이 동일한 상태에서 무작위로 각 군에 20명씩 배정하는 방식으로 진행한다.

5. 할당은닉

무작위 배정코드를 봉투에 넣어 봉합하여 이중 시건 캐비닛에 보관한다. 환자에게 임상시험에 대한 충분한 설명을 한 뒤 선정, 제외기준을 충족하고 자발적으로 서면 동의서를 작성한 환자를 대상으로, 연구자는 환자 앞에서 순서대로 무작위배정

봉투를 개봉하여 피험자를 배정하도록 한다. 개봉한 봉투는 별도로 보관한다.

6. 눈가림

결과평가자를 눈가림한다. 평가자는 피험자가 어느 군에 속하였는지 알 수 없게끔 피험자와 대화 시 치료에 관한 내용을 묻지 않도록 교육을 실시한다.

7. 시험군 처치

시험군은 4주간 12회(주 3회) 침 시술을 한다. 처치부위는 본 저자가 문헌 고찰²⁴⁻²⁸⁾을 통해 1차 선혈을 한 후 저자를 포함한 한의사 4인(침구과 전문의 2인, 한방내과 전문의 2인)의 토론을 거쳐 결정되었다. 시험 중 일상관리를 위해 만성피로 질환 정보지를 배부하고, 임상시험 참여기간 동안 만성피로에 대한 의학적 치료(경구복용약, 주사, 수액 등)와 모든 한의학적 치료(침, 한약, 뜸, 적외선 요법 등)를 금한다(Table 3).

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

	Item	Description
1) Acupuncture rationale	1a) Style of acupuncture	한의학적 이론(Traditional Korean Medicine Therapy)
	1b) 역사적 정황, 문헌적 근거 또는 동의 안 방법에 기초한 치료에 대한 논거: 적절하다면 참고문헌과 함께 제시	1) 4인의 한의사 전문의 토론, 2) 침구학 교과서 ²⁴⁾ , 3) 유관 논문 ²⁵⁻²⁸⁾ . 시술 부위에 대해 침구학 교과서 및 유관 논문을 검색한 결과 배부 방광경 및 독맥 부위가 주요 혈자리 중에 공통적으로 사용되고 있는 것으로 파악되어 이를 위주로 치료 혈위를 선정.
	1c) 치료에 변화를 허용한 정도	고정혈위 사용(Standardized treatment)
2) Details of needling	2a) 1회 치료시 환자당 자침 수	15개
	2b) 사용한 경혈 이름(단측/양측 여부)	백회(GV20), 풍지(GB20, 양측), 대저(BL11, 양측), 폐수(BL13, 양측), 심수(BL15, 양측), 간수(BL18, 양측), 비수(BL20, 양측), 신수(BL23, 양측)
	2c) 자침 깊이-명시된 측정 단위, 또는 특정 조직 수준에 근거하여 제시	백회에 전방으로 5분~1寸5分 橫刺, 양측 풍지에 침침을 대측 안구방향으로 3분~1寸 直刺, 양측 대저, 폐수, 심수, 간수, 비수, 신수에 下斜方으로 5분~1寸 斜刺 또는 橫刺
	2d) 유발된 반응(예. 득기 또는 근육 연축 반응)	없음
	2e) 침 자극의 형태(예. 수기침이나 전침)	수기침
	2f) 유침 시간	20분
	2g) 침의 형태(지름, 길이, 생산회사 및 재질)	0.20×30 mm stainless steel 재질의 멸균침(한국, 동방침구제작소)
	3) Treatment regimen	3a) 치료 횟수 3b) 치료 빈도와 시간
4) Other components of treatment	4a) 침 군에 시행된 다른 중재의 세부 내용(예. 뜸, 부항, 한약, 운동, 생활습관 조언)	만성피로에 대한 의학적 치료와 모든 한의학적 치료를 금함. 만성피로에 관한 정보가 담긴 브로셔 제공.
	4b) 시술자에 대한 지침과 환자에 대한 정보 및 설명을 포함하는 치료 환경(setting)과 상황(context)	시술자는 환자와 치료 내용, 생활습관, 일상관리 등에 관한 모든 대화를 할 수 있음
5) Practitioner background	5a) 참여하는 침 시술자에 대한 서술(자격이나 전문단체 소속, 침 시술 횟수, 기타 관련 경험)	3년 이상의 임상경험이 있는 한의사
6) Control and comparator intervention	6a) 연구 질문에 따른 대조군이나 비교군에 대한 논거와 대조군 선택을 정당화 시킬 수 있는 자료	Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V, Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue. 2008 ; 3 : 1-98. Sampalli T, Berlasso E, Fox R, Petter M. A controlled study of the effect of a mindfulness-based stress reduction technique in women with multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. J Multidiscip Healthc. 2009 ; 2 : 53-9.
	6b) 대조군이나 비교군에 대한 정확한 기술. 만약 거짓침이라든지, 다른 어떤 종류라도 침과 유사한 대조군을 사용한다면 위에 나온 항목 1-3과 같이 세부 사항을 제시	다른 처치를 하지 않고 무작위배정 후 5주, 9주(+3일 이내)에 추적관찰을 수행. 임상시험 참여기간 동안 만성피로에 대한 의학적 치료와 모든 한의학적 치료를 금함. 시험 종료 후 4주간 침 치료군이 받은 것과 동일한 침 시술을 받음.

8. 대조군 처치

대조군에 배정된 피험자는 다른 처치를 하지 않고, 시험 종료 직후부터 4주간 시험군이 받은 것과 동일한 침 시술을 받는다. 대조군에도 시험 중 일상관리를 위해 만성피로 질환 정보지를 배부하고, 임상시험 참여기간 동안 만성피로에 대한 의학적 치료(경구복용약, 주사, 수액 등)와 모든 한의학적 치료(침, 한약, 뜸, 적외선 요법 등)를 금한다(Table 3).

9. 병력 및 치료력

1차(스크리닝) 방문 시 조사되었던 병력 및 치료력의 변화 여부에 대하여 치료군은 매 방문마다, 대조군은 방문 2, 무작위배정 후 2주(치료군의 방문 8에 해당), 방문 14, 15에 조사한다. 방문 1의 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.

10. 평가변수

1차 유효성 평가는 무작위배정 5주차 피로도 척도(Fatigue Severity Scale, FSS) 점수의 변화량을 사용한다. FSS는 지난 1주일 동안의 피로 정도에 관한 9가지 문항에 대하여 1~7점까지의 척도로 평가한다. 최종 FSS 점수는 각 문항의 점수를 합한 후 9로 나눈 평균값이며, 점수가 높을수록 피로도가 높은 것으로 평가된다²⁹⁾.

2차 유효성 평가는 무작위배정 9주차 FSS 점수의 변화량과, 무작위배정 5주, 9주차 스트레스 반응 척도(A short form of Stress Response Inventory), Beck 우울 척도(Beck Depression Inventory, BDI), 수면도 척도(Insomnia Severity Index, ISI) 점수의

변화량을 사용한다.

스트레스 반응 척도는 신체화 요인(9문항), 우울 요인(8문항), 분노 요인(5문항)의 3가지 항목, 총 22개의 문항으로 구성된 스트레스 반응 척도 수정판을 사용하여 스트레스 반응을 평가한다³⁰⁾. 각 문항에 대하여 지난 1주일 동안에 각 항목을 어느 정도로 경험했는지를 해당되는 난에 표시하도록 하고, 분석은 각 항목별 및 총점을 합산하여 평가한다.

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 가능하다^{19,31,32)}.

수면장애 측정은 Morin이 개발한 Insomnia Severity Index(ISI) 를 2002년 대한수면연구회에서 번안한 것을 사용하였다. 이는 총 5문항으로 구성되어 있으며, 각 문항에 대해 '없다'의 0점에서부터 '매우 심하다'의 4점까지의 점수로 평가하는 도구이다^{33,34)}.

기타 평가 항목인 Patient global assessment는 환자 스스로 느낀 치료 전후 호전도에 대해 평가한다. 환자는 치료 전에 비해 만성피로가 얼마나 호전되었는지에 대한 대답을 '매우 호전', '얼마간 호전', '변화 없음', '얼마간 악화', '매우 악화'의 5가지 항목 중 고를 수 있다.

11. 통계분석방법

1) 분석군

배정된 대로(intent-to-treat[ITT]) 분석군은 침 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 침 치료를 받은 피험자를 의미한다.

2) 인구학적, 사회학적 정보 및 기타 치료 전 피험자 특성, 사진(四診) 변증 설문지

본 임상연구에 포함된 피험자의 인구학적, 사회학적 정보 자료 및 Treatment Expectancy Questionnaire (치료 기대치 설문지)³⁵⁾ 점수를 포함한 시험 시작 시 임상병력 자료(이하 기초 자료라 함), 사진 변증 설문지³⁶⁾ 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 이용한다. 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 검증한다; 대립가설(alternative hypothesis)은 치료 전·후 두 군간 유효성 평가변수 변화량이 같지 않다는 가설이다.

1차 평가변수 및 2차 평가변수의 baseline 대비 무작위 배정 5주 후, 9주 후 추적관찰 수치를 종속 변수(dependent variable), baseline 수치 값을 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 종료시 평가로 대체한다. 결측치는 LOCF(Last Observation Carried Forward)에 의하여, 결측치 발생 전 마지막 관측치로 대체한다.

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 침 치료 받기를 원하지 않을 경우, 해당 환자에 대한 임상시험을 중지하고 최종 방문 시 계획된 모든 평가를 받도록 한다. 임상시험 완료 전에 치료 중단되는 피험자는 가능하면 빠른 시간 내에 방문일정을 수립하여 최종 방문시 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 환자의 증상 보고, 매 방문시 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 인과관계

를 가져야 하는 것은 아니다.

침 치료와 관련한 이상반응은 침 시술에서 발생한, 모든 유해하고 의도되지 않은 반응으로서, 임상연구에 사용된 침 시술과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다. 침 시술시 발생 가능한 이상반응의 종류로는 자침 부위의 통증, 국소출혈이나 혈종, 피부의 과민 반응, 감염, 졸림, 어지러움, 실신, 발작, 오심, 구역감, 두통, 저린 증상을 동반한 과민감각 등이 있다.

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

중대한 이상반응(serious adverse event)은 임상연구 과정의 침 시술에서 발생한 이상반응 또는 이상 침 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 환자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우, 담당의사 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 모니터링

을 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.

III. 고 찰

우리나라는 지난 10여년간 임상시험 분야에서 괄목할만한 성장을 거듭하였다. 식약청 자료에 따르면 1999년 연간 31건에 불과하던 식약청 승인 임상시험 건수는 2010년 439건으로 증가하였다^{37,38)}.

근거중심의료에서 합리적 의사 결정을 위해서는 임상시험 결과를 토대로 한 체계적인 문헌 고찰이 필요한데, 이러한 과정 중 연구결과 자료 수집 단계에서 출판치우침이 존재함이 보고되었다³⁹⁾. 이를 해결하기 위해 국외에서는 1980년대 이후 임상시험 등록의 필요성이 제기되어 왔다⁴⁰⁾. 출판치우침 외에도 피험자 보호 등 연구윤리 측면에서도 임상시험 등록이 중요하다. 임상시험 정보 공개를 통해 연구 결과를 출판하지 않거나 일부 내용만 보고하는 선택적 보고 비뚤림(selective reporting bias)을 막고 불필요한 연구 중복을 예방하며, 환자와 일반인에게 임상시험에 참여할 기회와 정보를 제공할 수 있다. 현재까지 다양한 등록 사이트가 개발되어 운영되고 있으며, 대표적인 것으로 미국의 US National Institutes of Health service(<http://clinicaltrials.gov>), 세계보건기구에서 운영하는 International Clinical Trials Registry Platform(www.who.int/trialsearch) 등이 있다⁴¹⁻⁴³⁾.

국내에서는 질병관리본부에서 운영하는 임상연구정보서비스(Clinical Research information Service,

CRiS)가 임상연구 등록을 받고 있으며, 2010년 5월 국제보건기구(World Health Organization, WHO)에서 운영하는 임상시험등록플랫폼(International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP)의 국가대표등록시스템(primary registry)로 승인 받아 국제사회와 등록자료를 공유하고 있다⁴²⁾. 저자도 CRiS에 본 연구 프로토콜을 등록하였다(등록번호: KCT0000153). 임상시험 등록과 더불어 본 프로토콜 논문을 발표하여 객관적이고 윤리적으로 임상시험을 시행하고, 임상시험등록 필요성에 대한 인식을 제고하고자 한다.

본 연구는 만성피로증후군과 특발성 만성피로에 해당하는 피험자를 대상으로 침 치료군과 대기군을 비교하는 평행시험설계로 진행되어 침 치료의 유효성과 안전성에 대한 기본적인 분석을 시행하기 위한 예비연구 프로토콜이다.

본 연구의 대상인 만성피로증후군과 특발성 만성피로 중 만성피로증후군으로 진단하기 위해서는 다음의 기준이 충족되어야 한다. 즉 6개월 이상 원 인미상의 피로가 계속되고, 피로의 발생시기가 분명하거나 새롭게 발생한 것이면서, 지속적인 운동에 의한 것이 아니고, 휴식으로 완화되지 않으며, 이전의 직업적, 교육적, 사회적 또는 개인적 활동 수준보다 상당한 감소를 초래해야 한다. 이와 함께 기억력 또는 집중력 장애, 인후통, 경부 또는 액와 부 림프절의 압통, 근육통, 여러 관절의 통증, 새로운 두통, 수면이 개운치 않음, 운동(활동) 후 불쾌감 중 4가지 이상의 증상이 6개월 이상 동시에 존재할 경우 만성피로증후군으로 진단할 수 있으며, 진단 기준에 맞지 않는 경우 특발성 만성피로로 분류한다^{7,44)}.

만성피로증후군과 특발성 만성피로의 병태생리에 관해 면역 조절기능의 장애, 감염, 신경심리학적 문제, 중추신경계의 장애 등의 가설이 있으나, 그 원인이 정확히 알려져 있지 않아 치료는 주로 대증치료 위주로 이루어지고 있다^{1,4,9)}.

한의학에서 만성피로와 정확히 일치하는 병명은

없지만 비슷한 표현으로 勞倦傷, 虛損, 虛勞 등을 들 수 있다. 勞倦傷의 주요 증상 중 全身無力, 懶於言語動作, 四肢軟弱 등은 현대의 피로감, 권태감, 허약감에 대한 표현과 유사하며, 치료는 補氣昇提가 주가 된다. 虛損은 臟腑의 元氣가 虧損되거나 精血不足으로 인해 발생하고, 이 상태가 오래되어 심해진 것을 虛勞라 하며, 補法을 통해 음양기혈, 장부, 기타 기관의 허손된 부분을 치료한다^{1,6,7)}.

본 연구에서는 침 치료를 통해 만성피로를 조절하고자 하였으며, 치료 혈위로는 피로로 인해 발생한 상초의 열을 내리고 근육과 골격의 경직을 풀어주기 위해 淸熱開竅하는 백회와 調氣血, 疏邪淸熱하는 풍지, 解表退熱, 舒筋脈, 調骨節하는 대지를 선정하였고, 五臟의 기능을 바로잡기 위해 오장의 배수혈, 즉 調肺氣, 補勞損, 淸虛熱하는 폐수와 養心安營, 調理氣血하는 심수, 補營血, 消癥瘕, 除肝膽濕熱하는 간수, 扶土祛水濕, 理脾助運化하는 비수, 滋補腎陰, 振氣化, 祛水濕, 益水壯火하는 신수를 사용하였다²⁴⁾.

한의학적 치료가 만성피로의 주요한 치료방법으로서 역할을 하기 위해서는 이에 대한 임상시험이 다수 수행되어 치료 효과와 안전성에 대한 근거가 만들어져야 한다.

최근 Wang²⁵⁾은 만성피로증후군에 대한 중국의 침, 구, 부항 등의 치료 전후 총 유효율 변화를 보고하였으나 이들 연구의 대조군에 대해서는 언급하지 않았고, Son¹²⁾은 만성피로에 대한 5개의 보완 대체의학 RCT 연구에 대해 보고하였는데 이 중 전침과 이침을 이용한 연구는 대조군으로 양약 복용군을 사용한 것이었다. 다른 Wang²⁶⁾의 연구 중 침을 사용하고 대조군을 설정한 RCT 논문은 10편 이었는데, 치료군에는 모두 침 치료와 하나 이상의 다른 치료(전침, 이침, 마사지, 한약 등)를 함께 시행하였고 대조군에는 침(치료군과 같은 혈위 사용 논문 2개, 다른 혈위 사용 논문 2개)이나 양약, 한약 등의 치료를 사용하였으며, 평가변수로 피로 관련 설문지를 사용하고 않고 증상변화에 대해 등급

을 매겨 평가하였다.

상기 연구들과 달리 본 연구에서는 치료군에 침 치료만을 시행하고 대조군에 대기군을 설정하여 다른 치료와의 시너지 효과를 배제한 침 치료의 전반적인 효과를 대기군의 자연경과와 비교하고자 하였고, 결과 측정시 타당도와 신뢰도 평가가 이루어진 설문지를 사용하여 피로 및 스트레스, 우울, 수면 등의 다양한 방면에서 증상 변화를 측정하고자 하였다.

침의 효과가 플라시보와 다를 수 보려면 자침에 대해 다른 모든 면에서 같아 보이거나 활성 성분이 없는 플라시보 대조군과의 비교가 필요하다. 그러나 현재까지 침에 대한 증명된 비활성 플라시보는 없는 상태이다. 이에 본 연구에서는 거짓침 대조군을 사용하지 않고 무처치 대기군을 대조군으로 설정하였다. 본 연구 결과를 통해 치료 전후의 변화와 만성피로에 대한 침 치료의 전반적인 효과가 질환의 자연 경과나 평균으로의 회귀와 차이가 있는지를 알아볼 수 있을 것이다. 하지만 대기군과의 비교를 통해서도 침의 특이적 효과를 밝혀낼 수 없고 환자의 기대감, 환자와 시술자의 상호작용 등에 의한 비특이적 효과(플라시보 효과)도 배제할 수 없으므로^{45,46)} 향후 적절한 플라시보 대조군 개발과 검증에 대한 연구가 계속 이루어져야 할 것이다.

본 연구의 설계시 임상시험기간 동안 대기군에서 삶의 질 저하가 일어날 수 있음을 고려하여 시험기간을 단기(약 2개월)로 정하고 시험기간 동안의 일상관리를 위해 만성피로 질환 정보지를 배부하였다. 대조군으로 의학적 또는 한약치료군을, 치료군으로 여기에 침 치료를 더한 군을 설정하여 두 군을 비교하는 등 침 치료와 다른 치료를 동시에 시행할 때의 시너지 효과에 대한 연구는 추후에 고려하고자 한다.

향후 본 예비연구의 결과가 보다 큰 규모의 임상시험의 실행가능성을 평가하고 연구를 설계함에 있어 도움을 줄 것으로 기대한다.

감사의 글

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

참고문헌

1. 조정효, 손창규. 만성피로의 체계화된 한의학적 치료법 연구의 필요성. 대한한의학회지. 2009 ; 30(4) : 28-36.
2. 윤방부, 이혜리, 곽기우, 이영진, 이홍수, 오미경. 한국 개원의(일차진료)의 진료내용에 관한 연구. 가정의. 1989 ; 10(8) : 1-15.
3. 김태관, 하정훈, 김도환, 박훈기, 이정권. 대학병원 가정의학과 외래를 방문한 피로 환자의 임상적 특성 및 추적관찰 결과. 가정의학회지. 1999 ; 20(9) : 1129-42.
4. 김철환, 신호철. 개원가에서의 특수 클리닉. 가정의학회지. 1998 ; 19(8) : 592-603.
5. Oh MK. Evaluation of the chronic fatigue of periodic health examination visitors. J Korean Acad Fam Med. 1990 ; 11(4) : 12-9.
6. 이지현, 박신명, 승현석, 김영철, 이장훈, 우홍정. 피로를 호소하는 외래환자에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2001 ; 22(3) : 299-307.
7. 이종훈, 이지현, 박신명, 김영철, 이장훈, 우홍정. 한방병원 보양클리닉에 내원하는 피로환자의 임상적 분석 및 치료결과 관찰. 대한한의학회지. 2000 ; 21(4) : 55-63.
8. 김철환, 신호철. 만성피로 및 만성피로증후군 환자들의 임상적 특성. 가정의학회지. 1998 ; 19(12) : 1354-67.
9. 반건호, 이성주. 만성피로증후군. 1판. 서울 : 도서출판 하나의학사. 1998 : 111-57, 253-409.
10. 최다혜, 김철환, 신호철, 박용우, 성은주, 이계화. 만성피로 및 만성통증 환자에서의 보완 대체 요법의 이용 양상. Korean J Fam Med.

- 2009 ; 30 : 182-9.
11. 박경규, 조정효, 손창규. 만성피로증후군의 한의학적 병태분석. 대한한방내과학회지. 2008 ; 29(4) : 962-9.
 12. Son CC. Systematic Review of RCTs focusing on Chronic Fatigue. J Korean Orient Med. 2009 ; 30(6) : 80-5
 13. 김세훈, 이장훈, 이승보, 최미영, 김영철, 우홍정. 피로를 주스로 내원한 환자의 생활섭생, 허손 및 피로의 상관성에 대한 고찰. 대한한방내과학회지. 2008 ; 29(1) : 219-30.
 14. 나유진, 심효주, 강래엽, 한효정, 김현진, 김진원 등. 신기환 투여로 호전된 만성피로가 주증인 남성 갱년기 장애 환자 1례. 대한한방내과학회지. 2008 ; 29(1) : 157-63.
 15. 김수현, 박희진, 박현애, 장준호, 황규선, 이소열. 피로환자에 사암침 치료 효과의 임상연구. 대한침구학회지. 2007 ; 24(6) : 149-57.
 16. 조정효, 유사라, 조종관, 손창규. 만성피로를 주증으로 하는 성인 72명의 변증과 체질별 분석 연구. 대한한방내과학회지. 2007 ; 28(4) : 791-6.
 17. 이용태, 박태숙. 남자 만성피로의 형상의학적 고찰. 동의생리병리학회지. 2005 ; 19(3) : 605-11.
 18. 신승우, 이종수. 생혈액검사상 적혈구의 연전현상과 피로도와의 상관관계. 대한추나의학회지. 2001 ; 2(1) : 159-68.
 19. 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원. 만성피로 환자의 우울 및 불안성향과 기운·기체증과의 상관성. 제3의학. 1998 ; 3(2) : 83-92.
 20. 김완신, 나미나, 조정진. 피로감에 따른 임상검사 및 설문상의 차이에 대한 조사. 가정의학회지. 1992 ; 13(3) : 233-9.
 21. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 제3판. 서울 : 도서출판 의학문화사. 2003 : 557-62.
 22. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. J Eval Clin Pract. 2004 ; 10(2) : 307-12.
 23. Hartz AJ, Bentler S, Noyes R, Hoehns J, Logemann C, Sinift S, Butani Y, Wang W, Brake K, Ernst M, Kautzman H. Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. Psychol Med. 2004 ; 34(1) : 51-61.
 24. 대한침구학회 교재편찬위원회. 침구학(상). 2판. 파주 : 집문당. 2008 : 128-37, 234, 287.
 25. Wang JJ, Wang QM, Meng H, Song YJ, Wu ZC, Wang XJ. Discussion on the laws of treatment of chronic fatigue syndrome by acupuncture and moxibustion. Chin J Inform TCM. 2010 ; 17(1) : 102-5.
 26. Wang TF, Zhang QH, Xue XL, Yeung A. A systematic review of acupuncture and moxibustion for chronic fatigue syndrome in China. Am J Chin Med. 2008 ; 36(1) : 1-24.
 27. 김민정, 홍권의. 허로의 침구치료에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 문헌집. 2005 ; 14(2) : 159-69.
 28. Yao R. The thoughts and methods for clinical research on acupuncture treatment of chronic fatigue syndrome. J Tradit Chin Med. 2007 ; 27(3) : 163-5.
 29. 정규인, 송찬희. 피로와 우울·불안증 환자에서 Fatigue Severity Scale의 임상적 유용성. 정신신체의학. 2001 ; 9(2) : 164-73.
 30. 최승미, 강태영, 우종민. 스트레스 반응 척도의 수정판 개발 및 타당화 연구: 근로자 대상. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2006 ; 45(6) : 541-53.
 31. 한홍무, 염태호, 신영우, 김교현, 윤도준, 정근재. Beck Depression Inventory의 한국판 표준화 연구-정상집단을 중심으로(1)-. 신경정신의학. 1986 ; 25 : 487-502.
 32. 김애라, 서보병, 김진모, 배정인, 장영호, 이용철 등. 척추관협착증 환자의 Beck Depression

만성피로증후군과 특발성 만성피로에 대한 침 치료의 유효성 및 안전성 평가 :
무작위 대조 예비 임상연구 프로토콜

- Inventory 점수와 이와 관련된 요인들의 분석. 대한통증학회지. 2007 ; 20(2) : 138-42.
33. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001 ; 2 : 297-307.
34. 최병선, 임정훈, 성은진, 이창희, 이동엽, 한아름 등. 불면증에 신맥·조해 자침 및 은백 사혈을 시술한 환자의 임상 보고. 대한침구학회지. 2010 ; 27(5) : 69-78.
35. Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. J Behav Ther Exp Psychiatr. 2000 ; 31 : 73-86.
36. 문진석, 박경모, 최선미. 한방건강검진 소프트웨어 개발에 관한 연구. 한국한의학연구원 논문집. 2007 ; 13(2) : 135-42.
37. 한승훈, 임동석. 한국의 임상시험 현황. J Korean Med Assoc. 2010 ; 53(9) : 745-52.
38. <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=56&seq=14286>
39. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. J Clin Oncol. 1986 ; 4 : 1529-41.
40. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. JAMA. 1990 ; 263(10) : 1385-9.
41. 김수영. 선택적 보고와 임상시험등록. Korean J Med. 2009 ; 30 : 923.
42. 박현영. 국내 임상연구등록시스템 구축 배경과 활성화 방안. J Korean Med Assoc. 2011 ; 54(1) : 92-7.
43. 이무상. 임상연구와 환자 보호. J Korean Med Assoc. 2010 ; 53(9) : 736-8.
44. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. Ann Intern Med. 1994 ; 121(12) : 953-9.
45. MacPherson H, Hammerschlag R, Lewith G, Schnyer R. 침 연구. 초판. 서울 : 엘스비어코리아. 2009 : 127-35.
46. Adrian White, Mike Cummings, Jacqueline Filshie. 침의 서양의학적 접근과 임상. 초판. 서울 : 엘스비어코리아. 2010 : 102, 109-10.