

항응고제 또는 항혈전제와 활혈거어 한약 병용환자에서 침치료 안전성에 대한 후향적 환자-대조군 연구

이민준, 임세훈, 이승민, 김은석, 이승훈, 강중원, 이재동*

경희대학교 한의과대학 침구의학교실



[Abstract]

Safety of Acupuncture Therapy for Patients Undergoing Anticoagulants / antiplatelet-*Hwalhyeolgeo* Herbal Medication: Retrospective Casecontrol Study

Min Jun Lee, Se Hoon Im, Seung Min Lee, Eun Seok Kim, Seung Hoon Lee, Jung Won Kang and Jae dong Lee*

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives : The aim of this study is to evaluate the safety of acupuncture therapy when applied to patients who are undergoing anticoagulants / antiplatelet medication therapy combined with herbal medicine using a retrospective, case-control study.

Methods : 428 charts of patients were reviewed in this study. Odds ratio between case of bleeding-related adverse event and control was calculated as main analysis. Exposures were anticoagulants / antiplatelet medication, *Hwalhyeolgeo* herbal medicine and combination of both drugs. Additionally, odds ratios were calculated according to the severity of bleeding-related adverse events.

Results : The results were as following:

1. Analysis of all bleeding-related adverse events showed there was no increased risk of combined therapy compared with other exposures and control group.
2. Analysis of only clinically significant adverse events showed there was no increased risk of combined therapy compared with other exposure and control group.
3. *Hwalhyeolgeo* herbal medicine group showed a tendency of increased risk of bleeding-related adverse events in all analysis but was not statistically significant.

Conclusions : The results suggest that *Hwalhyeolgeo* herbal medicine-anticoagulant / antiplatelet medication combined therapy may not increase risk of bleeding-related adverse events in acupuncture therapy. By executing various modules of analysis, it was possible to acquire useful data for possible future studies. Further research is needed to confirm such results.

Key words :
Hwalhyeolgeo;
 Anticoagulants;
 Antiplatelet,
 Acupuncture,
 Herb-drug interaction;
 Adverse event

Received : 2014. 11. 17.

Revised : 2014. 11. 25.

Accepted : 2014. 11. 29.

On-line : 2014. 12. 20.

* Corresponding author : Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-872, Republic of Korea
 Tel : +82-2-958-9202 E-mail : ljdacu@khmc.or.kr

I. 서 론

침치료는 오늘날 한방치료의 주된 치료법 중 하나로 보편적 치료수단으로서 세계로 확산되고 있다¹⁾. 동시에 침치료의 안전성 근거를 구축하기 위한 연구도 1990년대부터 외국을 중심으로 꾸준히 이루어지고 있다. 특히 침치료의 안전성 확립을 위해 수만~수십만 건의 치료를 대상으로 대규모 연구가 진행되기도 하였다²⁻⁵⁾. 보고된 이상반응 중 대부분은 미세출혈, 혈종, 통증 등 경미한 이상반응이었으며, 연구 방법에 따라 발생률의 차이를 다소 보일 뿐 모든 연구에서 침치료는 비교적 안전한 침습적 치료임을 결론짓고 있다.

침치료 이상반응의 대부분이 미세출혈, 혈종 등 출혈과 관련된 이상반응이지만 출혈 고위험군인 항응고제, 항혈전제 복용군에 대한 침치료 안전성 연구는 활발하게 이루어지지 못했다. Kenz et al⁶⁾이 warfarin을 복용하는 환자에서 침치료 후 발생한 중증의 혈종을 보고한 환자 사례 보고 이후, Miller et al⁷⁾의 후향적 환자-대조군 연구, 최근 Kim et al⁸⁾의 후향적 차트 리뷰가 현재까지 이루어진 연구이다. 이와는 대조적으로 침치료와 비슷하게 검사 과정 중 needling이 시행되는 근전도 검사 같은 경우 Mayo clinic을 필두로 Lynch et al⁹⁾의 연구, Gertken et al¹⁰⁾의 연구, Boon et al¹¹⁾의 연구 등 초음파 진단기나 magnetic resonance imaging(MRI)기 등을 이용한 비교적 대규모 전향적 연구가 진행되었으며, 결과적으로 항응고제나 항혈전제를 복용하는 환자에게도 근전도 검사가 안전함을 증명하였다.

한약과 양약의 병용 시 상호작용에 관한 연구도 점점 늘어나는 추세로, 특히 치료적 효과를 위해 prothrombin time international normalized ratio(PT INR)을 목표 범위 안에 맞춰야 하는 warfarin과의 상호작용이 비교적 많이 연구되었다. 이들 연구에서는 단삼, 도인, 홍화, 삼릉, 당귀, 천궁 등 주로 활혈 및 거어의 효능을 가진 약물에서 PT INR을 상승시키는 작용이 있다고 보고하였다^{12,13)}.

이러한 연구들에도 불구하고 아직 한약, 양약을 병용하는 환자에게 침치료 시 실제적으로 관찰되는 이상반응에 대한 연구는 없다. 임상의로에게는 상호작용으로 인한 내과적 변화도 중요하지만 결과적으로 그것이 침습적 치료로 인한 이상반응의 위험이 증가하는지가 더욱 의미 있을 것이다.

이에 저자는 한약 중 활혈거어약과 항응고제 / 항혈전제를 병용하는 환자에서 출혈 관련 이상반응의 위험이 증가하는지를 평가하고자 후향적 환자-대조군 연구를 진행하

였으며 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 방 법

1. 분석대상

본 연구는 2013년 9월 24일부터 2014년 7월 24일까지 경희대학교 한방병원에서 수행된 '항응고제, 항혈전제 복용 환자에서 침치료 후 출혈 관련 이상반응 및 기타 이상반응을 평가하기 위한 전향적 코호트 연구' 자료 중 일부인 이상반응 조사 자료를 토대로 활혈거어약과 항응고제 / 항혈전제의 상호 작용이 있는지를 알기 위해 코호트 내 이상반응 유무에 따른 환자-대조군 연구의 디자인으로 설계하였다.

상기 연구는 모든 대상 환자가 1회의 침치료에 대해 2인의 평가자가 발침 당일 및 익일 최초 침습적 치료가 이루어지기 전 2회에 걸쳐 출혈관련 이상반응이 평가하였다(Fig. 1). 상기 연구는 총 428명이 포함되었으며, 선정기준과 제외기준은 다음과 같았다.

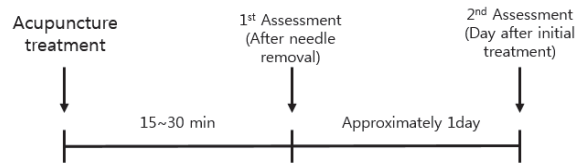


Fig. 1. Process of assessment

1) 선정기준

- ① 만 50세 이상의 성인 남녀
- ② 최소한의 도움을 받고 연구자와 충분히 의사소통을 할 수 있고 시험 대상자 일지를 통해 이상반응을 보고할 수 있는 사람
- ③ 특정일 이후에 입원한 환자로 연구 설명 후 자발적인 의사에 의해 동의서에 서명한 사람

2) 제외 기준

- ① 응고 장애 질환을 진단 받은 과거력이 있는 사람
- ② 기타 연구자가 부적합하다고 판단한 사람

2. 분석방법

본 연구는 항응고제 혹은 항혈전제와 상호작용이 있다고 보고된 活血 및 祛瘀의 작용이 있는 약제가 상기 약물과 병용 투여 시 침치료 후 출혈관련 이상반응의 위험이 증가하는지를 알아보기 위해 수행되었다. 이에 항혈전제 혹은 항응고제의 복용, 활혈거어지제의 복용, 항혈전제 혹은 항응고제와 더불어 활혈거어지제 병용 3가지 경우로 노출 여부를 나누어 분석을 시행하였다.

이상반응을 분석할 때 기존 연구들과 같이 1회의 침치료를 기준으로 한 경우와 침 개수를 기준으로 한 경우 2가지 경우로 나누어 분석을 시행하였다.

1) 항응고제 혹은 항혈전제

혈액의 응고기전에서 응고인자의 활성화를 저해하여 항응고작용을 한다고 알려진 warfarin, micronized rivaroxaban, dabigatran, heparin 등 약효 분류상 항응고제에 해당하는 모든 약제에 대하여 경구 투여, 정맥 투여 등 체내로 투여된 경우 약제의 용량에 상관없이 항응고제에 노출되었다고 정의하였다.

또한 혈소판의 작용을 억제하여 항혈전작용을 한다고 알려진 aspirin, clopidogrel, cilostazol, triflusal 등 약효 분류상 항혈전제에 해당하는 모든 약제에 대하여 체내로 투여되었다면 약제의 종류와 용량에 상관없이 항혈소판에 노출되었다고 정의하였다.

2) 활혈거어약

전국한외과대학 본초학 공동교재편찬위원회에서 출판한 본초학 교과서¹⁴⁾에서 활혈거어약으로 분류된 천궁·유향·몰약·현호색·울금·강황·삼릉·아출·단삼·호장근·익모초·도인·홍화·오령지·우슬·천산갑·자충·수질·택란·능소화·자연동·왕불류행·소목·건칠·조각자·혈갈·충울자·권백·계혈등 등의 약제가 단수 혹은 복수로 포함된 탕제·산제·환제 등을 복용한 경우 활혈거어지제에 노출되었다고 정의하였다.

3) 출혈 관련 이상반응

발침 직후 발생한 미세출혈을 포함한 출혈, 혈종, 반출혈 및 일정 시간 경과 후 발생한 혈종, 반출혈을 출혈 관련 이상반응으로 정의하였다. 일정 시간 경과 후 평가 시 다른 침습적 병행치료와 혼란이 없도록, 발침 시 자침하였던 모든 혈위를 기록하였다. 모든 평가는 2인의 평가자가 평가를 진행하였고, 2인의 평가자의 의견이 엇갈렸을 때는 토

론을 통한 합의로 결정하였다.

3. 자료의 분석

이상반응이란 바람직하지 않거나 의도되지 않은 모든 증후, 증상, 질병을 말하므로 발침 후 발생한 임상적으로 의미 없는 미세출혈의 경우도 이상반응으로 판단하여 환자-대조군 교차분석을 시행하였다.

또한 미세출혈을 이상반응으로 포함시키지 않은 경우를 따로 분석하였는데 실제 침치료가 이루어지는 임상환경에서 미세출혈은 임상적 의미가 없는 경우가 대부분이므로 이러한 점을 고려하여 지혈되지 않고 혈액이 피하로 계속 누출되어 발생한 혈종, 반출혈 등 비교적 임상적 의미가 있는 이상반응을 대상으로 따로 분석을 시행하였다.

두 가지 경우 모두 ① 병용한 경우(이하 병용군), ② 항응고제 / 항혈전제만 복용한 경우(이하 항응고제 / 항혈전제 복용군), ③ 활혈거어제만 복용한 경우(이하 활혈거어약 복용군) 3가지 노출로 나누어 교차분석을 시행하였다.

또한 각각의 경우 침 개수에 따른 분석을 추가 분석하였다. 가령, n개의 경혈에 침을 놓아 1개의 경혈에서 이상반응이 발생하고 n-1개의 경혈에서 이상반응이 발생하지 않을 때, 1개는 이상반응군으로, n-1개는 대조군으로 분류하여 분석하였다.

4. 통계 분석 방법

본 연구의 통계 분석은 SPSS 18.0 for Windows(SPSS inc, USA)를 이용하였다. 환자군과 대조군의 일반적 특징은 연속형 변수일 때 두 군의 비교에서는 student *t*-test 혹은 Mann-Whitney test를 사용하였고, 세 군 이상의 비교에서는 one-way ANOVA를 사용하였다. 사후 분석은 Dunnett T3를 사용하였으며 Levene 검정에서 등분산을 만족하지 않으면 Welch's test를 사용하여 통계적 검정을 수행하였다. 이분형 변수일 때는 Pearson's Chi square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 모든 자료는 mean ± SD 또는 number(%)로 나타내었으며 *p*-value 가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 간주하였다. 주 분석을 포함한 환자군 - 대조군 간의 비교는 교차비를 산출해내었으며 95 % 신뢰구간이 1을 포함하지 않을 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III. 결 과

1. 미세출혈을 이상반응에 포함하였을 때

1) 일반적 특성

코호트 내에서 환자군은 181명, 대조군은 247명으로 분류되었다. 두 군의 일반적 특성에서 연령, 성별, 키, 몸무게, 침 개수, 침두께, 시술자의 임상 경험 등 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 또한 환자군 181명은 항응고제 / 항혈전제와 활혈거어약에 동시에 노출된 환자 52명, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 14명, 활혈거어약에만 노출된 77명, 두 가지 약 모두에 노출되지 않은 38명으로 분류되었다. 대조군 247명은 병용 환자 79명, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 환자 24명, 활혈거어약만 노출된 91명, 두 가지 약 모두에 노출되지 않은 53명으로 분류되었다.

2) 주 분석

① 병용군, ② 항응고제 / 항혈전제 병용군, ③ 활혈거어

약 병용군과 대조군 간의 교차비를 각각 산출하였다. ①의 교차비는 0.92(95 % CI 0.53-1.58)로 병용 약물 노출에 대한 두 군 간의 교차비는 통계적으로 유의하지 않았다. ②의 교차비는 0.81(95 % CI 0.37-1.77)로 항응고제 / 항혈전제 병용 노출에 대한 두 군 간의 교차비는 통계적으로 유의하지 않았다. ③의 교차비는 1.18(95 % CI 0.70-1.98)로 활혈거어 병용 노출에 대한 두 군 간의 교차비는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

3) 침 개수에 따른 추가분석

총 자침 개수를 기준으로 추가 분석을 시행하였다. 환자군은 항응고제 / 항혈전제와 활혈거어약에 동시에 노출된 자침 수 81개, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 19개, 활혈거어약에만 노출된 118개, 두 가지 약 모두에 노출되지 않은 46개로 분류되었다. 대조군 병용에 노출된 자침 수 2,153개, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 환자 387개, 활혈거어약만 노출된 2,327개, 두 가지 약 모두에 노출되지 않은 1,441개로 분류되었다. ① 병용군, ② 항응고제 / 항혈전제 병용군, ③ 활혈거어약 병용군과 대조군 간의 교차비를 각각 산출하였다. ①의 교차비는 1.18(95 % CI

Table 1. Characteristics of Subjects According to Case and Control(Microbleeding Included)

	Case group	Control group	p-value
Age	65.17 ± 10.31	64.63 ± 10.41	0.591
Sex(male %)	154(62.3 %)	117(64.6 %)	0.672
Height	159.77 ± 8.61	159.73 ± 7.48	0.964
Weight	61.66 ± 11.14	61.07 ± 9.96	0.571
Diameter of acupuncture needle	0.26 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.316
The number of acupuncture needles	14.86 ± 6.16	16.03 ± 6.42	0.056
Physician's years of experience	6.81 ± 9.72	7.14 ± 9.90	0.726

Table 2. Odds Ratios between Case and Control Group(Microbleeding Included)

		Odds ratio	95 % confidence interval
According to the number of patients	A	0.92	0.53~1.58
	B	0.81	0.37~1.77
	C	1.18	0.70~1.98
According to the number of needles	A	1.18	0.82~1.70
	B	1.54	0.89~2.66
	C	1.59	1.12~2.25*

* : statistically significant.

A : combination of anticoagulants / antipatelet medication and hwalhyeolgeoeo herbal medicine VS control group.

B : anticoagulants/antipatelet medication VS control group.

C : Hwalhyeolgeoeo herbal medicine VS control group.

0.82-1.70)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. ②의 교차비는 1.54(95 % CI 0.89-2.66)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. ③의 교차비는 1.59(95 % CI 1.12-2.25)로 활혈거어약을 복용한 경우 통계적으로 유의하게 이상반응이 증가하였다(Table 2).

2. 미세출혈을 이상반응으로 포함시키지 않았을 때

1) 일반적 특성

이 경우 코호트 내에서 환자군은 81명, 대조군은 347명으로 분류되었다. 두 군의 일반적 특성에서 성별, 키, 몸무게에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3). 환자군 81명은 항응고제 / 항혈전제와 활혈거어약에 동시에 노출된 환자 21명, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 4명, 활혈거어약에만 노출된 38명, 두 가지 약 모두에 노출되지 않은 18명으로 분류되었다. 대조군 347명은 위의 분류에 따라 각각 110명, 34명, 130명, 73명으로 분류되었다.

2) 주 분석

① 병용군, ② 항응고제 / 항혈전제 복용군, ③ 활혈거어약 복용군과 대조군 간의 교차비를 각각 산출하였다. ①의 교차비는 0.77(95 % CI 0.39-1.55)로 병용 약물 노출에 대한 두 군간의 교차비는 통계적으로 유의하지 않았다. ②의 교차비는 0.48(95 % CI 0.15-1.52)로 항응고제 / 항혈전제 복용 노출에 대한 두 군 간의 교차비는 통계적으로 유의하지 않았다. ③의 교차비는 1.19(95 % CI 0.63-2.26)로 활혈거어 복용 노출에 대한 두 군 간의 교차비는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4).

3) 침 개수에 따른 추가분석

총 자침 개수를 기준으로 추가 분석을 시행하였다. 환자군은 항응고제 / 항혈전제와 활혈거어약에 동시에 노출된 자침 수 27개, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 4개, 활혈거어약에만 노출된 47개, 두 가지 약 모두에 노출되지 않은 21개로 분류되었다. 대조군은 병용에 노출된 자침 수 2,207개, 항응고제 / 항혈전제에만 노출된 환자 402개, 활혈거어약만 노출된 2398개, 두 가지 약 모두에 노출되지

Table 3. Characteristics of Subjects According to Case and Control(Microbleeding Excluded)

	Case group	Control group	p-value
Age	65.04 ± 10.26	64.54 ± 10.77	0.699
Sex(male %)	211(60.8 %)	60(74.1 %)	0.026*
Height	160.30 ± 8.29	157.41 ± 7.05	0.004*
Weight	62.06 ± 10.80	58.61 ± 9.53	0.008*
Diameter of acupuncture needle	0.26 ± 0.06	0.26 ± 0.06	0.385
The number of acupuncture needles	15.31 ± 6.29	15.56 ± 6.31	0.751
Physician's years of experience	6.78 ± 9.60	7.70 ± 10.60	0.442

* : p < 0.05.

Table 4. Odds Ratios between Case and Control Group(Microbleeding Excluded)

	Odds ratio	95 % confidence interval
According to the number of patients	A	0.77
	B	0.48
	C	1.19
According to the number of needles	A	0.85
	B	0.70
	C	1.37

* : statistically significant.

A : combination of anticoagulants/antipatelet medication and *Hwalhyeolgeo* herbal medicine VS control group.

B : anticoagulants/antipatelet medication VS control group.

C : *Hwalhyeolgeo* herbal medicine VS control group.

Table 5. Characteristics of Subjects According to Exposure

	Group A	Group B	Group C	Group D	p-value
N	131	38	168	91	
Age	69.30 ± 10.05 ^a	70.13 ± 9.28 ^a	61.22 ± 9.05 ^b	63.38 ± 10.36 ^b	<0.001*
Sex(male %)	69(52.7 %)	21(55.3 %)	115(68.5 %)	66(72.5 %)	0.005*
Height	160.42 ± 8.10	161.57 ± 9.35	159.43 ± 8.16	158.65 ± 7.52	0.194
Weight	61.83 ± 11.27	63.72 ± 12.96	60.65 ± 10.49	61.24 ± 8.82	0.415
Diameter of acupuncture needle	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.07	0.26 ± 0.06	0.26 ± 0.07	0.578
The number of acupuncture needles	17.05 ± 5.36 ^a	10.68 ± 5.51 ^b	14.55 ± 6.35 ^c	16.34 ± 6.57 ^a	<0.001*
Physician's years of experience	6.39 ± 9.83	7.54 ± 9.74	5.95 ± 8.85	9.34 ± 11.07	0.086

Group A : anticoagulants/Antiplatelet + Hwalhyeolgeo drug.

Group B : anticoagulants/Antiplatelet.

Group C : Hwalhyeolgeo drug.

Group D : no exposure.

* $p < 0.05$.

†. p-value was analyzed by one-way ANOVA test and X^2 test for continuous and categorical variables, respectively.

Post hoc comparison was done by Dunnett T3 methods.

Different superscript letters(a · b · c) indicate that values are significantly different among groups.

않은 1,466개로 분류되었다. ① 병용군, ② 항응고제 / 항혈전제 복용군, ③ 활혈거어약 복용군과 대조군 간의 교차비를 각각 산출하였다. ①의 교차비는 0.85(95 % CI 0.48-1.52)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. ②의 교차비는 0.70(95 % CI 0.24-2.04)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. ③의 교차비는 1.37(95 % CI 0.82-2.30)로 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4).

3. 노출에 따른 일반적 특성

병용군은 131명, 항응고제 / 항혈전제 복용군은 38명, 활혈거어약 복용군 168명, 비노출군 91명으로 분류되었다. 각 노출군에 따라 일반적 특성을 비교한 결과, 병용군(69.30 ± 10.05)과 항응고제 / 항혈전제 복용군(70.13 ± 9.28)에서 나머지 두 군(61.22 ± 9.05, 63.38 ± 10.36)에 비해 비교적 나이가 많았다. 또한 병용군(52.7 %)과 항응고제 / 항혈전제 복용군(55.3 %)이 나머지 두 군(68.5 %, 72.5 %)에 비해 남성의 비율이 적었다. 자침 개수에서 다소 차이가 있었으며, 병용군(17.05 ± 5.36)과 비노출군(16.34 ± 6.57)에서 가장 자침 개수가 많았고, 항응고제 / 항혈전제 복용군(10.68 ± 5.51)에서 자침 개수가 다소 적었다. 그 이외에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았

다(Table 5).

IV. 고 찰

침치료는 침습적 치료 행위 중의 하나로 효능 및 효과에 대한 평가도 중요하지만 안전성에 대한 평가 역시 중요하다. 침 치료의 안전성과 관련하여 이상반응에 대한 비교적 대규모의 연구가 90년대 후반 Yamashita et al¹⁵⁻¹⁷의 연구로부터 시작되어 2000년대 MacPherson et al², White et al³, Melchart et al⁴, Witt et al⁵의 연구로 이어졌고, 침치료는 비교적 안전한 침습적 치료라고 인식되어 왔다. 국내 연구도 국외 연구에 비해 비교적 소규모지만, Kim et al¹⁸의 전향적 연구와 Park et al¹⁹의 전향적 연구, Park et al²⁰의 체계적 문헌 고찰, Park et al²¹의 차트 리뷰 등의 연구가 있으며, 이들 연구를 통해 침치료의 안전성이 어느 정도 입증되었다. 그러나 한약을 동시에 병용하는 환자에게서 침치료 시 출혈 관련 이상반응 위험도의 변화에 대해서는 사전에 연구된 바가 없다. 대다수의 국내 정규 교육 과정을 마친 한의사는 항응고제 / 항혈전제와 한약을 병용하는 환자들에게 침치료를 하여도 안전성에 문제가 없다는 점을 경험적으로 알고 있으나 이는 경험적인 근거에 불과

하므로 근거중심의학적인 측면에서 이와 관련된 연구의 진행이 필요하며, 이와 같은 연구는 추후 침치료와 관련된 임상진료지침에서 침치료의 안전성과 관련한 자료로 제공될 수 있다.

이에 본 연구에서는 임상 현장에서 침치료의 안전성에 대한 근거자료를 마련하기 위해 병용환자, 한 가지 약제만 복용하는 환자, 둘 다 복용하지 않는 환자를 대상으로 교차비를 산출해냄으로써 실제 이상반응의 위험이 증가하는지를 평가하고자 하였다.

우선 미세출혈, 혈종, 반출혈 등 출혈 관련한 모든 이상반응을 대상으로 대조군과 비교 결과, 각각의 교차비는 항응고제 / 항혈전제 및 활혈거어약 병용군에서 0.92(95 % CI 0.53-1.58), 항응고제 / 항혈전제 복용군에서 0.81(95 % CI 0.37-1.77), 활혈거어약 복용군에서는 1.18(95 % CI 0.70-1.98)로 어떠한 경우에서도 통계적으로 유의하게 이상반응의 위험이 증가하지 않았다. 통계적으로 유의하지 않았지만 활혈거어약 군에서 산출된 교차비가 1.18로 가장 높았다.

또한 본 연구에서는 침치료 횟수에 따른 분석 이외에도 자침된 침 개수에 따라 추가 분석을 시행하였다. 침치료는 다른 침습적인 치료와 달리 치료자에 따라 1명의 환자에게 1개부터 수십 개에 이르기까지 치료에 따라 자침 숫자의 차이가 큰 편이기 때문에 1회 침치료 시 이상반응의 유무보다는 1개의 자침 시 이상반응의 유무 혹은 이상반응 발생률이 임상적으로는 더 유용하기 때문이다. 자침 개수에 따라 분석한 경우 대조군과의 각각의 교차비는 병용하였을 때 1.18(95 % CI 0.82-1.70), 항응고제 / 항응고제만 복용하였을 때 1.54(95 % CI 0.89-2.66), 활혈거어제만 복용하였을 때 1.59(95 % CI 1.12-2.25)로 활혈거어제만 복용하였을 때 통계적으로 유의하게 위험도가 증가하였다.

본 연구에서는 또한 침치료를 시행하는 현장에서 미세출혈은 임상적으로 문제가 되는 사례가 없기 때문에 임상 현장을 고려하여 미세 출혈을 제외한, 혈종, 반출혈만을 이상반응 대상으로 하여 분석하였다. 먼저 침치료 횟수 단위로 분석하였을 때 대조군과의 교차비는 병용군 0.77(95 % CI 0.39-1.55), 항응고제 / 항혈전제군 0.48(95 % CI 0.15-1.52), 활혈거어약군 1.19(95 % CI 0.63-2.26)로 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 자침 개수 단위로 분석했을 때는 각각의 교차비가 0.85(95 % CI 0.48-1.52), 0.70(95 % CI 0.24-2.04), 1.37(95 % CI 0.82-2.30)로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 활혈거어약군에서 위험도가 가장 상승했다.

상기의 모든 결과에서 병용군이 대조군이나 활혈거어약 복용군에 비해 위험도가 상승하지 않았음을 알 수 있다. 오

히려 모든 분석에서 활혈거어약에만 노출된 군의 출혈 관련 이상반응이 다른 군에 비해서 다소 증가했음을 관찰할 수 있었는데, 이는 침치료 시 양약뿐만 아니라 한약에 대해서도 충분히 정보 판단이 가능한 자가 침치료를 시행해야 함을 의미한다. 또한 본 연구는 임상환경을 최대한 반영하고자 시술자가 침치료 시 어떠한 제약도 두지 않았으며, 이로써 본 연구의 결과는 임상 환경에 바로 적용이 가능하다.

노출에 따른 분석에서 항응고제 / 항혈전제 복용군이 다른 군에 비해 자침 개수가 적었는데 자침 개수가 다른 군과 통계적으로 비슷하였다면 해당 군의 교차비가 다소 상승하였을 여지가 있다. 그러나 자침 개수에 따른 분석 결과로 미루어보아 자침 개수를 고려하더라도 본 연구의 주요 결론은 달라지지 않을 것으로 사료된다.

침치료 시 출혈과 관련된 이상반응은 환자 개개인의 연령, 성별, 피부 특성뿐만 아니라 항응고제의 종류, 항혈전제의 종류, 활혈거어지제의 종류, 병용된 약제의 개수, 침치료 부위, 치료자의 특성, 수기법 등 영향을 미칠 변수가 다양하기 때문에 이 연구만을 통해 확증적인 결론을 내는 것은 다소 무리가 있다. 또한 침치료와 관련하여 체표에서 나타나는 이상반응만을 조사한 것이므로 내과적 이상반응 혹은 약동학, 약력학적인 해석은 불가하다. 그러나 본 연구의 상기 결과는 항응고제 / 항혈전제와 활혈거어약의 병용이 침치료와 관련된 출혈 관련 이상반응의 잠재적 위험이 크지 않음을 암시하고 있다. 그럼에도 불구하고 침치료를 받는 환자의 복약력을 충분히 인지하고 치료에 임할 필요가 있으며 특히 warfarin 같은 경우 PT 모니터링을 통하여 통상적인 치료 목표치인 PT INR 2~3을 초과하는 환자에게서는 더욱 주의할 필요가 있다.

본 연구에서는 한약과 내과적 상호작용 연구가 가장 많이 이루어진 warfarin 복용군만을 대상으로 따로 분석을 시행하지 못하였다. 병용군, warfarin만 복용한 군의 숫자가 분석 방법에 따라 군당 1~7명으로 통계적 혹은 임상적으로 의미 있는 데이터를 산출해낼 수 없었다.

본 연구는 후향적 차트 리뷰로 수행되었으나 '항응고제, 항혈전제 복용 환자에서 침치료 후 출혈 관련 이상반응 및 기타 이상반응을 평가하기 위한 전향적 코호트 연구'의 질 높은 이상반응 평가 자료를 활용함으로써 보다 정확한 평가가 가능하였다. 뿐만 아니라 코호트 내 모든 환자를 분석 대상에 포함시키는 코호트 내 환자-대조군 연구를 진행함으로써 선택 편향을 최소화하고 표본 수를 최대화할 수 있었다.

그러나 본 연구의 결과로 노출-질병 간의 인과성을 확증할 수 없으며 이를 평가하기 위해서는 향후 잘 설계된 전향적 연구가 진행되어야 할 것이다.

V. 결 론

2013년 9월 24일부터 2014년 7월 24일까지 조사된 428명을 대상으로 한 항응고제 또는 항혈전제와 한약 병용환자에서 침치료 안전성에 대한 환자-대조군 연구를 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 항응고제 / 항혈전제 및 활혈거어약을 병용한 환자에서 침치료는 미세출혈을 포함한 출혈 관련 이상반응의 위험을 증가시키지 않았다.
2. 항응고제 / 항혈전제 및 활혈거어약을 병용한 환자에서 침치료는 미세출혈을 제외한 혈종, 반출혈 등의 출혈 관련 이상반응의 위험을 증가시키지 않았다.
3. 항응고제 / 항혈전제만을 복용한 환자, 활혈거어약을 복용한 환자에서 침치료는 출혈 관련 이상반응의 위험을 증가시키지 않았다.

VI. References

1. NIH Consensus conference. Acupuncture. JAMA. 1998 ; 280(17) : 1518-24.
2. MacPherson H, Thomas K, Walters S, Fitter M. The York acupuncture safety study: prospective survey of 34 000 treatments by traditional acupuncturists. BMJ. 2001 ; 323(7311) : 486-7.
3. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32 000 consultations with doctors and physiotherapists. BMJ. 2001 ; 323(7311) : 485-6.
4. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. Arch Intern Med. 2004 ; 164(1) : 104-5.
5. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. Forsch Komplementmed. 2009 ; 16(2) : 91-7.
6. Kenz S, Webb H, Laggan S. Thigh haematoma following acupuncture treatment in a patient on warfarin. BMJ Case Rep. published online(19 October 2012).
7. Miller C, Hopperstad B, Johnson P, Dusek J. Acupuncture treatment for hospitalized patients on anticoagulant therapy—a safety study. BMC Complement Altern Med. 2012 ; 12(Suppl 1) : P107.
8. Kim YJ, Kim SK, Cho SY et al. Safety of acupuncture treatments for patients taking warfarin or antiplatelet medication: retrospective chart review study. Eur J Integr Med. 2014 ; 6(4) : 492-6.
9. Lynch SL, Boon AJ, Smith J, Harper CM, Tanaka EM. Complications of needle electromyography: hematoma risk and correlation with anticoagulation and antiplatelet therapy. Muscle Nerve. 2008 ; 38(4) : 1225-30.
10. Gertken JT, Hunt CH, Chinea NIM, Morris JM, Sorenson EJ, Boon AJ. Risk of hematoma following needle electromyography of the paraspinal muscles. Muscle Nerve. 2011 ; 44(3) : 439-40.
11. Boon AJ, Gertken JT, Watson JC et al. Hematoma risk after needle electromyography. Muscle Nerve. 2012 ; 45(1) : 9-12.
12. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005 ; 165(10) : 1095-106.
13. Park SJ, Kwon YK, Shin JG. Current status of herb-drug interaction information and information database in Korea. Oriental Physiology & Pathology. 2010 ; 21(1) : 543-52.
14. Jeonguk Committee of Herbal Pharmacology Department. Herbal Pharmacology. 2nd ed. Seoul : Younglimsa. 2007 : 446-82.
15. Yamashita H, Tsukayama H, Tanno Y, Nishijo K. Adverse events in acupuncture and moxibustion treatment: a six-year survey at a National Clinic in Japan. J Altern Complement Med. 1999 ; 5(3) : 229-36.
16. Yamashita H, Tsukayama H, Tanno Y, Nishijo K. Adverse events related to acupuncture. JAMA. 1998 ; 280(18) : 1563-4.
17. Yamashita H, Tsukayama H, Hori N, Kimura T, Tanno Y. Incidence of adverse reactions associ-

- ated with acupuncture. *J Altern Complement Med*, 2000 ; 6(4) : 345-50.
18. Kim DH, Kim KW, Kim JH et al. Prospective observational study of acupuncture adverse events: 50 patients hospitalized for peripheral facial palsy treatments. *The Acupuncture* . 2011 ; 28(4) : 65-75.
19. Park JE, Lee MS, Choi JY, Kim BY, Choi SM. Adverse events associated with acupuncture: A prospective survey. *J Altern Complement Med*, 2010 ; 16(9) : 959-63.
20. Park JY, Kim SY, Cha YB et al. Systematic review of adverse events related to acupuncture and moxibustion in Korea. *J Korean Med*, 2010 ; 31(2) : 78-90.
21. Park JM, Park SW, Jung WS. Short term reactions to acupuncture treatment and adverse events following acupuncture in Korea a cross-sectional survey of patient reports. *J Korean Med*, 2007 ; 28(2) : 66-79.