

PubMed로 검색한 과민성장증후군의 침치료에 관한 문헌 고찰

장석주 · 김장현 · 민상연

동국대학교 한의과대학 소아과교실

Abstract

A PubMed Literature Study of Korean Medicine Treatment (Acupuncture) in Irritable Bowel Syndrome

Chang Seok Joo · Kim Jang Hyun · Min Sang Yeon

Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Dongguk University

Objectives

The purpose of this study is to review the effectiveness of acupuncture treatment in irritable bowel syndrome (IBS).

Methods

We reviewed 8 randomized controlled trials (RCT) of acupuncture treatment in IBS which were published from 2008 to 2018 in PubMed. The acupoints, methods of assessment, treatment, results and adverse events were analyzed.

Results

There were 8 RCT of acupuncture treatment in IBS. The most commonly used acupoints were 天樞 (ST25), and 上巨虛 (ST37). Frequently used assessments in IBS were Bristol scale, visual analogue scale, IBS-symptom severity score, quality of life, and symptom scale. 3 out of 8 studies, the acupuncture treatment group showed significant effectiveness than that of the control group.

Conclusions

All of the studies have not shown that the acupuncture treatment was effective in relieving IBS symptoms. More clinical studies are needed to prove the effectiveness of the acupuncture treatment in IBS.

Key words: Irritable bowel syndrome (IBS), Acupuncture, Randomized controlled trials

Received: July 27, 2018 • Revised: August 13, 2018 • Accepted: August 16, 2018

Corresponding Author: Min Sang Yeon

Department of Korean Pediatrics, Dongguk University International Hospital,
Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 10326, Republic of Korea

Tel: +82-31-961-9072 / Fax: +82-31-961-9009

E-mail: bubblem@dongguk.ac.kr

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

I. Introduction

과민성장증후군 (Irritable bowel syndrome, IBS)은 기능적 소화기계 병증으로 기질적인 이상 없이 만성적 재발성 복통, 복부 불편감, 복부 팽만과 변비, 설사 혹은 변비와 설사의 반복 등을 호소하는 질환이다. 사춘기에 흔히 나타나며, 복통은 배변으로 소실되는 경우가 많으나, 급박변, 참기 어려운 배변 등의 비정상적 배변 행위와 대변의 경도와 같은 불규칙한 배변 형태가 발생하기도 한다¹⁾.

IBS를 진단하는 기준으로는 Manning 기준이 1978년 제시된 이래로, Rome I, II, III이 차례로 개발되어 이용되고 있다. 최근에는 Rome 진단 기준이 널리 이용되고 있으며, Rome II, III를 기준으로 한국 성인의 6.6-9.0%가 IBS를 경험하고 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 외국과 달리 한국의 경우 남자가 7.1%, 여자는 6.0%로 성별에 따른 유병률의 차이가 크지 않다³⁾.

IBS에 관한 기존의 일반적인 치료는 심리적인 안정감 및 스트레스 해소를 위하여, 규칙적인 생활습관을 지키고, 심한 경우 신경안정제를 투약하며, 자극적인 음식을 피하고, 장운동이 활발한 경우 진경제, 장기간의 변비인 경우 효과적인 완화제를 사용하는 것이다. 그러나 2001년 발표된 체계적 문헌 고찰에서 기존 약물치료가 충분한 효과를 발휘하지 못한다고 밝혔으며⁴⁾ 어떤 진경제나 항우울제도 IBS의 모든 증상을 조절하지 못하는 것으로 보고하였다⁵⁾. 이는 IBS에 대한 기존 치료에 한계가 있음을 의미한다.

이에 기존 치료와는 다른 대안적 치료에 대한 연구가 증가하였고, 2014년 침치료가 IBS에 유효하다는 체계적 문헌 고찰이 발표되었다. 해당 논문에서는 침치료의 효과 및 유의성을 살폈으며, 사용된 혈위 및 구체적인 한의학적 변증에 대한 언급을 포함하지 않았다⁶⁾.

한의학에서 IBS는 복통, 설사, 변비의 증상에 속하며, 情志失調, 飮食所傷, 感受外邪, 臟腑虛衰 등의 복합적 원인으로 발생한다고 보았다. 가장 주요한 원인을 情志失調, 臟腑虛衰로 강조하였으며, 肝, 脾, 腎과 밀접한 관련이 있고, 肝鬱脾虛型이 주된 병기로 보고되었으며⁷⁾ 이에 근거하여 침치료를 적용한 연구가 있다⁸⁾.

이에 저자는 본 연구에서 국외에서 활용되고 있는 침치료에 대한 연구 현황을 알아봄과 동시에 치료 효과를 알아보려고 PubMed 검색을 통하여 Randomized

Controlled Trial (RCT) 연구들을 조사, 분석하여 약간의 지식을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. Materials and Methods

논문의 검색은 PubMed를 사용하였다. 검색조건을 Article types에 RCT로 하였고, Text availability는 Full text, Publication dates은 10 years, Species는 Human을 선택하였으며, Language, Sex, Subjects 등 다른 조건에는 제한을 두지 않았다. 검색어는 'Irritable bowel syndrome', 'IBS'와 'acupuncture'를 사용하여 총 22편의 논문이 검색되었다.

이 가운데 protocol에 관한 논문 3편, intervention이 침치료와 무관한 논문 7편, IBS의 치료 효과와 무관한 논문 2편, RCT가 아닌 논문 1편을 제외한 9편의 논문을 선정하였으나, 동일한 연구를 분석한 논문 2편을 1편으로 간주하여, 총 8개의 연구를 살펴보았다. 단, 침치료와 함께 추나, 뜸, 마사지 등을 함께 받은 경우는 포함하였다 (Fig. 1).

모든 논문은 full text를 이용하여 평가하였으며, 각 연구별 치료기간, 연구대상자 수, 사용된 경혈, 유효성 평가방법, 치료결과에 대해 조사하였다.

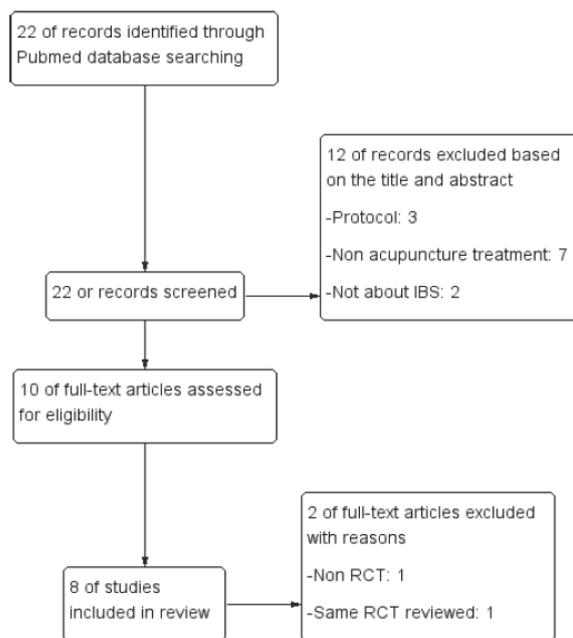


Fig. 1. Flow diagram of searching and article selection

III. Results

1. 연구경향 분석

총 8개의 연구 중, 2008년~2013년에 출판된 연구가 4개^{13,15-17}, 2014년~2018년에 출판된 연구가 4개⁹⁻¹²였다 (Fig. 2). 국가는 미국이 5개^{9,10,12,16,17}로 가장 많은 수를 차지하였으며, 중국이 2개^{11,15}, 영국이 1개¹³ 순으로 출판되었다 (Fig. 3).

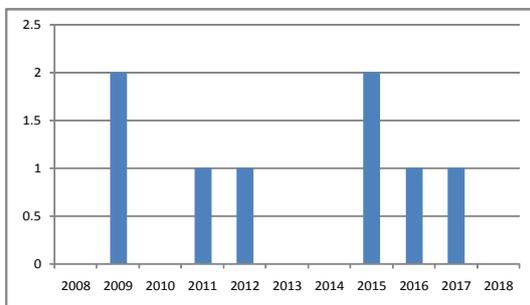


Fig. 2. Published year

2. 연구의 특성

선정된 8개⁹⁻¹⁷의 연구 모두 RCT이며, 대부분의 연구에서 연령대는 18세 이상 65세 미만으로 다양하게 분포되었다. Parallel placebo double-blind RCT가 3개^{9,16,17}, parallel RCT가 5개¹⁰⁻¹⁵였으며, 연구대상자 수의 경우 29명에서 448명으로 다양했다. 치료기간은 4주인 경우가 5개^{9,10,12,15,16}로 가장 많았고, 2주가 1개¹¹, 3주가 1개¹⁷, 10주가 1개^{13,14}씩 있었다. IBS의 분류에 대해서 언급한 연구는 8개 중 4개^{10-12,15}로, 설사형 (diarrhea-predominant IBS, IBS-D)이 3개^{10,12,15}, 변비형 (constipation-predominant IBS, IBS-C)과 설사형을 구분한 경우가 1개¹¹, 나머지에서는 언급되지 않았다 (Table 1).

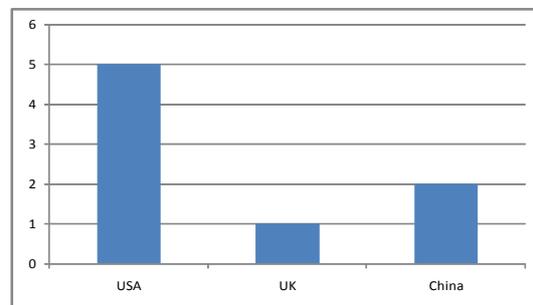


Fig. 3. Published nation

Table 1. Study Design

Ist Author	Study design	Sample size	Age	IBS type	Treatment periods
Lowe C ⁹	parallel placebo double-blind RCT	79	28-58 years	-	4 weeks (2 times/week)
Zheng H ¹⁰	parallel RCT	448	40.5 years (mean age)	IBS-D	4 weeks (16 times)
Zhenzhong L ¹¹	parallel RCT	81	28-52 years	IBS-C, IBS-D	14 days (consecutive)
Zhao JM ¹²	parallel RCT	60	18-65 years	IBS-D	4 weeks (consecutive) 6 days/week 1 time/day
MacPherson H ^{13,14}	parallel RCT	233	43 years (mean age)	-	10 weekly sessions
Sun JH ¹⁵	parallel RCT	63	18-61 years	IBS-D	-acupuncture group: 4 weeks (5 days/week) -drug group: 4 weeks (3 times/day)
Anastasi JK ¹⁶	parallel placebo double-blind RCT	29	40.4 years (mean age)	-	4 weeks (2 times/week)
Lembo AJ ¹⁷	parallel placebo double-blind RCT	230	38.4 years (mean age)	-	3 weeks (total 6 times)

IBS-C: constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D: diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, RCT: randomized controlled trial

3. 진단 기준 및 유효성 평가도구

연구대상 선정시 진단 기준으로 Rome III 기준을 사용한 연구가 4개^{10-12,15}, Rome I 을 사용한 연구가 1개⁹, Rome II를 사용한 연구가 1개¹⁷, Rome 기준을 사용했다는 언급만 한 연구가 1개¹⁶, IBS symptom severity score (IBS-SSS)를 사용한 연구가 1개^{13,14} 있었다.

연구에 사용된 유효성 평가도구는 대부분 주관적인 증상을 조사하는 설문 방식이었으며 Bristol scale을 3개¹⁰⁻¹², IBS-SSS를 2개^{13,14,17}, Visual analogue scale (VAS)을 2개^{11,12}, IBS adequate relief (IBS-AR)를 1개¹⁷, IBS-36 quality of life (IBS-36 QOL)를 1개⁹, IBS global improvement scale (IBS-GIS)을 1개¹⁷, Symptom diary를 1개¹⁶의 연구에서 각각 이용하였다.

IBS에 대한 직접적인 평가지표로 IBS-36 QOL, stool frequency, Bristol scale, 주간 평균 정상 배변 횟수, IBS-SSS, IBS-non-colonic symptom score (IBS-NCSS), intestinal gas, bloating, stool consistency, IBS-GIS, IBS-AR 등을 이용하였다.

삶의 전반적인 질 향상에 대한 평가로 the MOS 36-item short form health survey (SF-36), 12-item short form health survey (SF-12), quality of life (QOL), clinical global impression scale (CGIS)을 이용하였다.

통증에 대한 평가로는 McGill pain score, VAS, abdominal pain & discomfort를 이용하였다.

신경정신과적 증상의 완화 정도를 평가하는 데 Hamilton depression rating scale (HAMD), Hamilton anxiety rating scale (HAMA), Pittsburg sleep quality index, 12-item short form health survey physical component summary (SF-12 PCS), 12-item short form health survey mental component summary (SF-12 MCS)를 이용하였다.

조직학적 검사의 경우 substance P (SP), vasoactive intestinal peptide (VIP), 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-HT₃ receptor (5-HT_{3R}), 5-HT₄ receptor (5-HT_{4R})이 사용되었다.

기능적 검사의 경우 Barostat measurements를 시행하여 평가하였으며, 영상의학적 검사로 fMRI를 이용하였다 (Table 2).

4. 경혈

Acupuncture를 사용한 연구가 4개^{9,13-15,17}, acupuncture와 moxibustion을 함께 사용한 연구가 1개¹⁶, electro-

acupuncture (EA)를 사용한 연구가 3개¹⁰⁻¹²였다 (Table 3). 사용된 경혈의 빈도를 보면, ST25, ST37이 6회로 가장 많았으며, ST36이 4회, CV12가 3회, LI4, LI11, SP6, LR3, BL25, CV6이 2회, ST34, UB20, UB23 등이 1회로 빈용되었다 (Table 4). 혈위의 경락분포를 살펴 보면 족양명위경 (ST)이 가장 많이 사용되었고, 임맥 (CV), 수양명대장경 (LI), 족태음비경 (SP), 족궤음간경 (LR), 족태양방광경 (BL) 등의 순으로 빈용되었다.

5. 치료 효과

8개의 연구에서 IBS의 주관적 증상을 언급한 Bristol scale, IBS-SSS, VAS, IBS-AR, IBS-36 QOL, IBS-GIS, Symptom diary 등에서 모두 치료 전에 비해 증상 개선을 보고하였으나 5개¹¹⁻¹⁶만이 통계적으로 유의미하였다. 대조군이 drug treatment group, usual treatment인 3개^{10,13-15}의 연구에서는 효과를 보였으나, 대조군이 sham acupuncture인 3개^{9,16,17}의 연구에서는 효과의 차이가 없었으며, 대조군이 moxibustion인 2개^{11,12}의 연구에서는 moxibustion group의 효과가 더 유의미한 경우도 있었다.

신경정신과적 증상의 평가에서는 HAMD, HAMA를 통해 통계적으로 유의미한 개선 효과를 보고하였으며, Pittsburg sleep quality index를 통해 효과가 있다고 하였으나, 통계적으로 유의미하지 않았으며, SF-12 PCS, SF-12 MCS의 경우 효과가 없었다.

조직학적 검사의 경우 SP, VIP, 5-HT, 5-HT_{3R}, 5-HT_{4R}이 사용되었으며 모두 치료 전에 비해 통계적으로 효과가 있었으나 moxibustion group이 EA group에 비해 효과가 더 우수하였다.

기능적 검사의 경우 Barostat measurements에서 치료 전에 비해 효과가 있었으나, sham acupuncture group에 비해 통계적으로 유의미한 효과를 찾지는 못했다.

영상의학적 검사로 fMRI를 이용한 경우 치료 전에 비해 직장내부 압력에 반응하는 뇌의 활성도가 감소했으나, moxibustion group이 EA group에 비해 더 우수한 결과를 나타내었다. (Table 5).

6. 안전성

3개^{9,11,12}의 연구에서는 치료과정 중 발생한 부작용 및 안전성에 대한 언급이 없었다.

5개^{10,13,15-17}의 연구 중 2개^{15,16}에서는 어떤 부작용도 발생하지 않았다고 보고하였으며, 3개^{10,13,17}의 연구에서는 각각 경미한 부작용이 발생하였다고 보고하였다.

Table 2. Diagnostic Criteria & Assessment of Study

Ist Author	Diagnostic criteria	Assessment	Outcome date
Lowe C ⁹⁾	Rome I	IBS symptom score	Baseline
		Abdominal pain	4 weeks
		IBS-36	(End of treatment)
		SF-36	12 weeks
		Pittsburg sleep quality index	
		McGill pain score	
		Barostat measurements	
Zheng H ¹⁰⁾	Rome III	Stool frequency	Baseline
		Bristol scale	4 weeks
		The weekly average number of days with normal defecations	(End of treatment)
		SF-36	8 weeks
Zhenzhong L ¹¹⁾	Rome III	Visual analog scale	Baseline
		Bristol stool form scale	2 weeks
		Substance P	(End of treatment)
		Vasoactive intestinal peptide	
Zhao JM ¹²⁾	Rome III	Visual analog scale	Baseline
		Bristol stool form scale	4 weeks
		Defecation frequency per day	(End of treatment)
		HAMD	1 month after treatment
		HAMA	3 months after treatment
		5-HT, 5-HT ₃ R, 5-HT ₄ R	
		Rectal sensory threshold	
fMRI			
MacPherson H ^{13,14)}	IBS-SSS	IBS-SSS	Baseline
		IBS-NCSS	3 months
		SF-12 PCS	6 months
		SF-12 MCS	9 months
			12 months
		24 months	
Sun JH ¹⁵⁾	Rome III	Clinical symptoms	Baseline
		QOL	1 week
			2 weeks
			4 weeks
Anastasi JK ¹⁶⁾	Rome	Symptom diary	Baseline
		CGIS	1 week
			2 weeks
			3 weeks
			4 weeks
Lembo AJ ¹⁷⁾	Rome II	IBS-GIS	Baseline
		IBS-SSS	3 weeks
		IBS-AR	(End of treatment)
		IBS-QOL	

CGIS: clinical global impression scale, Clinical symptoms: the criteria for scaling Chinese syndrome, HAMA: Hamilton anxiety rating scale, HAMD: Hamilton depression rating scale, IBS-AR: IBS adequate relief, IBS-GIS: IBS global improvement scale, IBS-NCSS: IBS non-colonic symptom score, IBS-QOL: IBS quality of life, IBS-SSS: IBS symptom severity score, QOL: quality of life, SF-12 MCS: 12-item short form health survey mental component summary, SF-12 PCS: 12-item short form health survey physical component summary, SF-36: the MOS 36-item short form health survey, Symptom diary: abdominal pain, discomfort, intestinal gas, bloating, stool consistency, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-HT₃R: 5-HT₃ receptor, 5-HT₄R: 5-HT₄ receptor

Table 3. Acupoint Treatment

Year	Ist Author	Group	Acupoint	Mox point
2017	Lowe C ⁹⁾	-Sham acupuncture (n=36): Only sham acupuncture (n=30) + alternative treatment used (n=6)	ST36, ST25, ST34, ST37, UB20, UB23, LI4,	-
		-True acupuncture (n=43): Only true acupuncture CV12, CV6 (n=37) + alternative treatment used (n=6)		
2016	Zheng H ¹⁰⁾	-He EA group (n=113)	-He EA group: LI11, ST37	-
		-Shu-Mu EA group (n=113)	-Shu-Mu EA group: ST25, BL25	

Year	1st Author	Group	Acupoint	Mox point
		-He-Shu-Mu EA group (n=113)	-He-Shu-Mu EA group: LI11, ST37, ST25, BL25	
2015	Zhenzhong L ¹¹⁾	-EA group (n=38): IBS-D (n=19), IBS-C (n=19) -Mox group (n=43): IBS-D (n=22), IBS-C (n=21)	ST36, ST37	ST36, ST37
2015	Zhao JM ¹²⁾	-EA group (n=30) -Mox group (n=30)	ST25, ST37	ST25, ST37
2016, 2012	MacPherson H ^{13,14)}	-Usual care + acupuncture (n=116) -Usual care (n=117)	individually	-
2011	Sun JH ¹⁵⁾	-Acupuncture group (n=31) -Drug group (n=32)	ST25, ST36, ST37, SP6 LR3, DU20, EX-HN 3	-
2009	Anastasi JK ¹⁶⁾	-Acupuncture + mox (n=14) -Sham acupuncture + sham mox (n=15)	CV12, ST25, CV6 BL23, BL25	CV12, ST25, CV6, BL23, BL25
2009	Lembo AJ ¹⁷⁾	-Acupuncture (n=78) -Sham acupuncture (n=75) -Waitlist (n=77)	CV10, ST25, LR3, SP4, PC6, ST37 -Optional point: ST36, CV4, LI4, LR14, ST40, LI11, ST27, CV12, GB34, SP10, SP6	-

EA: electroacupuncture, Mox: moxibustion

Table 4. Frequency of Acupoints

Frequency	Acupoints
6	ST25, ST37
4	ST36
3	CV12
2	LI4, LI11, LR3, CV6, BL25, SP6
1	ST27, ST34, ST40, UB20, UB23, CV4, CV10, DU20, SP4, SP10, BL23, PC6, GB34, LR14, EX-HN3

Table 5. Results of Study

1st Author	Intervention	Control	Results
Lowe C ⁹⁾	Acupuncture	Sham acupuncture	true acupuncture met successful for their criteria (53%) sham acupuncture also met successful for their criteria (42%) IBS-SSS: both groups improved (p=0.30-0.94) Abdominal pain: both groups improved 30-50% (p=0.25-0.71) IBS-36: both groups improved (p=0.30-0.94) -but both groups did not differ significantly SF-36: both groups improved (p=0.30-0.94) -true acupuncture group reached statistical significance Pittsburg sleep quality index: improved (p=0.13-0.81) McGill pain score: decreased (p=0.19-0.92) Barostat measurements: true acupuncture group improved better than sham acupuncture group -but both groups did not differ statistically (p=0.76)
Zheng H ¹⁰⁾	EA	Drug (Loperamide)	IBS-D & functional diarrhea Stool frequency: significantly reduced in 4 groups (p=0.03-0.76) Bristol scale: significantly improved in 4 groups (p=0.07-0.17) Weekly average number of days with normal defecations: significantly increased in 4 groups (p=0.06-0.59) SF-36: scores of 6 domains increased (p=0.10-0.96) IBS-D Change in stool frequency from baseline: 4 groups improved -He, Shu-Mu group improved better than He-Shu-Mu, Loperamide group (p=0.07-0.28) Bristol score: 4 groups improved -no significant difference between 4 groups (p=0.003-0.56) Weekly average number of days with normal defecations: 4 groups improved -no significant difference between 4 groups (p=0.99)

1st Author	Intervention	Control	Results
Zhenzhong L ¹¹⁾	EA	Mox	Visual analog scale IBS-D: both groups improved significantly (p<0.001) IBS-C: both groups improved significantly (p<0.001) -no difference between both groups Bristol stool form scale IBS-D: both groups improved significantly -Mox group improved significantly better than EA group (p<0.01) IBS-C: both groups improved significantly -EA group improved significantly better than Mox group (p<0.001) substance P ₁ vasoactive intestinal peptide IBS-D: both groups improved significantly -Mox group improved significantly better than EA group (p<0.001) IBS-C: both groups improved significantly -EA group improved significantly better than Mox group (p<0.001)
Zhao JM ¹²⁾	EA	Mox	Main gastrointestinal symptoms (abdominal pain, abdominal distention, defecation emergency, defecation frequency per week, stool feature) Both groups significantly improved in abdominal pain, abdominal distention -Mox group improved greater in defecation emergency, defecation frequency, stool feature than EA group HAMA, HAMD scores: both treatment effective (p<0.05, p<0.01) -Mox group is more effective than EA group (p<0.01) 5-HT, 5-HT ₃ R, 5-HT ₄ R: both treatment effective -Mox group is more effective than EA group -compared with normal group, before treatment group (p<0.01), compared with EA group (p<0.05) Rectal sensory thresholds and VAS scores -both treatment effective (p<0.01-0.05) -no difference between EA and Mox group fMRI activation brain relative function -Mox group: the voxel values in left IC, right IC, PFC were significantly low (p<0.01-0.05) -EA group: the voxel value in PFC was significantly low (p<0.05)
MacPherson H ^{13,14)}	Acupuncture	Usual care (antipasmotics, antidiarrhoeal drugs, laxatives)	IBS-SSS -both groups significantly effective (p<0.05 until 12 months follow up) -acupuncture + usual care group improved better than usual care group IBS-NCSS -both groups slightly effective -acupuncture + usual care group slightly improved better than usual care group SF-12 PCS -both groups ineffective SF-12 MCS -both groups ineffective
Sun JH ¹⁵⁾	Acupuncture	Drug (Dicetel)	Clinical symptoms (p<0.05) -both groups effective -effective rate: acupuncture group (90%), drug control group (80%) -acupuncture groups improvement in clinical symptoms are obvious than drug groups (p=0-0.008) -acupuncture group effect initiated quicker IBS-QOL -both group effective (p<0.01-0.05) -acupuncture group improvement are significant than drug group
Anastasi JK ¹⁶⁾	Acupuncture & mox	Sham acupuncture & sham mox	Symptom diary Abdominal pain & discomfort -treatment group: 48.5% (3 weeks), 59.1% (4 weeks) improved -control group: 13.1% (3 weeks), 0.9% (4 weeks) improved -treatment group is significantly effective than control group (p=0.01) Intestinal gas, bloating, stool consistency -treatment group: 44.9% (3 weeks), 52.4% (4 weeks) improved -control group: 21.6% (3 weeks), 1.7% (4 weeks) improved -treatment group is significantly effective than control group (p=0.01) CGIS -treatment group: 46.1% (4 weeks) improved -control group: 53.6% (4 weeks) improved -treatment group is significantly effective than control group (p=0.77)

1st Author	Intervention	Control	Results
Lembo AJ ¹⁷⁾	Acupuncture	acupuncture group vs sham acupuncture group	acupuncture group vs sham acupuncture group IBS-GIS: 41% vs 32% (p=0.25)
		Sham acupuncture, waitlist	-both groups improved significantly compared with waitlist (37% vs 4%) (p=0.001) IBS-AR: 59% vs 57% (p=0.83) IBS-SSS: 31% vs 21% (p=0.18) IBS-QOL: 17% vs 13% (p=0.56) -none of the true-sham acupuncture difference was statistically significant
Lembo AJ ¹⁹⁾	Acupuncture	acupuncture group vs sham acupuncture group	acupuncture group vs sham acupuncture group IBS-GIS: 41% vs 32% (p=0.25)
		Sham acupuncture, waitlist	-both groups improved significantly compared with waitlist (37% vs 4%) (p=0.001) IBS-AR: 59% vs 57% (p=0.83) IBS-SSS: 31% vs 21% (p=0.18) IBS-QOL: 17% vs 13% (p=0.56) -none of the true-sham acupuncture difference was statistically significant

CGIS: clinical global impression scale, EA: electroacupuncture, HAMA: Hamilton anxiety rating scale, HAMD: Hamilton depression rating scale, IBS-AR: IBS adequate relief, IBS-C: constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D: diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-GIS: IBS global improvement scale, IBS-NCSS: IBS non-colonic symptom score, IBS-QOL: IBS quality of life, IBS-SSS: IBS symptom severity score, IC: insular cortex, Mox: moxibustion, PFC: prefrontal cortex, SF-12 MCS: 12-item short form health survey mental component summary, SF-12 PCS: 12-item short form health survey physical component summary, SF-36: the MOS 36-item short form health survey, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-HT₃R: 5-HT₃ receptor, 5-HT₄R: 5-HT₄ receptor

Zheng 등¹⁰⁾에서 He-Shu-Mu group의 경우 복통 1명, 불면 1명, 무력감 1명, 실신 1명, Shu-Mu group의 경우 사지냉감 1명, 불면 2명, 실신 1명, He group의 경우 불면 1명, 실신 1명, Loperamide group에서 상열감 1명으로 총 11명에게 부작용이 발생하였다. Loperamide group보다 EA group에서 부작용이 더 많이 발생하였다. MacPherson 등¹³⁾에서 부작용이 발생한 군에 대한 언급은 없었으나, 전체 연구에서 통증 8명, 명 발생 1명, 뜸치료로 인한 화상 1명, 침치료 후 종창감 및 소양감 1명으로 총 11명에게 부작용이 발생했다고 보고되었다. Lembo 등¹⁷⁾에서 sham acupuncture group의 경우 다리경련을 동반한 통증 1명, 늑골 통증 1명, true acupuncture group의 경우 구역감 및 둔부통증 1명으로 총 3명에게 부작용이 발생하였다.

IV. Discussion

IBS는 Rome II의 기준에서 배변 양상에 따라 IBS-C, IBS-D, 변비-설사 교대형 (mixed diarrhea and constipation IBS, IBS-M), 미분류 (unsubtyped IBS, IBS-U)로 분류된다. Longstreth 등¹⁸⁾의 연구에 따르면, IBS-C, IBS-D, IBS-M이 전체 환자의 33%를 차지하며, 75%의 환자들이 1년 사이에 진단이 IBS-C와 IBS-D로 서로 변경된다고 하였다.

Akehrst 등⁴⁾의 연구에 따르면 과민성장증후군과 같이 증상의 변화가 빠르고 임상증상이 다양하게 나타나는 질환에서 기존의 약물치료 등의 한계를 언급한 바, 침치료가 환자의 삶의 질 및 증상 완화에 효과적이라고 보고했으나, 변증 및 혈위 선정에 대한 자세한 언급이 되어 있지 않았다.

IBS의 분류를 언급한 연구는 8개 중 4개^{10-12,15)}로, IBS-D가 3개^{10,12,15)}, IBS-C와 IBS-D를 구분하여 연구한 경우가 1개¹¹⁾, 이외의 연구에서는 하위분류로 언급하거나 언급하지 않았다 (Table 1).

IBS-D로 분류한 연구는 총 3개^{10,12,15)}로 Zheng 등¹⁰⁾, Zhao 등¹²⁾, Sun 등¹⁵⁾의 연구이다. Zheng 등¹⁰⁾의 연구에 의하면 연구대상자를 총 4개의 군으로 나누었으며, Loperamide를 투약한 군과 서로 다른 변증에 따라 3개의 군으로 분류하였다. IBS-D 또는 functional diarrhea (FD)로 연구대상을 지정하였으며, IBS-D (37.6%), FD (62.4%)임을 감안할 때, 연구에서 IBS-D와 FD가 혼재되어 연구되었기에 IBS-D만 평가했을 때, 4개 군의 baseline 및 sample size가 동일하지 않아 정확한 평가 및 객관적인 분석에 한계가 있어 p-value>0.05로 통계적인 의미가 떨어진다. 그러나 해당 환자군의 분석 결과 배변빈도, Bristol score, 주간 정상 배변 일수가 모두 개선되었고, 대조군에 비해 침치료군이 모두 우수한 효과를 가지고 있었다. 통계적으로는 8주차에 Bristol score만 유의미하다고 보고되었다¹⁹⁾. Zhao 등¹²⁾에 따르면 IBS-D를 대상으로 한 연구에서 EA group과 mox-

ibustion group 모두 치료 전에 비해 현저한 효과가 있다고 하였으나, 두 군 사이에 유의미한 차이는 없었다. Sun 등¹⁵⁾은 IBS-D 환자로 연구를 진행했으나 한방적으로 정신적인 스트레스와 연관된 ‘肝鬱脾虛型’으로 변증하여 치료했다는 점이 특징이다. IBS-C와 IBS-D를 구분한 연구는 Zhenzhong 등¹¹⁾의 연구로 IBS-C 40명과 IBS-D 41명을 명확히 구분하여 RCT를 진행하였다. EA group과 moxibustion group이 모두 현저한 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 두 군 사이에 유의미한 차이는 없었다. 이외의 Lowe 등⁹⁾, MacPherson 등^{13,14)}, Anastasi 등¹⁶⁾, Lembo 등¹⁷⁾ 4개의 연구에서는 IBS type에 대한 직접적인 언급은 없었으나, Lowe 등⁹⁾, MacPherson 등^{13,14)}, Lembo 등¹⁷⁾의 증상 개선 척도 혹은 환자의 특성에 대한 결과 보고를 통해 IBS의 분류를 확인할 수 있었다. Lowe 등⁹⁾의 연구에 따르면 환자 분류의 주증상으로 IBS-D가 44%, IBS-C가 3%, IBS-M이 4% 등으로 보고되었다. MacPherson 등^{13,14)}의 연구에 따르면 Rome 기준을 따르는 다른 연구들과 달리 IBS-SSS가 100 이상인 경우를 기준으로 하여 증상에 대한 설문항목에 따른 수치 변화만 확인 가능하였으며, 각각의 세부항목에 대한 정보는 확인할 수 없어 정확한 IBS type을 분류하기 어려웠다. Anastasi 등¹⁶⁾의 연구 또한 장내가스, 복부 팽만, 배변의 일관성을 평가하였으며 배변의 형태(설사, 변비, 변비-설사교대)에 대한 정보가 없어 IBS의 하위분류가 어려웠다. Lembo 등¹⁷⁾의 연구 또한 하위항목으로 IBS-C, IBS-D, IBS-M으로 구분하여 보고하였으나, 치료결과에서는 해당 분류에 따른 차이를 언급하지 않았다.

대조군의 처치로 sham acupuncture를 사용한 연구는 Lowe 등⁹⁾, Anastasi 등¹⁶⁾, Lembo 등¹⁷⁾으로 3개였다. 본 연구에서 sham acupuncture의 시행방법은 모두 달랐는데, Lowe 등⁹⁾의 경우 blunt acupuncture를 이용하여 true acupuncture와 동일한 혈위에 피부내로 침을 삽입하지 않고, 표피만 자극하였는데 한의학적으로 볼 때 침을 피부내로 자입하지 않고 단순히 피부층을 밀어주는 추침, 원리침 등과 유사하다고 할 수 있다²⁰⁾. Anastasi 등¹⁶⁾의 경우 sham acupuncture를 시행할 때 실제 혈위에서 2-3 cm 벗어난 곳으로 침치료를 시행하였으며, 이 때에는 침을 피부내로 자입하였는데, 혈위에서 2-3 cm 벗어난 곳이 경외기혈²⁰⁾에 해당할 수 있으므로 침치료 효과와 유사한 효과를 낼 수 있을 것으로 판단된다. Lembo 등¹⁷⁾의 경우 true acupuncture에서 이용된 혈위에서 미세하게 벗어난 위치에 침을 피부내로 자입하지

않는 방법으로 sham acupuncture를 시행하였다.

8개의 연구에서 치료기간은 2~10주, 치료횟수는 6~24회 시행하였다. 치료효과에 대한 평가기간을 살펴보면, 2주~2년까지 다양하게 분포되어 있는 것을 알 수 있다 (Table 2). 침치료는 시술의 특성상 이종 맹검이 어려워, 치료효과에 치료 선호 혹은 기대로 인한 placebo로 증상에 영향을 줄 수 있으나²¹⁾, 주관적인 증상에 맹검의 중요성이 크지 않다는 다른 연구도 있다²²⁾. Spiller²³⁾의 연구에 따르면 placebo로 인한 치료효과가 12개월 이상 지속하기 어렵다고 하였으나 MacPherson 등^{13,14)}의 연구에서 치료 후 12개월, 24개월의 평가에서 치료효과가 유지되었다는 보고를 통해 침치료가 placebo 효과 이상의 의미가 있다는 것을 알 수 있다.

각 연구의 치료효과에 대해 살펴보면 IBS에 대한 설문평가로 IBS-36 QOL, stool frequency, Bristol scale, 주간 평균 정상 배변 횟수, IBS-SSS, IBS-NCSS, intestinal gas, bloating, stool consistency, IBS-GIS, IBS-AR과 삶의 전반적인 질 향상에 대한 평가로 SF-36, SF-12, QOL, CGIS, 통증에 대한 평가로는 McGill pain score, VAS, abdominal pain & discomfort가 사용되었으며 모두 baseline에 비해 개선된 효과를 나타냈다. 그러나 Lowe 등⁹⁾, Anastasi 등¹⁶⁾, Lembo 등¹⁷⁾의 연구에서 대조군의 처치가 sham acupuncture인 경우 true acupuncture와 비교했을 때, 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. Lim 등²⁴⁾의 체계적 문헌 고찰에서도 IBS에 침치료가 placebo에 비해 유의한 효과가 있지 않다고 보고하고 있다. 대조군이 moxibustion인 Zhao 등¹²⁾, Anastasi 등¹⁶⁾의 연구에서도 acupuncture와 유의한 효과 차이는 있지 않다고 보고되었고, Zhenzhong 등¹¹⁾의 연구에서는 IBS-D의 경우 moxibustion이 acupuncture에 비해서 효과가 우수하다고 밝혔다. 신경제와 완하제 등의 기존 약물치료와 비교했을 때, Sun 등¹⁵⁾의 경우 침치료군의 효과가 통계적으로 유의미했으나, Zheng 등¹⁰⁾, MacPherson 등^{13,14)}에서는 침치료군의 효과가 통계적으로 유의미하지 않았다.

신경정신과적 증상의 완화 정도 평가의 경우, HAMA, HAMD, Pittsburg sleep quality index가 모두 개선된 효과가 있음을 보고하였다. Won 등⁷⁾에 따르면 한의학적으로 IBS는 情志失調, 飮食所傷, 感受外邪, 臟腑虛衰를 원인으로 보며 肝鬱脾虛, 脾胃虛弱, 脾腎陽虛, 肝脾不調 등으로 변증되나, 情志失調와 肝鬱脾虛의 비중이 가장 큰 것으로 보고되었으며 이에 따른 증상은 신경정신과적 증상과 밀접한 관련이 있다는 점에서 한의

학적인 변증 및 치료가 의미 있을 수 있다.

조직학적 검사의 경우 Zhenzhong 등¹¹⁾의 연구에서는 SP, VIP를 관찰하였다. SP는 장의 평활근을 수축하는 기능을, VIP는 평활근을 이완시키는 기능을 하며, 두 물질 모두 장관 내의 운동성과 감각을 조절하는 인자로 알려져 있는데²⁵⁾ IBS-C, D에서 일반인에 비해 조직검사 상 SP, VIP expression이 높았다. 본 연구에서 EA group과 moxibustion group 모두 SP, VIP가 감소하였으나, moxibustion group은 IBS-D, EA group은 IBS-C에서 더 유의미한 감소를 보고하였다. SP와 VIP의 역할을 볼 때, IBS-D의 환자에서 SP는 증가하고 VIP는 감소, IBS-C의 환자에서는 SP가 감소하고 VIP가 증가되어야 할 것으로 보이지만, 두 유형의 환자 모두에서 일반인에 비해 SP, VIP가 증가되어 있다는 관찰결과에 대한 기전의 분석은 추후 연구가 더 필요할 것으로 보인다. Zhao 등¹²⁾의 경우 5-HT, 5-HT3R, 5-HT4R를 관찰하였다. 5-HT는 5-HT3R이 활성화 되면서 방출되는 것으로 평활근의 이완 및 수축, 장관내의 팽창으로 복통을 유발하는데 중요한 인자가 되는데 5-HT4R은 위장관계의 감각성 뉴런과 연관되어 통증 및 감각과 관련이 있는 것으로 알려져 있다²⁶⁾. IBS-D가 normal group에 비해 대장 점막에 5-HT, 5-HT3R, 5-HT4R이 높았는데 치료 후 대장 점막에서는 moxibustion group이 EA group에 비해 5-HT 발현이 낮았으나, 5-HT3R, 5-HT4R의 발현에는 차이가 없었다. 결장조직에서는 moxibustion group이 EA group에 비해 5-HT, 5-HT3R, 5-HT4R이 모두 상당히 감소했다.

기능적 검사의 경우 Lowe 등⁹⁾의 연구에 따르면, Barostat measurements의 경우 true acupuncture group이 sham acupuncture group에 비해 약간 효과가 있었으나, p-value가 0.89인 것을 고려하면 통계적으로 유의미하지는 않았다. Zhao 등¹²⁾의 연구에 따르면, rectal sensory thresholds와 VAS의 경우 normal group과 IBS-D group의 차이는 없었으나, 급박변 및 최대 통각 역치는 낮은 것으로 확인되었다. moxibustion과 EA 처치 후 급박변 및 최대 통각 역치는 모두 증가함을 알 수 있었고, 두 군의 차이는 없었다. rectal ballooning 50 mL에서 VAS 차이는 normal group과의 차이도 없었으나, 100 mL, 150 mL에서는 상당한 차이가 있었다. moxibustion과 EA 치료 후에는 감소한 것을 알 수 있었다.

영상의학적 검사의 경우 Zhao 등¹²⁾의 연구에서 fMRI의 활성도를 확인하였다. 뇌의 insular cortex (IC) 구역은 주로 직장 자극을 비롯한 감각을 조절하며, pre-

frontal cortex (PFC) 구역은 통증을 인지하는데²⁷⁾, 150 mL colorectal distention (CRD)의 조건에서 moxibustion group에서는 left IC, right IC, PFC의 voxel value가 모두 감소되었으며, EA group에서는 PFC의 voxel value만 감소하였다. 이를 통해 moxibustion group이 EA group에 비해 유의미한 영향을 끼친다고 확인하였다.

본 연구에서 분석한 8개⁹⁻¹⁷⁾의 논문들은 처치, 연령, IBS의 분류, 대조군의 설정, 결과의 측정값이 상이하여 객관적으로 비교하여 일관된 결론을 내기가 어렵다. 특히 소아·청소년에 해당하는 연령대인 18세를 포함하는 연구는 2개^{12,15)}뿐이며, 이 연구마저 대부분 성인을 대상으로 연구가 진행되어, 소아·청소년과 성인의 신체적·정신적 차이를 고려할 때, 소아·청소년에서 IBS에 대한 침치료 효과를 객관적으로 파악하기 어렵다. 그러나 sham acupuncture와 true acupuncture, moxibustion과 acupuncture의 효과 비교를 통해 침습적인 치료를 두려워하는 소아·청소년에게 침 자입 대신 뜸과 같은 비침습적인 치료를 적용해 볼 수 있는 가능성을 제시하였고, 부작용이 경미하다는 보고를 통해 향후 소아·청소년의 IBS의 침치료에 있어 안전성을 제시하였다. 소아·청소년의 IBS에 대한 침치료의 객관적이고 의미 있는 결론을 내기 위해 더 많은 RCT 후속연구가 필요할 것으로 판단된다.

V. Conclusion

본 연구는 IBS의 침치료에 대해 2008년에서 2018년까지 PubMed를 통해 논문을 검색하여 찾아낸 8개의 RCT 연구에 대해 치료기간, 연구대상자 수, 사용된 경혈, 유효성 평가방법, 치료결과를 분석하였다.

1. 치료법에서는 acupuncture를 사용한 연구가 4편, acupuncture와 moxibustion을 함께 사용한 연구가 1편, EA를 사용한 연구가 3편이었으며, 사용된 경혈의 빈도를 보면, 天樞 (ST25), 上巨虛 (ST37)가 6회로 가장 많았다.
2. 유효성 평가에서는 Bristol scale을 3편, IBS-SSS, VAS를 각 2편, IBS-AR, IBS-36 QOL, IBS-GIS, symptoms 등을 각 1편에서 이용하였으며, 신경정신과적 증상에 대한 평가로 HAMD, HAMA, Pittsburg sleep quality index, SF12-PCS, SF12-MCS,

조직학적 검사의 경우 substance P, VIP, 5-HT, 5-HT₃R, 5-HT₄R, 기능적 검사의 경우 Barostat measurements, 영상의학적 검사로 fMRI가 이용되었다.

3. 8개의 RCT 연구에서 침치료 및 EA치료가 IBS 및 신경정신과적 증상에 효과를 나타냈으며, 조직학적, 기능적, 영상의학적 검사에서 유의미한 효과를 관찰하였다.
4. 일부 연구에서는 IBS-D의 경우 moxibustion이 EA에 비해, IBS-C의 경우 EA가 moxibustion에 비해 효과적이었다.
5. 8개의 연구 중 3개의 연구에서 경미한 부작용을 보고하였다.
6. 본 연구에서 조사한 연구들의 조건이 상이하여 객관적인 결론을 내기에는 어려운 점이 있어 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

References

1. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Sung HK, Yu SA, Lee SY, Lee JY, Lee HJ, Chang GT, Jeong MJ, Chai JW, Cheon JH, Han YJ, Han JK. Hanbangsoacheongsongyeonuihak (sang). Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2015:402.
2. Park DW, Lee OY, Shim SG, Jun DW, Lee KN, Kim HY, Lee HL, Yoon BC, Choi HS. The differences in prevalence and sociodemographic characteristics of irritable bowel syndrome according to Rome II and Rome III. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(2):186-93.
3. Park JH, Byeon JS, Shin WG, Yoon YH, Cheon JH, Lee KJ, Park HJ. Diagnosis of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Korean J Gastroenterol.* 2010;55(5):308-15.
4. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut.* 2001;48(2):272-82.
5. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD003460.
6. Chao GQ, Zhang S. Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1871-7.
7. Won TH, Moon SJ, Moon G. A study on the oriental recognition of irritable bowel syndrome: centering around the etiological factors pathological mechanism and diagnosis and treatment. *Korean J Med.* 1993;14(1):196-206.
8. Stuardi T, MacPherson H. Acupuncture for irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment of patients in a pragmatic trial. *J Altern Complement Med.* 2012;18(11):1021-7.
9. Lowe C, Aiken A, Day AG, Depew W, Vanner SJ. Sham acupuncture is as efficacious as true acupuncture for the treatment of IBS: a randomized placebo controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(7):e13040.
10. Zheng H, Li Y, Zhang W, Zeng F, Zhou SY, Zheng HB, Zhu WZ, Jing XH, Rong PJ, Tang CZ, Wang FC, Liu ZB, Wang SJ, Zhou MQ, Liu ZS, Zhu B. Electroacupuncture for patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome or functional diarrhea: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3884.
11. Zhenzhong L, Xiaojun Y, Weijun T, Yuehua C, Jie S, Jimeng Z, Anqi W, Chunhui B, Yin S. Comparative effect of electroacupuncture and moxibustion on the expression of substance P and vasoactive intestinal peptide in patients with irritable bowel syndrome. *J Tradit Chin Med.* 2015;35(4):402-10.
12. Zhao JM, Lu JH, Yin XJ, Chen XK, Chen YH, Tang WJ, Jin XM, Wu LY, Bao CH, Wu HG, Shi Y. Comparison of electroacupuncture and moxibustion on brain-gut function in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Chin J Integr Med.* 2015;21(11):855-65.
13. MacPherson H, Tilbrook H, Bland JM, Bloor K, Brabyn S, Cox H, Kang'ombe AR, Man MS, Stuardi T, Torgerson D, Watt I, Whorwell P. Acupuncture for irritable bowel syndrome: primary care based pragmatic randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:150.
14. MacPherson H, Tilbrook H, Agbedjro D, Buckley H, Hewitt C, Frost C. Acupuncture for irritable bowel syndrome: 2-year follow-up of a randomised controlled trial. *Acupunct Med.* 2017;35(1):17-23.

15. Sun JH, Wu XL, Xia C, Xu LZ, Pei LX, Li H, Han GY. Clinical evaluation of soothing Gan and invigorating Pi acupuncture treatment on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin J Integr Med.* 2011;17(10):780-5.
16. Anastasi JK, McMahon DJ, Kim GH. Symptom management for irritable bowel syndrome: a pilot randomized controlled trial of acupuncture/moxibustion. *Gastroenterol Nurs.* 2009;32(4):243-55.
17. Lembo AJ, Conboy L, Kelley JM, Schnyer RS, McManus CA, Quilty MT, Kerr CE, Drossman D, Jacobson EE, Davis RB. A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1489-97.
18. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-91.
19. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat.* 2016;70(2):129-33.
20. Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. *The acupuncture and moxibustion medicine.* Seoul: Jipmoondang. 2016.
21. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, Willich SN, Melchart D. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain.* 2007;128(3):264-71.
22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
23. Spiller RC. Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials. *Am J Med.* 1999;107(5 Suppl 1):S91-7.
24. Lim B, Manheimer E, Lao L, Ziea E, Wisniewski J, Liu J, Berman B. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD005111.
25. Dong WZ, Zou DW, Li ZS, Zou XP, Zhu AY, Xu GM, Yin N, Gong YF, Sun ZX, Man XH. Study of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis.* 2004;5(3):103-9.
26. Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol.* 2004;141(8):1285-93.
27. Silverman DH, Munakara JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology.* 1997;112(1):64-72.