

Original Article

퇴행성 슬관절염에 대한 약침 및 봉독 요법의 효용성 및 안전성: 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석

이연재¹, 조효림², 김선혜², 성원석², 김은정^{2*}

¹동국대학교 한의과대학, ²동국대학교 분당한방병원 침구의학과

Efficacy and Safety of Pharmacopuncture and Bee venom Acupuncture for Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis

Yeon Jae Lee¹, Hyo Rim Jo², Seon Hye Kim², Won Suk Sung², Eun Jung Kim^{2*}

¹College of Korean Medicine, Dongguk University

²Dep. of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Hospital

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of pharmacopuncture and bee venom acupuncture for knee osteoarthritis.

Methods: We searched for randomized controlled trials that investigated the effects of pharmacopuncture and bee venom acupuncture on knee osteoarthritis through the electronic databases including Pubmed, EMBASE, Cochrane, CiNii, CNKI, KMBASE, KISS, NDSL, and OASIS. Meta-analysis was performed by Review Manager software and the quality of included studies were assessed by the Cochrane risk of bias tool.

Results: A total of 20 articles with 1536 participants were identified. 12 trials about pharmacopuncture and 8 trials about bee venom acupuncture showed significant improvement than sham treatment, western medicine treatment, and other Korean medicine treatment such as acupuncture in diverse scales. Six trials reported adverse events.

Conclusions: These findings showed certain efficacy and safety of pharmacopuncture and bee venom acupuncture. It would be helpful for patients and Korean medicine doctors in the choice of the treatment for knee osteoarthritis. Well-designed studies with long term follow up and more number of participants should be conducted to strengthen the evidence of the use of pharmacopuncture and bee venom acupuncture.

Key Words : Knee osteoarthritis (knee OA), Pharmacopuncture, Bee venom Acupuncture, Systematic review, Meta-analysis

서론

슬관절은 인체에서 가장 큰 유허관절로 가동성은 높지만 상대적으로 불안정한 구조로 이루어져 있고 체중의 부하를 직접적으로 받는 것이 특징이다.^{1,2)} 지

속적인 상하의 압력에 노출되어 퇴행성 변화가 많이 일어나는 가운데 이로 인한 퇴행성 슬관절염 (knee osteoarthritis, knee OA)는 연골과 연골 하부의 국소적인 퇴행성 변형 뿐 아니라, 연부 조직 및 관절 주위에도 조직학적 변화를 나타내며 임상적으로는 반

• Received : 13 February 2020 • Revised : 27 February 2020 • Accepted : 27 February 2020

• Correspondence to : Eun Jung Kim

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Hospital

268, Buljeong-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 13601, Republic of Korea

Tel : +82-31-710-3751, Fax : +82-31-710-3780, E-mail : hanijung@naver.com

복적인 통증, 부종, 근육의 단축과 경직감을 유발한다³⁾.

이러한 knee OA의 보존적 치료로 주사, 약물, 운동, 물리 치료 등이 있다. 이 중 스테로이드 주사는 빠른 진통 효과는 있지만 장시간 노출 시 연골 손상 가능성이 있고⁴⁾, 비스테로이드 항염증제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)와 같은 약물 치료는 심혈관 및 위장관 장애의 부작용 발생 가능성이라는 단점이 있다^{5,6)}. 이러한 가운데 침, 화침, 매선 요법과 같은 한의학적 치료를 시도한 사례가 있었고, 그 형태는 증례 보고 (case report), 무작위배정 비교 임상시험 (randomized controlled trial, RCT), 체계적 문헌 고찰(systematic review, SR) 등 다양하다⁷⁻¹⁰⁾.

한의학적 치료 중 약침 및 봉독 요법은 정제된 한약 제제를 환부 및 질병과 관련된 경혈점에 주입함으로써 침이 갖는 물리적 자극 뿐 아니라 약물의 화학적 효과를 동시에 갖는 치료 방법이다¹¹⁾. Knee OA에 대한 효과로 골관절염의 진행 억제, 연골 변형 및 염증 억제의 효과 및 봉독의 유의한 진통 능력을 보고한 실험 연구¹²⁾와 침 치료보다 우월한 효과를 보고한 임상 연구 등이 있다¹³⁾.

하지만, 약침 및 봉독 요법에 대한 SR의 경우 통증, 외상성 손상, 족관절 염좌를 주제로 한 보고는 있으나¹⁴⁻¹⁶⁾, knee OA에 대한 고찰은 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 SR을 통해 약침 및 봉독 요법이 knee OA에 얼마나 효과적이고 안전한가를 객관적으로 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 논문 검색

2019년 8월 2일까지 국내외에 게재된 논문들을 대상으로 Pubmed, EMBASE, Cochrane library, CiNii, CNKI 5개의 국외 데이터베이스와 KMBASE, KISS, NDSL, OASIS 4개의 국내 데이터베이스를 활용하였

다. 질환 검색어 설정의 경우, 국외 논문검색어는 “osteoarthritis, knee”, “degenerative arthritis”, “deformans”, “knee”, “randomized controlled trial” 위주로 검색하였고, CNKI의 경우 “性關節炎”, “骨關節炎”, “關節炎”, “骨關節病”, “退行性”, “膝關節骨性關節炎”, “退行性關節炎”, “骨關節炎”, “随机”, “对照”을 조합하여 추가로 검색하였다. 국내 논문검색어의 경우 “슬관절염”, “무릎 골관절염”, “퇴행성 관절염”, “무릎”을 조합하여 검색하였다. 중재 치료 검색어는 각 국내외 데이터베이스에서 “pharmacopuncture”, “aquacupuncture”, “acupoint injection”, “hydro acupuncture”, “bee”, “bee venom”, “apitherapy”, “藥鍼”, “水針”, “蜂鍼”, “약침”, “봉침”, “봉독”을 조합하여 검색하였다.

2. 선정 기준

연구 선정은 knee OA 환자를 모집하여 RCT를 시행한 연구를 1차 대상으로 하였다. 연구 형태가 SR, 메타 분석 및 non-RCT, case report, 환자대조군 연구 (case-control study), 연속증례군 보고 (case series), 문헌 고찰 (article review), 프로토콜 논문 (study protocol), 동물 실험 등의 연구는 제외하였다. 발행 국가의 제한은 없었고 언어는 한국어, 영어, 중국어, 일본어로 제한하였다.

중재 치료는 약침 및 봉독 요법을 시험군으로 설정하되, 대조군을 무처치, 거짓 치료 (sham), 한방 치료 및 (통상적) 양방 치료로 설정한 연구를 포함하였다. 한, 양방 치료를 각 군에서 동일하게 시행한 경우 병행 치료로 인정하여 포함시켰으나 그렇지 않은 경우 제외하였고 (예) 약침+뜸 vs. 침, 기타 약침 및 봉독 요법의 횟수, 기간, 자입한 혈자리에 따른 연구, 한의사들이 일반적으로 시행하지 않는 약침 제제를 이용한 경우 (예: 비타민 약침)도 제외하였다.

연구 대상자의 경우 성별, 연령, 인종, 유병 기간에는 제한을 두진 않았으나 슬관절 수술 후 관리, 정신 질환, 심혈관계, 뇌혈관계, 간장, 신장, 혈액학적 질환

이 있는 경우 제외하였다.

3. 연구 선택

두 명의 연구자 (KSH, JHR)이 독립적으로 논문을 검색, 1차로 제목과 초록을 통해 본 연구와 무관한 논문을 배제하였고, 이후 통과한 연구는 전문을 확인하여 2차로 적합성을 확인하였다. 독립된 두 연구자 사이의 평가가 불일치할 경우, 제 3 연구자 (KEJ)의 자문을 통해 최종 선별하였다.

4. 데이터 추출 및 효과 분석

최종 선정된 연구에서 미리 정해진 자료추출서식에 따라 두 명의 연구자 (KSH, JHR)이 독립적으로 자료를 추출하였다. 추출서식에는 발행연도 및 국가, 표본 크기, 중재 방법 및 기간, 평가 지표 및 결과, 안전성이 포함되었고 안전성의 경우, 군에 상관없이 보고된 이상 사례를 모두 검토하였다. 연구자간의 의견이 있는 경우 제 3 연구자 (KEJ)와의 토의를 거쳐 진행하였다. 한편 메타 분석의 경우 Review Manager software (version 5.3; Copenhagen; The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014)을 사용하였고, 분석 가능한 평가 지표가 없거나 연구 간의 이질성이 높아 통계적인 합성을 할 수 없다고 판단되는 논문은 제외하였다.

5. 비뚤림 위험 평가 (Risk of bias)

선정 논문의 비뚤림 위험 평가를 위해서 두 명의 연구자 (KSH, JHR)이 최종 선정된 17편의 논문에 대해 Cochrane Collaboration의 risk of bias (RoB) tool을 이용하여 독립적으로 평가하였다¹⁷⁾. 무작위 배정 순서의 생성, 배정 순서의 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적 보고, 기타 비뚤림 위험의 7가지 문항에 대해 문헌의 내용에 따라 비뚤림 위험 높음 (high risk), 낮음 (low risk), 불확실함 (unclear)으로 구분하였다. 두 연구자 사이의 평가가

불일치 할 경우, 제 3 연구자 (KEJ) 자문을 통해 재평가하여 결론을 도출하였다.

결 과

1. 연구문헌 선정 결과

9개의 데이터베이스에서 총 903편 (Pubmed 317편, EMBASE 32편, Cochrane 35편, CNKI 62편, KMBASE 26편, KISS 183편, NDSL 210편, OASIS 38편)이 검색되었다. 데이터베이스를 제외한 다른 방법을 통해 검색된 논문은 1편으로 중복 논문 73개가 제외되어, 총 831개의 논문을 대상으로 screening을 시행하였다. 그 결과, 선정 기준 상 대상 질환 (knee OA)이 아니거나 연구 대상 (인간), 중재 (약침 및 봉독 요법) 및 연구 형태 (RCT)에 부합하지 않는 연구 780개가 제외되어 51개의 논문이 1차 선정되었다. 이후 본문 고찰을 통한 eligibility를 확인한 결과, 본문 미확보 (2편), 시험 중재의 기준에 해당하지 않거나 (14편), 선정 기준에 부합하지 않는 연구 형태를 보인 논문 (15편) 등 총 31편이 제외되었다. 그 결과 20편의 논문이 선정되었으며, 이 중 분석 가능한 평가 지표가 없거나 평균, 표준편차가 기술되어 있지 않는 등 통계적인 합성이 어려운 4편^{19,20,35,36)}을 제외한 총 16편을 대상으로 메타 분석을 시행하였다 (Figure 1).

2. 자료 추출 및 분석

최종 선정된 20편의 논문은 아래와 같이 분석되었다 (Table 1, 2).

1) 발행 국가 및 연도

20편의 논문은 중국 12편, 한국 7편, 미국 1편 순으로 중국에서 가장 많이 발행되었다. 모두 2001년 이후에 게재되었으며, 2001년, 2002년, 2003년, 2004년, 2009년, 2010년, 2011년, 2016년, 2018년, 2019년에 각 1편씩 게재되었고, 2006년, 2013년, 2015년

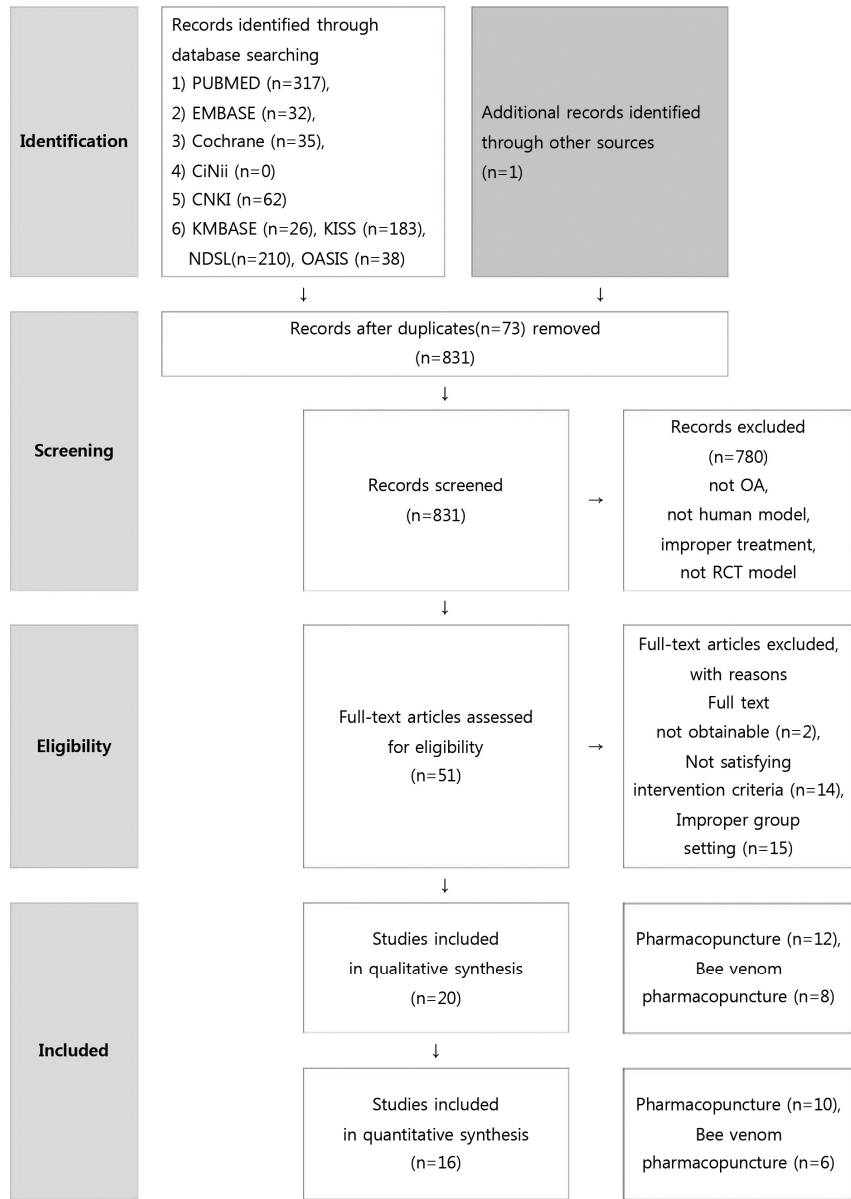


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process

에는 각각 2편, 2014년에는 4편이 게재되었다.

2) 표본의 크기 분석

20편 논문에 등록된 연구 참여자 수는 1536명으

로, 중재군이 809명, 대조군이 727명이었다. 50~100 명의 환자를 대상으로 한 연구가 연구 17편으로 가장 많았고, 50명 미만은 2편, 100명 초과는 1편이었고, 모두 성별 및 나이에 제한을 두지 않았다.

Table 1. A Characteristics of the Included Studies

No.	Study Year Country	Study Size	Intervention (n)	Outcomes	Results	Adverse event (n)	Author's conclusion
1	Shin 2015 ⁽⁸⁾ Korea	40	E: PA (20) C: Placebo (20)	1. SF-MPQ 1. VAS 2. PPI 3) sensory 4) affective 2. WOMAC 3. EQ-5D	1. E>C (p=0.000) 2) E>C (p=0.049) 3) E>C (p=0.004) 4) E=C 2. E>C (p=0.004) 3. E>C (p=0.020)	NR	PA therapy can be an effective treatment in knee OA
2	Kim 2010 ⁽⁹⁾ Korea	53	E: PA (29) C: Placebo (24)	1. VAS 2. WOMAC 3. KHAQ 4. SF-36	1. E=C 2. E=C 3. E=C 4. E=C	E: Nausea (1), itching (1) C: Dizziness (1)	Although, the experimental group was effective in VAS at 7th treatments, but there was no significant difference between two groups.
3	Park 2006 ⁽²⁰⁾ Korea	60	E: PA (30) C: AC (30)	1. Lysholm score 2. Nine point scale	1. E=C 2. E>C (Statistics not mentioned)	NR	PA was not more effective than Filiform acupuncture statistically.
4	Yu 2002 ⁽²¹⁾ China	60	E: PA (30) C: IA (30)	1. Effective rate 2. Intra bony pressure	1. E>C (p<0.05) 2. E>C (p<0.05)	NR	PA can significantly improve symptoms and sign of knee OA
5	Sun 2009 ⁽²²⁾ China	58	E: PA (20) C1: AC (20) C2: Medicine (18)	1. Effective rate 2. ISOA 3. Serum NO levels	1. E>C1 (p=0.005) E>C2 (p=0.031) 2. E=C1=C2 (Statistics not mentioned) 3. E=C1=C2 (Statistics not mentioned)	NR	PA in treating knee OA is safe and effective, the course of treatment no side effects.
6	Cai 2013 ⁽²³⁾ China	60	E: PA+IA (30) C: IA (30)	1. VAS 2. Lysholm score 3. Effective rate	1. E>C (p<0.01) 2. E>C (p<0.05) 3. E>C (p<0.05)	NR	PA+IA is an effective method in treating knee OA
7	Hua 2014 ⁽²⁴⁾ China	60	E: PA+IV (30) C: IV (30)	1. VAS 2. WOMAC	1. E>C (p<0.05) 2. E>C (p<0.05)	NR	PA+IV can be applicable to improve symptoms.
8	Gao 2018 ⁽²⁵⁾ China	80	E: PA+IA +Medicine (40) C: IA +Medicine (40)	1. VAS 2. WOMAC 3. Lequesne scale 4. Inflammatory cells and CRP levels in synovial fluid	1. E>C (p<0.05) 2. E>C (p<0.05) 3. E>C (p<0.05) 4. E>C (p<0.05)	E : itching (2), rash (2) C : itching (2), rash (1)	PA+IA improve knee joint function, suppress local inflammatory response. worthy of clinical application

Table 1. A Characteristics of the Included Studies

No.	Study Year Country	Study Size	Intervention (n)	Outcomes	Results	Adverse event (n)	Author's conclusion
9	Ye 2011 ⁽²⁶⁾ China	90	E: PA+WN (30) C1: Medicine (30) C2: WN (30)	1. Effective rate	1. E>C1, C2 (p=0.000)	NR	PA+WN has more significantly clinical effect in treating Knee OA
10	Zhang 2014 ⁽²⁷⁾ China	60	E: PA+AC (30) C: AC (30)	1. VAS 2. WOMAC 3. Knee circumstance score	1. E>C (p=0.043) 2. E>C (p=0.045) 3. E>C (p=0.026)	E: Bruise (3) C: Bruise (3)	PA+AC has shown in terms of overall improvement in symptoms
11	Liu 2015 ⁽²⁸⁾ China	60	E: PA+EA (30) C: EA (30)	1. VAS 2. Lysholm score 3. Effective rate	1. E>C (p<0.01) 2. E>C (p<0.01) 3. E>C (p<0.05)	NR	PA+EA is more effective better than EA only.
12	Li 2016 ⁽²⁹⁾ China	100	E: PA+HM (50) C: HM (50)	1. Effective rate	1. E>C (p<0.05)	NR	PA is effective in treating knee osteoarthritis
13	Conrad 2019 ⁽³⁰⁾ USA	367	E: BV (234) C: Placebo (133)	1. WOMAC 1) pain 2) function 2. VAS 3. PGA, PhGA	1. E>C (p=0.001) 1) E>C (p=0.0046) 2. E>C (p<0.0012) 3. E>C (p=0.0015)	E: higher incidence of injection site reactions (<5%)	BV biotherapy resulted in significant improvements in knee OA pain and physical function.
14	Lee 2003 ⁽³¹⁾ Korea	50	E: BV (25) C: AC (25)	1. Effective rate 2. Nine-point scale 3. Grade of clinical symptoms	1. E>C (Statistics not mentioned) 2. E>C (p=0.008) 3. E>C (p=0.04)	NR	BV treatment was more effective than AC
15	Ryu 2004 ⁽³²⁾ Korea	51	E: BV (26) C: AC (25)	1. VAS 2. WOMAC 1) total 2) pain 3) stiffness 4) function 3. Lequesne's index	1. E>C (p=0.003) 2. E>C (p=0.004) 2) E>C (p=0.003) 3) E>C (p=0.195) 4) E>C (p=0.005) 3. E>C (p=0.013)	NR	BV therapy was more effective than AC therapy alone.
16	An 2006 ⁽³³⁾ Korea	30	E: BV (17) C: AC (13)	1. WOMAC	1. E>C (p=0.048)	NR	BV treatment should be more effective in knee OA

Table 1. A Characteristics of the Included Studies

No.	Study Year Country	Study Size	Intervention (n)	Outcomes	Results	Adverse event (n)	Author's conclusion
17	Yang 2013 ³⁴⁾ China	60	E: BV live (30) C: WN (30)	1. VAS 2. WOMAC 1) pain 2) stiffness 3) function 3. SF-36	1. E>C (p=0.001) 2. 1) E>C (p=0.001) 2) E>C (p=0.000) 3) E>C (p=0.007) 3. E=C (p=0.005)	E: Treatment site redness, edema, itching (9)	BV has the most positive effect in improving symptoms of knee OA
18	Kwon 2001 ³⁵⁾ Korea	60	E: BV (40) C: AC (20)	1. Subjective Pain Relief Score (Excellent, good, fair, poor) 2. Infrared Thermography	1. E>C (p<0.01) 2. E>C (Statistics not mentioned)	NR	BV was found to have improved therapeutic efficacy as compared to traditional needle acupuncture
19	Li 2014 ³⁶⁾ China	57	E: BV live (28) C: AC (29)	1. HSS 1) total 2) pain 3) function 4) muscle strength 5) mobility total 2. TCM syndrome score	1. 1) E>C (p=0.093) 2) E>C (p=0.046) 3) E=C (p=0.063) 4) E=C (p=0.096) 5) E=C (p=0.257) 2. E=C (p=0.572)	E: Treatment site redness (1), itching (5)	The BV had a more significant clinical efficacy on Knee OA and superior to routine acupuncture therapy especially in the alleviation of pain
20	Liu 2014 ³⁷⁾ China	80	E: BV live (40) C: ET (40)	1. Effective rate 2. Remarkable effective rate	1. E>C (p<0.05) 2. E>C (p<0.05)	NR	BV treatment has clinical effect.

E/C: Experimental group was more effective than control group; E=C: No statistically significant difference between experimental group and control group.
 AC: Acupuncture; BV: Bee venom; C: Control group; CRP: C-reactive protein; E: Experimental group; EA: Electroacupuncture; ET: Electrotherapy; EQ-5D: EuroQol five-dimensions;
 HM: Herbal Medicine; HSS: Hospital for Special Surgery; IA: Intra-articular injection I; Injection; IV: Intravenous injection; ISOA: Index of Severity for Osteoarthritis; KHAQ: Korean Health Assessment Questionnaire; M: Medicine; NR: Not reported; OA: Osteoarthritis; PA: Pharmacopuncture; PGA: Patient Global Assessment; PPI: Physician Global Assessment; PPI: Present Pain Intensity; SF-36: 36-Item Short Form Survey; SF-MPQ: Short-Form McGill Pain Questionnaire; TCM: Traditional Chinese medicine; VAS: Visual analogue scale; WN: Warm needling; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Table 2. Intervention, Acupoints, and Duration of the Included Studies

No.	Study Year	Experimental group	Control group	Acupoints	Treatment N° /Total Period
1	Shin 2015 ⁽⁸⁾	PA : <i>Chinenys reevesi gray</i> (4ml)	II: 5% dextrose (4ml)	ST35, ST34, SP9, SP10, GB34, LR8, EX-LE4, EX-LE2	6X /3 weeks
2	Kim 2010 ⁽⁹⁾	PA : Root Bark of <i>Ulmus davidiana</i> Planch	II: Normal saline	ST35, EX-LE4, EX-LE2, Ashi point	12X /6 weeks
3	Park 2006 ⁽³⁾	PA : <i>Homis placenta</i> (0.1ml each point)	AC: Stainless steel needle (0.30*40mm)	BL24, EX-LE4, ST35, GB34, SP10, ST34, Ashi point	6~9X /3 weeks
4	Yu 2002 ⁽¹⁾	PA: <i>Cnidium officinale</i> (2ml)	II: Triamcinolone +lidocaine	EX-LE2, EX-LE4, ST35	18X /4 weeks
5	Sun 2009 ⁽²⁾	PA: Compound <i>Angelica</i> (0.5~1ml each point)	AC: Stainless steel needle (0.25*40mm) M: Medicine (celecoxib 0.2g bid)	ST34, SP10, SP9, GB34	12X /4 weeks
6	Cai 2013 ⁽³⁾	PA: <i>Salvia miltiorrhiza</i> (3~5ml) +IA: sodium hyaluronate	IA : Sodium hyaluronate	SP10, ST34, GB34, SP9, EX-LE4, ST35	5X /5 weeks
7	Hua 2014 ⁽⁴⁾	PA: Shuxuening 舒血宁 (2ml) +lidocaine (0.5ml) +IV: 鹿瓜多肽 (16mg) +血栓通 (150mg*2)	IV: 鹿瓜多肽 (16mg) +血栓通 (150mg*2)	Ashi point (around the knee)	4X /2 weeks
8	Gao 2018 ⁽⁵⁾	PA: <i>Salvia miltiorrhiza</i> (1ml) +M: Celecoxib (0.2g) +IA: Sodium hyaluronate (2ml)	M: Celecoxib (0.2g) +IA: Sodium hyaluronate (2ml)	SP10, BL17, ST36, GB39, GB33, KI3	30X /10 weeks
9	Ye 2011 ⁽⁶⁾	PA: <i>Angelica</i> (2ml) +WN: Stainless steel needle (0.30*40mm) +Moxibustion	M: Diclofenac sodium (25mg tid) +WN: Stainless steel needle (0.30*40mm) +Moxibustion	PA: ST35, ST34, ST36, GB34 WN: EX-LE4, ST35, EX-LE2, ST34, SP10, LR8, LR7, GB33, SP9, GB34, ST36	28X /4 weeks
10	Zhang 2014 ⁽⁷⁾	PA : <i>Salvia miltiorrhiza</i> (2ml) +AC: Stainless steel needle (0.30*40mm)	AC: Stainless steel needle (0.30*40mm)	PA: SP10, GB34 AC: EX-LE4, ST35, SP10, ST34, GB34, SP9	6X /2 weeks
11	Liu 2015 ⁽⁸⁾	PA: <i>Salvia miltiorrhiza</i> (2ml) +EA: Stainless steel needle (0.30*40mm)	EA: Stainless steel needle (0.30*40mm)	PA: GB34, BL11 EA: GB34, ST34, SP10, EX-LE4, ST35, SP9	18X /6 weeks
12	Li 2016 ⁽⁹⁾	PA: <i>Angelica</i> (2ml) + <i>placenta</i> (2ml) +HM: Dokwhalgaesaengwhan	HM: Dokwhalgaesaengwhan	ST36, SP10, BL40, GB34, SP9	7X /2 weeks
13	Conrad 2019 ⁽¹⁰⁾	BV: Honey bee venom (HBV) biotherapy (100 µg each)	II: Histamine phosphate dermal injection (2.75 µg each)	Knee top, EX-LE4, ST35, ST34, BL40, BL19, BL21, BL24, BL25, BL27	15X /15 weeks

Table 2. Intervention, Acupoints, and Duration of the Included Studies

No.	Study Year	Experimental group	Control group	Acupoints	Treatment N° /Total Period
14	Lee 2003 ³¹⁾	BV: Dry bee venom dissolved in saline (3000:1/0.05-0.25cc)	AC: Stainless steel needle (0.25*30mm)	BV: EX-LE4, ST35, Ashi point AC: EX-LE2, EX-LE4, ST35, ST36, LR3, ST34, SP10	NR /NR
15	Ryu 2004 ³²⁾	BV: Dry bee venom dissolved in saline (0.005%/0.01-0.4cc)	AC: Stainless steel needle (0.25*50mm)	BV: IA, Ashi point AC: EX-LE2, ST35, EX-LE4, ST34, ST36, GB34	12X /4 weeks
16	An 2006 ³³⁾	BV: Dry bee venom dissolved in saline (3000:11/0.05-0.25cc)	AC: Stainless steel needle (0.25*40mm)	BV: IA, Ashi point AC: EX-LE2, EX-LE4, ST35, GB34, LR3, ST34, SP10	NR /NR
17	Yang 2013 ³⁴⁾	BV: Pick live bees	WN: Stainless steel needle (0.30*40mm)	BV: EX-LE4, ST35, SP10, ST34, WN: ST35, EX-LE4, SP10, ST34, GB33, GB34, SP9, ST36	10X /5 weeks
18	Kwon 2001 ³⁵⁾	BV: Dry bee venom dissolved in saline (dilute to 0.03%/0.1ml each point)	AC: Stainless steel needle (0.25*30mm)	SP10, ST34, ST36, GB34, LR3, EX-LE2, ST35	8X /4 weeks
19	Li 2014 ³⁶⁾	BV: Pick live bees	AC: Stainless steel needle (0.30*40mm)	BV: Ashi point, EX-LE4, ST35, GB34 AC: Ashi point, EX-LE4, ST35, GB34, SP10, SP9	5X /2 weeks
20	Liu 2014 ³⁷⁾	BV: Pick live bees	ET: Electrotherapy	Ashi point, EX-LE4, ST35, SP10, ST36, ST32, ST34, BL40, GB34, SP9, LR8, BL24	10X /4 weeks

AC: Acupuncture; BV: Bee venom; C: Control group; E: Experimental group; EA: Electroacupuncture; ET: Electrotherapy; HM: Herbal Medicine; HSS: Hospital for Special Surgery; IA: Intra-articular injection; IJ: Injection; IV: Intravenous injection; M: Medicine; PA: Pharmacopuncture; WN: Warm needling.

탈락자가 발생한 연구는 5편이었으며, 5편 모두 탈락 사유를 보고하였다. Zhang의 연구²⁷⁾에서는 중재군 4명 (치료 중단 1명, 동의 철회 3명) 및 대조군 2명 (치료 중단 2명)으로 총 6명이 탈락하였고, Shin 등의 연구¹⁸⁾에서는 각 군이 명확하게 기재되지 않은 가운데 총 8명 (치료 미준수 4명, 금지약물 복용 2명, 치료 중단 2명)이 탈락하였다. Conrad 등의 연구³⁰⁾에서는 중재군 113명 (이상 반응 34명, 심각한 이상 반응 2명, 치료 미준수 20명, 동의 철회 43명, 사후 평가 소실 11명, 기타 3명) 및 대조군 35명 (이상 반응 3명, 심각한 이상 반응 2명, 치료 미준수 10명, 동의 철회 14명, 사후 평가 소실 4명, 기타 2명)으로 많은 수가 탈락하였다. Kim 등의 연구¹⁹⁾에서는 중재군 1명 (치료 중단) 및 대조군 6명 (치료 중단 1명, 교통사고로 인한 치료 중단 2명, 사후 평가 소실 3명)으로 총 7명이 탈락하였다. Li의 연구³⁶⁾에서는 중재군 2명 (동의 철회 1명, 이상 반응 1명), 대조군에서는 1명 (금지약물 복용)으로 총 3명이 탈락하였다.

3) 중재 분석

두드러기, 가려움증, 경련, 설사 등의 아나필락시스 가능성이 높은 봉독 요법의 경우 연구 방법 및 절차상 차이 발생 가능성이 높기에 봉독과 약침을 구분하여 중재 분석을 시행하였다. 즉, 1차로 봉독과 약침을 구분한 가운데 2차로 한, 양방 치료의 단독 치료 및 병행 치료 여부로 세분화하였다. 약침 요법은 단독 치료의 경우, 거짓 약침 치료와 비교 2편^{18,19)}, 침 치료와 비교 1편²⁰⁾, 양방 치료와 비교 2편^{21,22)}이었으며, 병행 치료의 경우, 양방 치료 시 약침 치료 여부에 따른 비교 3편²³⁻²⁵⁾, 한방 치료 시 약침 치료 여부에 따른 비교 4편²⁶⁻²⁹⁾으로 총 12편으로 나타났다. 봉독 요법은 단독 치료의 경우, 거짓 봉독 약침 치료와 비교 1편³⁰⁾, 침 치료와 비교 6편³¹⁻³⁶⁾, 양방 치료와 비교 1편³⁷⁾이었다.

총 12편의 약침 연구 중 4편^{23,25,27,28)}이 단삼 주사액, 2편^{22,26)}이 당귀 주사액을 사용하였으며, 당귀와 태반주사 혼합액, 구판 약침, 자하거 약침, 천궁 주사액, 은행잎 추출물, 유근피 약침을 사용한 연구가 각 1편씩이었다. 봉독 연구에서는 5편^{30-33,35)}의 연구가 건조 봉독을 생리식염수로 희석하여 사용하였으며, 3편^{34,36,37)}의 연구에서는 살아있는 벌을 이용하여 환부 및 경혈을 직접 자극하는 방법을 사용하였다.

4) 평가 지표

약침 및 봉독 요법의 효과를 평가하기 위해 VAS (Visual Analogue Scale), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) 각 9회, Effective rate가 8회로 가장 많이 이용된 가운데, SF-36 (The Medical Outcomes Study Short Form-36) 2회, Lysholm score 2회, SF-MPQ (short-form McGill pain questionnaire) 1회, EQ-5D (EuroQol five-dimensions) 1회 등이 평가 지표로 사용되었다.

5) 치료 횟수 및 기간

1주 당 2~3회 치료가 15편으로 가장 많은 가운데, 주당 1회 치료 2편^{23,30)}, 3.5회 치료 1편²⁹⁾, 4.5회 치료 1편²¹⁾, 7회 치료 1편²⁶⁾으로 확인하였다. 치료 기간은 2주 4편^{24,27,29,36)}, 3주 2편^{18,20)}, 4주 6편^{21,22,26,32,35,37)}, 5주 이상 6편^{19,23,25-28,30,34)} 순이었고, 가장 긴 치료 기간은 15주였다³⁰⁾. 한편 치료 기간이 명시되지 않고 주당 2-3회 치료를 언급한 논문은 2편^{31,33)}이었다.

6) 치료 혈위

20편의 연구에서 중재군에 치료 시행 시 선택된 혈위를 분석한 결과, 犢鼻(=外膝眼, ST35)가 12회로 가장 많이 선택되었고, 陽陵泉 (GB34) 11회, 內膝眼

(EX-LE4)과 血海 (SP10) 10회 순으로 선택되었다. 그 외 梁丘 (ST34), 阿是穴, 足三里 (ST36), 陰陵泉 (SP9) 또한 5회 이상 선택되었다 (Table 3).

7) 안전성

약침 및 봉독 요법에서 이상 반응을 보고한 연구는 총 6편으로, 치료 부위에서 피부 가려움증, 부종, 발적 등을 보고한 논문이 5편^{19,25,30,34,36}, 소량의 피하 출혈을 보고한 연구 1편²⁷, 구역감을 보고한 연구가 1편¹⁹이었다. 이 중 봉독을 이용한 1편의 연구³⁰는 중재군과 대조군 모두에서 심각한 부작용 (아나필락시스, 흡인성 폐렴, 게실염, 동서맥)을 보고하였다.

3. 치료의 유효성 분석 (Appendix 참고)

1) 약침

(1) 약침 요법 vs. 거짓 약침

12편의 약침 논문 중 거짓 약침과 비교한 연구는 2편^{18,19}이나 이 중 분석이 가능한 논문은 1편¹⁸이었다 (sham: 5% dextrose). 1편을 통한 Pain VAS, WOMAC, EQ-5D 평가 모두에서 약침 요법군이 거짓 약침군에 비해 유의한 효과를 보였다 (Pain VAS: MD -1.80, 95% CI -2.76 to -9.84, p=0.0003; WOMAC: MD -10.95, 95% CI -19.91 to -1.99, p=0.02; EQ-5D: MD -0.90, 95% CI -1.72 to -0.08,

p=0.03).

(2) 약침 요법 vs. 한방 치료

1편의 논문²⁰이 있었으나 본 연구에서 분석 가능한 평가 지표가 없고 평균 및 표준편차가 제시되지 않아 분석을 시행하지 못하였다.

(3) 약침 요법 vs. 양방 치료

약침 요법과 양방 치료를 비교한 연구는 2편^{21,22}으로, effective rate만을 평가 지표로 사용하였다. 그 결과, 약침 요법군이 대조군에 비해 호전을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다 (RR 1.10, 95% CI 0.95 to 1.27, p=0.22).

(4) 약침 요법 + 양방 치료 vs. 양방 치료

양방 치료를 병행한 상태에서 약침 요법의 유무를 비교한 연구는 총 3편²³⁻²⁵으로, Pain VAS, WOMAC, effective rate 평가를 사용하였다. Pain VAS와 WOMAC 평가가 각 3편, 2편에서 시행되었고, 약침 요법 병행군이 양방 치료 단독에 비해 유의한 효과를 보였다 (Pain VAS: MD -1.02, 95% CI -1.18 to -0.86, p<0.00001; WOMAC: MD -11.18, 95% CI -12.06 to -10.31, p<0.00001). Effective rate는 1편에서 사용되었고, 약침 요법군이 더 많은 호전을 보

Table 3. Frequency of Acupoints

Frequency	Acupoints	Frequency	Acupoints
12	ST35	4	EX-LE2
11	GB34	3	BL40
10	EX-LE4	3	BL24
10	SP10	2	LR8
9	ST34	1	LR3, BL11, BL17, BL19, BL21, BL25, BL27, GB33, GB39, KI1, ST32
8	Ashi point		
5	ST36		
	SP9		
Total 23 acupoints			

였으나 통계적으로 유의하지 않았다 (RR 1.03, 95% CI 0.94 to 1.13, $p=0.47$).

(5) 약침 요법 + 한방 치료 vs. 한방 치료

한방 치료를 병행한 상태에서 약침 요법의 유무를 비교한 연구는 총 4편²⁶⁻²⁹)으로, Pain VAS, WOMAC, effective rate 평가를 사용하였다. Pain VAS와 effective rate 평가가 각 2편, 4편에서 시행되었고, 약침 요법군이 유의한 효과를 보였다 (Pain VAS: MD -1.27, 95% CI -1.42 to -1.13, $p<0.00001$; effective rate: RR 1.22, 95% CI 1.10 to 1.35, $p=0.0001$). WOMAC은 1편에서 사용되었고, 약침 요법군이 더 많은 호전을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다 (MD -5.57, 95% CI -14.43 to 3.29, $p=0.22$).

(6) 다용 약침별 분석

2회 이상 사용한 약침은 단삼과 당귀로, 각 약침액에 대한 평가 지표별 분석을 시행하였다. 단삼 약침을 이용한 연구는 양방 및 한방 치료를 병행한 상태에서 효과를 비교한 4편의 연구^{23,25,27,28})로 VAS, WOMAC, effective rate 평가를 사용하였다. VAS와 WOMAC 평가가 각 4편, 2편에서 시행되었고, 단삼 약침 요법군이 유의한 효과를 보였다 (VAS: MD -1.16, 95% CI -1.27 to -1.05, $p<0.00001$; WOMAC: MD -7.08, 95% CI -10.49 to -3.66, $p<0.0001$). Effective rate는 2편에서 사용되었고, 약침 요법군이 더 많은 호전을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다 (RR 1.09, 95% CI 0.98 to 1.22, $p=0.10$).

당귀 약침을 이용한 연구는 양방 치료와 비교한 1편²²)과 한방 치료를 병행한 상태에서 효과를 비교한 1편의 연구²⁶)로 effective rate 평가를 사용하였다. Effective rate는 당귀 약침 요법군이 유의한 효과를 보였다 (RR 1.19, 95% CI 1.04 to 1.36, $p=0.01$).

2) 봉독

(1) 봉독 요법 vs. 거짓 봉독

8편의 봉독 논문 중 거짓 봉독과 비교한 연구는 1편³⁰)으로 (placebo: histamine phosphate), 이를 통한 Pain VAS (walking and resting), WOMAC (pain and function) 평가가 시행되었다. 그 결과, resting 시 Pain VAS 제외한 나머지 평가에서 봉침 요법군이 유의한 효과를 보였다 (Pain VAS walking: MD -0.90, 95% CI -1.48 to -0.32, $p=0.002$; Pain VAS resting: MD -0.30, 95% CI -0.84 to 0.24, $p=0.27$; WOMAC pain: MD -1.10, 95% CI -1.92 to -0.28, $p=0.008$; WOMAC function: MD -3.10, 95% CI -5.92 to -0.28, $p=0.03$).

(2) 봉독 요법 vs. 한방 치료

봉독 요법과 한방 (침)치료를 비교한 연구는 6편³¹⁻³⁶)이나 이 중 메타 분석이 가능한 논문은 4편³¹⁻³⁴)이었다. 4편을 통한 VAS, WOMAC (total, pain, stiffness, function), SF-36, effective rate 평가가 시행되었는데 이중 SF-36을 제외한 나머지 평가가 2편 이상에서 시행되었다. 그 결과, effective rate를 제외한 나머지 VAS, WOMAC total, pain, stiffness, function, SF36 평가에서 봉침 요법군이 유의한 효과를 보였다 (VAS: MD -13.45, 95% CI -19.15 to -7.75, $p<0.00001$; WOMAC total: MD -8.59, 95% CI -13.44 to -3.74, $p=0.0005$; WOMAC pain: MD -1.64, 95% CI -2.29 to -0.99, $p<0.00001$; WOMAC stiffness: MD -0.84, 95% CI -1.25 to -0.43, $p<0.0001$; WOMAC function: MD -6.65, 95% CI -10.12 to -3.18, $p=0.0002$; SF-36: MD 3.20, 95% CI 1.22 to 5.18, $p=0.002$). Effective rate는 봉독 요법군이 대조군에 비해 많은 호전을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다 (RR 1.06, 95% CI 0.97 to 1.16, $p=0.21$).

(3) 봉독 요법 vs. 양방 치료

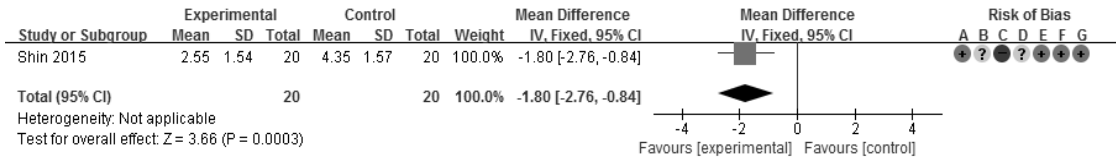
봉독 요법과 양방 치료를 비교한 연구는 1편³⁷⁾으로, effective rate 평가에서 봉독 요법군이 유의한 효과를 보였다 (RR 1.28, 95% CI 1.03 to 1.57, p=0.02).

Appendix

1. 약침

1) 약침 vs. 거짓 약침

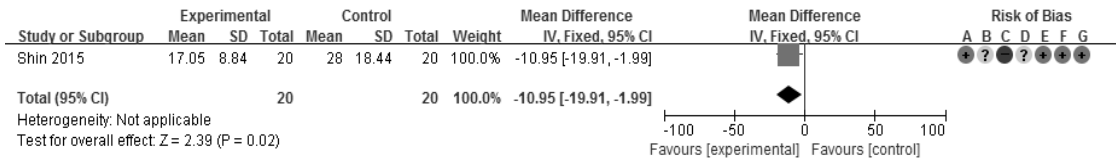
Pain VAS



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

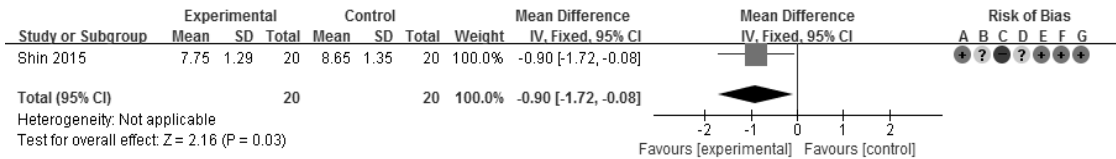
WOMAC total



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

EQ-5D

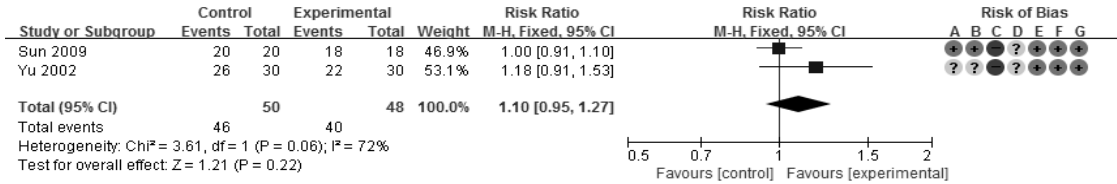


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

2) 약침 vs. 양방 치료

Effective rate

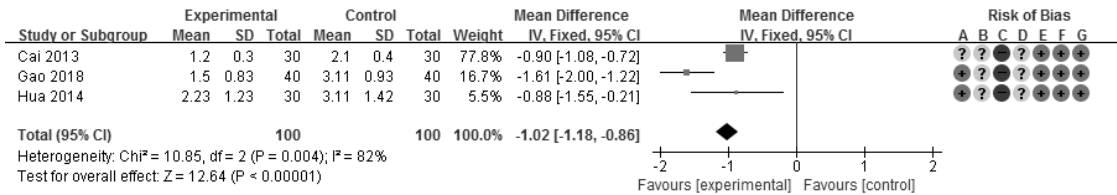


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

3) 약침 + 양방 치료 vs. 양방 치료

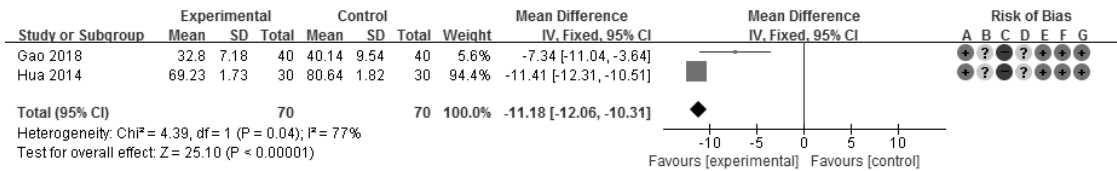
Pain VAS



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

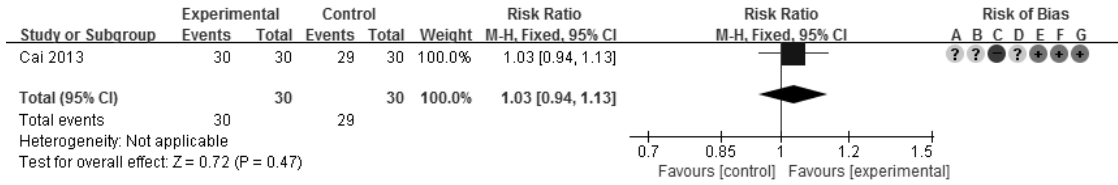
WOMAC total



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Effective rate

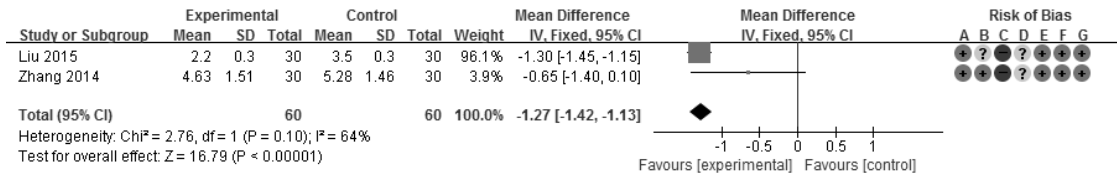


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

4) 약침 + 한방 치료 vs. 한방 치료

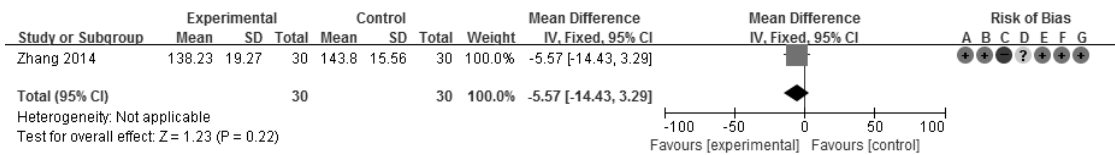
Pain VAS



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

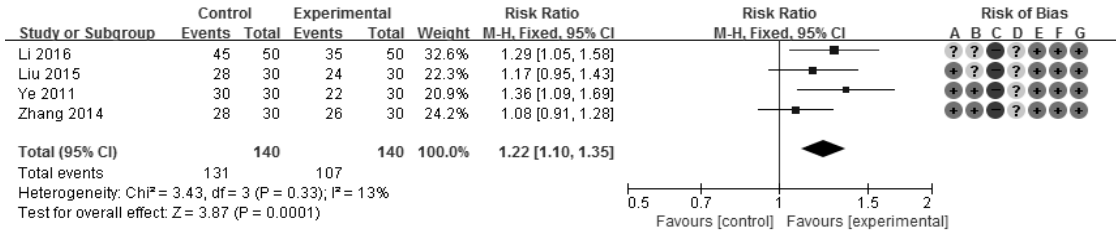
WOMAC total



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Effective rate

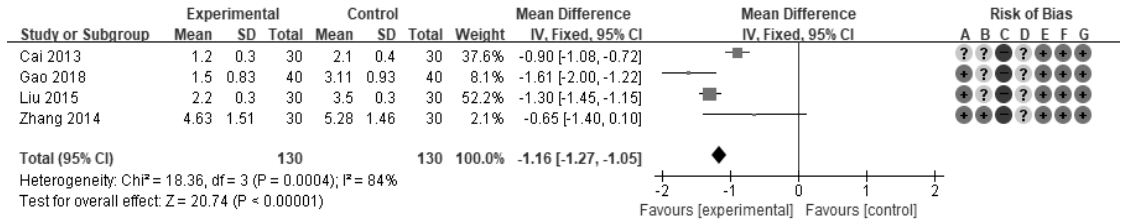


Risk of bias legend

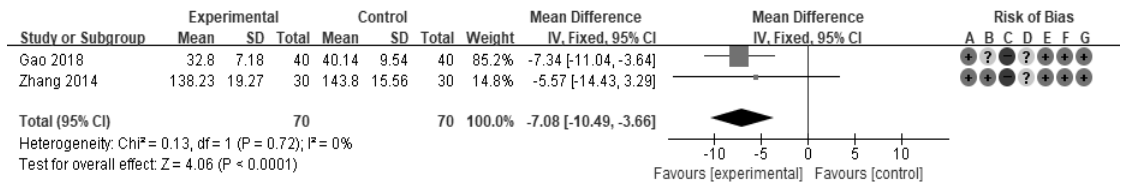
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

5) 단삼 약침+ 양방/한방 치료 vs. 양방/한방 치료

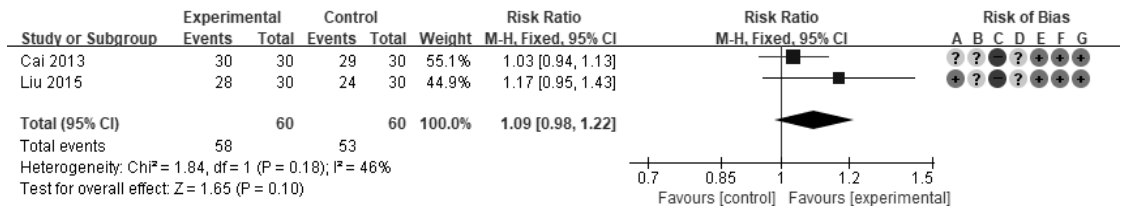
VAS



WOMAC total



Effective rate

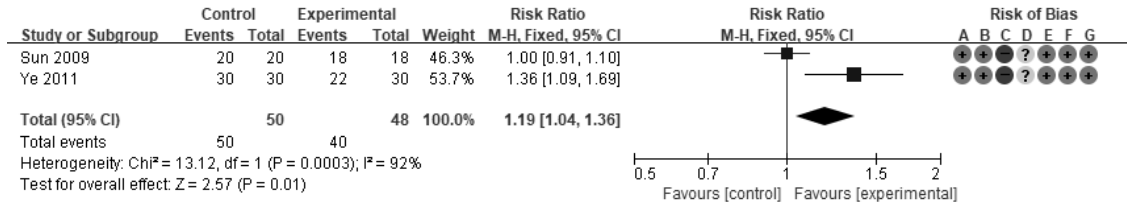


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

6) 당귀 약침 vs. 타 치료

Effective rate



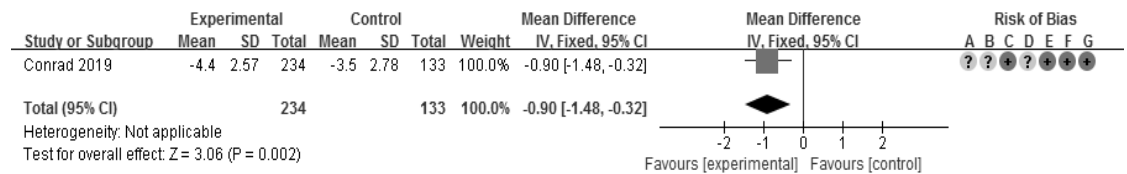
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

2. 봉독

1) 봉독 vs. 거짓 봉독

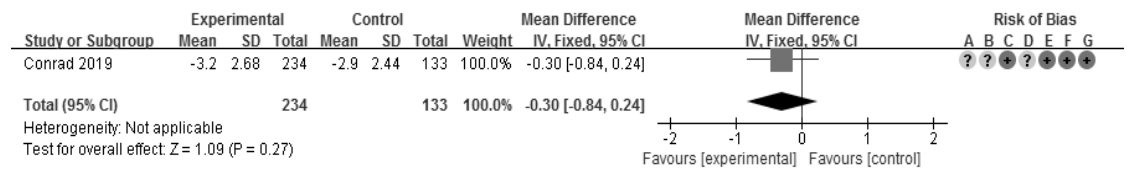
Pain VAS (walking)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

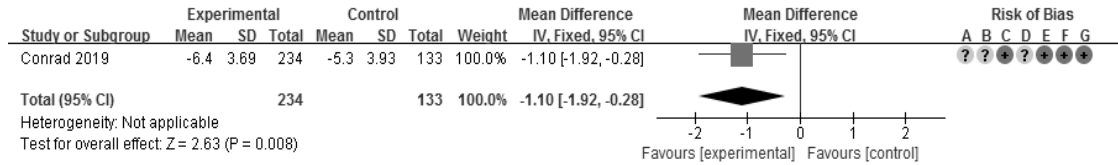
Pain VAS (resting)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

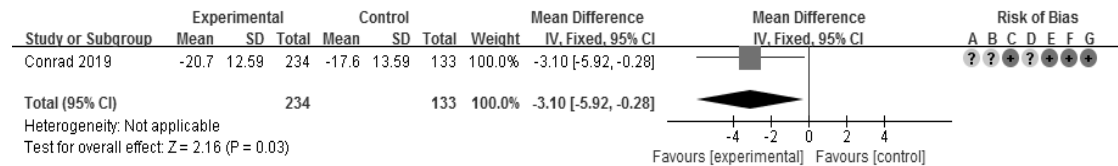
WOMAC pain



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

WOMAC function

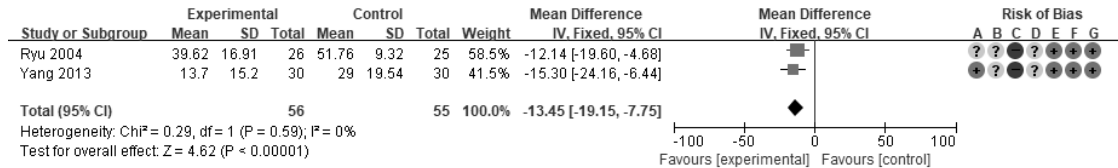


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

2) 봉독 vs. 한방 치료

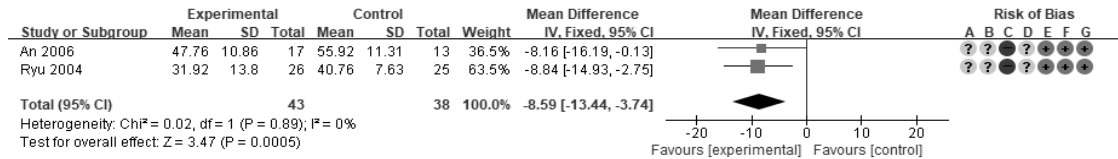
VAS



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

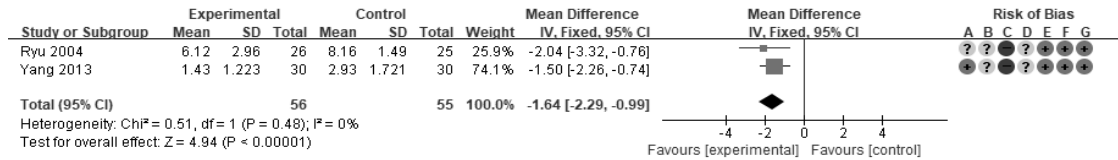
WOMAC total



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

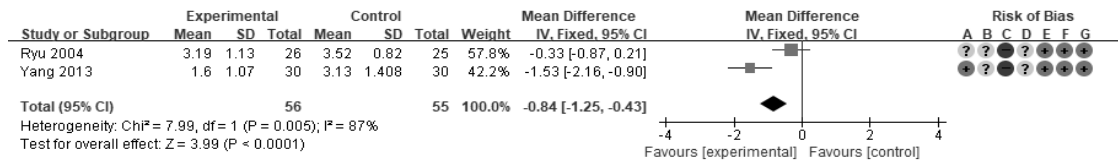
WOMAC pain



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

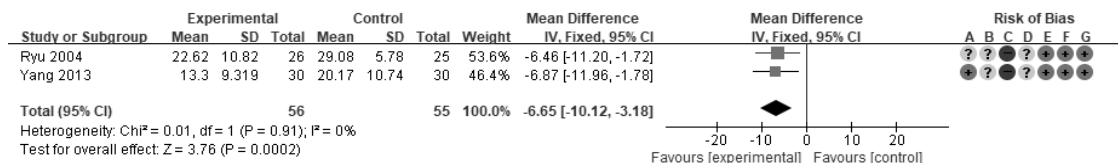
WOMAC stiffness



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

WOMAC function



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

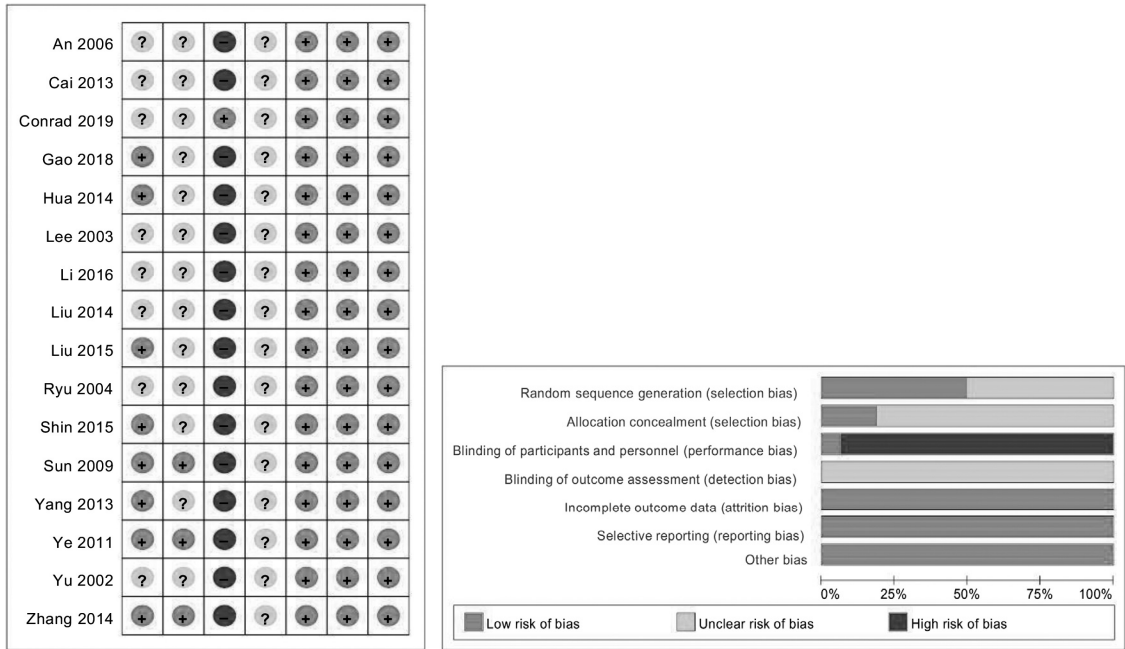


Fig. 2. Risk of bias summary and graph (+), Low risk of bias; (-), High risk of bias; (?), Unclear of bias.

“낮음”으로 평가하였고, 기재되어 있지 않은 13편(18,21,23-25,28-34,37)은 비틀림 위험 “불확실”로 평가하였다.

연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림 항목에서는 연구의 디자인을 모두 알고 있는 연구자에 의해 실험군과 대조군 증재가 준비된 논문 1편³⁰⁾을 비틀림 위험 “낮음”으로 평가하였고, 나머지 15편의 연구에서 눈가림에 관한 언급이 없었지만, 약침 (봉독)이라는 중재 시술의 특성상 눈가림이 불가능할 것이라 판단되어 비틀림 위험 “높음”으로 평가하였다. 결과 평가에 대한 눈가림 항목에서는 16편 모두 특별한 언급이 없어 비틀림 위험 “불확실”로 평가하였다. 불완전한 결과 자료 항목에서는 결측치가 발생하지 않은 13편과 결측치가 발생하였으나 탈락 원인을 기술한 3편에 모두 비틀림 위험 “낮음”으로 평가하였다. 선택적 보고 항목에서는 16편 모두 프로토콜은 없지

만 예상되는 모든 결과를 보고한 것으로 보아 비틀림 위험 “낮음”으로 평가하였다 (Figure 2).

고찰

Knee OA는 슬관절 내 물리적 부하의 증가 및 연골세포 대사 변화 등의 이유로 관절 연골과 주위 구조물이 변형되는 질환으로³⁸⁾, 지속적인 염증 대비 자체 치유 능력이 제한됨에 따라 골관절이 변형된다는 특징을 갖는다³⁹⁾. 증상으로는 일반적인 통증, 부종, 관절 범위의 제한 뿐만이 아닌, 신체적 기능 저하와 정신적 문제를 동반한 건강관련 삶의 질 (health-related quality of life)도 영향을 줄 수 있는 가운데⁴⁰⁾, 국내에서는 다빈도 질병 10위 안에 드는 질환이다. 또한 국민건강보험공단 2017년도 자료에 의하면 65세 이상의 경우 입원, 외래 환자수 5위에 속하였고

그 증가율도 10% 내외이며, 한방 진료 요양급여 현황에서도 입원 환자수 4위를 차지하였다⁴¹⁾.

한편, 관절염 환자의 2/3 이상이 한의학을 포함하는 대체 보완 의학을 이용하는 것으로 보고된 가운데⁴²⁾, 약침은 치료경혈 및 체표 반응점에 특정 한약에서 정제 추출한 약물을 주입하는 것으로 자침과 약물의 효과를 동시에 얻는 장점이 있어 한방 임상에서 폭넓게 활용되고 있는 치료법이다⁴³⁾. 봉독의 경우 melittin, apamin, phospholipase A2 등의 생화학적 성분을 함유한 것으로 알려져 있으며⁴⁴⁾, 슬관절염 동물 모델에서 그 진통 기전을 확인한 연구가 보고되었다⁴⁵⁾. 이와 같이 약침 및 봉독 요법은 knee OA에서 치료 목적으로 사용될 가능성이 높은 한의학적 치료 중에 하나로 예상된다.

이러한 약침 및 봉독 요법에 대한 SR의 경우, Park 2009 등⁴⁶⁾은 국내 38개의 약침 RCT를 통해 약침의 적응증을 knee OA, 급성 족관절 염좌, 요각통, 경항통 등의 근골격계 질환이라고 제안하였고, Lee 등¹⁴⁾, Gu 등⁴⁷⁾은 외상성 손상, knee OA에 대한 봉독 SR을 통해 통증 및 관절 범위 제한 개선을 위해 단독 침치료에 우선하여 봉독 요법이 고려될 수 있다고 보고하였다. 그리고 국외의 경우 (Park 2016 등) 약침을 이용한 RCT에 대한 SR 및 메타 분석을 통해 근골격계 질환 및 비만에 약침사용 가능성을 보고하였다⁴⁸⁾. 하지만 Park 2009⁴⁶⁾ 및 Park 2016 등⁴⁷⁾은 약침 주제의 RCT 각각 38, 29편을 고찰하였으나 knee OA 대상이 아니었고, Lee 등¹⁴⁾은 봉독을 주제로 29편을 고찰하였으나 이중 RCT는 10편이었고, 외상성 손상이 주제였다. Gu 등⁴⁷⁾은 knee OA에 대한 봉독 SR을 시행하였으나 총 13편의 연구 및 827명의 연구 대상자로 그 규모가 작은 편이었고 여기에 non-RCT를 포함하고, 선정된 연구의 비폴립 위험이 높은 논문들이 많다는 한계점이 있었다. 이에 knee OA에 대한 약침 및 봉독 요법의 SR을 시행하였고, 본 연구에서는 기존 연구보다 많은 편수 (20

편) 및 연구 대상자 (1536명)를 포함한 결과를 얻을 수 있었다.

본 논문은 미리 정한 선정 기준에 따라 20개의 논문을 선별하였다. 기존의 봉독 혹은 knee OA SR^{9,47)}이 3~13개였던 것을 비교하면 20개의 논문이 나온 것은 의미가 있다. 하지만 3개국에 국한되어 있고, 50% 이상이 중국 논문이기 때문에 광범위한 지역에서 약침 및 봉독 요법이 실행되지 못하였음을 의미한다. 또한 연구의 대상자수는 50명 이하가 2편, 50~100명인 연구가 17편, 100명이 넘는 연구가 1편으로 대부분 100명 이내의 연구 위주였다. 엄격하게 수행된 연구일지라도 대상자의 수가 작으면 통계적 유의성을 신뢰하기 어렵기 때문에 적절한 수의 대상자 모집이 필요함을 의미한다.

본 연구에 사용된 약침 제제의 종류는 구판(龜板, *Chinemysrevesii* Gary), 천궁(川芎, *Cnidium officinale*), 당귀(當歸, *Angelica*), 단삼(丹蔘, *Salvia miltiorrhiza*), 자하거(紫何車, *Homnis placenta*), 은행잎(舒血寧, *Shuxuening*), 유근피(柳根皮, *Chinemysrevesii gray*)였다. 본초학에서 각기 다른 분류에 속하지만 여러 연구를 통해 구판의 중간엽 줄기세포의 증식 및 골형성 단백질 촉진 효과와⁴⁹⁾ 천궁의 성분인 Cnidilide, Ligustilide, Senkyunolide의 중추성 근육의 이완 효과⁵⁰⁾, 당귀의 슬관절 주위 근육의 강직감 완화와 관절 내 미세혈류 순환개선 효능²¹⁾을 확인할 수 있다. 그리고 단삼의 성분인 salvianolic acid B를 통한 항염증 및 신경 보호 효과⁵¹⁾, 자하거의 관절염에서의 조직 손상 완화, cytokines 억제 및 iNOS 효소활성 억제 효과⁵²⁾, 은행잎을 통한 관절낭액의 IL-1 β 및 TNF- α 의 수치를 낮추는 효과⁵³⁾, 관절염 유발 동물모델에서 유근피의 항염증 작용⁵⁴⁾ 등이 보고되어 있다.

봉독의 경우 40여 성분이 포함되어 있으며, 이 중 봉독 약침의 진통 소염 효과를 나타내는 주요 성분

은 melittin, apamin 등으로 이는 혈중 cortisol의 농도를 증가시키고 프로스타글란딘의 생합성을 억제하는 등 국소적 진통 소염 작용이 있는 것으로 보고되었다⁵⁵⁾. 또한 많은 관절염 동물 모델에서 약침이 cytokine 등 염증 관련 지표를 감소시키고 병리조직학적 관절 연골의 염증 및 연골 세포의 소실을 억제하는 것이 보고되었고¹²⁾, 관절강 주사에 호전되지 않은 OA환자 치험례⁵⁶⁾도 보고되어 있을 정도로 그 효능을 확인할 수 있다. 이에 다양한 약침 제제를 이용하여 약침을 제조할 수 있고, 환자의 변증을 통한 약침의 사용 가능성을 확인할 수 있었다.

치료 횟수 및 기간의 경우, 주당 2~3회의 시술을 시행한 연구가 15편으로 가장 많았고, 기간은 4주의 치료 기간을 제시한 논문이 6편으로 가장 많았다. Shin 등¹⁸⁾의 연구와 Ryu 등³²⁾의 연구에서는 치료 직후보다 추적 관찰시 더 높은 치료 효과를 나타내었으며, Conrad 등³⁰⁾의 연구에서도 PGA, PhGA평가 항목의 효과가 치료 종료 후 4주간의 추적 관찰 기간 동안 유지됨을 보고하였다. 이는 약침의 일정 기간의 지속성을 확인할 수 있는 근거가 되지만, 병기 자체가 길고 호전이 쉽지 않은 knee OA의 특성상 더 연장된 추적 관찰 기간이 필요하다⁵⁷⁾. 예로 Witt 등⁵⁸⁾은 8주의 치료기간, 52주의 추적 관찰 기간을 시행한 것을 확인할 수 있다.

선혈의 경우, 犢鼻(=外膝眼, ST35), 陽陵泉(GB34), 內膝眼(EX-LE4), 血海(SP10)가 10회 이상 사용되었는데, 이는 슬관절의 해부학적인 구조와 밀접한 연관이 있다. 이는 임상에서 선혈 기준으로 통증 등에 영향을 주는 해부학적 구조물을 한의사들이 많이 사용한다(32.6%)는 보고서의 내용과도 부합하며⁵⁹⁾, 陽陵泉(GB34)은 프롤로 주사 주요 4개 포인트 중 하나 사용되는 점⁶⁰⁾과 血海(SP10)는 knee OA 치료를 위한 히알루론산액이 주입되는 슬개골 상내측부⁶¹⁾와 유사하다는 점과도 일맥상통한다.

평가 척도는 각 연구마다 다양하게 사용되었는데 WOMAC과 VAS가 각 9회, Effective rate가 8회로 가장 많이 사용되었으며 SF-36, EQ-5D는 각 2, 1회 사용되었다. 유효율의 경우 치료 결과를 단순히 완패, 효과, 유효, 무효 등으로 나누어 평가하여 그 효과를 정량적으로 나타낼 수 없고, VAS는 간편하다는 장점은 있으나 기능적인 면을 확인하기 어렵다는 단점이 있다. 이에 WOMAC, Lequesne's index와 같이 민감도가 높고, 신뢰도와 타당도에 대한 검증이 잘 되어 있는 기능 평가 척도와⁶²⁾ SF-36, EQ-5D 등의 삶의 질 척도와 같이 다방면의 평가 척도를 통한 knee OA 환자의 파악이 필요할 것으로 예상된다. 또한 향후 연구에서는 많은 대상자수와 장기간의 치료 및 추적 관찰 기간, 그리고 거짓 대조군 설정 등을 통해 약침 및 봉독 요법 활용에 대한 보다 체계적인 연구 설계가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에 포함된 20편의 논문 중 거짓 치료를 대조군으로 설정한 연구는 3편^{18,19,30)}으로 약침에 대해 5% dextrose 혹은 생리식염수를 거짓 약침으로 설정하거나, 봉독 약침에 대해 히스타민을 거짓 약침으로 설정해 그 효능을 검증하고자 하였다. 거짓 약침으로 설정된 약물들은 침감이 비슷하여 피험자 맹검 유지가 가능하다고 판단되며, 두 연구 모두에서 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의한 효과를 보여 약침 혹은 봉독 자체의 효과를 파악할 수 있었다. 하지만 논문 편수가 부족하여 약침 혹은 봉독의 효과를 확고히 증명하기에는 부족함이 따른다. 향후 거짓 약침을 대조군으로 설정한 연구가 더 필요하다고 사료된다.

16편 대상의 메타 분석에서 약침 요법은 단독 치료의 경우, 거짓 약침 치료와 비교 1편¹⁸⁾, 양방 치료와 비교 2편^{21,22)}으로 분석을 수행하였다. 이에 약침 요법은 knee OA 치료에 있어 거짓 약침보다 슬관절 통증 감소, 기능 개선, 삶의 질 향상 같이 임상적으로 유의미한 결과를 나타내었다. 병행 치료의 경우,

양방 치료 시 약침 치료 여부에 따른 비교 3편²³⁻²⁵, 한방 치료 시 약침 치료 여부에 따른 비교 4편²⁶⁻²⁹을 수행하였는데 약침 치료를 추가적으로 수행하였을 때, 슬관절 통증 감소, 기능 개선, 증상 호전 같이 임상적으로 유의미한 결과를 나타내었다.

봉독 약침의 경우 거짓 봉독 치료와 비교 1편³⁰, 침 치료와의 비교 4편³¹⁻³⁴, 양방 치료와의 비교 1편³⁷으로 분석을 수행한 결과, 거짓 봉독 치료보다 슬관절 통증 감소, 기능 개선에서 유의미한 결과를 나타내었으며, 침 치료와의 비교에서 슬관절 통증 감소, 기능 개선, 삶의 질 향상에서 유의미한 결과를 나타내었다. 양방 치료와의 비교에서도 증상 호전을 나타내었다. 하지만 모든 분석에서 논문의 개수가 4개 이하로 절대적인 논문과 대상자 수가 부족하여 비정밀성이 높아 명확한 결론을 내리기에는 한계가 있다.

비뚤림 위험을 분석한 결과, 대다수의 연구에서 무작위 배정 순서의 생성 항목에서 동전던지기나 난수 테이블 같은 적절한 방법을 사용하여 비뚤림 위험이 낮았으나, 배정 순서의 은폐 항목에서는 기재되지 않아 비뚤림 위험이 불확실한 연구가 많았다. 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림과 결과 평가에 대한 눈가림에 대한 언급이 부족하였는데 이는 한의학적 치료 수단의 특성으로 인해 이중 눈가림을 효과적으로 설계하는 데 한계가 있었기 때문에 사료된다.

본 연구를 통해 국내외에서 knee OA에 사용한 약침의 종류를 파악하고, 치료 횟수나 기간, 그리고 선혈점을 확인함으로써 임상에서의 활용도를 높이고, 대조군 대비 약침 및 봉독 요법의 유효성을 확인함으로써 그 사용의 당위성도 갖추었다는 점에 큰 의의가 있다. 하지만 선별 연구 표본수가 부족하고, 발행 국가가 다양하지 못한 점은 본 연구의 한계이다. 또한 향후 연구에서는 많은 대상자 수와 장기간의 치료 및 추적 관찰 기간, 그리고 거짓 대조군 설정

등을 통해 약침 및 봉독 요법 활용에 대한 보다 체계적인 연구 설계가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

This study was supported by the Traditional Korean Medicine R&D Program funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI) (grant No.: HB17C0003).

결론

Knee OA에 대한 약침 및 봉독 요법의 효과를 객관적으로 평가하기 위해 체계적 문헌 고찰을 진행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체계적 문헌 고찰에 포함된 20편 중 국내에서 발간된 논문은 7편이었으며, 단삼과 당귀를 사용한 논문이 각 4편과 2편이었고, 당귀와 태반 혼합액, 구판, 자하거, 천궁, 은행잎, 유근피를 사용한 논문이 각각 1편이었다. 봉독 약침을 활용한 방법은 건조 봉독을 생리식염수에 희석하여 사용한 논문이 5편, 살아있는 벌을 사용한 논문이 3편이었다.
2. 약침(봉독)의 치료 기간은 4주, 치료 횟수는 주당 2~3회, 치료 혈위는犢鼻(=外膝眼, ST35), 陽陵泉(GB34), 內膝眼 (EX-LE4), 血海 (SP10)가 가장 많았다.
3. 본 연구의 메타 분석결과 약침 및 봉독 치료는 knee OA 치료에 있어 기존의 치료보다 슬관절 통증 감소, 기능 개선, 강직감 감소 등과 같이 임상적으로 유의미한 결과를 나타내었다. 안전성 측

면에서 20편중 6편의 논문에서 피부 가려움, 부종, 발적, 피하출혈 등의 이상 반응이 보고되었다.

Reference

1. Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. The acupuncture and moxibustion medicine. 4th ed. Seoul:Hanmi Medical Publishing Company. 2016:130-132, 537-552.
2. Korean Orthopedic Association. Orthopedics. Seoul:Newest Medicine Company. 2013:994-1071.
3. Korean Pharmacopuncture Institute. Pharmacopuncturology. 2nd ed. Seoul:Elsevier Korea. 2011:181-215.
4. Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley D, Patel N, et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the Safety and Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(1):84-91.
5. Soloman DH, Avorn J. Gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med.* 1995;99(4):441-443.
6. Tegeder I, Geisslinger G. Cardiovascular risk with cyclooxygenase inhibitors: general problem with substance specific differences? *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2006; 373(1):1-17.
7. Teixeira J, Santos MJ, Matos LC, Machado JP. Evaluation of the Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Case Study. *Medicines (Basel).* 2018;5(1). pii: E18.
8. Ko HJ, Yoo JH, Shin JC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Fire Needling Treatment for Knee Osteoarthritis: Focused on Comparative Studies with Manual Acupuncture Treatment during Recent Five Years. *Korean Journal of Acupuncture.* 2019;36(2):104-114.
9. Park JM, Lee JS, Lee EY, Roh JD, Jo NY, Lee CK. A Systematic Review on Thread Embedding Therapy of Knee Osteoarthritis. *Korean Journal of Acupuncture.* 2018;35(4): 159-165.
10. Wang X, Wang X, Hou M, Wang H, Ji F. Warm-needling moxibustion for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2017;37(5):457-462.
11. Lee JY, Han YJ, Kim JH, Kim YJ, Kwon KR. Type analysis of Pharmacopuncture papers published in the Journal of Korean Institute of Pharmacopuncture. *Journal of Pharmacopuncture.* 2006;9(3):147-154.
12. Han KS, Kim KJ, Lee BH. Trend Analysis of Articles about Pharmacopuncture Treatments on Drug-Induced Osteoarthritis. *The Journal of East-West Medicines.* 2017;42(1):7-15.
13. Yang KR, Song HS. A Comparative study of Warm needling and Bee Venom Pharmacopuncture on Osteoarthritis of the Knee - a Randomized Controlled Trial. *Journal of Pharmacopuncture.* 2008;11(2):21-31.
14. Lee JE, Lee CH, Lee EJ, Lee JM, Oh MS. Systematic Review of Bee Venom Therapy for Traumatic Injury. *Journal of Korean Medicine*

- Rehabilitation. 2016;26(3):67-77.
15. Gu JH, Lee YC, Jo DC, Lee EJ. A Systematic Review of Bee Venom Acupuncture for Ankle Sprain. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2018;28(3):55-66.
 16. Kim MK, Seo HR, Ha HJ, O TY, Jeon DH, Li YC, et al. Systematic Review of Soyeom Pharmacopuncture Therapy for Pain. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2017;27(3): 95-105.
 17. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. 1st ed. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011:64-85.
 18. Shin SY, Seo DK, Kim SY, Seo JC, Seo YJ, Lee YJ, et al. The Effect of *Chinemysreevesii* Gray Pharmacopuncture for Women with Knee Osteoarthritis. *Korean Journal of Acupuncture*. 2015;32(3):163-173.
 19. Kim EJ, Jang MK, Yoon EH, Jung CY, Nam DW, Lee SD, et al. Efficacy of pharmacopuncture using root bark of *Ulmus davidiana* Planch in patients with knee osteoarthritis: a double-blind randomized controlled trial. *The Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2010; 3(1):16-23.
 20. Park KB, Song KW, Lee JS, Jo JH. Study on Clinical Effects of Homnis Placenta Herbal Acupuncture on Osteoarthritis on Knee Joint. *Journal of Acupuncture Research*. 2006;23(4): 163-173.
 21. Yu PJ. Clinical Study on Acupoint Injection of Ligustrazine for Knee Osteoarthritis. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine. 2002.
 22. Sun XQ. Acupoint Injection Therapy for knee osteoarthritis Clinical observation. Nanjing University of Chinese Medicine. 2009.
 23. Cai XH, Wu WZ, Li CM. Therapeutic Observation on Acupoint Injection plus Intracavitary Injection of Sodium Hyaluronate for Knee Osteoarthritis. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*. 2013;32(9): 747-749.
 24. Hua YP, Ling M, Dai SC, Hu LS. Clinical study on acute and subacute stage Knee Osteoarthritis treated by shuxuening injection: a report of 30 cases. *Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014;45(384): 35-36.
 25. Gao YB, Wei YH, Wang TG, Gao ZC. Therapeutic Observation on Danhong Acupoint Injection plus Intracavitary Injection of Sodium Hyaluronate for Knee Osteoarthritis. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;39(4):503-505.
 26. Ye RZ. Clinical Research in Treating Knee Osteoarthritis by Warming Needle with Point Injection Therapy. *Guangzhou University of Chinese Medicine*. 2011.
 27. Zhang YC. Clinical Observation of Acupuncture and Acupoint Injection for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Guangzhou University of Chinese Medicine*. 2014.
 28. Liu DF. The Clinical curative Observation of Acupoint injection combined with Electro-acupuncture on Knee Osteoarthritis. *Guangzhou*

- University of Chinese Medicine. 2015.
29. Li W. Clinical observation and nursing experience on 50 cases of osteoarthritis of knee treating by acupoint injection. For all Health (DajiaJiankang). 2016;10(9):43.
 30. Conrad VJ, Hazan LL, Latorre AJ, Jakubowska A, Kim CMH. Efficacy and Safety of Honey Bee Venom (*Apis mellifera*) Dermal Injections to Treat Osteoarthritis Knee Pain and Physical Disability: A Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med*. 2019;25(8):845-855.
 31. Lee SN, Hong SY, Jo HC, Byun IJ, Song HS, Kim KH. The clinical study on Bee Venom Acupuncture Treatment on Osteoarthritis Knee Joint. *Journal of Acupuncture Research*. 2003; 20(5):73-81.
 32. Ryu SM, Lee JS, Kim SS, Jung SH. The Effect of Intra-articular Bee Venom Injection on Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2004;14(1): 35-52.
 33. An BJ, Kim KT, Kang MS, Song HS. Effect of Bee Venom acupuncture on Patient with Osteoarthritis of the Knee Joint. *Journal of Acupuncture Research*. 2006;23(4):15-20.
 34. Yang TJ. Clinical Study of Treatment of Knee Osteoarthritis by Bee Needle Therapy. Guangzhou University of Chinese Medicine. 2013.
 35. Kwon YB, Kim JH, Yoon JH, Lee JD, Han HJ, Mar WC, et al. The Analgesic Efficacy of Bee Venom Acupuncture for Knee Osteoarthritis: A Comparative Study with Needle Acupuncture. *Am J Chin Med*. 2001;29(2):187-199.
 36. Li SQ. Clinical Study of Treating Knee Osteoarthritis by Apitherapy. Guangzhou University of Chinese Medicine. 2014.
 37. Liu XZ. Clinical study on Knee Osteoarthritis treated by bee venom: a report of 40 cases. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*. 2014;12(8):85-86.
 38. Kim JH, Han TR. Rehabilitation medicine. Seoul:Koonja publishing. 2006:501-524.
 39. Wen DY. Intra-articular Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2000;62(3):565-570.
 40. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(4):255-263.
 41. Health insurance review & assessment service. Annual Medical fee index. Health insurance review & assessment service. Available from: <http://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmId=HIRAA020045010000&brdScnBltno=4&brdBltno=2296&pageIndex=3>
 42. Han M, Sung YK, Cho SK, Kim D, Won S, Choi CB, et al. Factors Associated with the Use of Complementary and Alternative Medicine for Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2075-2081.
 43. Kim MW, Song YK, Lim HH. Study of Experimentations and Clinical Trials' Trends for Obesity Treatment using Pharmacopuncture. *Journal of Korean Med Obesity Research*. 2011;11(1):47-60.
 44. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK,

- Hong JT. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther.* 2007;115(2):246-270.
45. Huh JE, Seo BK, Lee JW, Park YC, Baek YH. Analgesic Effects of Diluted Bee Venom Acupuncture Mediated by δ -Opioid and α 2-Adrenergic Receptors in Osteoarthritic Rats. *Altern Ther Health Med.* 2018;24(2):28-35.
46. Park BK, Cho JH, Son CG. Randomized Clinical Controlled Trials with Herbal Acupuncture (Pharmacopuncture) in Korea - A Systematic Review. *Journal of Korea Medicine.* 2009; 30(5):115-126.
47. Gu JH, Kim ES, Park YC, Jung IC, Lee EJ. A Systematic Review of Bee Venom Acupuncture for Knee Osteoarthritis. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation.* 2017;27(3):47-60.
48. Park J, Lee H, Shin BC, Lee MS, Kim B, Kim JI. Pharmacopuncture in Korea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:4683121.
49. Kim DY. Effect of *testudinis carapax* on expression of cyclooxygenase-2 in L929 fibroblast cell line. Kyunghee University. 2003.
50. Lim JH, Park YM, Jeong HJ, Seo EW. Effect of *Cnidium officinale* Mixture on Recovery Capability of DNCB-induced Allergic Contact Dermatitis in Rat. *Journal of Experimental & Biomedical Sciences.* 2011;17(1):47-53.
51. FANG L, Xiao XF, Liu CX, HE X. Recent advance in studies on *Angelica sinensis*. *Chinese Herbal Medicines.* 2012;4(1):12-25.
52. Park KB, Baek ST, Lee SD, Kim KH, Kim KS. The Effect of Homnis Placenta Herbal Acupuncture on Reducing Expression of LPS-induced Arthritis Model as an Anti-inflammatory Agent. *Journal of Acupuncture Research.* 2006;23(6):103-115.
53. Huang GY. The effect of Shuxuening intra-articular injection in the treatment of osteoarthritis and its influence on cyto-kines in synovial fluid. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy.* 2014;(15):2319-2320.
54. Kil SY, Kim KH, Lee SD, Kim KS, Yoon JH. Suppressive effects of a water extract of *Ulmus davidiana* Planch (Ulmaceae) on collagen-induced arthritis in mice. *Journal of Acupuncture Research.* 2005;22(2):43-53.
55. Kocyigit A, Guler EM, Kaleli S. Anti-inflammatory and antioxidative properties of honey bee venom on Freund's Complete Adjuvant-induced arthritis model in rats. *Toxicicon.* 2019;161: 4-11.
56. Han SH, Youn YS, Kim SS, Chung WS. A Case Report on Bee Venom Acupuncture for Patient with Osteo-Arthritis of Knee Joint, Diabetic Mellitus, and No Response for Steroid Injection. *The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves.* 2003;4(1): 17-28.
57. Baek SH, Kim SY. Pharmacologic treatment of osteoarthritis. *Journal of the Korean Medical Association.* 2013;6(12):1123-1131.
58. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in Patients With Osteoarthritis of the Knee: A

- Randomized Trial. *Lancet*. 2005;366(9480):136-143.
59. The Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. Acupunctural Clinical Guideline for Knee Pain. The Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society.[serial online] 2013 [cited 2013 Aug 9];1(1):Available from: http://kamms.org/html_2016/kamms_guide/sub04_03.html.
60. Rezasoltani Z, Taheri M, Mofrad MK, Mohajeran SA. Periarticular Dextrose Prolotherapy Instead of Intra-Articular Injection for Pain and Functional Improvement in Knee Osteoarthritis. *J Pain Res*. 2017;10:1179-1187.
61. Noh SS, Lee JJ, Hwang SM, Lim SY, Chung IY, Choi YR. Efficacy of Intra-articular Sodium Hyaluronate in Patients with Osteoarthritis of the Knee. *The Korean Journal of Pain*. 2004;17(2):170-174.
62. Jung CY, Kim EJ, Hwang MS, Cho HS, Kim KH, Lee SD, et al. The Research of Pain and Functional Disability Assessment Scales for Knee Joint Disease. *Journal of Acupuncture Research*. 2010;27(2):123-142.

ORCID

이연재 <https://orcid.org/0000-0002-1750-8447>
조효림 <https://orcid.org/0000-0002-8378-3957>
김선혜 <https://orcid.org/0000-0002-8564-7457>
성원석 <https://orcid.org/0000-0003-0585-9693>
김은정 <https://orcid.org/0000-0002-4547-9305>