

## 만성 피로증후군과 특발성 만성 피로에 대한 침 치료 효과: 무작위 대조 예비 임상연구

김정은<sup>1</sup> · 강경원<sup>1</sup> · 김애란<sup>1</sup> · 김주희<sup>1</sup> · 김태훈<sup>1</sup> · 박효주<sup>1</sup> · 신미숙<sup>1</sup> · 이민희<sup>1</sup> ·  
이상훈<sup>1</sup> · 이승훈<sup>1</sup> · 정소영<sup>1</sup> · 정희정<sup>1</sup> · 홍권의<sup>2</sup> · 최선미<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>한국한의학연구원 침구경락연구그룹

<sup>2</sup>대전대학교 한의과대학 침구의학교실

### Abstract

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

Kim Jung-eun<sup>1</sup>, Kang Kyung-won<sup>1</sup>, Kim Ae-ran<sup>1</sup>, Kim Joo-hee<sup>1</sup>, Kim Tae-hun<sup>1</sup>,  
Park Hyo-ju<sup>1</sup>, Shin Mi-suk<sup>1</sup>, Lee Min-hee<sup>1</sup>, Lee Sang-hun<sup>1</sup>, Lee Seung-hoon<sup>1</sup>,  
Jung So-young<sup>1</sup>, Jung Hee-jung<sup>1</sup>, Hong Kwon-eui<sup>2</sup> and Choi Sun-mi<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Acupuncture, Moxibustion & Meridian Research Group, Korea Institute of Oriental Medicine

<sup>2</sup>Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Oriental Medicine,  
Daejeon University

**Objectives** : The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of acupuncture for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue.

**Methods** : A randomized, controlled pilot trial was conducted. Twenty-four participants were randomized into one of the two groups: an acupuncture group(n=12) and wait-list group(n=12). The treatment group received 12 sessions of acupuncture over 4 weeks. Eight points(GV<sub>20</sub>; bilateral GB<sub>20</sub>, BL<sub>11</sub>, BL<sub>13</sub>, BL<sub>15</sub>, BL<sub>18</sub>, BL<sub>20</sub>, and BL<sub>23</sub>) were selected for needling. The control group did not receive acupuncture treatment during study period and follow-up were done in the 5<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> weeks after randomization in both groups. The primary outcome was fatigue severity scale(FSS) and the secondary outcomes included a short form of stress response inventory(SRI-short form), beck depression inventory(BDI), and insomnia severity index(ISI). Safety was assessed at every visit.

\* 이 연구는 한국한의학연구원 침구경락연구그룹의 지원(K11010)을 받아 이루어진 것임

· 접수 : 2012. 9. 11. · 수정 : 2012. 10. 4. · 채택 : 2012. 10. 6.

· 교신저자 : 최선미, 대전광역시 유성구 유성대로 1672 한국한의학연구원 의료연구본부

Tel : 042-868-9485 E-mail : smchoi@kiom.re.kr

**Results** : There were statistically significant differences in the between group values of FSS at 5<sup>th</sup> weeks after randomization( $p=0.0002$ ), SRI-short form, BDI, and ISI at 5<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> weeks after randomization( $p<0.01$ ). There were no adverse events.

**Conclusions** : The results suggest that acupuncture is associated with benefits on the short-term outcomes in chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue.

**Key words** : acupuncture, fatigue syndrome, chronic, pilot projects, randomized controlled trial

## I. 서론

피로란 일상의 일을 하는 동안이나 일한 후의 허탈감 또는 일상생활에 지장을 줄 만큼 기력이 부족하다고 느끼는 주관적인 증상이다<sup>1)</sup>.

피로는 지속 기간에 따라 1개월 이내에 소실되는 일과성 피로, 1개월 이상 지속되는 지속성 피로, 6개월 이상 계속되는 만성 피로로 구분할 수 있다<sup>2)</sup>.

만성 피로 환자의 약 2/3 이상은 신체적 또는 정신적 원인에 대한 의학적 해석이 가능하지만, 이외에는 원인을 정확히 설명할 수 없다고 알려져 있다<sup>3)</sup>. 의학적으로 원인을 설명할 수 없는 만성 피로는 만성 피로증후군(chronic fatigue syndrome)과 특발성 만성 피로(idiopathic chronic fatigue)로 구분할 수 있으며, 만성 피로증후군 진단기준에 부합하면 만성 피로증후군이라 하고, 진단기준에 맞지 않으면 특발성 만성 피로로 분류한다<sup>4)</sup>. 이들의 유병률은 국가별로 다양하게 보고되고 있으나, 대체적인 유병률은 만성 피로증후군이 전체 인구의 약 1%, 특발성 만성 피로가 약 10% 정도로 여겨진다<sup>5)</sup>.

원인이 알려져 있지 않아 현재까지 일반적으로 인정된 치료법이 없기 때문에<sup>6)</sup> 만성 피로증후군과 특발성 만성 피로 환자들은 한방치료와 보완대체요법에 대한 관심과 요구가 높으며, 다양한 접근이 이루어지고 있다<sup>7)</sup>.

그동안 국내 한의계에서도 만성 피로와 관련한 문헌 조사<sup>1,5,8,9)</sup>, 임상적 고찰<sup>10-12)</sup>, 처방<sup>13)</sup>, 침<sup>14)</sup>, 약침<sup>15)</sup>, 변증과 체질<sup>16)</sup>, 우울과 불안 성향<sup>17)</sup> 등의 연구가 이루어졌으나 아직까지 임상연구는 매우 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 만성 피로에 대하여 한방의 대표적 치료법의 하나인 침치료의 유효성과 안전성, 대규모 임상연구를 위한 실행가능성을 평가하기 위해 무작위 대조 예비 임상연구를 수행하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구설계 및 윤리적 문제

본 연구는 무작위 대조 평행 임상시험으로 설계하였다. 이에 대한 세부 내용은 논문으로 발표하였다<sup>18)</sup>. 연구계획서는 대전대학교 부속한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받고 임상연구정보서비스에 등록하였다(KCT0000153). 연구에 참여한 모든 피험자들로부터 자발적인 동의를 받았다.

### 2. 피험자

#### 1) 대상질환

만성 피로증후군(chronic fatigue syndrome) 및 특발성 만성 피로(idiopathic chronic fatigue)

#### 2) 선정기준

다음 사항에 모두 해당하는 사람

- ① 만 19세 이상 65세 이하의 남녀
- ② 6개월 이상 지속적 혹은 반복적으로 나타나는 원인불명의 피로를 주증상으로 하는 사람
- ③ 혈압, 일반혈액검사(Hb, Hct, WBC, glucose), 생화학검사(AST, ALT, creatinine), 갑상선기능검사(TSH, FT<sub>4</sub>), 요검사(요당, 요단백), 흉부 X선 촬영, 심전도 검사상 이상소견이 없는 사람. 단, 위의 기준은 5분 이상 안정 후 앉은 자세에서 2분 이상 간격으로 2회 측정하여 평균한 이완기 혈압 90mmHg 이상, 성인남자 Hb 13g/dL 미만·Hct 39% 미만, 성인여자(비임신) Hb 12g/dL 미만·Hct 36% 미만, WBC 4,500/mm<sup>3</sup> 미만 혹은 11,000/mm<sup>3</sup> 이상, glucose 100 mg/dL 이상,

AST·ALT 각 40 IU/L 이상, creatinine 1.5 mg/dL 이상, TSH 0.27 mIU/mL 미만 혹은 4.2mIU/mL 이상, FT<sub>4</sub> 0.93ng/dL 미만 혹은 1.7ng/dL 이상, 요검사상 요당 (+)이상, 요단백 (+)이상, 흉부 X선 사진상 비활동성 결핵 이외의 폐결핵 병변이 있는 경우로 하였다<sup>19)</sup>.

- ④ 본 임상연구의 목적 및 특성에 대한 명백한 설명을 들은 후 참여에 동의하고 피험자 동의서에 서명한 사람

### 3) 제외기준

- ① 과거력 혹은 현병력상 만성 피로를 일으킬 수 있는 다음과 같은 원인이 있는 사람  
가. 기질적 원인 : 급만성 간질환(간염, 간경변 등), 빈혈, 결핵, 만성 폐질환, 심혈관계 질환(심부전, 고혈압 등), 내분비/대사성 질환(당뇨병, 갑상선 질환, 체질량지수 45 이상인 심한 비만 등), 악성 종양, 감염성 질환 등  
나. 정신 사회적 원인 : 우울증, 불안신경증, 최근의 심각한 스트레스, 정신분열증, 알코올중독, 식이장애(거식증, 폭식증) 등
- ② 최근 2주 이내에 다음 약물을 복용한 사람 : 항고혈압제, 항우울제, 항불안제, 수면제, 항히스타민제 등
- ③ 임신부, 수유부 및 임신에 대한 계획이 있는 사람
- ④ 최근 1개월 이내에 만성 피로에 대한 의학적·한의학적 치료를 받은 사람
- ⑤ 최근 6개월 이내에 다른 임상 연구에 참가한 사람
- ⑥ 야간근무, 교대근무, 심한 중복업무 중인 사람
- ⑦ 침치료 후 과민 반응을 경험한 사람
- ⑧ 사회복지시설 등 집단시설에 수용중인 사람
- ⑨ 피험자 동의서에 동의하지 않는 사람
- ⑩ 기타 임상연구 담당자가 적절하지 못하다고 판단한 경우

### 4) 피험자 수

본 연구는 침치료의 유효성·안전성 및 연구가능성을 평가하기 위한 예비연구로 처음에 총 40명을 모집하기로 하였으나, 참고문헌<sup>20)</sup>에 근거하여 24명의 피험자를 통해 제공받은 정보로 향후 대규모 연구를 위한 실행가능성을 판단하기에 충분하다고 사료되어 이 결과를 바탕으로 후속 임상시험을 개시하고자 본 연구의 피험자 수를 24명으로 변경하여 진행하였다(변경승인 : 2012년 3월).

### 3. 시험기간

2011년 7월~2012년 5월

### 4. 무작위배정 및 할당은닉

침 치료군(acupuncture group)과 대기군(wait-list group) 선정을 위한 배정은 블록 무작위배정 방법을 사용하였다. 각 개체가 뽑힐 가능성이 동일한 상태에서 무작위로 각 군에 12명씩 배정하는 방식으로 진행하였다.

무작위 배정 코드는 봉투에 넣어 봉합해 이중 시건 캐비닛에 보관했으며, 서면 동의서를 작성한 환자를 대상으로 연구자가 순서대로 무작위배정 봉투를 개봉하여 배정하였다. 개봉한 봉투는 별도로 보관하였다.

### 5. 시험군 처치

시험군에는 4주간 12회(주 3회) 침시술을 시행하였다. 처치 부위는 백회(GV<sub>20</sub>), 양측 풍지(GB<sub>20</sub>), 대저(BL<sub>11</sub>), 폐수(BL<sub>13</sub>), 심수(BL<sub>15</sub>), 간수(BL<sub>18</sub>), 비수(BL<sub>20</sub>), 신수(BL<sub>23</sub>)이다<sup>21-24)</sup>. 시술 시 백회는 전방으로 5분~1寸 5분 橫刺하고, 양측 풍지는 침침을 대측 안구방향으로 3분~1寸 直刺하며, 양측 대저·폐수·심수·간수, 비수·신수에는 下斜方으로 5분~1寸 斜刺 또는 橫刺하였다<sup>20)</sup>. 동방침구제작소의 두께 0.20mm, 길이 30mm, stainless steel 재질의 멸균침을 사용하여 3년 이상의 임상 경험이 있는 한의사가 침을 시술하고 20분간 유침했다.

만성 피로 질환 정보지를 배부했으며, 임상시험 참여기간 동안 만성 피로에 대한 의학적 치료와 모든 한의학적 치료를 금하였다.

### 6. 대조군 처치

대조군에 배정된 피험자에게는 처치를 하지 않고 시험 참여기간 동안 만성 피로에 대한 의학적 치료와 모든 한의학적 치료를 금하였다. 만성 피로 질환 정보를 배부하였고 시험 종료 후 원하는 경우 4주간 시험군이 받은 것과 동일한 침시술을 제공하였다.

### 7. 평가변수

1차 평가변수로 무작위배정 5주차 피로도 척도(fatigue severity scale, FSS) 점수의 변화량을 사용하였다. FSS는 지난 1주일 동안의 피로 정도에 관한 9가지 문항에 대하여 1~7점까지의 척도로 평가하였

다. 최종 FSS 점수는 각 문항의 점수를 합한 후 9로 나눈 평균값이며, 점수가 높을수록 피로도가 높은 것으로 평가하였다<sup>25)</sup>.

2차 평가변수로는 무작위배정 9주차 FSS 점수의 변화량과, 무작위배정 5주차·9주차 스트레스 반응 척도(a short form of stress response inventory, SRI-short form), Beck 우울 척도(Beck depression inventory, BDI), 수면도 척도(Insomnia Severity Index, ISI) 점수의 변화량을 사용하였다.

SRI-short form은 신체화 요인(9문항), 우울 요인(8문항), 분노 요인(5문항)의 3가지 항목, 총 22개의 문항으로 구성된 스트레스 반응 척도 수정판을 사용하여 스트레스 반응을 평가하였다<sup>26)</sup>. 각 문항에 대하여 지난 1주일 동안에 각 항목을 어느 정도로 경험했는지를 해당되는 난에 표시하도록 하고, 분석은 각 항목별 및 총점을 합산하여 평가하였다.

BDI는 1967년 Beck AT에 의해 개발되었으며, 우울 증상의 인지적·정서적·동기적·신체적 증상 영역을 포함하는 21개 문항으로 구성되어 있다. 각 항목은 우울 증상의 정도를 서술하는 4개 보기로 구성되어 있으며, 0점(1번)~3점(4번)까지 채점하여 각 문항 점수를 합산한 뒤 총점을 구한다. 점수의 범위는 0~63점까지 가능하다<sup>27)</sup>.

수면장애 측정은 Morin이 개발한 ISI를 2004년 대한수면연구회에서 번안한 것을 사용하였다. 이는 총 5 문항으로 구성되어 있으며, 각 문항에 대해 '없다'의 0점에서부터 '매우 심하다'의 4점까지의 점수로 평가하는 도구이다<sup>28)</sup>.

기타 평가변수로 사용한 patient global assessment (PGA)는 환자 스스로 느낀 치료 전후 호전도에 대해 평가한다. 환자는 치료 전에 비해 만성 피로가 얼마나 호전되었는지에 대한 대답을 '매우 호전', '얼마간 호전', '변화 없음', '얼마간 악화', '매우 악화'의 5가지 항목 중 고를 수 있다.

안전성 평가는 시술의 이상반응으로 예상되는 현상과 피험자의 주관적인 증상에 대해 증상의 정도 및 침 시술과의 인과관계 여부를 평가하고 빈도와 발생률을 보고한다. 중대한 이상반응은 서술적으로 기술한다.

## 8. 통계분석

통계분석은 SAS version 9.1.3(SAS Institute, Inc, Cary, NC)을 이용하여 유의수준 5%, 양측 검정으로 수행하였다. 배정된 대로(intent-to-treat, ITT) 분석

군(침치료를 한 번 이상 받고, 치료 후 주요 유효성 결과변수 평가를 한 번 이상 받은 모든 피험자로 구성)과 계획서 순응(per-protocol[PP]) 분석군(연구계획서에 대한 주요 위반 없이 임상시험을 완료한 모든 피험자로 구성) 모두 분석하고, ITT를 주분석(primary analysis)으로 하였다.

본 임상연구에 참여한 피험자의 인구학적·사회학적 정보 및 치료 기대치<sup>29)</sup>를 포함한 기초자료와 만성 피로증후군 진단기준 부합 여부에 대해 평균과 표준편차 또는 빈도와 퍼센트를 제시하였다. 만성 피로증후군 설문지의 진단기준은 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 정의에 의해 6개월 이상 원인 미상의 피로가 계속되고, 피로의 발생시기가 분명하거나 새롭게 발생한 것이면서, 지속적인 운동에 의한 것이 아니고, 휴식으로 완화되지 않으며, 이전의 직업적·교육적·사회적 또는 개인적 활동 수준보다 상당한 감소를 초래해야 한다. 이와 함께 기억력 또는 집중력 장애, 인후통, 경부 또는 액와부 림프절 압통, 근육통, 여러 관절의 통증, 새로운 두통, 수면이 개운치 않음, 운동(활동) 후 불쾌감 중 4가지 이상의 증상이 6개월 이상 동시에 존재할 때 만성 피로증후군으로 진단할 수 있다<sup>46)</sup>.

치료군별 비교는, 연속형 자료에서는 정규성 분포를 만족하면 two sample *t*-test를, 정규성 분포를 따르지 않으면 Wilcoxon rank sum test를 이용하였고 범주형 자료는 chi-squared test를 사용하여 시행하였다.

변증 설문지 결과는 각 군별로 변증된 피험자의 도수와 퍼센트를 제시하였다. 문 등<sup>30)</sup>의 한방 건강진단 프로그램에 의해 설문지 점수가 기혈진액변증(기허증·기체증·혈허증·혈체증·음허증·양허증·진액부족증·담음증)과 장부변증(간·심·비·폐·신병증)은 7점 이상, 체질변증은 태양인 3점, 소양인 2점, 태음인 1점, 소음인 2점 이상일 때 해당 변증으로 진단하게 된다.

치료 전후 두 군간 유효성 평가변수 변화량의 차이를 비교하기 위해 1차 평가변수 및 2차 평가변수의 baseline 대비 무작위 배정 5주 후, 9주 후 추적관찰 수치를 종속변수, baseline 수치값을 공변량(covariate), 그룹을 요인(factor)으로 하여 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 수행하였다. 군간 PGA의 차이는 chi-squared test를 이용하여 분석하였다.

각 군 내에서 치료 전후 차이는 paired *t*-test 혹은 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 검정하였고, 군간 방문별 추세변화에 대한 차이를 검정하기 위해 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of

variance, RM ANOVA)을 수행하였다.

결측치는 LOCF(last observation carried forward) 방법에 의하여 결측치 발생 전 마지막 관측치로 대체하였다.

## 9. 모니터링

피험자 보호, 보고된 임상연구 관련 자료가 근거문서와 대조하여 정확하고 검증 가능한지 여부 및 임상연구가 승인된 계획서, 임상연구 관리기준 및 시행규칙의 규정에 따라 수행되는지 여부를 확인하기 위하여 모니터링을 실시하였다.

# III. 결 과

## 1. 피험자 모집, 진행 경과

총 52명을 스크리닝하여 24명이 최종 선정되었다. 선정된 피험자는 무작위로 침 치료군(n=12)과 무치치 대조군(n=12)에 배정되었다. 이들 중 치료군에 배정된 1명은 치료받을 시간 부족으로 임상시험 참가 동의를 철회하여 중도 탈락하였다(Fig. 1).

## 2 기초자료, 만성 피로증후군 설문지, 변증

기초자료(성별, 연령, 신장, 체중, BMI, 교육정도, 직업상태, 결혼여부, 식사 불규칙 여부, 운동, 흡연, 음주, 만성 피로 진단 여부, 피로 관련 기존 치료력 여부)에 대한 ITT 및 PP 분석 결과 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

만성 피로증후군 설문지상 만성 피로증후군에 부합하는 피험자는 총 24명 중 9명이었으며(37.5%), ITT 및 PP 분석 결과 두 군 간 빈도 차이가 없었다.

변증이 판별된 피험자는 총 6명으로, 치료군이 2명(소양인 1,腎 1), 대조군이 4명(태음인 1, 소음인 1, 陽虛 1, 氣滯+血虛 1)이었다(Table 1).

## 3. FSS

1차 평가변수인 무작위 배정 5주 후 FSS 점수의 공분산분석 결과는  $p=0.0002$ (F value=20.30)로 두 군 간 유의한 차이가 있었다. 2차 평가변수인 무작위 배

정 9주 후 FSS 점수의 공분산분석 결과는  $p=0.0523$ 으로 유의하지 않았다(Table 2). PP 분석 결과는 무작위 배정 5주 후  $p=0.0002$ (F value=19.98), 9주 후  $p=0.0480$ 으로 모두 유의하였다.

군 내(within group) 변화를 살펴보면 치료군의 baseline 대비 FSS 점수 변화량은 paired *t*-test 결과 무작위 배정 5주 후  $p=0.0042$ , 9주 후  $p=0.0109$ 로 모두 유의하였다. 대조군의 paired *t*-test 결과는 무작위 배정 5주 후  $p=0.2157$ , 9주 후  $p=0.4042$ 로 둘 다 유의하지 않았다(Table 2).

FSS 점수의 반복측정 분산분석 결과 시간에 따른 군간 차이는  $p=0.0043$ 으로 유의하였다. 시점을 나누어 보았을 때는 baseline~무작위 배정 5주 후 차이가  $p=0.0022$ 로 유의하였고, 무작위 배정 5주 후~9주 후 차이는  $p=0.0954$ 로 유의하지 않았다.

## 4. SRI-short form

2차 평가변수인 SRI-short form 점수의 무작위 배정 5주 후, 9주 후 공분산분석 결과는 각각  $p=0.0042$ ,  $p=0.0078$ 로 둘 모두 군간 유의한 차이가 있었다(Table 2). PP 분석 결과는 무작위 배정 5주 후  $p=0.0049$ , 9주 후  $p=0.0091$ 로 모두 유의하였다.

군 내(within group) 변화를 살펴보면 치료군의 baseline 대비 SRI-short form 점수 변화량은 무작위 배정 5주 후  $p=0.0078$ (Wilcoxon signed rank test), 9주 후  $p=0.0161$ (paired *t*-test)로 모두 유의하였다. 대조군은 무작위 배정 5주 후  $p=0.3320$ (Wilcoxon signed rank test), 9주 후  $p=0.9623$ (paired *t*-test)으로 둘 다 유의하지 않았다(Table 2).

SRI-short form 점수의 반복측정 분산분석 결과 시간에 따른 군간 차이는  $p=0.0360$ 으로 유의하였다. 시점을 나누어 보았을 때는 baseline~무작위 배정 5주 후 차이가  $p=0.0248$ 로 유의하였고, 무작위 배정 5주 후~9주 후 차이는  $p=0.8996$ 으로 유의하지 않았다.

## 5. BDI

2차 평가변수인 BDI 점수의 무작위 배정 5주 후, 9주 후 공분산분석 결과는 각각  $p=0.0001$ ,  $p=0.0012$ 로 두 군 간 유의한 차이가 있었다(Table 2). PP 분석 결과는 무작위 배정 5주 후  $p<.0001$ , 9주 후  $p=0.0008$ 로 모두 유의하였다.

군내(within group) 변화를 살펴보면 치료군의

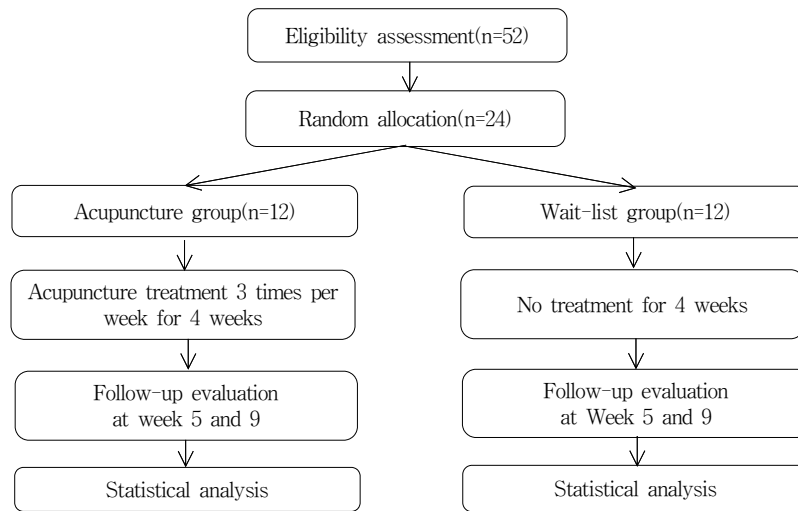


Fig. 1. Study flow chart

Table 1. Baseline Characteristics of Study Participants

Variable		Acupuncture group(n=12)	Wait-list group(n=12)
Sex(M/F )		5(41.67)/7(58.33)	4(33.33)/8(66.67)
Age(y)		43.83±10.69	43.58±10.95
Height(cm)		164.29±5.99	163.31±7.28
Weight(kg)		56.52±7.94	59.38±7.16
BMI		20.90±2.29	22.28±2.49
Education(university/high school/middle school)		7(58.33)/5(41.67)/0(0.00)	9(75.00)/2(16.67)/1(8.33)
Job(yes/no)		6(50.00)/6(50.00)	8(66.67)/4(33.33)
Marriage(yes/no)		10(83.33)/2(16.67)	10(83.33)/2(16.67)
Eating	Daily average frequency(3 times/2 times)	7(58.33)/5(41.67)	8(66.67)/4(33.33)
	Regularly eating(regular/sometimes irregular/very irregular)	5(41.67)/6(50.00)/1(8.33)	6(50.00)/6(50.00)/0(0.00)
Exercise(yes/no)		6(50.00)/6(50.00)	5(41.67)/7(58.33)
Smoking(yes/no)		0(0.00)/12(100.00)	2(16.67)/10(83.33)
Drinking(yes/no)		5(41.67)/7(58.33)	4(33.33)/8(66.67)
Treatment expectation	4~6	6(46.15)	7(53.85)
	7~9	5(50.00)	5(50.00)
Chronic fatigue diagnosis, (yes/no)		0(0.00)/12(100.00)	1(8.33)/11(91.67)
Past history related to fatigue (yes/no)	Medication	1(9.09)/10(90.91)	0(0.00)/12(100.00)
	Korean medicine	4(36.36)/7(63.64)	3(25.00)/9(75.00)
	Exercise	1(9.09)/10(90.91)	1(8.33)/11(91.67)
	Psychotherapy	0(0.00)/11(100.00)	0(0.00)/12(100.00)
	Etc.	1(9.09)/10(90.91)	1(8.33)/11(91.67)
Chronic fatigue syndrome diagnostic criteria(yes/no)		4(33.33)/8(66.67)	5(41.67)/7(58.33)
FSS		5.04±0.74	4.99±1.53
SRI		43.58±12.72	60.75±15.96
BDI		11.75±6.41	16.08±9.96
ISI		14.92±5.92	17.00±3.07

Data are presented as either mean±SD or no.(%), where appropriate. BMI : body mass index. FSS : fatigue severity scale. SRI : stress response inventory. BDI : beck depression inventory. ISI : insomnia severity index.

Table 2. Primary and Secondary Outcome Values at Each Visit

Visit	Outcome	Acupuncture group		Wait-list group		Between group difference
		Mean(SD)	Within group difference	Mean(SD)	Within group difference	
5 weeks	FSS	3.91(1.04)	0.0042*	5.41 (0.81)	0.2157	0.0002 <sup>†</sup>
	SRI	34.50(8.44)	0.0078*	61.50 (17.84)	0.3320	0.0042 <sup>†</sup>
	BDI	4.25(4.20)	<.0001*	16.42 (11.48)	0.7898	0.0001 <sup>†</sup>
	ISI	8.25(3.60)	0.0033*	15.67 (5.96)	0.3503	0.0029 <sup>†</sup>
9 weeks	FSS	4.01(1.02)	0.0109*	4.75 (1.13)	0.4042	0.0523
	SRI	33.92(8.16)	0.0161*	60.58 (18.40)	0.9623	0.0078 <sup>†</sup>
	BDI	4.33(3.03)	0.0005*	16.67 (12.59)	0.7093	0.0012 <sup>†</sup>
	ISI	8.83(4.15)	0.0119*	16.25 (4.71)	0.6364	0.0010 <sup>†</sup>

Data are presented as mean(SD). \* :  $p < 0.05$  by paired  $t$ -test or Wilcoxon signed rank test. <sup>†</sup> :  $p < 0.05$  by ANCOVA. FSS : fatigue severity scale. SRI : stress response inventory. BDI : beck depression inventory. ISI : insomnia severity index.

Table 3. Patient Global Assessment at Each Visit

		Very improved	Somewhat improved	No change	Somewhat worsened	Very worsened	Between group difference
5 weeks	Acupuncture group	1(9.09)	7(63.64)	3(27.27)	0(0.00)	0(0.00)	0.0331*
	Wait-list group	0(0.00)	1(8.33)	9(75.00)	1(8.33)	1(8.33)	0.0033 <sup>†</sup>
9 weeks	Acupuncture group	0(0.00)	7(63.64)	4(36.36)	0(0.00)	0(0.00)	0.1117*
	Wait-list group	0(0.00)	3(25.00)	7(58.33)	2(16.67)	0(0.00)	0.0364 <sup>†</sup>

Data are presented as no.(%). \* :  $p < 0.05$  by chi-squared test. <sup>†</sup> :  $p < 0.05$  by Cochran-Armitage trend test.

baseline 대비 BDI 점수 변화량은 paired  $t$ -test 결과 무작위 배정 5주 후  $p < .0001$ , 9주 후  $p = 0.0005$ 로 모두 유의하였다. 대조군의 paired  $t$ -test 결과는 무작위 배정 5주 후  $p = 0.7898$ , 9주 후  $p = 0.7093$ 으로 둘 다 유의하지 않았다(Table 2).

BDI 점수의 반복측정 분산분석 결과 시간에 따른 군간 차이는  $p < .0001$ 로 유의하였다. 시점을 나누어 보았을 때는 baseline~무작위 배정 5주 후 차이가  $p = 0.0001$ 로 유의하였고, 무작위 배정 5주 후~9주 후 차이는  $p = 0.9001$ 로 유의하지 않았다.

## 6. ISI

2차 평가변수인 ISI 점수의 무작위 배정 5주 후, 9주 후 공분산분석 결과는 각각  $p = 0.0029$ ,  $p = 0.0010$ 로 두 군간 유의한 차이가 있었다(Table 2). PP 분석 결과는 무작위 배정 5주 후  $p = 0.0019$ , 9주 후  $p = 0.0008$ 로 모두 유의하였다.

군내(within group) 변화를 살펴보면 치료군의

baseline 대비 ISI 점수 변화량은 paired  $t$ -test 결과 무작위 배정 5주 후  $p = 0.0033$ , 9주 후  $p = 0.0119$ 로 모두 유의하였다. 대조군의 paired  $t$ -test 결과는 무작위 배정 5주 후  $p = 0.3503$ , 9주 후  $p = 0.6364$ 로 둘 다 유의하지 않았다(Table 2).

ISI 점수의 반복측정 분산분석 결과 시간에 따른 군간 차이는  $p = 0.0291$ 로 유의하였다. 시점을 나누어 보았을 때는 baseline~무작위 배정 5주 후 차이가  $p = 0.0271$ 로 유의하였고, 무작위 배정 5주 후~9주 후 차이는  $p = 1.0000$ 으로 유의하지 않았다.

## 7. PGA

기타 평가변수인 군간 PGA의 차이는 분할표 중 5보다 적은 기대빈도를 가진 셀 수가 전체의 20%를 초과하여 chi-squared test와 Cochran-Armitage trend test 결과를 함께 제시하였다(Table 3). Chi-squared test 결과 무작위 배정 5주 후  $p = 0.0331$ 로 유의하였으나 9주 후  $p = 0.1117$ 로 유의하지 않았다. Cochran-Armitage

trend test 결과 무작위 배정 5주 후  $p=0.0033$ , 9주 후  $p=0.0364$ 로 모두 유의하여 증상이 악화된 정도가 클 수록 치료를 받지 않은 경향이 있는 것으로 나타났다.

## 8. 이상반응

본 연구에서 이상반응은 보고되지 않았다.

## IV. 고 찰

본 연구에서 만성 피로증후군과 특발성 만성 피로 환자를 침치료군과 대기군에 무작위 배정하는 연구를 통하여 치료 전후 두 군간 유효성 평가변수(FSS)의 변화량이 같다는 귀무가설을 검증한 결과  $p=0.0002$ 로 귀무가설을 기각할 수 있었다.

만성 피로에 대한 기존의 임상연구를 살펴보면, 김 등<sup>14)</sup>은 총 56명의 만성 피로 피험자를 사암침 치료군(勞六慾方) 또는 비경혈 대조군(non-acupoint)에 무작위 배정하여 4주간 8회 침을 시술한 결과 다차원 피로척도상 치료 1주 후  $p=0.071$ 로 두 군간 차이가 유의하지 않았고, 2주 후는  $p=0.045$ 로 유의하였다. Wang 등<sup>31)</sup>은 만성 피로증후군 환자 64명을 체침치료군(백회·전중·중완 등) 또는 비경혈 대조군에 무작위 배정하여 이틀에 한번 총 14회 침을 시술한 결과 Chalder fatigue scale상 치료군 내 전후 변화는 유의하였으나( $p<0.01$ ) 치료 후 군간 차이는 유의하지 않았다( $p>0.05$ ). Zhang 등<sup>32)</sup>은 만성 피로증후군 환자 120명을 체침치료군(심수·비수·고황) 또는 비경혈 대조군에 무작위 배정하여 4주간 매일(주말 제외) 침을 시술한 결과 Chalder fatigue scale상 치료군이 대조군에 비해 유의하게 호전되었다( $p<0.01$ ). Yiu 등<sup>33)</sup>은 만성 피로증후군 환자 99명을 체침치료군(백회·족삼리·삼음교)과 거짓침 대조군(sham acupuncture, Streitberger)에 무작위 배정하여 4주간 주 2회 침을 시술한 결과 Chalder fatigue scale의 신체 및 정신 피로, SF-12 health-related quality of life 설문지상 치료군이 대조군에 비해 유의한 호전이 있었다( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Chen 등<sup>34)</sup>은 만성 피로증후군 환자 90명을 체침치료군(인영·풍부·백회) 또는 인삼 맥문동 주사액 대조군에 무작위 배정하여 매일 1주일을 한 단위로 하여 두 단위를 시술한 결과 Chalder fatigue scale상 치료군이 대조군에 비해 유의하게 호전되었

다( $p<0.01$ ).

상기의 김 등<sup>14)</sup>, Wang 등<sup>31)</sup>, Zhang 등<sup>32)</sup>, Yiu 등<sup>33)</sup>은 자침에 대해 다른 모든 면에서 같아 보이나 활성 성분이 없는 플라시보 대조군과의 비교를 시도하였다. 그러나 현재까지 침에 대한 증명된 비활성 플라시보는 없는 상태이므로, 활성 성분이 있을 것으로 사료되는 대조군으로 인해 침의 특이적 효과를 분리해 내는데 한계가 있었을 가능성이 있다. 향후 침에 대한 적절한 플라시보 대조군 개발이 이루어져야 할 것이다<sup>35)</sup>. Chen 등<sup>34)</sup>이 사용한 주사액 대조군은 우리나라에서는 통용되지 않으므로 이 연구의 결과를 국내로 일반화하여 적용하기에는 어려움이 있다. 다른 치료법과의 비교를 목적으로 한다면 약물치료, 인지행동치료 등<sup>6)</sup> 만성 피로에 대한 상용 대증요법도 대조군으로 고려해볼 수 있을 것이다.

본 연구는 상기의 연구들과는 달리 무처치 대기군을 대조군으로 설정하여 침치료의 전반적인 효과를 대조군의 자연경과와 비교하고자 하였다. 침 연구와 같이 플라시보 대조군이 완전하지 못하여 활성을 보이고 효과가 나타나는 경우 무처치군이 유용할 수 있다. 그러나 한편으로 연구 시 윤리적 문제가 존재하며, 실제 환자는 다른 치료를 받고 있는 경우가 많아 무처치군과의 비교 연구는 일상적 임상진료를 가깝게 반영하지 못한다<sup>35,36)</sup>. 본 연구에서는 대조군의 삶의 질 저하가 일어날 수 있음을 고려하여 연구기간을 단기(약 2개월)로 설정하였다.

치료 혈위로는 피로로 인하여 발생한 上焦熱을 내리고 근육·골격의 경직을 풀기 위해 淸熱開竅하는 백회, 調氣血 疏邪淸熱하는 풍지, 解表退熱 舒筋脈 調筋骨하는 대지를 이용하였고, 五臟 기능을 바로잡기 위해 調肺氣 補勞損 淸虛熱하는 폐수, 養心安營 調理氣血하는 심수, 補營血 消癥瘕 除肝膽濕熱하는 간수, 扶土祛水濕 理脾助運化하는 비수, 滋補腎陰 振氣化祛水濕 益水壯火하는 신수를 선정하였다<sup>21-24)</sup>.

본 연구의 진행시 스크리닝 과정에서 혈액검사 결과 부적합으로 탈락된 19명 중 약 반수가 glucose 선정기준 부적합(100mg/dL 이상)으로 나타났다. 임상적 상황을 고려하여 glucose 정상 범위를 다소 넓게 정했다더라면 피험자 모집이 보다 원활할 수 있었을 것이라는 아쉬움이 남는다.

변증 설문지의 경우 본 연구원에서 개발된 한방 건강진단 설문지를 토대로 만들어진 프로그램<sup>30)</sup>을 통해 24명 중 6명의 변증이 판별되었다. 본 연구에서는 침 치료에 고정혈위를 사용하고 변증을 반영하지 않았으



나 만성 피로 환자의 한의학적 기초 자료 수집을 목적으로 변증 설문지를 실시하였다. 분석결과 전체 피험자의 25%에서 변증이 판별된 것은 실제로 대부분 피험자의 증(證)이 뚜렷하지 않았을 수도 있고, 설문지 자체의 문제에 기인했을 수도 있겠다. 추후 근거로 삼을 수 있는 자료 수집을 위해서는 변증 설문지에 대한 타당성이 먼저 검토되어야 할 것이다.

본 연구의 결과 치료군의 1차 유효성 평가변수 점수가 대조군 점수보다 유의하게 호전되어 침이 만성 피로증후군과 특발성 만성 피로에 대해 전반적 효과가 있는 것으로 사료된다. 2차 평가변수인 무작위 배정 9주 후 FSS 점수는 두 군 간 유의한 차이가 없었으나( $p=0.0523$ ) PP 분석 결과에서는 군간 차이가 유의하게 나타났는데( $p=0.0480$ ), 이는 ITT 분석 과정에서 연구 중간에 발생한 결측치가 LOCF 방법에 의해 baseline값으로 대체된 점이 영향을 주었을 가능성이 있다. 후속 연구에서는 연구 초반에 침치료 후 평가를 추가하는 방법 등으로 결측치를 대비하고, 보다 큰 규모의 연구를 통해 침의 효과를 검증할 필요가 있을 것이다.

## V. 결 론

만성 피로증후군과 특발성 만성 피로 환자 24명을 대상으로 침치료의 유효성과 안전성을 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 1차 평가변수인 무작위 배정 5주 후 FSS 점수는 침치료군이 무처치 대기군에 비해 유의한 감소를 보였다.
  2. 2차 평가변수 중 무작위 배정 9주 후 FSS 점수는 두 군 간 유의한 차이가 없었고, 무작위 배정 5주 후, 9주 후 SRI-short form, BDI, ISI 점수는 치료군이 대조군에 비해 모두 유의한 감소를 보였다.
- 연구기간 동안 이상반응은 보고되지 않았다.

본 연구의 결과는 침이 만성 피로증후군과 특발성 만성 피로 환자의 증상 개선에 전반적 단기 효과가 있다는 증거를 제시한다. 추후 중장기 관찰을 통해 침 효과의 지속 여부를 확인하고 일상관리 대조군 등을 사용하여 연구결과의 일반화 가능성을 높이기 위한

연구가 필요할 것이다.

## VI. 참고문헌

1. 조정효, 손창규. 만성피로의 체계화된 한의학적 치료법 연구의 필요성. 대한한의학회지. 2009 ; 30(4) : 28-36.
2. 김철환, 신호철. 개원가에서의 특수 클리닉. 가정의학회지. 1998 ; 19(8) : 592-603.
3. 김철환, 신호철. 만성피로 및 만성피로증후군 환자들의 임상적 특성. 가정의학회지. 1998 ; 19(12) : 1354-67.
4. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. Ann Intern Med. 1994 ; 121(12) : 953-9.
5. Son CC. Review of the Prevalence of Chronic Fatigue Worldwide. J Korean Orient Med. 2012 ; 33(2) : 25-33.
6. 반건호, 이성주. 만성피로증후군. 1판. 서울 : 도서출판 하나의학사. 1998 : 111-57, 253-409.
7. 최다혜, 김철환, 신호철, 박용우, 성은주, 이계화. 만성 피로 및 만성 통증 환자에서의 보완 대체요법의 이용 양상. Korean J Fam Med. 2009 ; 30(3) : 182-9.
8. 광경규, 조정효, 손창규. 만성피로증후군의 한의학적 병태분석. 대한한방내과학회지. 2008 ; 29(4) : 962-9.
9. Son CC. Systematic Review of RCTs focusing on Chronic Fatigue. J Korean Orient Med. 2009 ; 30(6) : 80-5.
10. 이지현, 박신명, 승현석, 김영철, 이장훈, 우홍정. 피로를 호소하는 외래환자에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2001 ; 22(3) : 299-307.
11. 이종훈, 이지현, 박신명, 김영철, 이장훈, 우홍정. 한방병원 보양클리닉에 내원하는 피로환자의 임상적 분석 및 치료결과 관찰. 대한한의학회지. 2000 ; 21(4) : 55-63.
12. 김세훈, 이장훈, 이승보, 최미영, 김영철, 우홍정. 피로를 주소로 내원한 환자의 생활습생, 허손 및 피로의 상관성에 대한 고찰. 대한한방내과학회지.

- 2008 ; 29(1) : 219-30.
13. 나유진, 심효주, 강래엽, 한효정, 김현진, 김진원 등. 신기환 투여로 호전된 만성피로가 주증인 남성 갱년기 장애 환자 1례. 대한한방내과학회지. 2008 ; fal(1) : 157-63.
  14. 김수현, 박희진, 박현애, 장준호, 황규선, 이소열. 피로환자에 사암침 치료 효과의 임상연구. 대한침구학회지. 2007 ; 24(6) : 149-57.
  15. 이유환, 권기순, 이승환, 이은솔, 김철홍, 장경진, 송춘호, 김영균, 김원일, 윤현민. 삼기활력약침이 불면, 피로에 미치는 효과. 대한침구의학회지. 2012 ; 29(3) : 101-13.
  16. 조정호, 유사라, 조종관, 손창규. 만성피로를 주증으로 하는 성인 72명의 변증과 체질별 분석 연구. 대한한방내과학회지. 2007 ; 28(4) : 791-6.
  17. 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원. 만성피로 환자의 우울 및 불안정향과 기울·기체증과의 상관성. 제3의학. 1998 ; 3(2) : 83-92.
  18. 김정은, 강경원, 김태훈, 정소영, 김애란, 신미숙, 박효주, 홍권의, 최선미. 만성피로증후군과 특발성 만성피로에 대한 침 치료의 유효성 및 안전성 평가: 무작위 대조 예비 임상연구 프로토콜. 경락경혈학회지. 2011 ; 28(3) : 151-63.
  19. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 제3판. 서울 : 도서출판 의학문화사. 2003 : 557-62.
  20. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharmaceutical Statistics. 2005 ; 4(4) : 287-91.
  21. 대한침구학회 교재편찬위원회. 침구학(상). 2판. 파주 : 집문당. 2008 : 128-37, 234, 287.
  22. Wang JJ, Wang QM, Meng H, Song YJ, Wu ZC, Wang XJ. Discussion on the laws of treatment of chronic fatigue syndrome by acupuncture and moxibustion. Chin J Inform TCM. 2010 ; 17(1) : 102-5.
  23. Wang TF, Zhang QH, Xue XL, Yeung A. A systematic review of acupuncture and moxibustion for chronic fatigue syndrome in China. Am J Chin Med. 2008 ; 36(1) : 1-24.
  24. 김민정, 홍권의. 허로의 침구치료에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 문헌집. 2005 ; 14(2) : 159-69.
  25. 정규인, 송찬희. 피로와 우울·불안증 환자에서 Fatigue Severity Scale의 임상적 유용성. 정신신체의학. 2001 ; 9(2) : 164-73.
  26. 최승미, 강태영, 우종민. 스트레스 반응 척도의 수정판 개발 및 타당화 연구: 근로자 대상. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2006 ; 45(6) : 541-53.
  27. 한홍무, 염태호, 신영우, 김교현, 윤도준, 정근재. Beck Depression Inventory의 한국판 표준화 연구-정상집단을 중심으로(1)-. 신경정신의학. 1986 ; 25(3) : 487-502.
  28. Cho YW. Sleepiness scale and sleep hygiene. J Kor Sleep Research Soc. 2004 ; 1(1) : 12-23.
  29. Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. J Behav Ther Exp Psychiatr. 2000 ; 31(2) : 73-86.
  30. 문진석, 박경모, 최선미. 한방건강검진 소프트웨어 개발에 관한 연구. 한국한의학회연구회 논문집. 2007 ; 13(2) : 135-42.
  31. Wang JJ, Song YJ, Wu ZC, Chu XO, Wang QM, Wang XJ, Wei LN, Meng H, Wang XH. Randomized controlled clinical trials of acupuncture treatment of chronic fatigue syndrome. Zhen Ci Yan Jiu. 2009 ; 34(2) : 120-4.
  32. Zhang W, Liu ZS, Xu HR, Liu YS. Observation on therapeutic effect of acupuncture of Back-shu acupoints for chronic fatigue syndrome patients. Zhen Ci Yan Jiu. 2011 ; 36(6) : 437-41, 448.
  33. Yiu YM, Ng SM, Tsui YL, Chan YL. A clinical trial of acupuncture for treating chronic fatigue syndrome in Hong Kong. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2007 ; 5(6) : 630-3.
  34. Chen XH, Li LQ, Zhang W, Yang J, Dai YS, Xu DH, Tang CZ. Randomized controlled study on acupuncture treatment for chronic fatigue syndrome. Zhongguo Zhen Jiu. 2010 ; 30(7) : 533-6.
  35. White P, Linde K, Schnyer RN. 침 치료 구성 요소에 대한 조사. In : MacPherson H, Hammerschlag R, Lewith GT, Schnyer RN. 침 연구. 초판. 서울 : 엘스비어코리아. 2009 : 127-35.
  36. Witt CM, Lewith GT. Randomized controlled trials. In : Lewith GT, Jonas WB, Walach H, eds. Clinical research in complementary therapies. 2nd ed. China : Elsevier. 2011 : 111.