

폐경 여성의 과민성 방광에 대한 전침 치료와 침 치료의 유효성과 안전성 평가 ; 무작위 대조군 예비 임상시험

¹가천대학교 동인천부속길한방병원 한방부인과, ²동국대학교 한의과대학 분당한방병원 한방내과
³동국대학교 한의과대학 일산한방병원 여성의학과
남은영¹, 정승현², 배인숙², 최수지³, 김동일³

ABSTRACT

Efficacy and Safety of Electroacupuncture and Acupuncture in Postmenopausal Women with Overactive Bladder: a Pilot Study of Randomized Clinical Controlled Trial

Eun-Young Nam¹, Seung-Hyun Jung², In-Suk Bae², Su-Ji Choi³, Dong-Il Kim³

¹Dept of Korean Obstetrics & Gynecology, Dong-Incheon Gachon University
Gil Korean Medicine Hospital

²Dept. of Korean Internal Medicine, Bundang Dong-Guk University Korean
Medicine Hospital

³Dept of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology, Ilsan Dong-Guk
University Korean Medicine Hospital

Objectives: The purpose of this pilot study was to examine the feasibility of recruiting women into a clinical trial designed to examine the effects of acupuncture and electroacupuncture in treating overactive bladder (OAB) in menopause women. We tried to determine if there was preliminary evidence to suggest that acupuncture may be effective in reducing OAB symptoms and improving disease-specific quality of life. We also tried to determine the appropriate treatment duration of OAB, with safety of performing acupuncture and electroacupuncture treatment.

Methods: This study was a randomized clinical trial. 7 menopause women were randomly assigned to a electroacupuncture group (EA group) (n=4) or acupuncture group (AC group) (n=3) and received electroacupuncture or acupuncture treatment twice a week (16 sessions) in 8 weeks, and follow up assessment was performed after the end of treatment. Overactive Bladder Symptom Score (OABSS), 3-day bladder diary, and King's Health Questionnaire (KHQ) were performed 4 times (at baseline (visit 0), the middle of treatment (visit 8), after the end of treatment (visit 16), and at 4 weeks of follow-up (visit 17)) and analyzed. 2 subjects were dropped out, and finally 5 subjects completed the study. Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 for window program.

Results: There was a significant improvement in night-time frequency after the treatment (visit 17) in PP (Per-protocol) group analysis (p=0.042). In additional ITT (Inter-to-treat) group analysis, the OABSS (p=0.042) and night-time frequency (p=p=0.017) were improved significantly after the treatment (visit 17). But there was no significant difference of KHQ before and after the treatment. Also there was no significant difference between EA and AC group after the treatment (visit 16, 17).

Conclusions: The results of this pilot study suggested that it was feasible to recruit subjects and perform the study procedures, after reconstructing several details of study protocol in performing further clinical trial.

Key Words: Overactive Bladder, Postmenopausal Women, Menopause, Acupuncture, Electroacupuncture

이 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 한의약선도기술개발사업의
재정지원을 받아 수행된 연구임(HB16C0062).

"This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D
Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(HB16C0062)."

Corresponding author(Dong-Il Kim) : Dong-Guk University Ilsan Oriental Hospital, 814, Siksa-dong,
Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, Korea
Tel : 031-961-9060 E-mail : obgykdi@hanmail.net

I. 서 론

과민성 방광(overactive bladder, OAB)은 절박성 요실금 유무에 관계없이 요절박(urgency)이 있는 증상군으로, 빈뇨와 야간뇨를 흔하게 동반하며, 요로감염이나 다른 질환이 동반되지 않은 경우로 정의한다^{1,2)}. 과민성방광의 주요 증상은 요의를 느끼면 참지 못하고(요절박), 심한 경우 화장실에 가기도 전에 소변이 새기도 한다(절박성 요실금). 이러한 증상과 함께 낮 동안 8회 이상 소변을 보거나(주간 빈뇨), 야간에 1회 이상 소변을 보는 증상(야간뇨)이 동반되기도 한다³⁾. 한의학에서 小便頻數, 小便不禁, 小便利多 혹은 小便自利 등의 범주에 해당한다⁴⁾. 남성에 비하여 여성에서 더욱 유병률이 높으며, 모든 연령층에서 발생 가능하지만 남녀 모두 나이가 증가함에 따라 그 유병률이 증가하는데, 여성 과민성방광의 위험인자로는 75세 이상의 고령, 과체중, 폐경 후 상태, 흡연이 제시되고 있다⁵⁾.

임상에서 과민성 방광의 진단은 증상 및 증후에 준하여 일차적으로 진단할 수 있으며, 상세한 병력청취와 과민성 방광 증상 점수(Overactive Bladder Symptom Score, OABSS) 등의 설문지, 배뇨일지(3-day bladder diary)⁶⁾, 그리고 신체검사 등을 종합하여 진단한다. 증상 및 증후 상 요로감염이 의심되는 경우는 소변 검사를 필수적으로 실시하여 요로감염을 일차적으로 배제하고, 여성 생식기 종양이 의심되는 경우는 초음파 검사를 시행한다⁷⁾.

현재 과민성방광에 대한 한의학 임상 치료 지침은 3~6개월, 20~30회 이상의

주기적이고 장기간의 침 치료 및 전침 치료를 병행하도록 권고하고 있으며,⁷⁾ 국내 한 연구에서는 과민성방광을 주증상으로 30회 이상 침치료를 시행한 환자를 대상으로 한방치료 효과에 영향을 끼치는 관련인자를 분석한 결과 침치료 횟수가 가장 관련성이 높은 것으로 보고하였다⁸⁾. 또 다른 연구에서는 과민성 방광에 대하여 침치료가 특히 주간뇨 횟수, 하부요로증상 점수, 요실금 점수 등에 유의한 효과가 있다고 보고하였다⁹⁾. 현재까지 국내에서 보고된 과민성 방광에 대한 장기간 침 치료 임상 시험연구는 1건만 확인되며⁸⁾, 임상에서 과민성 방광에 대한 장기간의 침 치료가 권고되는 것에 비해 침 치료 기간에 대한 연구보고는 부족한 실정이다.

최근 연구에 따르면 과민성방광의 침 치료는 방광기능에 현저한 혈위 특이성이 있어서 사지부에 있는 경혈보다는 하복부와 요추부, 천골부 주변의 경혈들이 방광요도신경지배 등 해부학적 연관성에 따라 방광기능에 직접적인 효과를 발휘하여 방광기능에 직접적인 효과를 발휘하는 것으로 보인다⁷⁾. 과민성방광에 대한 침치료 지침에서는 補腎固氣, 約束膀胱의 치료원칙에 따라 腎俞, 氣海, 關元, 太谿, 大敦, 陰陵泉, 膀胱俞, 命門, 百會, 曲骨, 三陰交, 八髎, 會陽 등의 경혈에 자침하고 會陽-八髎, 關元-曲骨, 曲骨-會陰, 太谿-三陰交 등의 혈위 조합으로 전침 치료를 시행하도록 권고하고 있다⁴⁾. 따라서 임상 현장에서도 이들 방광 인근 부위 경혈을 주요 경혈로 사용하도록 권고하고 있다. 또한 전침치료가 배뇨근의 과도한 수축과 활동을 억제하며, 방광의 순응도를 개선하고 정상 배뇨과정을 유

지하고 방광조직의 병리적 변화를 개선하는 등 유효한 효과가 있는 것으로 보고되었으며,¹⁰⁻²⁾ 임상에서 전침치료를 병행하는 것이 권고된다.

이 연구에서는 예비 임상시험을 통해 과민성 방광에 대한 침 치료 및 전침 치료의 임상적 치료 효과를 비교·확인하고자 하였으며, 아울러 치료효과가 나타날 수 있는 치료기간을 검토하고 침 치료의 안전성에 대한 과학적 근거를 구축하고자 하였다. 기존의 과민성방광에 대한 침 치료 권고안⁷⁾과 최근의 리뷰¹³⁾를 바탕으로 하여 이 연구의 임상시험 계획을 침 치료 기간 8주, 치료 횟수 16회로 설정하였으며 과민성 방광 증상 점수 설문지(OABSS)와 한글판 KHQ 설문지(Korean version of KHQ: King's Health Questionnaire), 배뇨일지(3-day bladder diary) 등의 설문지를 이용하여 치료 효과를 평가하고자 하였다. 설문지는 치료 전(방문 0 또는 방문 1), 치료 중간(방문 8), 치료 종료 직후(방문 16), 그리고 치료 종료 4주 후(방문 17)에 시행하여 총 4회의 평가를 통해 과민성방광 증상 변화에 따른 침 치료 효과와 전침 치료 효과를 객관적으로 평가하여 치료 효과가 유의하게 나타나는 적정 치료 기간을 규명하고, 침치료의 안전성을 평가하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 동국대학교 분당한방병원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB)의 승인을 받아 시행

하였다(IRB 승인 번호 2016-0015).

2017년 5월 23일부터 2017년 7월 25일까지 동국대학교 분당한방병원 외래에 부속한 안내문을 통해 연구 참여 지원자를 모집하였다. 임상연구에 동의한 자원자는 동국대학교 분당한방병원 한방부인과 외래에 내원하여 일차 선별검사를 실시하고 검사 결과 임상연구 참여기준에 적합한 환자를 전침 치료군(EA group)과 침 치료군(AC group)으로 무작위 배정하였다. 2017년 10월 30일에 연구를 종료하였으며, 연구 참여에 서면 동의한 8명에서 7명이 무작위 배정되었으며, 그 중 중도탈락자 2명을 제외한 총 5명(전침 치료군 3명, 침 치료군 2명)이 연구를 종료하였다.

1) 선정기준

(1) 만 40세 이상의 여성으로 임신의 가능성이 없는 자

(2) 무월경 기간이 최소 1년 이상이며, 최근 6개월간 호르몬 대체요법을 받은 과거력이 없는 자

(3) 요절박과 빈뇨의 증상이 3개월 이상 지속된 자

(4) 최초 방문(방문 1)시 평가한 한글판 OABSS 설문지의 총점이 3점 이상으로 과민성 방광 진단 기준에 속하는 자

(5) 최초 방문 이후 스크리닝 기간(1주일) 동안 평가한 3일간의 배뇨일지에서 요절박의 증상($URS \geq 2$ 이상)이 있고, 하루 평균 배뇨횟수가 8회 이상 있으면서 그리고/혹은 절박성 요실금의 증상이 있는 자(※ 여기서 요절박의 증상이라 함은 배뇨일지 상의 요절박 척도(Urgency Rating scale, URS)가 2점으로 경미한 요절박 증상 이상으로 나타나는 경우로 정의함)

(6) 이 임상연구에 대한 충분한 설명을 듣고 동의한 자

2) 제외기준

- (1) 소변검사 상 요로감염이 있는 경우
- (2) 과민성 방광의 증상이 없이 복잡성 요실금만 있는 경우
- (3) 뇌질환이나 척추손상의 과거력이나 현병력이 있어 신경손상으로 유발된 배뇨장애가 의심되는 경우
- (4) 방광류나 자궁탈출 등의 과거력이나 현병력이 있는 경우
- (5) 요로결석, 요로종양 등 폐쇄성 요로질환의 병력을 가지고 있는 경우
- (6) 요도, 방광 등의 수술력이 있는 경우
- (7) 비뇨기계의 악성 종양의 과거력이나 현병력이 있는 경우
- (8) 신경과적 질환이나 정신과적 질환 병력이 있는 경우(정신분열, 약물중독, 간질 등)
- (9) 심박조율기, 삽입형 제세동기 등의 의료 장치를 장착중인 환자
- (10) 다음의 질환으로, 이 연구에 참여가 어렵다고 연구자가 판단하는 경우: 조절되지 않는 고혈압, 당뇨병, 갑상선 질환 및 그로 인해 투약 중인 자, 급만성 간염/간경변, 중증 고지혈증, 중증의 심혈관계 질환, 결핵 및 기타 감염성 질환으로 이 연구에 참가하기 어렵다고 연구자가 판단한 경우
- (11) 과거 3개월 이내 다른 임상연구에 참가한 경우
- (12) 연구 시작 전 1개월 내에 방광기능에 영향을 줄 수 있는 치료 목적의 약물을 복용한 자(예: Tolterodine, Trospium, Solifenacin, Propantheline, Atropine, Hyoscyamine, Fesoterodine fumarate, Oxybutynin, Propiverine, Imipramine, Alfuzosin, Doxazocin, Prazosin,

Terazosin, Tamsulosin 등)

(13) 연구 수행과 관련된 서식 작성 능력이 없는 것으로 판단되는 자

2. 연구 방법

선별검사에서 선정기준에 부합한 환자들은 미리 만들어진 무작위 배정표에 따라 전침 치료군(EA group)과 침 치료군(AC group)으로 배정하였다. 두 군 모두 주 2회, 8주간 총 16회 침 시술을 원칙으로 하였다. 침은 0.25 mm gauge, 40 mm length stainless steel 호침(Dong Bang Co. Korea)을 사용하였으며, 자침 후 20분간 유침하였다. 전침치료군과 침치료군 모두 같은 혈위를 사용하였으며 혈위는 中極(CV3), 關元(CV4), 太谿(KI3), 三陰交(SP6), 百會(GV20)에 자입하였고, 中極(CV3)은 曲骨(CV2)을 향하여 자입(斜刺)하였다. 침치료군은 혈위에 침 자극만을 시행하였으며, 전침치료군은 저주파자극기(CellMac STN-110, Stratek Co, Korea)를 사용하여 中極-關元, 太谿-三陰交到 연결하고 비대칭 쌍방향 펄스, 연속파, 주파수 2 Hz, 역치 이하 최대 강도(7.6~13.8 mA)로 20분간 침전기자극술을 시행하였다.

3. 평가 방법

스크리닝(방문 0)에서 이 임상연구의 목적과 내용에 대하여 피험자에게 상세히 설명하고, 서면으로 동의를 받았으며, 서면 동의를 받는 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 인구학적 정보를 상세히 조사하고 이학적 검사를 시행하였다. 또한 문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 피험자의 치료력, 약물투여력 및 투여현황을 조사하였으며, 이후 매 방문

시 스크리닝에서 조사되었던 사항 이외의 병력 및 치료력, 병용약물에 변화가 있는지 조사하였다. 소변검사는 치료 전(방문 0)과 치료 후(방문 16)에 시행하였으며, 활력징후는 매 방문 시 침 치료 전에 시행하여 혈압, 심박수, 체온을 측정하였다.

1) 배뇨관련 설문지 평가

증상의 개선 정도는 배뇨일지(3-day bladder diary), 한글판 OABSS 설문지(Korean version of OABSS: Overactive Bladder Symptom Score), 한글판 KHQ 설문지(Korean version of KHQ: King's Health Questionnaire)를 이용하여 피험자가 느끼는 불편감의 정도를 측정하였다. 치료 전(방문 0 또는 방문 1), 치료 중간(방문 8), 치료 종료 직후(방문 16), 그리고 치료 종료 4주 후(방문 17)에 각각 측정하였다.

2) 이상반응 확인

이상반응에 대한 정보는 수시로 피험자에게 자발적인 보고를 하도록 하며, 연구담당자는 정기 또는 추가방문에 면담 및 문진 등 진료를 통하여 확인하였다. 이상반응 조사에는 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 전침 또는 침 치료의 적용과 관련하여 의심되는 요소, 이상반응에 대한 조치 여부 및 내용 등이 포함되었다. 이상반응 확인은 치료의 적용 시작에서 마지막 치료 종결까지 확인하였다.

4. 통계 분석

수집된 자료는 연속형 변수의 평균, 표준편차와 범주형 변수의 빈도, 백분율로 표시하였다. 과민성 방광에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위해 치료 전후

비교는 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 사용하였다. 전침 치료군과 침 치료군으로 나누어, 집단 간 비교는 연속형 변수는 Student T-test 또는 Mann-Whitney test를, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. SPSS for Windows(Version 18.0) 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 유의확률(p-value)이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

임상시험의 주된 분석 집단은 PP군(Per-Protocol Group)으로, 연구를 종료한 5명의 연구대상자를 분석하였다. 또한 FA군(Full Analysis Group) 분석 결과를 비교하여 큰 차이를 보이는 경우에는 각 분석 대상자의 결과를 함께 제시하였다. FA군은 ITT(Intend-To-Treat) 원칙에 따라 임상시험에 시술을 한 번이라도 받은 피험자 중 Baseline 이후 적어도 한번 이상 1차 유효성 평가변수의 값이 측정된 7명의 연구대상자를 대상으로 하였으며 결측치가 발생한 경우에는 LOCF(Last Observation Carried Forward, LOCF) 방법으로 결측치를 처리하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구대상자들의 일반적 특성

이 연구의 선정 및 제외 기준에 따라 초기 서면 동의한 최초 지원자 8명 중 중도탈락자 3명을 제외한 총 5명이 연구를 종료하였다. 스크리닝 이후 연락 두절로 무작위 배정되지 않은 중도탈락자 1명을 제외하였으며, 연구기간 내 중도탈락자 2명의 데이터를 제외한 총 5명의 데이터를 분석하여 결과를 도출하였다.

치료에 따른 효과에 영향을 줄 가능성이 있는 다양한 인구학적 기초정보에 대하여 두 군 간 차이를 비교한 결과 통계적인 유의성을 보인 변수는 없었으며, 치료 전 두 군의 상태는 차이가 없다는 것을 알 수 있었다. 평균연령은 53.29세로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 ($p=0.372$), 초경연

령과 폐경연령, 폐경이환기간, 과민성방광 발병기간, 출산력, 질병력, 신장, 체중 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 5명의 연구 대상자 모두 흡연력이 없고 기혼이었으며, 호르몬대체요법 경험이 없고, 경구피임약을 복용하지 않으며, 과민성방광에 대한 치료를 받은 과거력이 없었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Subjects

Characteristics	EA group (n=3)	AC group (n=2)	Total (n=5)	p-value
Age, yr	54.75±6.13	51.33±1.53	53.29±4.79	0.800
Age of menarch, yr	14.25±1.71	12.00±1.73	13.29±1.98	0.400
Age of menopause, yr	49.00±2.45	50.00±1.00	49.43±1.90	0.200
Duration of menopause, yr	5.75±4.65	1.33±0.58	3.86±4.06	0.400
Duration of OAB	6.38±6.02	8.67±9.87	7.36±7.22	0.800
Term infants	2.00	2.33±0.58	2.14±0.38	0.400
Premature infants	0	0	0	1.000
Abortions	1.25±1.5	2.33±0.58	1.71±1.25	0.800
Live children	2.00	2.33±0.58	2.14±0.38	0.400
Height, cm	162.38±2.87	158.33±2.89	160.64±3.40	0.400
Weight, kg	58.88±4.33	62.00±9.85	60.21±6.67	0.400
Marriage	3 (100)	2 (100)	5 (100)	1.000
Smoking	3 (100)	2 (100)	5 (100)	1.000
Drinking	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (60)	0.700
HRT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
OC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000

OAB : Overactive Bladder, HRT : Hormone Replacement Therapy, OC : Oral Contraceptives

2. 연구 결과

과민성 방광 증상 점수(OABSS)를 통한 주관적 방광기능 평가에서 PP군에서는 치료 전후 통계적으로 유의성이 없었으나, 추가로 분석한 ITT군에서는 치료

전과 비교하여 치료 후(방문 17) 통계상 유의한 차이($p=0.042$)가 확인되었다. OABSS에 대한 전침 치료군과 침 치료군 간 통계상 유의한 차이는 없었다($p>0.05$)(Table 2).

Table 2. Comparison of OABSS

		EA group (n=3)	AC group (n=2)	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^c
OABSS	V0-V16	2.67±2.52	0	0.400	0.180	0.197
	V0-V17	3.00±2.00	2.00±2.83	0.800	0.068	0.042*

a : analyzed by Mann-Whitney test (PP group)

b : analyzed by Wilcoxon signed rank test (PP group)

c : analyzed by Wilcoxon signed rank test (ITT group)

*p-value<0.05

OABSS : Overactive Bladder Symptom Score

배뇨일지(3-day bladder diary)에서 평균 배뇨횟수(1일간), 주간배뇨횟수(1일간), 야간배뇨횟수(1일간), 3일간 요절박횟수, 3일간 요실금횟수의 5개 항목을 평가하였다. 분석 결과 치료 전과 비교하여 치료 후(방문17) 야간배뇨횟수의 유의한 감소

가 관찰되었으며(p=0.042), 추가적으로 ITT군을 분석한 결과 야간배뇨횟수와 요절박횟수에서 치료 전후 유의한 감소를 보였다(p=0.017, p=0.042). 두 군 간 배뇨일지에서 치료 전후 변화 값에 대한 통계상 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 3).

Table 3. Comparison of 3-day Bladder Diary

		EA group (n=3)	AC group (n=2)	p-value ^a	p-value ^b	p-value ^c
Total frequency	V0-V16	0.47±3.15	2.65±0.49	0.800	0.225	0.236
	V0-V17	0.90±3.05	1.80±1.70	0.800	0.223	0.127
Daytime frequency	V0-V16	1.90±6.08	1.50±0.71	0.800	0.465	0.345
	V0-V17	0.00±2.61	0.85±1.20	0.800	0.713	0.339
Night-time frequency	V0-V16	-1.43±3.10	1.15±0.21	0.200	0.500	0.236
	V0-V17	0.87±0.51	1.00±0.42	0.800	0.042*	0.017*
Urgency	V0-V16	5.00±8.54	6.00±1.41	0.800	0.080	0.128
	V0-V17	4.00±7.00	5.00	0.800	0.078	0.042*
Urgency incontinence	V0-V16	0.33±0.58	0	0.800	0.317	0.157
	V0-V17	0.33±0.58	0	0.800	0.317	0.317

a : analyzed by Mann-Whitney test (PP group)

b : analyzed by Wilcoxon signed rank test (PP group)

c : analyzed by Wilcoxon signed rank test (ITT group)

*p-value<0.05

한글판 KHQ의 9개 항목인 일반적인 건강 상태를 묻는 영역(GHP), 일상생활의 영향(IL), 작업활동제한(RL), 신체활동제한(PL), 사회활동제한(SL), 배우자와의 관계(PR), 감정적 문제(EM), 수면,

피로감(SE), 요실금 중증도 측정(SM)에 대한 점수에서 모두 치료 전후 통계상 유의한 차이는 없었으며(p>0.05), 두 군 간 치료 전후 변화 값에 대한 통계상 유의한 차이는 나타나지 않았다(p>0.05)(Table 4).

Table 4. Comparison of KHQ

		EA group (n = 3)	AC group (n = 2)	p-value ^a	p-value ^b
GHP	V0-V16	16.67±14.43	0.00±35.36	0.800	0.317
	V0-V17	25.00±25.00	0.00±35.36	0.400	0.257
IL	V0-V16	22.00±19.05	17.00±70.71	1.000	0.257
	V0-V17	44.33±19.63	17.00±70.71	0.800	0.129
RL	V0-V16	22.00±19.05	25.50±58.69	1.000	0.141
	V0-V17	11.00±38.11	33.50±47.38	0.800	0.257
PL	V0-V16	16.33±44.41	25.00±35.36	0.800	0.269
	V0-V17	11.00±69.66	25.00±35.36	0.800	0.581
SL	V0-V16	13.00±45.13	22.00±15.56	1.000	0.345
	V0-V17	-3.67±55.94	-19.50±43.13	1.000	0.686
PR	V0-V16	-5.67±9.81	16.50±23.33	0.800	0.655
	V0-V17	-22.33±38.68	0	0.400	0.317
EM	V0-V16	0	5.50±7.78	0.800	0.317
	V0-V17	7.67±13.28	-5.50±7.78	0.400	0.655
SE	V0-V16	22.33±25.42	8.00±11.31	0.400	0.109
	V0-V17	11.00±42.32	0	0.800	0.593
SM	V0-V16	14.00±21.07	16.50±23.33	1.000	0.144
	V0-V17	19.33±26.86	4.00±5.66	0.800	0.102

a : analyzed by Mann-Whitney test (PP group)

b : analyzed by Wilcoxon signed rank test (PP group)

*p-value<0.05

GHP : General Health Perceptions, IL : Impact of Life, RL : Role Limitation, PL : Physical Limitation, SL : Social Limitation, PR : Personal Relationship, EM : Emotion, SE : Sleep/Energy, SM : Incontinence Severity Measures

3. 임상시험 부작용 및 이상반응

임상시험에 시술을 한 번이라도 받은 피험자 7명 중에서 1명이 침치료 후 일시적인 두통을 호소한 경우가 1건 있었으며, 이후 임상시험 종료까지 두통을 비롯한 부작용 및 이상반응은 확인되지 않았다. 또한 나머지 연구 대상자 6명에서 부작용 및 이상반응은 발견되지 않았다.

4. 안전성 평가

매 방문 시 시행한 활력징후(혈압, 맥박수, 체온) 및 치료 전후(방문 0과 방문 16)에 시행한 소변검사결과상 치료 전후 통계상 유의한 차이를 나타내지 않았다(p>0.05).

IV. 고 찰

과민성방광은 다른 요로기계질환이나 기저질환 없이 방광이 과도하게 민감해져서 소변이 조금만 차도 요의를 느끼는 질환이다¹⁴⁾. 과민성방광의 특징적인 증상들은 빈뇨, 요절박, 야간뇨 및 절박성 요실금으로, 이러한 증상으로 인한 삶의 질의 감소가 심각한 것으로 보고되고 있다¹⁵⁾.

과민성방광증후군의 원인은 신경계 질환, 방광이나 요도의 국소적 자극, 방광출구 폐색, 고령화 및 심리적 요인 등으로 알려져 있으며¹⁶⁾, 증상의 정도와 관련된 요인으로는 고령화와 성별, 비만,

카페인, 음주, 흡연, 고혈압, 폐경, 분만 등으로 알려져 있다¹⁷⁾ 특히 나이가 들어 감에 따라 유병률이 증가한다고 보고되었으며 남성보다 여성에서 더 흔하게 나타나고, 40세 이상의 여성에서 보다 심하게 호소한다^{18,19)}. 국내에서의 과민성 방광 유병률을 조사한 결과에서는 성인 남성은 10.0%, 성인 여성은 14.3%의 유병률을 나타내며, 40세 이상의 여성에서는 18.4%로 보고되었다⁵⁾. 여성의 경우 나이가 들수록 출산이나 폐경 등으로 약화된 골반근육과 방광, 요도의 불안정성이 증가하는 노화현상과 더불어 유병률은 더욱 증가한다^{18,20)}.

현재 사용되는 과민성방광의 양방 치료법으로는 행동요법, 약물치료, 신경조절치료 또는 수술치료 등이 있다. 그러나 약물 부작용으로 치료를 중단한 경우나 3~6개월의 약물치료에도 반응이 더딘 경우가 많으며, 이러한 난치성 과민성 방광 환자들이 한방치료를 찾는 비중이 늘고 있다. 아울러 과민성방광은 한약치료 및 침구치료 등 한방치료가 효과를 발휘할 수 있는 임상영역으로 한방치료를 단독으로 우선 적용할 수 있으며, 특히 과민성방광에 대한 침 치료가 안전성과 유효성이 보고되었다⁷⁾. 현재까지 보고된 과민성방광 관련 침 치료 연구에서는 3개월 이상 장기간의 침 치료를 권고하고 있으며 치료효과에 가장 크게 영향을 미치는 인자는 치료횟수로 보고되어 주 2~3회의 침 치료를 권장하고 있다^{7,8)}. 과민성방광 임상시험지침의 근거연구는 주로 중국의 연구보고이며 국내에서 수행된 임상연구는 미미하다.

따라서 과민성 방광에 대한 침 치료 및 전침 치료의 임상적 치료 효과를 확

인하기 위한 장기간 전침 및 침 치료 임상연구를 위한 예비연구를 시행하였다. 이 연구의 목적은 연구대상자의 모집 가능성과 계획된 치료일정의 수행 가능성, 전침 및 침 치료의 안전성과 과민성방광 증상 개선을 가져올 가능성 등을 조사하기 위한 것으로, 예비 임상시험을 통해 과민성 방광에 대한 침 치료 및 전침 치료의 임상적 치료 효과를 확인하고자 하였으며, 치료의 유효성이 확인되는 치료기간과 침 치료의 안전성을 평가하고자 하였다.

예비임상연구는 총 12주로, 그중 치료기간 8주, 치료 횟수 16회, 추적관찰기간 4주로 설정하였으며, 과민성방광 증상 평가를 위한 설문지 작성은 치료 전(방문 0 또는 방문 1), 치료 중간(방문 8), 치료 종료 직후(방문 16), 그리고 치료 종료 4주 후(방문 17)에 시행하여 총 4회의 평가를 통해 치료 효과를 객관적으로 평가하고자 하였다. 또한 전침 치료군과 침 치료군의 치료 전후 변화를 비교하여 치료방법에 따라 유효성의 차이가 있는지 평가하였다. 매 시술 전 이상반응과 부작용을 확인하고 활력징후를 검사하여 안전성을 객관적으로 평가하였다.

과민성방광 증상 평가에 사용된 설문지는 과민성 방광 증상 점수 설문지(OABSS)와 한글판 KHQ 설문지(Korean version of KHQ, 배뇨일지(3 day bladder diary)를 이용하였다.

배뇨일지는 과민성 방광을 비롯한 배뇨장애의 증상 정도를 객관적으로 평가하기 위한 비교적 간단하면서 비침습적인 검사방법으로 배뇨횟수와 배뇨량과 배뇨형태에 대한 정보를 파악하는 유용한 도구로 알려져 있으며, 배뇨일지의

작성기간은 일반적으로 7일간의 배뇨일지와 비슷한 신뢰도를 가지면서 환자의 순응도가 높은 3일 배뇨일지를 이용하였다²¹⁾. 배뇨일지를 통해 평가하고자 하는 배뇨증상 항목은 하루 평균 총 배뇨횟수, 주간뇨 횟수, 야간뇨 횟수와 3일간의 총 요절박 횟수, 절박 요실금 횟수이다. 하루 평균 총 배뇨횟수, 주간뇨 횟수, 야간뇨 횟수는 3일간의 배뇨일지를 통해 하루 평균 배뇨횟수를 계산하며, 여기서 평균 횟수가 소수점으로 나올 때는 소수점 둘째 자리에서 반올림하였다. 요절박과 절박 요실금의 횟수는 3일간의 횟수의 총합으로 평가하며, 배뇨일지 안에 EMEA CPMP(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' Committee for Proprietary Medicinal Products)에서 주장²²⁾되어 Wyndaele 등²³⁾이 연구에서 사용한 URS(Urgency rating scale: 1=요절박 증상 없음, 2=경미한 요절박, 3=중간 정도의 요절박, 4=심한 요절박, 5=절박성 요실금)를 포함시켜 3점 이상의 요절박 횟수를 평가하고, 5점으로 표시한 절박 요실금의 횟수를 평가하였다.

한글판 OABSS 설문지(Korean version of OABSS: Overactive Bladder Symptom Score)는 일본의 Homma Y. 등²⁴⁾에 의해 개발된 과민성 방광 증상 평가지로 현재 과민성 방광의 진단과 증상 정도 평가에 간단하고 유용한 평가지로 임상에서 활용되고 있다. OABSS는 과민성 방광의 주요 증상인 빈뇨, 요절박, 야간뇨, 절박성 요실금의 증상을 평가하는 네 가지 문항으로 구성되어 있으며 네 가지 증상의 점수를 합하여 과민성 방광의 증상을 평가한다. 총점은 0~15점으로 요절박 증상이 있으면서 총점이 3점 이상

인 경우를 과민성 방광으로 진단하며 총점이 5점 이하를 경증, 6점에서 11점을 중등증, 12점 이상을 중증으로 평가한다. 한글판 KHQ 설문지(Korean version of KHQ: King's Health Questionnaire)는 영국의 Kelleher 등^{25,26)}에 의해 개발된 자가 기술형 배뇨증상 설문지로 KHQ는 배뇨증상의 심한 정도를 평가할 수 있고 배뇨증상이 삶의 질에 미치는 영향을 평가할 수 있는 설문지이며 과민성 방광에도 그 신뢰도와 타당도가 확립되었다²⁷⁾. 한글판 KHQ는 일반적인 건강 상태를 묻는 영역(General Health Perceptions, GHP), 일상생활의 영향(Impact of Life, IL), 작업활동제한(Role Limitation, RL), 신체활동제한(Physical Limitation, PL), 사회활동제한(Social Limitation, SL), 배우자와의 관계(Personal Relationship, PR), 감정적 문제(Emotion, EM), 수면, 피로감(Sleep/Energy, SE), 요실금 중 정도 측정(Incontinence Severity Measures, SM)의 9개 영역으로 구성되어 있고 점수가 높을수록 삶의 질이 더 낮은 것을 의미한다^{28,29)}.

동국대학교 분당한방병원 외래에 내원한 환자들 중 과민성방광 증후군을 호소하는 폐경 여성을 모집하였으며, '폐경 여성의 과민성 방광에 대한 전침 치료와 침 치료의 유효성과 안전성 평가' 임상시험에 참가한 연구대상자 8명 중에서 스크리닝에서 탈락한 1명을 제외한 7명의 연구대상자를 전침 치료군(EA group) 4명, 침 치료군(AC group) 3명으로 무작위 배정하여 임상시험을 진행하였다. 연구 기간 도중 2명이 중도 탈락하였으며 최종 5명(전침 치료군 3명, 침 치료군 2명)의 연구대상자가 임상시험을 종료하

였다.

이 연구에서는 주관적 방광기능 평가(OABSS), 배뇨일지의 2개 설문지를 이용하여 과민성방광 증상의 개선을 평가하고, 한글판 KHQ 설문지를 이용하여 과민성방광으로 인한 삶의 질의 개선을 평가하고자 하였다.

예비 연구에서 샘플 크기를 계산하는 방법에는 논란이 있으나, 일반적으로 예비임상시험을 수행함에 있어서 필요한 적정 샘플 수는 군당 10명, 또는 실제 연구에 필요한 대상자의 10%로 보고되고 있다³⁰⁾. 이 연구는 대규모 임상 시험을 준비하기 위한 사전연구로서, 예비임상시험의 기본 충족 요건에는 미흡하나³¹⁾ 연구 일정상 환자의 수용성과 기본적인 효과와 안전성을 검토하기 위한 최소한의 요구를 위한 제한적 목적으로 수행되었다. 이 예비연구는 연구에 무작위 배정된 대상자의 수가 한정적이었으며($n=7$), 그 중 연구대상자 7명 중에서 28.57%에 해당하는 2명이 중도 탈락하여 최종 연구결과를 분석할만한 대상자 수가 적었기 때문에($n=5$), 치료 전과 치료 후에 평가한 과민성방광 증상 및 관련된 삶의 질 점수 변화를 분석하고 추후 임상시험 설계에 필요한 사항을 검토하는 것에 의의를 두었다. 추후 임상시험연구에는 일정 수의 대상자를 확보하고, 중도 탈락을 낮추는 방안이 검토되어야 할 것으로 보인다.

이미 보고된 임상지침⁷⁾에서는 과민성 방광에 대해 3개월 내지 6개월 이상의 침구치료 및 한약 치료 등에 대해 장기간 치료가 필요하다고 제안하였으며, 치료 목표는 배뇨증상의 완화를 일차적 목표로 하고 더불어 증상의 만성화로 동반

될 수 있는 우울, 불면, 성기능 저하 등의 동반 증상의 완화 및 삶의 질 개선을 이차적 목표로 설정하여 통합 치료를 하도록 권유하고 있다⁷⁾. 그러나 이러한 권고안은 장기간의 임상시험을 진행하기에 어려움이 있고 중도탈락의 비율이 높을 것으로 예상되었으며, 이 예비연구는 중재기간을 8주로 설정하고 총 16회의 전침 또는 침 치료를 진행하였다. 치료 전과 치료 종료 직후(방문 16), 치료 종료 후 4주(방문 17)에 평가된 결과를 통해 치료 전후를 비교하여 전침 치료군과 침 치료군 간에 유의한 차이가 있는지 분석하였으며, 연구결과 통계적 유의성은 나타나지 않았으나($p>0.05$), 치료 전후 과민성방광 관련 일부 항목에서 유효한 개선을 보였다. 또한 치료 전후 배뇨일지(3-day bladder diary)상에 기록된 야간 배뇨횟수의 유의한 감소를 나타냈으며($p=0.042$), 추가적으로 ITT군 분석을 시행하였을 때 야간배뇨횟수 및 요절박횟수와 과민성방광점수(OABSS)에서 치료 전후 유의한 감소를 확인하였다($p=0.017, 0.042$). 한글판 KHQ설문지의 9개 항목에서는 치료 전후 변화값에 대한 유의성이 없었다($p>0.05$). 이러한 결과는 16회, 8주간의 중재 횟수와 중재기간이 과민성 방광의 삶의 질에 영향을 미칠 정도는 아니었으나, 배뇨횟수와 과민성방광의 주관적 증상을 유의하게 개선할 수 있는 충분한 중재기간인 것으로 해석할 수 있다. 즉 8주간, 16회의 침 치료가 빈뇨, 요절박, 야간뇨, 절박성 요실금 등 과민성 방광의 증상의 개선에 효과적일 수 있으며, 과민성방광이 삶의 질에 미치는 정도에는 미미할 것으로 평가된다.

또한 치료 전과 비교하여 과민성방광

증상 및 삶의 질의 변화가 일어나는 시기를 치료 직후(방문 16)와 치료 후 4주(방문17)에 평가하고 치료 전후 변화를 통계적으로 분석하였을 때, 8주의 치료가 종료된 직후 평가결과는 유의한 효과가 관찰되지 않았으나 치료 종료 후 4주에 추적평가에서는 치료 전과 비교하여 유의한 증상 개선을 보였다. 이는 임상 시험에 참여한 대상자들이 치료직후 시점과 비교하여 치료종료 후 추적조사 시점에서 과민성방광 증상의 주관적 개선을 나타내었으며, 전침 또는 침 치료 효과가 8주 이상의 중재기간에서 평가될 수 있다고 해석할 수 있다.

임상연구기간은 중재기간 8주와 이후 추적기간 4주의 총 12주로 계획되었으며, 연구대상자는 스크리닝을 제외하고 총 17회 방문하였는데 이는 중재방문 16회와 추적방문 1회로 구성되었다. 이 연구에서 총 7명에 무작위 배정되어 임상 연구를 진행하였으며 그중 2명이 중도 탈락하였는데, 모두 추적관찰 실패가 원인이었다. 중도 탈락한 대상자 2명 모두 치료중간(방문 8) 유효성 평가를 시행한 후 연락두절로 추적관찰에 실패한 경우였다. 추후 임상시험에서 연구대상자의 탈락률을 낮추는 방안이 필요할 것으로 보인다.

연구결과에 영향을 미치지 않았으나 추후 임상연구 설계에서 고려할 것들은 다음과 같다. 첫째, 총 4회 배뇨일지를 배부하고 회수하는 과정에서 연구 대상자가 배뇨일지를 분실할 가능성이 있으므로 이에 대한 대안이 고려된다. 둘째, 이번 연구에서는 배뇨일지의 배부를 다음 방문일 3일 전으로 정하고 다음 방문일로부터 1회 방문 전에 배뇨일지를 배

부하였는데, 이러한 경우에는 배뇨일지 회수에 어려움이 발생할 가능성이 있으므로 배뇨일지의 배부를 다음 방문일로부터 2회 방문 전에 시행하는 것, 즉, 방문 6과 방문 14에 배뇨일지를 배부하고 방문 8과 방문 16에 배뇨일지를 회수하는 방안이 배뇨일지 회수율을 높일 수 있을 것으로 보인다. 셋째, 추적관찰(방문 17)에서는 치료종료 후 4주에 방문하여 전침 또는 침 치료의 중재 없이 설문지 평가가 진행된다. 그러므로 연구대상자가 내원하지 않거나 연락 두절될 가능성이 높으므로 연구대상자의 방문 17에서 내원을 유도할 방안이 고려되어야 한다.

V. 결 론

2017년 5월 23일부터 2017년 10월 30일까지 동국대학교 분당한방병원의 '폐경 여성의 과민성 방광에 대한 전침 치료와 침 치료의 유효성과 안전성 평가' 임상 시험에 참가한 과민성방광 증후군을 호소하는 폐경 여성 7명을 무작위 배정하였으며, 그중 연구를 종료한 연구대상자 5명(전침 치료군 3명, 침 치료군 2명)의 과민성방광 증후군의 주관적 증상을 평가한 자료를 토대로 치료 전후를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전침 치료군과 침 치료군에서 연령, 초경연령, 폐경연령, 폐경이환기간, 과민성방광 발병기간, 출산력, 질병력, 신장, 체중, 흡연, 결혼, 호르몬대체요법 경험, 경구피임약 복용, 과민성방광 치료 유무에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2. 주관적 방광기능 평가(OABSS), 배뇨일지, 한글판 KHQ에서 전침 치료군과 침 치료군 간에 치료 전후 변화값에서 통계적으로 유의성은 없었다.
3. 주관적 방광기능 평가에서 ITT군에서 치료 전과 비교하여 치료 후 통계상 유의한 차이($p=0.042$)가 확인되었으며, 배뇨일지(3-day bladder diary)에서 PP군과 ITT군 모두 치료 전과 비교하여 치료 후 야간배뇨횟수의 유의한 감소가 관찰되었고($p=0.042$, $p=0.017$), ITT군에서 치료 전후 요절박횟수의 유의한 감소를 보였다($p=0.042$).
4. 한글판 KHQ 설문지(Korean version of KHQ: King's Health Questionnaire)의 9개 영역에서 군간 비교 및 치료 전후 비교분석에서 통계적으로 유의성은 나타나지 않았다.
5. 장기간의 전침 및 침 치료는 이상반응 및 부작용이 없고 안전한 치료 방법이며, 과민성 방광의 일차 치료 및 부가적 치료 방법으로 고려할 수 있다.
6. 치료종료후(방문 16)와 치료종료 후 4주(방문 17)로 구분하여 치료 전과 치료 후의 변화를 분석했을 때 치료직후(방문 16)에서는 통계적 유의성이 나타나지 않은 반면 치료 종료후 4주(방문 17)에서 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다. 8주 이상의 중재기간과 치료종료 후 추적평가를 설정하는 것이 추후 임상연구에서 중요할 것으로 사료된다.

Received : Jan 26, 2018

Revised : Jan 26, 2018

Accepted : Feb 14, 2018

감사의 말씀

이 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 재정지원을 받아 수행된 연구임(HB16C0062).

“This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(HB16C0062).”

References

1. Jonathan JS, Dmochowski RR. Urgency assessment in the evaluation of overactive bladder (OAB). *Neurourology and Urodynamics*. 2008;27(1):13-21.
2. Haylen BT, et al. An international urogynecological association(IUGA)/international continence society(ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5-26.
3. Korean continence society. Textbook of voiding dysfunction and female urology. 3rd ed. Seoul:Ilchokak. 2004:102.
4. The society of Korean medicine obstetrics and gynecology. Korean medicine obstetrics and gynecology. Seoul:Uiseongdang. 2012:823-32, 834, 841, 844-50.
5. Lee YS, et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms:results of Korean EPIC study. *World J Urol*. 2011;29(2):185-90.
6. Homma Y, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome

- overactive bladder symptom score. *Urology*. 2006;68(2):318-23.
7. Choi MS, Kim DI. A Study on Korean Medical Clinical Management of Female Overactive Bladder. *J Korean Obstet gynecol*. 2014;27(2):83-102.
 8. Jung SY, Kim DI. Retrospective study on overactive bladder. *J Korean Obstet gynecol*. 2009;22(3):169-84.
 9. Xu HR, Liu ZS, Zhao H. Systematic evaluation for treatment with acupuncture for overactive bladder syndrome. *Xian Dai Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2011;20(4):393-9.
 10. Yuelai C, et al. Experimental study on the effect of Electroacupuncture of "Huiyang" and "Zhonglushu" on Urodynamics in nonbacterial prostatitis rats. *Acupuncture Research*. 2001;26(2):127-30.
 11. Wang XY, Zheng HT, Cai DF. Effects of Electroacupuncture of "Zhonglushu" on Experimental Hyperactivity of the Bladder in the Rat. *Acupuncture Research*. 2003;28(2):119-23.
 12. Zhishun L, et al. Clinical Study on Electroacupuncture Treatment of Senile Imperative Urinary Incontinence [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2001;21(10):579-82.
 13. Stewart F, et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;12:CD010098.
 14. Abrams, P, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(1):116-26.
 15. Kim SA, et al. The Relating Factor and Quality of Life of Overactive Bladder in Adults. *Korean Journal of Family Medicine*. 2009;30(11):872-9.
 16. Yang SK. Psycho-urology: Possible links between stress, anxiety, depression, and bladder function. *Journal of Korean Continence Society*. 2006;10(1):1-8.
 17. Kim MY, et al. Symptom bother, physical and mental stress, and health-related quality of life in women with overactive bladder syndrome. *Korean Journal of Women Health Nursing*. 2013;19(4):295-305.
 18. Irwin DE, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50:1306-14.
 19. Sang JH, Park HM. Survey on the prevalence of overactive bladder in healthy Korean postmenopausal women. *The Journal of Korean Society of Menopause*. 2012;18(1):60-6.
 20. Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Women's Health*.

- Spring 2012;110:33-57.
21. Dmochowski RR, et al. Bladder-healthdiaries: an assessment of 3-day vs 7-day entries. *BJU Int.* 2005; 96(7):1049-54.
 22. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence in women. London:European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2002:CPMP/EWP/18/01.
 23. Wyndaele JJ, et al. Effect of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):560-7.
 24. Homma Y, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-overactive bladder symptom score. *Urology.* 2006;68(2):318-23.
 25. Kelleher CJ, Cardozo LD, Toozs-Hobson PM. Quality of life and urinary incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1995;7(5):404-8.
 26. Kelleher CJ, et al. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(12):1374-9.
 27. Reese PR, et al. Multinational study of reliability and validity of the King's Health Questionnaire in patients with overactive bladder. *Qual Life Res.* 2003;12(4):427-42.
 28. Oh SJ, et al. Translation and linguistic validation of Korean version of the King's Health Questionnaire instrument. *Korean Journal of Urology.* 2005;46(5):438-50.
 29. Oh SJ, et al. Psychometric properties of the Korean version of the King's Health Questionnaire in women with stress urinary incontinence. *Journal of the Korean Continence Society.* 2005;9(2):115-23.
 30. Hertzog MA. Considerations in determining sample size for pilot studies. *Research in nursing & health.* 2008;31(2):180-91.
 31. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. *Pharmaceutical Statistics.* 2005;4(4):287-91.