

제30권 제2호, 2020년 4월

원 저

- 1 知栢地黄湯의 골관절염 Rat 모델에 대한 항산화, 항염증 효과
우창윤 · 김영준 · 우창훈
- 19 眞武湯이 흰쥐의 대퇴골 골절 치유에 미치는 실험적 연구
박정오 · 오민석
- 37 산약의 운동수행능력 증진 및 항피로 효과
박나리 · 이윤진 · 이은별 · 양두화 · 우창훈 · 안희덕
- 47 桃紅四物湯이 골절 유합에 미치는 실험적 연구
하현주 · 오민석
- 67 SJ004의 추출용매별 항산화 활성 및 표준화 연구
이대연 · 조주휘 · 김원수 · 이호성 · 이영우 · 박상인 · 안건상 · 이인희

총 설

- 77 슬개골 연골연화증의 무작위대조군 연구 최근 5년간의 경향 분석: 中國智識基礎設施工程(CNKI) 검색을 중심으로
최윤영 · 양수현 · 장영숙 · 김현진 · 안재영 · 이수진 · 오다운 · 홍누리 · 김두희
- 95 한방 변증 이론에 근거하여 사용된 체외충격파 연구에 대한 문헌 고찰
이상현 · 김현태 · 박선영 · 허인 · 황만석 · 신병철 · 황의형

원 저

- 105 뇌졸중 환자의 일상생활 및 인지기능 회복에 대한 의·한의 협진 재활치료의 효과
문소리 · 금동호
- 125 경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형분석 결과와의 상관성 연구
박주성 · 임형호 · 송윤경
- 139 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발을 위한 환자의 의료이용 경험과 의료체계 인식도 설문조사 연구
박선영 · 이상현 · 허인 · 황만석 · 김고운 · 조재홍 · 박경선 · 하인혁 · 신병철
- 153 소시호탕연조엑스의 단회 경구투여 후 안전성 평가에 대한 단일기관 연구
안성후 · 박경태 · 염승룡 · 권영달 · 조혜영

증례

- 165 성인의 발달성 고관절 이형성증에 대한 한방치료: 증례보고
김의별 · 강기완 · 김민우 · 조동찬 · 고연석
- 173 전침 및 봉약침 치료로 호전된 특발성 말초신경병증의 증례보고
안선주 · 최성환 · 강신우 · 박서현 · 금동호

Original Articles

- 1 **Antioxidative, Anti-inflammatory Effects of *Jibaekjihwang-tang* (*zhibaidihuang-tang*) on Osteoarthritic Rat Model**
Chang-Yun Woo, Young-Jun Kim, Chang-Hoon Woo
- 19 **The Healing Effect of *Jinmu-tang* (*Zhenwu-tang*) in Femur Fractured Rats**
Jung-Oh Park, Min-Seok Oh
- 37 **Effects of *Dioscoreae Rhizoma* on Exercise Practice Ability and Blood Fatigue Variable Factor**
Na-Ri Park, Yun-Jin Lee, Eun-Byeol Lee, Doo-Hwa Yang, Chang-Hoon Woo, Hee-Duk An
- 47 **Experimental Study of *Dohongsamul-tang* (*Taohongsiwu-tang*) on Fracture Healing**
Hyun Ju Ha, Min-Seok Oh
- 67 **Antioxidant Activity and Standardization of Extraction Solvents of SJ004**
Dae-Yeon Lee, Ju-Hwi Jo, Wan-Su Kim, Ho-Sung Lee, Young-Woo Yi, Sang-In Park, Keon-Sang An, In-Hee Lee

Review Article

- 77 **A Review of Randomized Controlled Trial Studies during 5 Years for Treatment of Chondromalacia Patella Using China National Knowledge Infrastructure Database**
Yun-Young Choi, Su-Hyeon Yang, Yeong-Suk Jang, Hyeon-Jin Kim, Jae-Young Ahn, Soo-Jin Lee, Da-Yoon Oh, Noo-Ri Hong, Doo-Hee Kim
- 95 **A Literature Review on the Use of Extracorporeal Shock Wave with Syndrome Differentiation Theory**
Sang-Hyun Lee, Hyun-Tae Kim, Sun-Young Park, In Heo, Man-Suk Hwang, Byung-Cheul Shin, Eui-Hyoung Hwang

Original Articles

- 105 **Effect of East-West Integrative Rehabilitation on Activities of Daily Living and Cognitive Functional Recovery in Stroke Patients: A Retrospective Study**
Sori Moon, Dongho Keum
- 125 **Correlation Study between Cervical X-ray Sagittal Parameters and Chuna Posture Analysis Results**
Joo-Sung Park, Hyung-Ho Lim, Yun-Kyung Song

- 139 **A Survey on Patient's Experience on Health Care Utilization and Perception of Health Care System for Developing of a Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Traffic Injuries**
Sun-Young Park, Sang-Hyun Lee, In Heo, Man-Suk Hwang, Koh-Woon Kim, Jae-Heung Cho, Kyoung Sun Park, In Hyuk Ha, Byung-Cheul Shin
- 153 **Safety of Soshihotang Soft Extract after Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers, Single Center Study**
Sung-Hu An, Kyungtae Park, Seung-Ryong Yeom, Young-Dal Kwon, Hea-Young Cho

Case Reports

- 165 **Korean Medicine Treatment for Developmental Dysplasia of the Hip in Adults: A Case Report**
Euibyeol Kim, Kiwan Kang, Minwoo Kim, Dongchan Jo, Younseok Ko
- 173 **A Case of Idiopathic Peripheral Neuropathy Improved by Combined with Electroacupuncture and Bee Venom Acupuncture**
SunJoo An, Seonghwan Choi, Shinwoo Kang, Seohyun Park, Dongho Keum

知栢地黃湯의 골관절염 Rat 모델에 대한 항산화, 항염증 효과

우창윤 · 김영준 · 우창훈

대구한의대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Antioxidative, Anti-inflammatory Effects of *Jibaekjihwang-tang* (*zhibaidihuang-tang*) on Osteoarthritic Rat Model

Chang-Yun Woo, K.M.D., Young-Jun Kim, K.M.D., Chang-Hoon Woo, K.M.D.

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

RECEIVED March 17, 2020

REVISED March 31, 2020

ACCEPTED April 6, 2020

CORRESPONDING TO

Chang-Hoon Woo, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, Pohang Korean Medical Hospital, 411, Saecheonbyeon-daero, Nam-gu, Pohang 37685, Korea

TEL (054) 271-8006

FAX (054) 281-7463

E-mail jungwsungw@hanmail.net

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study intended to evaluate antioxidative, anti-inflammatory effects of *Jibaekjihwang-tang* on monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritic rat model and investigate the potential mechanism.

Methods *Jibaekjihwang-tang* (100 or 200 mg/kg body weight) was orally administered once daily for 2 weeks days from day 7 after intra-articular MIA injection. And blood analysis, the histologic examinations were performed. Moreover, protein expressions related to anti-oxidant and cartilage degradation and anti-inflammatory cytokines were measured by western blot analysis in cartilaginous tissue.

Results *Jibaekjihwang-tang* reduced serum inflammatory cytokines such as tumor necrosis factors- α and interleukin-6. Furthermore, the increase of anti-oxidant enzymes reversed the oxidative stress caused by MIA. Meanwhile, *Jibaekjihwang-tang* suppressed MIA-induced inflammation and cartilage degradation in cartilaginous tissue.

Conclusions *Jibaekjihwang-tang* alleviated MIA-induced inflammation. *Jibaekjihwang-tang* was associated with a protective effect on cartilage and by reducing inflammation and cartilage degradation. These findings provide new approaches for understanding osteoarthritis therapy. (**J Korean Med Rehabil 2020;30(2):1-18**)

Key words Iodoacetic acid, Osteoarthritis, *Jibaekjihwang-tang*, Anti-inflammatory agents, Antioxidants

서론»»»»

골관절염(osteoarthritis)은 관절의 정상적인 조직의 손상으로 통증과 관절면의 운동 기능 손실이 나타나는 질환으로, 진행되면 주변 연부조직의 손상으로 이어져 관절의 불안정성이 나타나게 된다. 임상 증상으로 통증이 가장 흔하게 동반되며 관절 기능이 점차 소실된다¹⁾.

골관절염은 한의학적으로 痺病證의 범주에 속한다. 痺症은 風寒濕熱의 邪氣가 經絡으로 침입하여 關節에 응

체, 血氣運行을 저해하여 肌肉, 筋骨, 關節에 疼痛, 腫脹, 麻木, 重着, 屈伸不利, 심하면 강직성 변형을 초래한다²⁾. 한의학에서 골관절염 연구는 침구, 약물, 약침, 물리요법 등 다방면으로 이루어지고 있으며, 그 효과는 연골 세포의 재생과 연골 조직 보호, 진통 및 관절 가동범위 개선 등이 있다고 보고되고 있다³⁾. 특히 淸熱瀉濕湯, 搜風丸 및 搜風丸加蘇木, 靈仙除痛飲, 三氣飲, 大防風湯 등 한약처방을 이용한 연구가 다수 있지만 知栢地黃湯에 대한 연구는 없는 실정이다.

六味地黃湯은 陰虛火動, 下焦濕熱 등에 응용되는 처방인데 여기에 虛火를 내려주는 知母, 黃柏을 가미한 처방이 知栢地黃湯으로 《醫宗金鑑》⁴⁾에 처음 수록되었다. 六味地黃湯과 이를 구성하는 약재들의 항염증에 대한 효과가 보고되었고⁵⁾ 知母의 항염증 효과⁶⁾, 黃柏약침의 관절염에 대한 효과⁷⁾가 증명되어 이 약재들로 구성된 知栢地黃湯도 이와 같은 효과를 가졌을 것으로 기대되어 이 연구를 시작하게 되었다.

이에 저자는 먼저 知栢地黃湯이 *in vitro*로 항산화, 세포독성 및 항염증에 미치는 영향을 확인하고, monosodium iodoacetate (MIA)로 골관절염을 유발한 rat에 知栢地黃湯 추출물을 투여한 후 뒷다리 체중 부하 검사, 지질과산화 분석을 하고 관절 조직의 항산화, 항염증 관련 단백질, 염증성 cytokine, 단백질 분해인자를 분석하고 연골의 병리조직학적 검사를 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

재료 및 방법»»»»

1. 재료

1) 시약

본 실험에서 사용되어진 diethylene glycol, Folin-Ciocalteu's phenol reagent, sodium hydroxide, sodium carbonate, Insulin, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), gallic acid, naringin, potassium phosphate dibasic, potassium phosphate monobasic, 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS), phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), MIA, dithiothreitol (DTT)은 Sigma Aldrich Co. (St Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용했다. 1차 항체 rabbit polyclonal antibodies against p22^{phox}, p47^{phox}, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase-1/2 (GPx-1/2), catalase, phospho-p38 (p-p38)와 goat polyclonal antibodies against interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α)와 mouse monoclonal antibodies against nuclear factor-kappa B p65 (NF- κ Bp65), inducible nitric oxide synthase (iNOS), phosphorylated inhibitor of κ B α (p-I κ B α), cyclooxygenase 2 (COX-2), tissue inhibitor matrix metal-

loproteinase 1 (TIMP-1), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), β -actin, histone 그리고 2차 항체들은 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA)로부터 구입했다. 또한, rabbit polyclonal nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX4)는 LifeSpan BioSciences (Seattle, WA, USA)에서 구입했다. 그리고 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), protease inhibitor cocktail은 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan)에서 구입했으며, nitrocellulose membranes, ECL western blotting detection reagents는 Amersham GE Healthcare (Buckinghamshire, UK)에서 구입하였다. 단백질의 정량을 위해서 BCA protein assay kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)를 사용하였다. RAW264.7 cells은 American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA)에서 공급받았다. Fetal bovine serum (FBS)과 Dulbecco's modified eagle medium (DMEM)은 Hyclone Co. (Logan, UT, USA)에서 구입하였고, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT), hydrogen peroxide (H₂O₂), 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA), trypsin-EDTA, dimethyl sulfoxide (DMSO)는 Sigma-Aldrich Co.에서 구입하여 사용했다.

2) 동물

동물은 대한바이오링크(Eumseong, Korea)에서 제공받은 7주령의 웅성 Sprague-Dawley rat으로 무게 200~250 g이며 실험에 들어가는 당일까지 고형 사료와 물을 자유롭게 공급받았다. 온도(23 \pm 2°C)와 습도(50 \pm 5%)가 유지되는 사육실에서 12시간 명암조절 환경에서 일주일간 적응된 후 실험에 투입되었다. 이 실험은 대구한의대학교 소속 동물실험윤리위원회의 승인(승인번호: DHU2019-096)을 받아 진행하였다.

3) 약재 및 시료추출

약재들은 『東醫方劑와 處方解說』⁸⁾에 의거하여 용기 한약국(Daegu, Korea)에서 구입, 정선 후 사용하였으며 1첩 당 분량은 Table I과 같다. 知栢地黃湯 약재 116 g 분량에 증류수 1,160 mL를 가하여 열탕 추출기에서 2시간 가열 추출하여 얻은 추출액을 여과지로 여과한 후 감압 농축기로(온도 50°C) 감압 농축하였다. 그 다음 동

Table I. Composition and Amount of *Jibaekjihwang-tang*

Pharmacognostic name	Amount (g)
<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	16
<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	8
<i>Corni Fructus</i>	8
<i>Poria (Hoelen)</i>	6
<i>Moutan Cortex</i>	6
<i>Alismatis Rhizoma</i>	6
<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	4
<i>Phellodendri Cortex</i>	4
Total amount	58

결 건조기를 이용하여 완전 건조한 知栢地黃湯 분말 (JBHT) 15.95 g을 얻었으며 수득률은 13.75%였다. 이 때 얻은 知栢地黃湯 분말은 -80°C에서 냉동보관하였다가 실험 직전 녹여서 사용하였다.

4) 실험기기

기기는 대응 열탕 추출기(DWT-1800T; Daewoong Bio, Hwaseong, Korea), vortex mixer, 회전식 증발 농축기 (Buchi B-480; Flawil, Switzerland), 냉장 고속 원심분리기(Mega17R; Hanil Science Co., Ltd., Daejeon, Korea), 동결건조기(FD5508; Ilshinbiobase, Dongducheon, Korea), 전자채중계(Cas, Yangju, Korea), incapacitance tester (Ser No. 01/45/25; Linton instrument Co., Palgrave, UK), tissue grinder (Bio Spec Product, Bartlesville, OK, USA), Sensi-Q2000 Chemidoc (Lugen Sci Co., Ltd., Bucheon, Korea) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) DPPH 라디칼 소거능 측정

추출한 知栢地黃湯의 free radical 소거능 분석을 위해 DPPH free radical 소거법을 활용하였다⁹⁾. 0.2 mM DPPH 용액(100 µL)과 知栢地黃湯을 농도별로 잘 희석한 용액 (100 µL)을 혼합하여 37°C에서 30분간 실온의 암소에 두었다가 흡광도 540 nm에서 측정하였으며, L-ascorbic acid는 양성대조군으로 본 실험에 사용하였다. 흡광도는 아래의 식으로 계산하여 값을 구하였다.

$$\text{DPPH radical scavenging activity (\%)} = \frac{(\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{sample}})}{\text{OD}_{\text{control}}} \times 100$$

$$= \frac{(\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{sample}})}{\text{OD}_{\text{control}}} \times 100$$

OD_{control}: 시료가 들어가지 않은 경우 흡광도

OD_{sample}: 시료가 들어간 경우 흡광도

2) ABTS 라디칼 소거능 측정

추출한 知栢地黃湯의 항산화 효능을 평가하기 위해 ABTS free radical 소거능을 활용하였다¹⁰⁾. 7 mM ABTS 용액과 2.4 mM potassium persulfate를 잘 혼합하여 실온의 암소에 두었다가 약 16시간 이상 방치 후 ABTS+을 형성시킨 후 흡광도 415 nm에서 0.70±0.02가 되게 에탄올로 희석하였다. 희석된 용액(95 µL)에 知栢地黃湯 5 µL를 가하여 15분간 방치한 후 흡광도를 측정하였으며, L-ascorbic acid는 양성대조군으로 본 실험에 사용하였다. 흡광도는 아래의 식으로 계산하여 값을 구하였다.

ABTS radical scavenging activity (%)

$$= \frac{(\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{sample}})}{\text{OD}_{\text{control}}} \times 100$$

OD_{control}: 시료가 들어가지 않은 경우 흡광도

OD_{sample}: 시료가 들어간 경우 흡광도

3) 총 폴리페놀 및 플라보노이드 함량 측정

총 폴리페놀 함량은 Folin-Denis 법¹¹⁾을 사용하여 측정하였다. 知栢地黃湯 시료 10 µL (100 mg/mL)에 증류수 790 µL와 Folin-Ciocalteu's phenol reagent 50 µL를 넣어 잘 혼합하여 1분간(실온) 반응시킨다. 그 후, 20% sodium carbonate 150 µL를 더하여 2시간 반응하게 한 후 Infinite M200 UV 분광광도계(Tecan, Grodig, Austria)로 765 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준물질로 gallic acid를 이용하여 표준검량선을 구하였으며, 知栢地黃湯의 총 폴리페놀 함량을 산출하였다. 플라보노이드 함량은 Lister 등¹²⁾의 방법을 사용하여 측정하였다. 추출한 知栢地黃湯 시료 100 µL (11.1 mg/mL)에 1 N NaOH 10 µL와 diethylene glycol 1 mL를 혼합하여 37°C에서 1시간 동안 차광시킨 후 UV 분광광도계로 420 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준물질로 naringin을 이용하여 표준검량선을 구하였으며 知栢地黃湯의 플라보노이드 함량을 산출하였다.

4) 세포배양

RAW264.7 대식세포는 American type culture collection (ATCC, Manassas, VI, USA)에서 분양받아 DMEM 배지에 streptomycin (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)과 penicillin (100 U/mL)을 10% FBS에 첨가하여 37°C, 5% CO₂로 조절되는 HERAcell 150 (Thermo Electron Corp., Waltham, MA, USA)에서 배양시켰다.

5) MTT assay에 의한 세포생존율 측정

知栢地黃湯의 세포생존율을 평가하기 위해 MTT 분석법을 사용하여 측정했다. 96-well plate에 5×10^4 cells/well의 Raw264.7 대식세포로 접종한 후 37°C, 5% CO₂ 세균배양기에서 24시간 동안 배양시킨 후 상등액을 제거하고 phosphate buffered saline (PBS)로 2회 씻어낸 다음 DMEM 배지에 知栢地黃湯을 농도별로 처리 후 37°C, 5% CO₂를 이용하여 배양시켰다. 그 후 DMEM 배양액을 제거하였으며 MTT solution 20 μL (5 mg/mL)와 PBS 180 μL 를 혼합하여 37°C, 5% CO₂ 세균배양기에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 상등액을 제거했으며 그 다음 DMSO 200 μL 씩을 추가하여 생성된 formazan을 용해하였다. 이를 ELISA reader를 사용하여 550 nm에서 측정하였다. 세포생존율(%)은 아래 식을 사용하여 계산하였다.

$$\text{세포생존율(\%)} = (\text{시료를 처리한 군의 흡광도} / \text{대조군의 흡광도}) \times 100$$

6) Nitric oxide (NO) 생성 억제율 분석

Raw264.7 cell 2.5×10^5 cells/well을 96-well plate에 접종한 후 37°C, 5% CO₂ 세균배양기에서 배양시켰다. 분주한 세포에 lipopolysaccharide (LPS) 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 처리한 후 정해진 농도의 知栢地黃湯 시료를 처리하여 24시간 동안 배양시켰다. 그 후 배지에서 분비되는 NO를 Griess reaction에 기초한 NO colorimetric assay (R&D System Inc., Minneapolis, MN, USA)로 분석했다. 세포로부터 생산된 NO는 sodium nitrate를 이용하여 표준곡선을 그린 후 NO 함량을 분석하였다.

7) Cytokines의 ELISA 분석

Raw264.7 cell을 1% penicillin/streptomycin이 첨가된 10% FBS와 RPMI 1640 배지를 이용하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 24시간 동안 배양하면서 동시에 知栢地黃湯 농도를 달리하여(10, 50, 100, 200, 400 및 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 처리하였다. 24시간 같이 배양시킨 뒤, IL-6, interferon-gamma (IFN- γ), IL-1 β 및 TNF- α 를 분석용 ELISA법으로 실험하였다. 즉, anti-mouse IL-1 β , IL-6, TNF- α 및 IFN- γ 를 96-well plate에 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도로 코팅하여 4°C에서 12시간 방치하였다. 코팅시킨 다음, 비특이적 결합 부위를 방지하기 위해 PBS (2% BSA 포함)에 blocking buffer를 추가하여 37°C에서 2시간 동안 유지시켰다. PBS (0.05% tween-20 포함)로 4회 씻어낸 후 표준액과 知栢地黃湯(50, 100, 250 및 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)을 처리한 배양 상등액을 100 μL 씩 각 well에 추가하여 37°C에서 2시간 동안 방치하였다. PBS (0.05% tween-20 포함)로 4회 씻은 후 anti-mouse TNF- α , biotinylated IFN- γ , anti-mouse IL-6, anti-mouse IL-1 β 는 PBS (1% BSA 포함)를 사용하여 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석 후 well에 처리하여 37°C 2시간 동안 방치한다. 세정용 완충용액을 이용하여 7회 세척한 다음 avidin-conjugated enzyme 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 well에 처리 후 37°C 30분 방치한 다음 7회 씻어냈다. ABTS 기질액은 각 well에 100 μL 를 넣어 10분간 발색을 유도한 후 ELISA reader를 사용하여 450 nm 파장에서 IL-1 β , IL-6, IFN- γ 및 TNF- α 의 함량을 분석하였다.

8) 약물투여와 실험군 분리

실험군은 아무런 처치를 하지 않은 정상군(Normal), MIA로 골관절염 유도 후 증류수를 경구 투여한 대조군(Control), MIA로 골관절염 유도 후 indomethacin 5 mg/kg 투여군(Indo), MIA로 골관절염 유도 후 JBJHT 100 mg/kg 투여군(JBJHT100), MIA로 골관절염 유도 후 JBJHT 200 mg/kg 투여군(JBJHT200) 등 총 5군으로 분리하였으며, 각 군당 7마리씩 배속시켰다. indomethacin과 JBJHT를 증류수에 녹여 매일 오전 일정한 시간에 2주간 경구 투여하였다.

9) MIA에 의한 골관절염 유발

마취제 zoletile mixture 3.5 mg/kg을 복강에 주사하여

취를 마취시키고, 오른쪽 무릎 관절낭 주변을 깨끗이 세정한 후 골관절염 유도 물질인 MIA를 insulin 주사기 (BD 31 G, Ultra-Fine II; BD Medical-Diabetes Care, Franklin Lakes, NJ, USA)를 이용하여 우측 무릎 관절강 안에 50 μ L (80 mg/mL) 투여하였다. MIA 주사 일주일 후에 골관절염 유발 여부를 육안으로 확인한 후 골관절염이 유발된 쥐만을 선별하여 사용하였다.

10) 지질과산화 측정

혈청 지질과산화(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)는 Mihara와 Uchiyama의 방법을 이용하여 분석하였다¹³⁾. 복대정맥에서 뽑은 혈액은 4,000 rpm으로 10분 원심분리해서 혈청을 채취하였다. 흡광도는 UV 분광광도계 Infinite M200을 이용하여 540 nm에서 흡광도를 분석하였다.

11) 단백질 발현량 분석

단백질 분석을 위한 관절 조직의 세포질을 획득하기 위해 2 mM MgCl₂, 1.5 M sucrose, 5 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM Tris-HCl (pH 7.4), 15 mM CaCl₂ 그 다음 protease inhibitor와 0.1 M DTT를 추가한 후 tissue grinder에 buffer A와 함께 조직을 분쇄한 후 NP-40 (10%) 용액을 추가하였다. 얼음 위에서 20분간 방치한 후 12,000 rpm으로 2분정도 원심분리하여 상층액(세포질 포함)을 분리하였다. 핵을 획득하기 위해 NP-40 (10%)가 추가된 buffer A에 2회 잘 씻어내고 buffer C 100 μ L (50 mM HEPES, 10% glycerol, 50 mM KCl, 0.1 mM PMSF, 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA 및 0.3 mM NaCl)를 추가해 다시 부유시킨 뒤 10분 간격으로 vortex을 3회 실시하였다. 12,000 rpm (4°C) 상태로 10분 간격으로 원심 분리한 후 상층액(핵 포함)을 얻어 -80°C에서 세포질과 핵을 냉동 보관하였다. 관절 조직의 세포질 β -actin, NOX4, p22phox, p47phox, p-p38, SOD, catalase, GPx-1/2, p-IkBa, COX-2, TNF- α , iNOS, MMP-1, MMP-3, TIMP-1, IL-6, IL-1 β 및 핵의 histone, NF- κ Bp65 단백질 발현을 평가하기 위해 10 μ g의 단백질을 전기 영동하여 acrylamide 겔에서 nitrocellulose membrane으로 이동시켰다. 전기 영동된 membrane에 보고자하는 1차 항체를 처리하여 4°C에서 overnight시켰으며, 그 후 PBS-T로 8분마다 6회 헹구고, 1차 항체에 적합한 2차 항체(PBS-T

로 1:5000으로 희석)를 이용하여 상온에서 1시간 30분 반응시킨 후 PBS-T로 8분마다 5회 세척하였다. 그리고 ECL solution (GE Healthcare)에 노출시키고 나서 Sensi-Q2000 Chemidoc로 감광시킨 후 해당 단백질 발현을 확인하고 발현된 band는 ATTO Densitograph Software (ATTO Corporation, Tokyo, Japan) 프로그램을 사용하여 정량하였다. 각 그룹의 단백질 수준은 정상군의 단백질 수준으로 나누어 상대적 비로 나타내었다.

12) 병리조직 분석

부검 후 오른쪽 관절조직 부위를 절단하여 10% 포르말린 용액에 넣어 연골을 탈회시켰다. Radiographic technique을 적용하여 탈회 유무를 평가한 후 파라핀 왁스에 연골을 넣고 고정시킨 다음 coronal section을 진행하였다. 탈회 과정을 거친 후 파라핀으로 잘 고정된 조직을 7 μ m로 자른 뒤 hematoxylin & eosin (H&E)과 safranin-O 염색을 시행하였으며 그 후 현미경을 통해 관절 조직의 상태를 관찰하였다.

13) 통계처리

통계의 모든 수치는 mean \pm standard deviation 및 mean \pm standard error of measurement으로 나타냈으며, SPSS program version 22 (IBM, Armonk, NY, USA)를 가지고 one-way analysis of variance 검정을 실시하였다. 통계적 유의성의 평가는 Dunnett's multiple comparison test로 검증하였다. 정상군과 대조군 그리고 대조군과 약물 투여군 사이에 p<0.05이면 유의성이 있다고 판정하였다.

결과»»»»

1. 항산화능

1) DPPH 라디칼 소거능

실험에 사용된 JBJHT의 항산화능을 확인하기 위해 DPPH 라디칼 소거능을 분석한 결과, 농도 의존적으로 DPPH 소거능이 증가하였다. DPPH 소거능을 IC50값으로 나타낼 때 155.23 \pm 1.22 μ g/mL로 나타났다(Fig. 1).

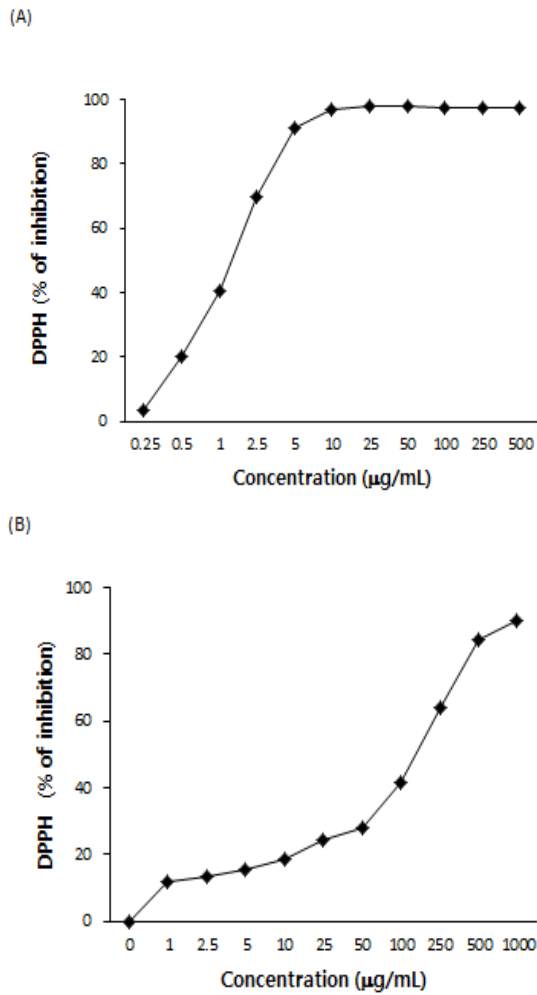


Fig. 1. Scavenging activity of JBJHT on DPPH free radical. (A) DPPH free radical scavenging activity of L-ascorbic acid, (B) DPPH free radical scavenging activity of JBJHT. JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl. All values are mean±standard error of measurement of triplicate experiments.

2) ABTS 라디칼 소거능

실험에 사용된 JBJHT의 항산화능을 확인하기 위해 ABTS 소거능을 분석한 결과, 농도 의존적으로 ABTS 소거능이 증가하였다. ABTS 소거능을 IC50값으로 나타낼 때 $205.31 \pm 1.84 \mu\text{g/mL}$ 으로 나타났다(Fig. 2).

3) 총 폴리페놀 및 플라보노이드 함량

JBJHT의 총 폴리페놀 및 플라보노이드를 측정된 결과, 총 폴리페놀 함량은 $26.87 \pm 0.05 \text{ mg/g}$ 으로 나타났으며, 총 플라보노이드 함량은 $5.88 \pm 0.04 \text{ mg/g}$ 으로 총 폴리페놀

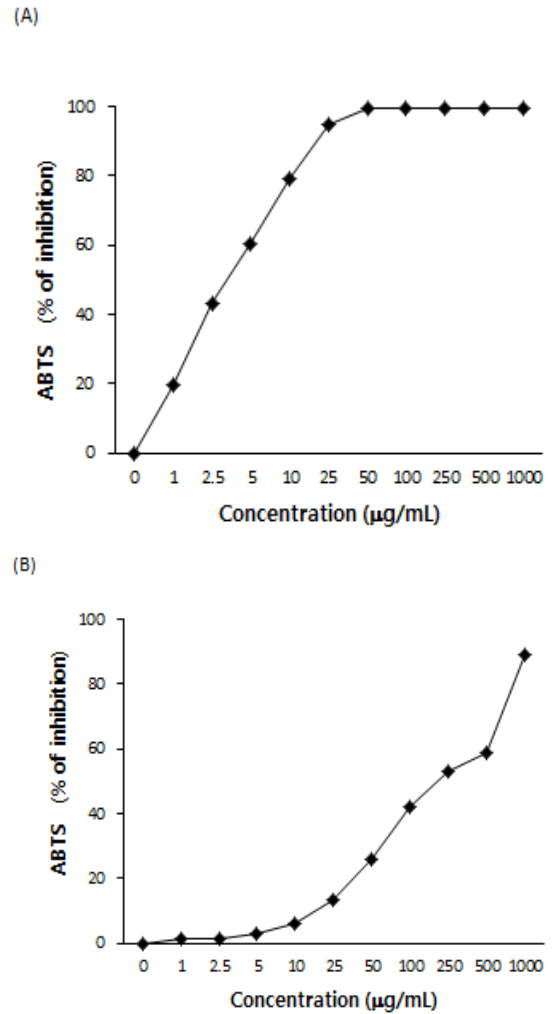


Fig. 2. Scavenging activity of JBJHT on ABTS free radical. (A) ABTS free radical scavenging activity of L-ascorbic acid, (B) ABTS free radical scavenging activity of JBJHT. JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, ABTS: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid). All values are mean±standard error of measurement of triplicate experiments.

Table II. Total Polyphenol and Flavonoid Contents of JBJHT

Prescription	Total polyphenol (mg/g)	Flavonoid (mg/g)
JBJHT	26.87 ± 0.05	5.88 ± 0.04

All values are mean±standard error of measurement of triplicate experiments.

JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder.

및 플라보노이드 함량을 나타냈다(Table II).

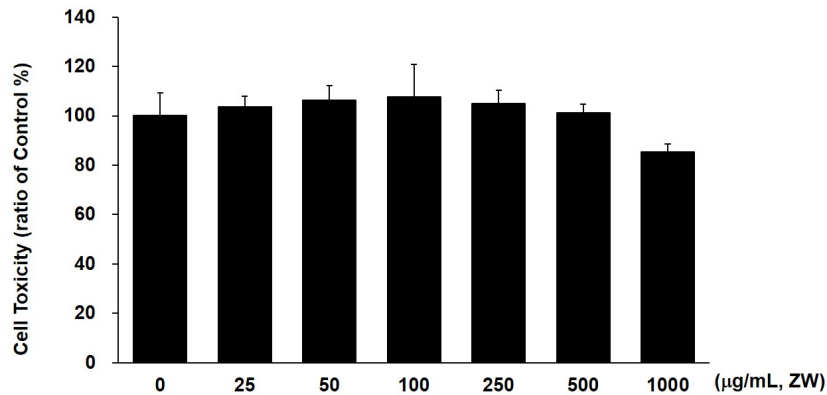


Fig. 3. Cell viability of JBJHT on Raw264.7 cells. Raw264.7 cells were treated with 25-1000 µg/mL of JBJHT for 24 h. Cell viability was investigated by MTT assay. JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, MTT: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide. The results are shown by mean±standard error of measurement.

2. 세포독성에 미치는 영향

Raw264.7 cells에 대하여 JBJHT의 단독 처리는 대조군과 비교하였을 때 전 실험 농도에서 세포 독성을 나타내지 않았다(Fig. 3).

3. 항염증 효능에 미치는 영향

1) NO

LPS 1 µg/mL를 단독 처리한 군에서는 189.4±9.9 pg/mL의 생성량을 보였다. JBJHT 50 µg/mL 처치군 178.2±5.9 pg/mL, JBJHT 100 µg/mL 처치군 152.8±8.2 pg/mL, JBJHT 250 µg/mL 처치군 120.2±13.8 pg/mL, JBJHT 500 µg/mL 처치군 98.6±10.5 pg/mL로 나타났다. 특히 JBJHT 100 µg/mL ($p<0.05$), 250 µg/mL ($p<0.01$), 500 µg/mL ($p<0.001$) 처치군에서 NO 생성이 유의하게 감소하였다(Fig. 4A).

2) Prostaglandin E₂ (PGE₂)

JBJHT 처리 후 PGE₂ 생성을 분석한 결과, 무처리군 35.5±7.2 pg/mL, LPS 1 µg/mL 처치군 231.0±31.6 pg/mL, JBJHT 50 µg/mL 처치군 160.1±12.9 pg/mL, JBJHT 100 µg/mL 처치군 177.5±18.1 pg/mL, JBJHT 250 µg/mL 처치군 155.3±17.8 pg/mL, JBJHT 500 µg/mL 처치군 134.5±9.6 pg/mL으로 나타났다. 특히 JBJHT 500 µg/mL 처치군에서 PGE₂ 생성이 유의하게 감소하였다($p<0.05$)(Fig. 4B).

3) TNF-α

JBJHT 처리 후 TNF-α 생성을 분석한 결과, 무처리군 14.8±10.2 pg/mL, LPS 처리 대조군 186.4±39.2 pg/mL, JBJHT 50 µg/mL 처치군 177.8±38.4 pg/mL, JBJHT 100 µg/mL 처치군 158.2±34.5 pg/mL, JBJHT 250 µg/mL 처치군 140.6±30.3 pg/mL, JBJHT 500 µg/mL 처치군 106.2±23.6 pg/mL로 농도의존적으로 감소하였다(Fig. 4C).

4) IL-6

JBJHT 처리 후 IL-6 생성을 분석한 결과, 무처리군 42.6±9.5 pg/mL, LPS 처리 대조군 434.1±34.1 pg/mL, JBJHT 50 µg/mL 처치군 420.3±38.3 pg/mL, JBJHT 100 µg/mL 처치군 391.7±32.6 pg/mL, JBJHT 250 µg/mL 처치군 329.4±45.6 pg/mL, JBJHT 500 µg/mL 처치군 234.2±37.5 pg/mL로 나타났다. 특히 JBJHT 500 µg/mL 처치군에서 IL-6 생성이 유의하게 감소하였다($p<0.01$)(Fig. 4D).

5) IL-1β

JBJHT 처리 후 IL-1β 생성을 분석한 결과, 무처리군 61.4±4.5 pg/mL, LPS 처리 대조군 364.4±19.6 pg/mL, JBJHT 50 µg/mL 처치군 354.2±16.6 pg/mL, JBJHT 100 µg/mL 처치군 287.1±31.4 pg/mL, JBJHT 250 µg/mL 처치군 295.2±16.1 pg/mL, JBJHT 500 µg/mL 처치군 267.2±12.6 pg/mL로 나타났다. 특히 JBJHT 250 µg/mL 처치군 ($p<0.05$), JBJHT 500 µg/mL 처치군 ($p<0.01$)에서 IL-1β 생성이 유의하게 감소하였다(Fig. 4E).

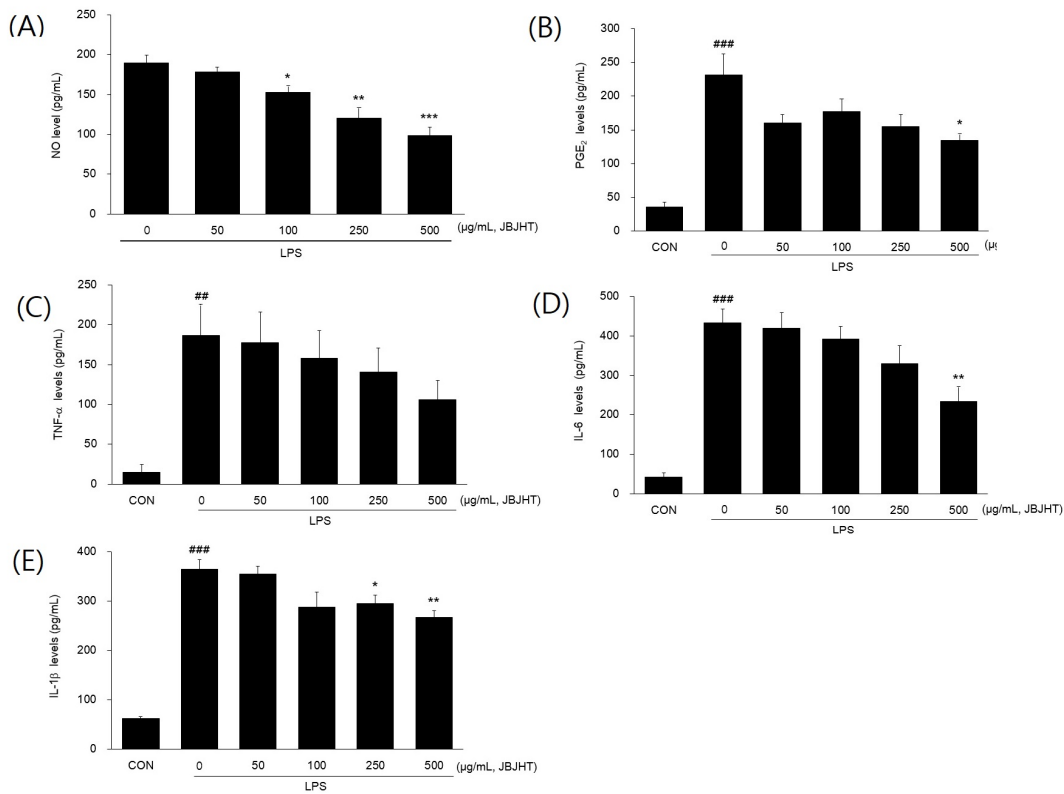


Fig. 4. Effect of JBJHT on anti-inflammatory effects in Raw264.7 cells. (A) Effect of JBJHT on NO production in Raw264.7 cells (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs blank). NO production was assayed using culture medium of cells treated with 50, 100, 250, 500 $\mu\text{g/mL}$ of JBJHT for 24 h. NO production was determined by griess reaction, (B) Effect of JBJHT on LPS-stimulated PGE_2 production in the Raw264.7 cells, (C) Effect of JBJHT on LPS-stimulated $\text{TNF-}\alpha$ production in the Raw264.7 cells, (D) Effect of JBJHT on LPS-stimulated IL-6 production in the Raw264.7 cells, (E) Effect of JBJHT on LPS-stimulated IL-1 β production in the Raw264.7 cells. Production of PGE_2 , $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β was analysed in the medium of Raw264.7 cells treated LPS (1 $\mu\text{g/mL}$) with or without JBJHT for 24 h. The amount of PGE_2 , $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β was measured by immunoassay. The results were presented as the means \pm standard error of measurement (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs control and * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs LPS alone). JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, NO: nitric oxide, LPS: lipopolysaccharide, PGE_2 : prostaglandin E_2 , $\text{TNF-}\alpha$: tumor necrosis factor alpha, IL-6: interleukin-6, IL-1 β : interleukin-1 beta.

4. 지질과산화 분석

1) 혈액 지질과산화

혈청 지질과산화물 분석은 TBARS 생성량을 측정하여 판단하였다. 정상군 $2.66 \pm 0.06 \mu\text{M/mL}$, 대조군 $7.93 \pm 1.14 \mu\text{M/mL}$, Indo $4.45 \pm 0.6 \mu\text{M/mL}$, JBJHT100 $7.83 \pm 0.37 \mu\text{M/mL}$, JBJHT200 $6.73 \pm 1.0 \mu\text{M/mL}$ 로 나타났으며 JBJHT100과 JBJHT200은 대조군에 비하여 감소하였지만 유의성은 보이지 않았다(Fig. 5A).

2) 연골 조직 지질과산화

연골 조직의 TBARS 생성량은 정상군 $7.31 \pm 0.80 \mu\text{M/mg protein}$, 대조군에서 $15.28 \pm 0.93 \mu\text{M/mg protein}$, Indo

$10.91 \pm 0.62 \mu\text{M/mg protein}$, JBJHT100 $10.13 \pm 1.57 \mu\text{M/mg protein}$, JBJHT200 $9.87 \pm 0.86 \mu\text{M/mg protein}$ 으로 나타났으며 JBJHT100 ($p < 0.05$), JBJHT200 ($p < 0.01$) 모두 대조군 대비 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 5B).

5. 관절 조직 내 산화적 스트레스 관련 단백질 분석

1) NOX4

NOX4의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00 ± 0.04 대비 대조군 1.90 ± 0.17 에서 유의하게 증가하였으며($p < 0.001$), Indo 1.35 ± 0.24 , JBJHT100 1.54 ± 0.16 , JBJHT200 1.40 ± 0.14 로 대조군 대비 JBJHT200에서 유의성 있게 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 6A).

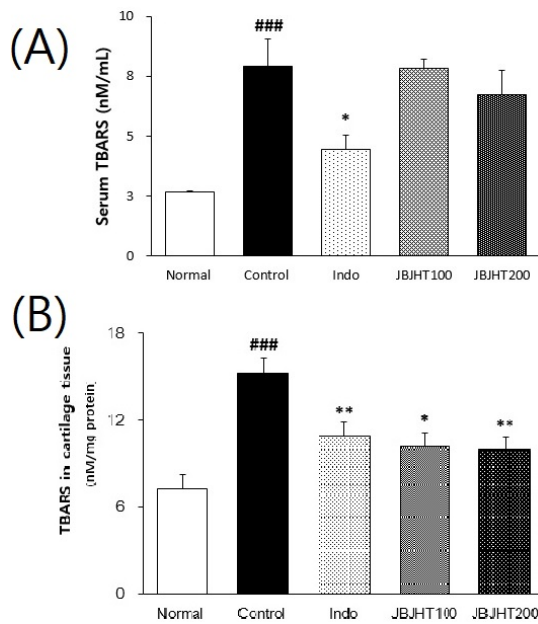


Fig. 5. Effects of JBJHT on TBARS production. (A) Effects of JBJHT on serum TBARS production, (B) Effects of JBJHT on TBARS production on cartilage tissue. Results are means±standard deviation (n=7/group)(###p<0.001 vs. Normal and *p<0.05, **p<0.01 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, TBARS: thiobarbituric acid reactive substances, MIA: monosodium iodoacetate.

2) p47^{phox}

p47^{phox}의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.05 대비 대조군 1.32±0.08에서 유의하게 증가하였으며(p<0.01), Indo 1.01±0.16, JBJHT100 1.05±0.09, JBJHT200 0.84±0.08으로 대조군 대비 JBJHT100 투여군(p<0.05), JBJHT200 투여군(p<0.001)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 6B).

3) p22^{phox}

p22^{phox}의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.06 대비 대조군 1.15±0.05에서 유의하게 증가하였으며(p<0.05), Indo 0.95±0.10, JBJHT100 0.90±0.09, JBJHT200 0.79±0.10으로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.05), JBJHT200 (p<0.01)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 6C).

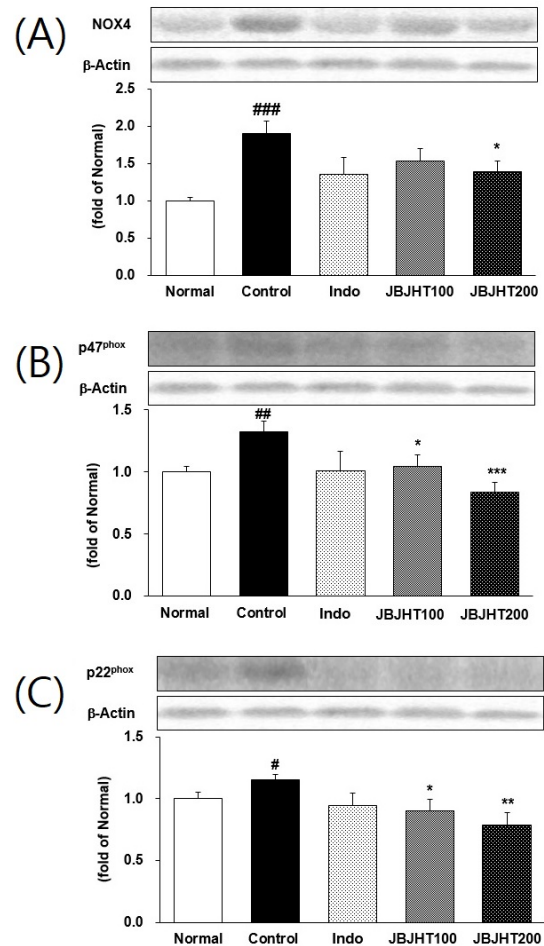


Fig. 6. Effects of JBJHT on oxidative stress proteins expression on cartilage tissue. (A) Effects of JBJHT on NOX4 expression, (B) Effects of JBJHT on p47^{phox} expression, (C) Effects of JBJHT on p22^{phox} expression. Results are means±standard deviation (n=7/group)(#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs. Normal and *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, NOX4: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, MIA: monosodium iodoacetate.

6. 관절 조직 내 항산화 관련 단백질 분석

1) SOD

SOD의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.09 대비 대조군 0.60±0.04에서 유의하게 감소하였으며(p<0.01),

Indo 0.91±0.12, JBJHT100 0.67±0.04, JBJHT200 0.72±0.09 로 JBJHT100과 JBJHT200은 대조군에 비하여 증가하였지만 유의성은 보이지 않았다(Fig. 7A).

2) Catalase

Catalase의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.14 대비 대조군 0.57±0.04에서 유의하게 감소하였으며(p<0.01), Indo 0.94±0.11, JBJHT100 0.83±0.08, JBJHT200 0.95±

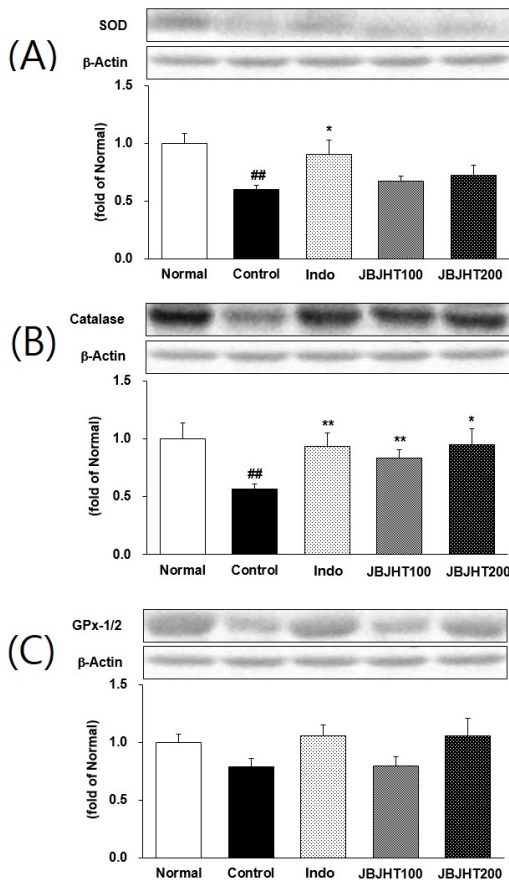


Fig. 7. Effects of JBJHT on antioxidative proteins expression on cartilage tissue. (A) Effects of JBJHT on SOD expression, (B) Effects of JBJHT on catalase expression, (C) Effects of JBJHT on GPx-1/2 expression. Results are means±standard deviation (n=7/group) (## p<0.01 vs. Normal and *p<0.05, **p<0.01 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, SOD: superoxide dismutase, GPx-1/2: glutathione peroxidase-1/2, MIA: monosodium iodoacetate.

0.14로 대조군 대비 Indo (p<0.01), JBJHT100 (p<0.01), JBJHT200 (p<0.05)에서 유의하게 증가하였다(Fig. 7B).

3) GPx-1/2

GPx-1/2의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.07, 대조군 0.79±0.07, Indo 1.06±0.10, JBJHT100 0.80±0.08,

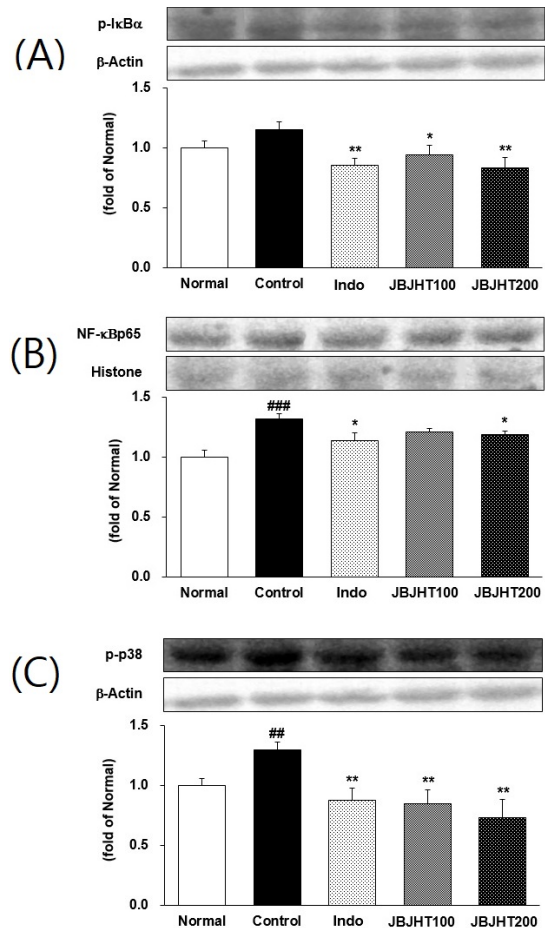


Fig. 8. Effects of JBJHT on inflammatory proteins expression on cartilage tissue. (A) Effects of JBJHT on p-IκBα expression, (B) Effects of JBJHT on NF-κBp65 expression, (C) Effects of JBJHT on p-p38 expression. Results are means±standard deviation (n=7/group) (## p<0.01, ### p<0.001 vs. Normal and *p<0.05, **p<0.01 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, p-IκBα: phosphorylated inhibitor of κBα, NF-κBp65: nuclear factor-kappa B p65, p-p38: phospho-p38, MIA: monosodium iodoacetate.

JBJHT200 1.06±0.15로 대조군 대비 JBJHT100과 JBJHT200에서 증가했으나 유의성은 없었다(Fig. 7C).

7. 관절 조직 내 염증성 단백질 분석

1) p-IκBα

p-IκBα의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.06, 대조군 1.16±0.06, Indo 0.85±0.06, JBJHT100 0.94±0.07, JBJHT200 0.83±0.09로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.05), JBJHT200 (p<0.01)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 8A).

2) NF-κBp65

NF-κBp65의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.06 대비 대조군 1.32±0.05에서 유의하게 증가하였으며(p<0.001), Indo 1.14±0.07, JBJHT100 1.21±0.03, JBJHT200 1.19±0.03으로 대조군 대비 JBJHT200 (p<0.05)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 8B).

3) p-p38

p-p38의 발현을 확인한 결과, Indo 0.87±0.10, JBJHT100 0.85±0.11, JBJHT200 0.73±0.16으로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.01), JBJHT200 (p<0.01)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 8C).

8. 관절 조직 내 염증성 매개인자 분석

1) COX-2

COX-2의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.08 대비 대조군 1.39±0.07에서 유의하게 증가하였으며(p<0.01), Indo 0.96±0.11, JBJHT100 1.18±0.12, JBJHT200 1.08±0.10으로 대조군 대비 JBJHT200 (p<0.05)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 9A).

2) iNOS

iNOS의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.08 대비 대조군 1.44±0.10에서 유의하게 증가하였으며(p<0.01), Indo 1.00±0.14, JBJHT100 1.16±0.08, JBJHT200 1.08±0.10으로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.05), JBJHT200 (p<0.05)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 9B).

9. 관절 조직 내 염증성 cytokine 분석

1) TNF-α

TNF-α의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.02 대비 대조군 1.24±0.06에서 유의하게 증가하였으며(p<0.01), Indo 1.01±0.08, JBJHT100 0.77±0.09, JBJHT200 0.75±0.10으로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.001), JBJHT200 (p<0.01)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 10A).

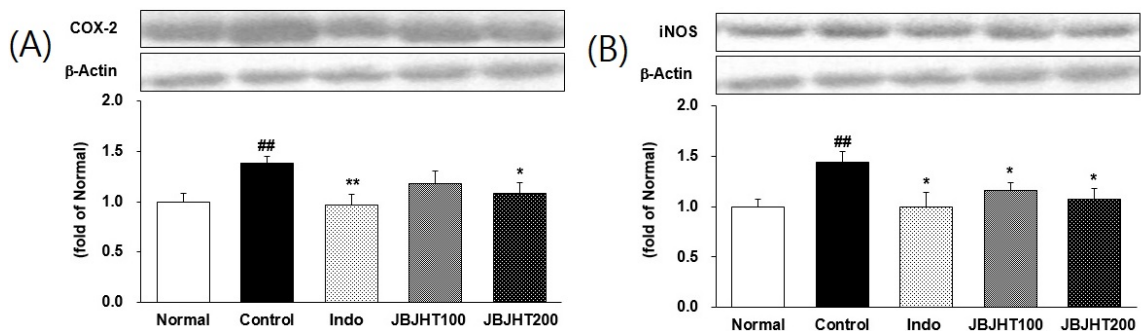


Fig. 9. Effects of JBJHT on inflammatory mediators expression on cartilage tissue. (A) Effects of JBJHT on COX-2 expression, (B) Effects of JBJHT on iNOS expression. Results are means±standard deviation (n=7/group)(^{##}p<0.01 vs. Normal and ^{*}p<0.05, ^{**}p<0.01 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, COX-2: cyclooxygenase 2, iNOS: inducible nitric oxide synthase, MIA: monosodium iodoacetate.

2) IL-6

IL-6의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00±0.05 대비 대조군 1.45±0.10에서 유의하게 증가하였으며(p<0.001),

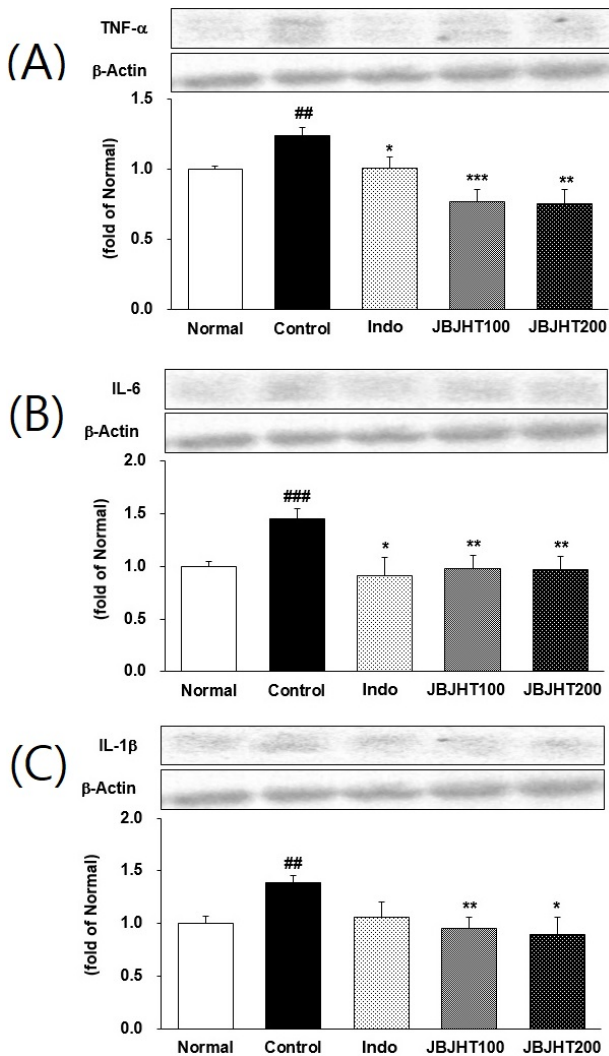


Fig. 10. Effects of JBJHT on inflammatory cytokines expression on cartilage tissue. (A) Effects of JBJHT on TNF-α expression, (B) Effects of JBJHT on IL-6 expression, (C) Effects of JBJHT on IL-1β expression. Results are means±standard deviation (n=7/group)([#]p<0.01, ^{###}p<0.001 vs. Normal and *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, TNF-α: tumor necrosis factor alpha, IL-6: interleukin-6, IL-1β: interleukin-1 beta, MIA: monosodium iodoacetate.

Indo 0.92±0.17, JBJHT100 0.97±0.13, JBJHT200 0.97±0.12 로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.01), JBJHT200 (p<0.01) 에서 유의하게 감소하였다(Fig. 10B).

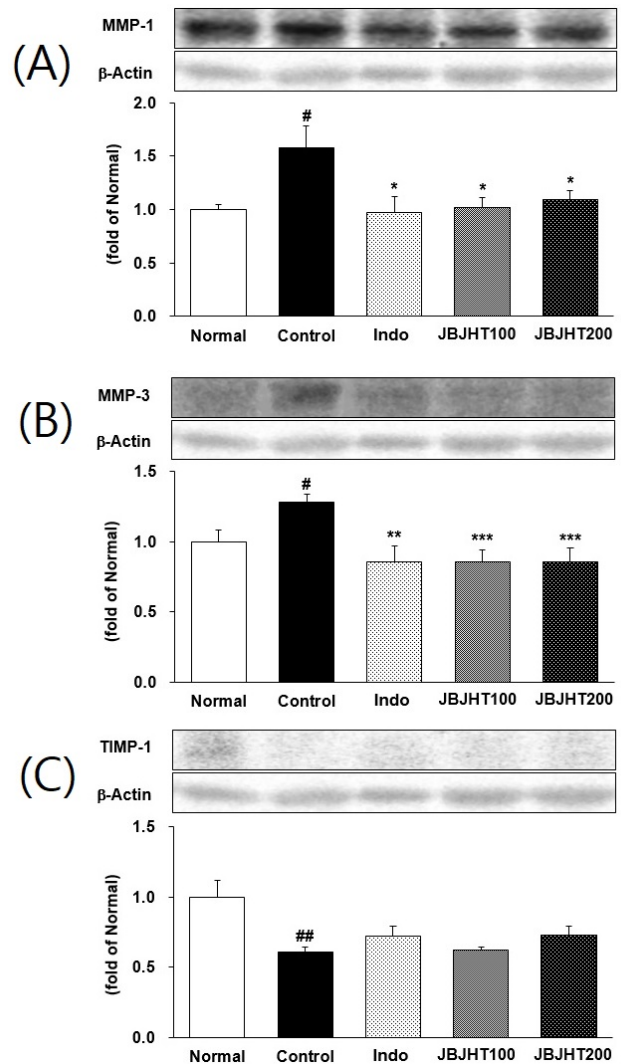


Fig. 11. Effects of JBJHT on proteolytic factors expression on cartilage tissue. (A) Effects of JBJHT on MMP-1 expression, (B) Effects of JBJHT on MMP-3 expression, (C) Effects of JBJHT on TIMP-1 expression. Results are means±standard deviation (n=7/group)([#]p<0.05, ^{###}p<0.01 vs. Normal and *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. Control). Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, MMP-1: matrix metalloproteinase-1, MMP-3: matrix metalloproteinase-3, TIMP-1: tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1, MIA: monosodium iodoacetate.

3) IL-1 β

IL-1 β 의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00 \pm 0.07 대비 대조군 1.38 \pm 0.07에서 유의하게 증가하였으며(p<0.01), Indo 1.06 \pm 0.14, JBJHT100 0.96 \pm 0.10, JBJHT200 0.89 \pm 0.17로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.01), JBJHT200 (p<0.05)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 10C).

10. 관절 조직 내 단백질 분해 인자 분석

1) MMP-1

MMP-1의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00 \pm 0.05 대비 대조군 1.58 \pm 0.20에서 유의하게 증가하였으며(p<0.05), Indo 0.97 \pm 0.15, JBJHT100 1.02 \pm 0.09, JBJHT200 1.09 \pm 0.08로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.05), JBJHT200 (p<0.05)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 11A).

2) MMP-3

MMP-3의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00 \pm 0.09 대비 대조군 1.28 \pm 0.06에서 유의하게 증가하였으며(p<0.05), Indo 0.85 \pm 0.12, JBJHT100 0.86 \pm 0.08, JBJHT200 0.86 \pm 0.10으로 대조군 대비 JBJHT100 (p<0.001), JBJHT200 (p<0.001)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 11B).

3) TIMP-1

TIMP-1의 발현을 확인한 결과, 정상군 1.00 \pm 0.12 대비 대조군 0.61 \pm 0.03에서 유의하게 감소하였으며(p<0.01),

Indo 0.72 \pm 0.07, JBJHT100 0.62 \pm 0.02, JBJHT200 0.73 \pm 0.06으로 대조군 대비 JBJHT100과 JBJHT200에서 증가하는 경향이 있었으나 유의성은 나타나지 않았다(Fig. 11C).

11. 조직병리학적 변화에 미치는 영향

1) H&E staining

연골 손상의 회복 상태를 관찰하기 위해 H&E 염색을 실시한 결과, 정상군의 활막 조직과 연골 등은 정상 상태이지만 대조군에서는 골관절염이 유발되어 불규칙한 연골 표면, 연골의 변성 및 변형이 현저하게 나타났다. JBJHT100과 JBJHT200의 활막 조직 및 연골 등은 대조군과 비교했을 때 정상 상태에 가까워 조직 손상이 억제되었다(Fig. 12A).

2) Safranin-O staining

연골 조직의 proteoglycan 소실 정도를 관찰하기 위해 Safranin-O stain을 실시한 결과, 대조군에서는 골관절염이 유발되어 관절 조직이 변형되고, proteoglycan의 대부분이 파괴되어 연골의 형태학적 변화를 야기했다. 반면, JBJHT100과 JBJHT200에서는 대조군에 비해 연골 조직 변형과 proteoglycan 소실 둘 다 억제되는 것으로 관찰되었다. 또한 JBJHT100보다는 JBJHT200에서 proteoglycan 파괴를 더 억제하였다(Fig. 12B).

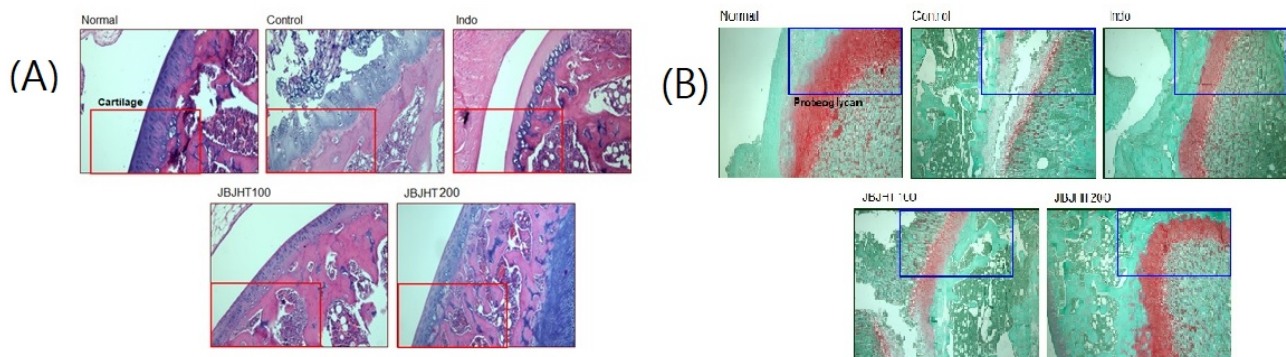


Fig. 12. Histological observation on cartilage tissue. (A) Histological sections ($\times 100$) were stained with hematoxylin & eosin staining, (B) Histological sections ($\times 100$) were stained with safranin-O staining. Normal: normal rats group, Control: MIA-induced osteoarthritis with distilled water treated rats group, Indo: MIA-induced osteoarthritis with indomethacin 5 mg/kg treated rats group, JBJHT100: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 100 mg/kg treated rats group, JBJHT200: MIA-induced osteoarthritis with *Jibaekjihwang-tang* 200 mg/kg treated rats group, JBJHT: *Jibaekjihwang-tang* freeze dried powder, MIA: monosodium iodoacetate.

고찰»»»»

골관절염은 국소적 관절의 점진적인 관절 연골 소실 및 그에 따른 2차적인 변화와 증상을 동반하는 질환이다. 예전에는 노화의 일부분으로 생각되었으나 최근에는 단순하게 노화현상만이 아닌 관절연골의 변화가 나타나는 질환으로 생각한다¹⁾.

痺란 閉, 막혀서 통하지 않는다는 뜻이다. 골관절의痺症은 風寒濕熱의 邪氣가 인체의 營衛失調, 腠理空疎 혹은 正氣虛弱한 틈으로 經絡을 통해 침입하여 관절에 凝滯됨으로써 氣血運行을 저해하여 肌肉, 筋骨, 關節에 疼痛, 麻木, 酸楚, 重着, 腫脹, 屈伸不利, 심하면 강직성 변형을 초래하는 병증이다. 치료는 風寒濕痺는 辛溫한 약으로 陽氣를 발산시켜 邪氣를 밀어내고, 風熱濕痺는 散風清熱祛濕시키며, 久痺는 溫通溫散시키거나 滋陰시키도록 한다²⁾.

본 연구에 사용된 知栢地黃湯은 熟地黃, 山藥, 山茱萸, 茯苓, 澤瀉, 牡丹皮로 구성된 六味地黃湯에 知母, 黃栢이 가미된 처방이다. 知栢地黃湯에 대한 연구로는 知栢地黃湯 약침이 혈압을 조절할 수 있고¹⁴⁾ 갱년기 장애를 개선하며¹⁵⁾, 진행성 색소성 자반병을 호전¹⁶⁾시킨 사례가 있다.

앞서 언급한대로 六味地黃湯 및 개별 약제들에 대한 항산화 작용이 입증되었다. 각 본초별로 추가적인 연구를 살펴보면 熟地黃은 補血藥으로 滋陰補血하고 益精填髓하는 효능이 있으며¹⁷⁾, 熟地黃의 수침액이 염증성 세포 활성물질인 TNF- α 및 IL-1의 억제효과가 있음이 밝혀졌다¹⁸⁾. 山藥은 補氣藥으로 補脾養胃, 生津益肺, 補腎澀精하는 효능이 있으며¹⁷⁾ MIA로 유발된 골관절염 모델에서 관절조직 내 염증성 cytokine과 TIMP-1, MMP-1의 유의한 감소를 보였다¹⁹⁾. 山茱萸는 收澀藥으로 補益肝腎, 澀精固脫하는 효능이 있으며¹⁷⁾ 항염증, 항산화 효과뿐만 아니라 사람의 정자 활성성을 증가시킨다고 보고되었다²⁰⁾. 茯苓은 利水退腫藥으로 利水滲濕하며 健脾寧心하며¹⁷⁾, 항염증 효과 외에도 혈관 생성 억제 효능, 면역 반응 조절이 보고되었다²¹⁾. 澤瀉는 利水退腫藥으로 利小便, 清退熱하며¹⁷⁾, 항산화 효과 이외에도 당뇨병, 간질환, 신경계질환, 항종양, 항균, 항진균 등의 연구가 진행되었다²²⁾. 牡丹皮는 清熱涼血, 活血散瘀하며¹⁷⁾, collagen에 의한 관절염 모델에서 항산화 효과 및 진행을 완화시키는 효능이 보고되었다²³⁾. 知母는 清熱瀉火, 生

津潤燥하는 효능¹⁷⁾이 있고 항염증, 항암, 항산화, 항균, 허혈성 뇌손상에 대한 효능이 밝혀졌다⁶⁾. 黃栢은 清熱燥濕, 瀉火解毒, 退虛熱하는 효능¹⁷⁾이 있고 黃栢 약침이 관절염의 IL-1 β 발현을 억제한다는 연구가 있다⁷⁾.

이처럼 知栢地黃湯을 구성하고 있는 각각의 약제는 항산화, 항염증, 면역반응 조절 등의 효과가 실험적으로 확인되었다. 그러므로 각 약제로 구성된 知栢地黃湯 역시 골관절염에 효과가 있을 것으로 예상하여 본 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 먼저 知栢地黃湯 추출물 (JBHT)이 DPPH 라디칼 소거능, ABTS 라디칼 소거능, 총 폴리페놀 및 플라보노이드 함량 측정을 통해 항산화 효과가 있는지 먼저 확인하고 Raw264.7 cells의 생존율을 실험하여 독성을 확인한 후 *in vitro*로 NO, PGE₂, TNF- α , IL-6, IL-1 β 의 생성에 미치는 영향을 확인하였다. 이후 골관절염 rat 모델에 대한 知栢地黃湯의 효과를 검증하고자 아무런 처치를 하지 않은 정상군(Normal), MIA로 골관절염 유도 후 증류수를 경구 투여한 대조군(Control), MIA로 골관절염 유도 후 indomethacin 5 mg/kg 투여군(Indo), MIA로 골관절염 유도 후 JBHT 100 mg/kg 투여군(JBHT100), MIA로 골관절염 유도 후 JBHT 200 mg/kg 투여군(JBHT200) 등 총 5군으로 실험군을 분리하였다. 이들을 대상으로 하여 체중 변화, 식이효율, 뒷다리 체중부하, 지질과산화 분석, 관절조직 내 산화적 스트레스 관련인자, 항산화 관련 단백질, 염증성 단백질, 염증성 매개인자, 염증성 cytokine, 단백질 분해인자, 병리조직학적 변화에 대해 알아보려고 하였다.

동물실험에 앞서 JBHT의 항산화 활성을 확인하기 위해 DPPH와 ABTS의 라디칼 소거 활성을 측정할 결과 농도 의존적으로 증가하였다(Figs. 1, 2). 이를 통해 JBHT가 항산화 능력이 있음이 증명되었다. 이를 토대로 *in vitro* 실험을 위해 Raw264.7 cells에 JBHT를 농도 의존적으로 처리하고 24시간 후 MMT assay를 이용하여 세포 생존율을 측정하였다. 측정결과 대조군과 비교시에 세포 독성을 보이지 않았으나 1,000 μ g/mL 농도에서 85.4 \pm 3.2의 생존율을 보여 이후 동물실험에서는 500 μ g/mL까지 농도만 처리하였다(Fig. 3).

골관절염에서 연골의 손상 및 복원을 이해하는데 연골세포의 동화(anabolic) 및 이화(catabolic) 작용과 이의 균형 조절을 이해하는 것이 필요하다. 특히 이화작용을 일으키는 염증성 cytokine, 염증성 매개인자의 영향이

중요하다. 이화작용을 일으키는 염증성 cytokine으로는 TNF- α , IL-6, IL-1 β 등이 있다. 퇴행성 골관절염 환자들에서는 TNF- α , IL-1 β 가 연골세포들에 의해서 발현되며, 이는 matrix metalloproteinases (MMPs), iNOS, COX-2 등을 유도하며 TIMP 등을 억제하여 이화작용을 주도한다. 또한 TNF- α , IL-1 β 는 IL-8, IL-6, NO, PGE₂ 등의 생산을 통해 염증반응을 주도한다. NO는 연골세포에 의해서 분비되며 연골의 단백질과 콜라겐 생성을 억제하고 IL-1 β 를 통하여 MMPs의 생성에 관여한다. PGE₂는 염증과 통증을 주도하는 주요 매개체로 COX-2와 PGE₂ synthase 효소에 의해 생성된다¹⁾. Raw264.7 cells에 JBJHT를 농도 의존적으로 처리하고 NO, PGE₂, TNF- α , IL-6, IL-1 β 함량을 분석해보니 대조군에 비해 감소했다(Fig. 4). *in vitro* 실험에서도 염증성 cytokine과 염증 매개인자가 조절되어 골관절염에서의 효과가 기대된다.

MIA로 골관절염을 유발한 동물실험은 Kalbhen과 Blum이 최초로 확립하였다²⁴⁾. MIA는 통증, 관절연골의 손상, 기능장애 등의 양상을 사람의 실제 골관절염과 유사하게 만들 수 있고, 주입농도에 따라 다양한 퇴행정도를 가진 동물 모델을 만들 수 있으며 질환의 진행과 통증강도를 정확히 평가할 수 있다는 장점이 있다^{25,26)}.

본 실험에서 사용한 indomethacin은 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)의 하나로 prostaglandin의 생성억제 기전이 확실히 밝혀져 있는 약물로 비교적 널리 사용되고 있다. 그러나 indomethacin은 prostaglandin을 생성하는 COX 효소를 억제하는데 그에 따라 위장관 점막 보호 작용을 담당하고 있는 COX-1마저 억제하며 그로 인한 부작용으로 위장관 합병증이 흔히 발생한다²⁷⁾. 이외에 피부발진, 청각부작용 등이 나타날 수 있어²⁸⁾ 신중을 기하여 투여하는 약물 중 하나이다.

혈액 지질과산화물 분석은 TBARS 생성량을 측정하여 판단하였는데 JBJHT는 대조군에 비해 감소했으나 유의성은 없었고(Fig. 5A) 연골조직의 TBARS 생성량을 측정하였을 때는 대조군과 투여군 모두 유의성있게 감소하였다(Fig. 5B).

Superoxide radical (O₂⁻)을 생산하는 효소인 NADPH oxidase는 NOX4, p47^{phox}, p22^{phox}, p67^{phox} 등으로 구성되며, 세포가 자극을 받아 활성화되면 p47^{phox}가 인산화되고 세포막 단백질인 p22^{phox}와 결합되어 활성화되면

혈관에서의 주된 산화 스트레스인 과산화음이온이 생성된다^{29,30)}. NOX4는 세포막의 p22^{phox}의 조절에 의해 활성화되고 이 과정에서 미토콘드리아의 전자전달계에 의해 과생산된 O₂⁻에 전자를 운반하여 H₂O₂로 전환시키므로 염증반응에 관여한다고 알려져 있다³¹⁾. 본 실험에서 관절 조직에 western blot을 실시한 후 측정된 결과 NOX4의 발현은 JBJHT200 투여군에서 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으며(Fig. 6A), p47^{phox}, p22^{phox}의 발현은 모두 대조군 대비 유의하게 감소하였다(Fig. 6B, C). 이를 통해 知栢地黃湯은 연골 조직 내 산화적 스트레스 관련 단백질 중 NOX4를 억제하여 항산화 효과를 나타내어 골관절염에 효과가 있을 것으로 생각된다.

SOD는 산소 대사에 의하여 생성되는 O₂⁻을 H₂O₂로 전환시키며³²⁾, catalase와 glutathione peroxidase에 의해 H₂O₂가 다시 H₂O와 O₂로 분해하는 과정을 통하여 활성 산소를 제거하여 세포 손상을 막게 된다^{33,34)}. 본 연구에서 시행한 검사에서 모든 항산화 단백질은 증가하였다(Fig. 7). 다만 GPx-1/2의 발현은 증가하였으나 유의성은 없었다. 그러나 JBJHT의 경구투여가 항산화 단백질을 증가시켜 염증 반응으로 인한 산화적 손상을 억제하는 작용을 한다고 생각된다.

NF- κ B는 inhibitory kappa B와 결합해 세포질 내에서 비활성 상태로 존재하지만 TNF- α 등의 자극으로 비활성 상태의 inhibitory kappa B kinase가 활성화되고, 이때 인산화된 I κ B α 가 분해되어 p65 등의 단백질들이 세포핵 내로 들어와 전사인자 역할을 한다^{35,36)}. 이때 핵에서 전사가 이루어져 염증성 매개인자인 COX-2와 iNOS, 염증성 cytokine인 TNF- α 와 IL-6을 분비하게 된다.

Mitogen-activated protein kinase (MAPKs)는 골격 발달과 뼈 항상성에 중요한 역할을 하며 특히 조골세포의 분화에 영향을 미친다. MAPKs는 p38, ERK, JNK로 구성되며 이 중 p38은 주로 골격을 결정하고 형성하는 역할을 한다³⁷⁾. 또한 많은 연구에서 염증에서 중요한 역할을 하는 p38을 NF- κ B 상위 조절 kinase로서 인용하고 있다. p38 활성을 차단하면, 즉 p38의 인산화가 억제되어지면 염증성 전사 인자인 NF- κ B의 전사 활성을 약화시키는 것으로 나타난다. p38는 다양한 신호전달단계의 필수 구성 요소를 형성하는 serine/threonine kinases의 한 계열이다. 특정 억제제로 p38을 차단하였을 시 NF- κ B 전사 활성이 감소하고 NF- κ B 표적 유전자의 발현이 약

화된다고 보고되었다³⁸⁻⁴⁰). 본 실험에서 p-IkBa와 p-p38의 발현은 JBJHT100과 JBJHT200에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였고, NF-κB의 발현은 JBJHT200에서만 유의성 있게 감소하였다(Fig. 8).

Cyclooxygenase는 COX-1과 COX-2로 나뉘어지며 arachidonic acid를 prostaglandin으로 전환하는 효소이다. COX-1은 혈관, 위장관, 신장 등 거의 대부분 조직에 존재하며 보호 작용을 하는 효소로서 다양한 생리적 반응을 매개한다. COX-2는 주로 염증과 관계되는 단핵구세포, 대식세포, 활액막세포에서 발견되고 COX-2 염증 전구물질들에 의해 합성되어 염증 반응에서 나타난다⁴¹).

iNOS는 연골세포에서 염증성 cytokine의 분비, 연골세포의 이화작용을 촉진하는 효소로 자극에 의해 NO를 과생성한다. iNOS에 의해 과량 생성된 NO는 proteoglycan과 collagen의 합성을 모두 억제하고 기질분해효소로 작용하여 연골세포의 사멸과 염증 반응을 조장한다^{42,43}). 본 실험에서 관절조직 내 iNOS의 발현은 JBJHT100과 JBJHT200에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였고, COX-2의 발현은 JBJHT200에서 유의성 있게 감소하였다(Fig. 9).

TNF-α와 IL-6은 염증성 cytokine 인자로 TNF-α는 IL-1, IL-8, IL-6, IL-10, MMPs 등의 염증 매개물질 생성을 유발하여 염증을 증폭시키고, 연골로부터의 proteoglycan 소실률을 증가시키며 더불어 proteoglycan 재합성을 억제하여 관절연골을 손상시키고 관절염의 진행을 유도한다⁴⁴). IL-6은 급성 염증의 시작 및 만성 염증 면역반응 영구화에 중요한 역할을 한다. 또한 급성 스트레스 상황에서 숙주 방어에 중요한 역할을 한다^{45,46}). 본 실험에서 TNF-α와 IL-6, IL-1β의 발현은 JBJHT100과 JBJHT200에서 대조군 대비 유의하게 감소하였다(Fig. 10).

MMPs는 기질단백분해효소로 소아기부터 청장년기까지에서는 생명 유지에 필수적 조절 단백질이지만, 노인에서는 정상보다 과다하게 발현하여 염증세포 침윤과 섬유화, 종양 등의 병리적 상황이 나타나게 된다⁴⁷). Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)는 MMPs에 길항작용을 하여 MMPs의 분비를 제어하고 이를 통해 연골세포의 동화와 이화작용을 조절하는 것으로 알려져 있다⁴⁸). 본 연구에서 연골조직 내의 단백질 분해인자 MMP-1, MMP-3, TIMP-1를 분석한 결과 JBJHT100과 JBJHT200에서 MMP-1, MMP-3의 유의한 감소가 있었

으나, TIMP-1는 증가하는 경향은 있으나 유의성은 나타나지 않았다(Fig. 11). 이러한 점으로 미루어 보아 知栢地黃湯은 연골조직에서 염증매개 인자들의 생성과 염증성 cytokine 분비를 억제하여 항염증 효과가 나타날 수 있을 것으로 생각된다.

골관절염의 병리조직학적 변화를 관찰을 위하여 H&E와 Safranin-O 염색을 실시하였다. H&E 염색은 호염기성인 hematoxylin과 호산성인 eosin이 핵, 세포질, proteoglycan 등을 염색하는 방법이며, Safranin-O 염색은 양이온성 염색소로 chondroitin sulfate, keratan sulfate 등의 음이온과 결합해 연골에 분포하는 proteoglycan의 양에 비례하여 적색 또는 오렌지색으로 염색하는 방법으로 연골의 proteoglycan 농도 변화를 추정할 수 있다⁴⁹). 정상적인 관절연골에서 proteoglycan은 관절연골의 세포의 기질을 이루는 주성분으로 정상 연골 세포에 의해 지속적으로 생산되는 동시에 연골 세포에서 분비된 MMPs로 인해 파괴되어 관절 내에서 농도 균형을 이루게 된다⁵⁰).

H&E 염색 결과에서 MIA로 관절염을 유발한 대조군은 활막 조직과 연골의 변성 및 변형이 현저하게 나타났으나, JBJHT100과 JBJHT200에서는 활막 조직 및 연골 등은 대조군과 비교하여 정상에 가까워 조직 손상이 효과적으로 억제되는 것으로 나타났다(Fig. 12A).

Safranin-O 염색 결과에서 대조군은 골관절염이 유발되어 관절조직이 변형되고, proteoglycan의 대부분이 파괴되었으나, JBJHT100과 JBJHT200에서는 대조군에 비해 관절조직의 변형이 억제되고 proteoglycan의 소실도 억제되는 것으로 나타났다(Fig. 12B).

이상의 결과들을 종합해 볼 때, 知栢地黃湯은 MIA로 유발된 rat의 골관절염 모델에 항산화, 항염증 작용을 나타내었으며 연골 주변의 proteoglycan을 보존하는 효과가 있으므로 추가적인 연구를 통해 향후 골관절염 치료 약물로서 활용되기를 기대한다.

결론»»»

知栢地黃湯이 산화적 손상, 염증에 대해 미치는 영향과 MIA로 유발된 rat의 체중 변화, 식이효율, 뒷다리 체중부하, 항산화, 항염증 및 조직병리학적 변화를 관찰하

여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. DPPH, ABTS 라디칼 소거 활성효과가 농도의존적으로 증가하였다.
2. Raw264.7 cells의 생존율을 보았을 때 독성은 없었다.
3. Raw264.7 cells의 NO, 염증성 cytokine 생성을 억제하였다.
4. 관절 조직 내 지질과산화를 억제하였다.
5. 관절 조직 내 NOX4, p47^{phox}, p22^{phox}의 발현량은 감소하였다.
6. 관절 조직 내 SOD, catalase, GPx-1/2의 발현량은 증가하였다.
7. 관절 조직 내 p-IkBa, NF-κBp65, p-p38, COX-2, iNOS, TNF-α, IL-6, IL-1β의 발현은 감소하였다.
8. 관절 조직 내 MMP-1, MMP-3는 감소하였고 TIMP-1은 증가하였다.
9. 병리조직검사에서 활막 조직 및 연골 손상이 억제되었으며 proteoglycan의 소실도 억제되었다.

이상의 결과로 보아 知栝地黃湯은 항산화, 항염증 효과가 있으며, MIA로 유발된 rat의 골관절염을 진행시키는 인자를 억제하므로 추가적인 연구를 통해 인간의 골관절염의 치료제 개발에 도움이 되기를 기대한다.

References>>>>

1. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics. 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2013:290, 292, 317, 321.
2. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean rehabilitation medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:102-16.
3. Yoh SB, Sul JU, Shin MS. Research trends on the treatment of knee osteoarthritis in Korean medicine. The Korean Journal of Acupuncture. 2011;28(1):139-55.
4. Oh K. Euijongguemgam. Seoul:Daesung MoonWha Inc. 1983:49-51.
5. Lee GH, Yoo DY. Evaluation of anti-inflammatory effects of yukmijihwangtang and individual drug substances based on the extraction methods. J Korean Obstet Gynecol. 2012;25(2):89-107.
6. Lee YK, Kim CT, Choi HJ. Anti-inflammatory effect of anemarrhenae rhizoma 80% ethanol extract in RAW 264.7 cells. Kor J Herbol. 2017;32(3):97-103.
7. Jang JH, Kim KS, Kim CH. 1β inhibitory effect on the expression - yellowish and above the youngseon acupuncture Lipopolysaccharide-induced arthritis in the IL: Literature study. J Acupunct Res. 1999;16(1):511-31.
8. Yun YK. Donguibangje and cheobanghaeseol. Seoul: Uiseongdang. 1998:336-7.
9. Hatano T, Edamatsu R, Hiramatsu M, Mori A, Fujita Y, Yasuhara T, Yoshida T, Okuda T. Effects of the interaction of tannins with co-existing substances. VI. Effects if tannins and related polyphenols on superoxide anion radical, and 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. Chem Pharm Bull. 1989;37(8):2016-21.
10. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radic Biol Med. 1999;26(9-10):1231-7.
11. Folin O, Denis W. On phosphotungsticphosphomolybdic compounds as color reagents. J Biol Chem. 1912; 12(2):239-43.
12. Lister CE, Lancaster JE, Sutton KH, Walker JR. Developmental changes in the concentration and composition of flavonoids in skin of a red and a green apple cultivar. Journal of the Science of Food and Agriculture. 1994;64(2):155-61.
13. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem. 1978;86(1):271-8.
14. Shim YS, Jeon MK, Kim KS, Sohn IC. Effects of Aqua-acupuncture of jibaekjihwangtang on the blood pressure in hypertensive rats. J Acupunct Res. 2004; 21(4):1-18.
15. Lee SH, Kim DC. Aqueous extracts of jibaekjihwang-tang ameliorate ovariectomy-induced climacterium symptoms in mouse. J Korean Obstet Gynecol. 2017;30(2):16-36.
16. Kim HJ, Kim TY, Lee CH, Kim CH. A case report of progressive pigmented purpuric dermatosis improved with jibaekjihwang-tang. The Korean Medicine Ophthalmology&Otolaryngology&Dermatology Society. 2013;26(2):109-16.
17. Korean Herbalogy Society. Herbalogy. Seoul:Young-lim. 2016:201, 221, 235, 345, 348, 581, 633, 688.
18. Jung YS, Kang HW, Lyu YS. Studies on the anti-inflammatory action of teamed Rehmannia glutinosa in central nervous system. J of Oriental Neuropsychiatry. 1999;10(2):59-70.
19. Kim MJ, Park HJ, Kim KJ, Lee JA, Shin MR, Roh SS. Protective effect of dioscoreae rhizoma extracts in MIA-induced rat. Kor J Herbol. 2019;34(4):27-35.
20. Oh MS, Kim DR, Sung EJ, Chang MS, Park SK. Antioxidant effects of corni fructus in GC-1 cells. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2005;19(6):1541-5.
21. Rios JL. Chemical constituents and pharmacological prop-

- erties of *Poria cocos*. *Planta Med.* 2011;77(7):681-91.
22. Yu JH. Overview for Studies on *Alismatis Rhizoma* in the Korean literatures [dissertation]. Iksan:Wonkwang University; 2012.
 23. Kim DH, Song BK, Kim HK. Effect of moutan radicle cortex on collagen-induced arthritis. *The Journal of Traditional Korean Medicine.* 1997;7(2):60-9.
 24. Kalben DA, Blum U. Hypothesis and experimental confirmation of a new pharmacological model of osteoarthritis. *Arzneimittelforschung.* 1977;27(3):527-31.
 25. Combe R, Bramwell S, Field MJ. The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *Neurosci Lett.* 2004;370(2-3):236-40.
 26. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol.* 2003;31(6):619-24.
 27. Song YJ, Ha CW. The use of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. *J Korean Knee Soc.* 2009;21(2):84-92.
 28. Cho YJ, Moon SL, Park KH, Cho NC, Song YW. Comparison of side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) in rheumatoid arthritis patients. *J Kor Soc Hosp Pharm.* 1998;15(2):186-92.
 29. Hultqvist M, Olsson LM, Gelderman KA, Holmdahl R. The protective role of ROS in autoimmune disease. *Trends Immunol.* 2009;30(5):201-8.
 30. Dang PM, Cross AR, Babior BM. Assembly of the neutrophil respiratory burst oxidase: A direct interaction between p67^{phox} and cytochrome b₅₅₈. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(6):3001-5.
 31. Radermacher KA, Wingler K, Kleikers P, Altmann S, Jr Hermans J, Kleinschnitz C, Hhw Schmidt H. The 1027th target candidate in stroke: Will NADPH oxidase hold up? *Exp Transl Stroke Med.* 2012;4(1):1-11.
 32. Van Raamsdonk JM, Hekimi S. Superoxide dismutase is dispensable for normal animal lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(15):5785-90.
 33. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):147-54.
 34. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 1973;179(4073):588-90.
 35. Park SH, Lee HJ, Ryu JH, Lee SY, Shin HD, Hong JH, Seok JH, Lee CJ. Effects of silibinin and resveratrol on degradation of IκB and translocation of NF-κB p65 induced by tumor necrosis factor-α in cultured airway epithelial cells. *J Pharm.* 2014;58(1):1-6.
 36. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone.* 2007;40(2):251-64.
 37. Rodríguez-Carballo E, Gámez B, Ventura F. p38 MAPK signaling in osteoblast differentiation. *Front Cell Dev Biol.* 2016;4:40.
 38. Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(9):717-26.
 39. Vanden Berghe W, Plaisance S, Boone E, De Bosscher K, Schmitz ML, Fiers W, Haegeman G. p38 and extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase pathways are required for nuclear factor-κBp65 transactivation mediated by tumor necrosis factor. *J Biol Chem.* 1998;273(6):3285-90.
 40. Saha RN, Jana M, Pahan K. MAPK p38 regulates transcriptional activity of NF-κB in primary human astrocytes via acetylation of p65. *J Immunol.* 2007;179(10):7101-9.
 41. Brune K, Hinz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(1):1-6.
 42. Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):15-20.
 43. Sakaguchi Y, Shirahase H, Ichikawa A, Kanda M, Nozaki Y, Uehara Y. Effects of selective iNOS inhibition on type II collagen-induced arthritis in mice. *Life Sci.* 2004;75(19):2257-67.
 44. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370(9602):1861-74.
 45. Iking-Konert C, Bartz-Bazzanella P, Falagan D, Hofman MW, Schwarting A, Dörner T. Interleukin-6 inhibition as a potential therapeutic target in rheumatic diseases. *Z Rheumatol.* 2014;73(3):269-76.
 46. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, Yao Y. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):125-39.
 47. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2000;18(5):1135-49.
 48. Lambert E, Dassè E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifunctional proteins. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;49(3):187-98.
 49. Lee SH, Kwon KD, Lee SW, Cho SH, Ahn HS. Acetabular degeneration in osteonecrosis of the femoral head. *J of Korean Orthop Assoc.* 2004;39(3):239-46.
 50. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS. Normal cartilage structure, biochemistry, and metabolism: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(8):924-9.

眞武湯이 흰쥐의 대퇴골 골절 치유에 미치는 실험적 연구

박정오 · 오민석

대전대학교 한의과대학 한방재활의학교실

The Healing Effect of *Jinmu-tang* (*Zhenwu-tang*) in Femur Fractured Rats

Jung-Oh Park, K.M.D., Min-Seok Oh, K.M.D.

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives The aim of this study is to evaluate the fracture healing effect of *Jinmu-tang* (JM) on femur fractured rats.

Methods Rats were randomly divided into 5 groups (normal, control, positive control, JM extract with low concentration and JM extract with high concentration). All group except normal group went through both femur fracture. Normal and control group received no treatment at all. Positive control group were medicated with tramadol (20 mg/kg) once a day for 14 days. Experimental group was orally medicated with JM extract (10 mg/kg for low concentration, 50 mg/kg for high concentration) once a day for 14 days. In order to investigate fracture healing process, plasma and serum were obtained. Also, micro-computed tomography was conducted to see the fracture site visually. Immunohistochemistry for transforming growth factor- β 1, Ki67, alkaline phosphatase, runt-related transcription factor 2, receptor activator of nuclear factor kappa- β , tartrate resistant acid phosphatase was conducted to observe bone healing progress after 14 days since fracture occurred. Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen and creatinine levels were measured in plasma, for hepatotoxicity and nephrotoxicity of JM extract. Osteocalcin was measured to observe activity of osteoblast.

Results Through Micro-CT, more fracture healing was observed on both experimental group than control and positive control group. Through Hematoxylin & Eosin and safranin O staining showed bone cell proliferation and bone formation in the experimental group. RANK was significantly increased in the experimental groups. JM with high concentration showed statistically significant of TGF- β and Osteocalcin. NO, TRAP and ALP were not significantly changed. Liver toxicity was not significantly observed. Creatinine significantly increased in both experimental groups after 28 days.

Conclusions As described above, JM extract showed anti-inflammatory effect, promoted fracture healing by stimulating the bone regeneration factor, and showed little hepatotoxicity and nephrotoxicity. In conclusion, JM extract can promote fracture healing and it can be used clinically to patients with fracture. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):19-35)

RECEIVED March 16, 2020

REVISED March 27, 2020

ACCEPTED March 30, 2020

CORRESPONDING TO

Min-Seok Oh, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 75, Daedeok-daero, 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon 35235, Korea

TEL (042) 470-9424

FAX (042) 470-9005

E-mail ohmin@dju.ac.kr

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Key words Herbal medicine, Bone fractures, Fracture healing, Gene expression

서론»»»»

골절이란 뼈의 연속성이 완전하게 혹은 불완전하게 소실된 질환으로¹⁾ 통증, 주변 연부조직 손상, 구조적 변형 등의 다양한 증상을 나타낸다²⁾. 주된 원인은 외상, 반복된 외력, 종양 등이며, 치료는 골절의 위치, 정도, 폐쇄성 혹은 개방성 여부 및 전신상태 등을 고려하여 정복술, 고정술 등의 수술적 치료나 석고고정, 보조기 등의 비수술적 치료 중 적절한 치료법을 선택한다²⁾.

한의학에서는 《外臺祕要》³⁾에서 ‘急療骨折, 接骨如故’라 하여 골절에 대해 최초로 언급하였고, 치료에는 보조기 뿐만 아니라 침, 뜸, 한약 등 다양한 방법을 이용하였다⁴⁾. 특히 한약을 이용한 연구로는 단미재로 紅花⁷⁻⁹⁾, 鹿茸¹⁰⁾, 人參¹¹⁾ 등이, 처방으로는 六味地黃湯^{12,13)}, 加味芍歸湯¹⁴⁾, 接骨散¹⁵⁾ 등이 골절유합에 효과적임을 보고하였다.

眞武湯은 玄武湯이라고도 하며 《傷寒論》에 ‘少陰病二三日不已 至四五日 腹痛. 小便不利 四肢沈痛 自下利者 此爲. 有水氣 其人或咳 或小便利 或下利. 或嘔者 眞武湯主之’라 하여 처음 소개된 처방은 茯苓 芍藥 生薑 白朮 附子로 구성되어 있다¹⁶⁾. 眞武湯에 대한 연구로는 Choi 등¹⁷⁾이 갑상선기능저하증에 효과가 있음을, Ann¹⁸⁾이 근위축증의 치험례를, Yang 등¹⁹⁾은 골관절염에 효과가 있음을 보고하였다.

眞武湯의 구성약재 중 附子は 補腎陽, 茯苓 白朮은 健脾化濕, 芍藥은 補血, 生薑은 溫裏하는 작용이 있어 골절 후 발생한 血虛, 陽虛상태에 응용할 수 있을 것으로 생각되나 眞武湯의 골절 치유에 관한 연구는 찾아보기 어려웠다.

이에 저자는 眞武湯이 골절 치유에 미치는 영향을 알아보고자 흰쥐의 대퇴골을 골절시킨 뒤 micro-computed tomography (micro-CT) 검사, haematoxylin & eosin staining, safranin O staining 및 골절조절인자들의 면역화학 검사 및 혈액생화학적 분석 등을 통하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법»»»»

1. 재료

1) 동물

실험동물은 대한바이오링크(Eumseong, Korea)에서 11주령 수컷 Sprague Dawley rat (300-350 g)를 분양받아 1주일간 사육한 뒤 실험에 사용하였다. 최근 동물실험의 윤리적 경향이 동물희생을 최소화하는 것인데, 본 골절실험에서 양 성의 차이를 보려면 성별 균을 더 분류하여 동물의 희생을 추가로 늘려야 한다. 그러나 본 실험의 목적이 진무탕의 성별에 따른 골절치유 효과를 확인하고자 하는 것이 아니므로 양 성의 차이를 모두 확인하고자 동물의 희생을 추가로 늘리는 것은 적절하지 않은 것으로 판단하였다. 양 성중 수컷 쥐만을 대상으로 실험을 진행한 이유는 골절 치유에 여성호르몬의 변화가 영향을 주므로, 암컷 쥐를 대상 동물로 하였을 경우 생리주기에 따른 호르몬 변화를 제어하기 어렵다고 판단하였다. 이러한 이유로 동일 주령의 수컷 쥐를 동일한 조건에서 사육하면서 중재방법만을 달리하여 중재가 골절 치유에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 실험동물은 실험 당일까지 고품사료와 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 사육환경은 자유식이 하면서 온도는 23±1°C로 맞추었고 12시간 light-dark cycle의 환경에 7일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 본 연구의 동물 실험에 관한 모든 사항은 대전대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받은 후 진행하였다(승인번호: DJUARB2019-007).

2) 약재

실험에 사용한 眞武湯(Jinmu-tang, JM)의 약재는 ㈜옴니허브(Daegu, Korea)에서 구입하였으며, 약물의 구성 및 용량은 《傷寒論》¹⁶⁾에 따랐다(Table I).

2. 방법

1) 시료 추출

2첩 분량의 한약재 48 g에 1 L의 증류수를 넣고 약탕기(Daewoong, Naju, Korea)를 이용하여 약 2시간 동안 열수추출을 하였다. 끓인 약재는 Whatman No. 2 filter

Table I. The Herbal Composition of *Jinmu-tang* (*Zhenwu-tang*)

Latin name	Amount (g)
<i>Poria sclerotium</i>	6
<i>Paeoniae radix</i>	6
<i>Aconitum lateralis radix preparata</i>	2
<i>Atractylodes rhizoma alba</i>	4
<i>Zingiberis rhizoma crudus</i>	6
Total	24

(Whatman, Maidstone, UK)로 여과해 용액에 추출된 성분만을 분리하였다. 여액은 rotary evaporator (Buchi, Flawil, Switzerland)로 70°C에서 감압증발한 뒤 동결건조하여 7.9 g의 건조분말을 얻어 추출효율은 16.5%였다. 분말은 -80°C에 분주하여 보관하였으며 사용하기 전 phosphate-buffered saline (PBS)로 희석하여 0.45 μm 필터로 거른 후 사용하였다.

2) 골절 동물 모델

흰쥐에게 60 mg/kg의 ketamine (Yuhan Co., Seoul, Korea)과 500 μl/kg의 rompun (Bayer Korea, Ansan, Korea)을 섞어 근육 주사하여 마취하였다. 골절 유발을 위한 방법으로 양측 대퇴부를 삭모한 다음 피부와 근육을 절개한 뒤 수술용 전동 드릴(Saeshin Precision Co., Ltd., Daegu, Korea)을 이용하여 대퇴골 간부에 직경 3.0 mm의 관통골절을 유발하였다. 피질골에서 골수강까지 관통시켰으며 반대쪽 피질골은 관통하지 않고 한쪽 피질골만을 관통시켰다. 골절 유발 후 근육, 피부 순서로 봉합사를 이용하여 5 mm 간격으로 단순 결찰 봉합하였다. 흰쥐의 양쪽 뒷다리 모두 골절을 유발하였다.

3) 실험군 분류 및 약물 투여

흰쥐는 무작위로 5개의 그룹으로 나누었다. 정상군(normal)과 대조군(control), 양성대조군(tramadol 군)은 각각 6마리씩, 眞武湯 투여군은 고농도군(JM-H)과 저농도군(JM-L)에 각각 10마리씩 배속시키고, 골절 후 14일과 28일에 치사하였다. 정상군은 대퇴부 골절 손상을 주지 않았다. 그 외 모든 그룹의 흰쥐는 대퇴부에 골절 손상을 주었고 실험 약물은 실험기간 동안 1일 1회 일정 시간에 경구 투여하였다. 양성 대조군은 tramadol 20 mg/kg (Sigma Aldrich Co., Ltd., St. Louis, MO, USA)을 사용

하였다. 眞武湯 투여군은 저농도군의 경우 10 mg/kg을, 고농도군의 경우 50 mg/kg을 사용하였다.

4) Plasma 분리

마취된 실험동물의 심장에서 직접 채혈한 뒤 곧장 ethylen dianmin acetic acid가 들어 있는 BD vacutainer tube (BD, Franklin Lakes, NJ, USA)에 넣고 가볍게 흔들어 혈액 응고를 억제하였다. 이후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 뒤 상등액을 취하여 plasma를 확보하였다.

5) Serum 분리

마취된 실험동물의 심장에서 직접 채혈한 뒤 곧장 serum separate tube (BD)에 넣고 가볍게 흔든 뒤 30분 정도 응고가 형성되도록 세워 놓았다. 이후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 뒤 상등액을 취하여 serum을 확보하였다.

6) Micro-CT 촬영

재생된 뼈를 확인하기 위하여 micro-CT (Quantum FX Micro-CT; Perkin Elmer Inc., Waltham, MA, USA)를 사용하여 대퇴골을 스캔하였다. X-선 소스는 관전압 90 kVp, 관전류 160 μA로 3분간 스캔하였다. Micro-CT 스캔 후 이미지는 dataview (Bruker, Ettlingen, Germany)를 사용하여 정리하였다. 또한 micro-CT 이미지에서 callus 영역을 측정하기 위해 image J 프로그램(U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)을 사용하였다. 실험동물의 골절된 부분의 동일한 면적에서의 callus 영역을 측정하였으며, 측정값은 대조군을 기준으로 상대적인 값으로 나타내었다.

7) 골절 조직 염색

(1) 조직 슬라이드 제작

치사된 흰쥐에서 골절을 유발한 뒷다리 부위를 적출하고 대퇴골을 감싸고 있는 근육조직들을 제거한 뒤, 10% paraformaldehyde에 1주일동안 조직을 고정하였다. 고정된 조직을 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 파라핀 블록을 4 μm 두께로 절단하여 절편을 만들었다.

(2) Haematoxylin & eosin staining

탈파라핀 후 흡수, 수세 과정을 거쳐 haematoxylin 과정을 10분간 처리하고, 수세 후 eosin에 1분 40초간 처

리하였다. 그 다음 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 40배의 배율로 bright field microscope (Nikon, Tokyo, Japan)로 관찰하였다.

(3) Safranin O staining

탈파라핀 후 Weigert's iron haematoxylin 과정을 5분간 처리하였다. 수세 후 0.02% fast green 5분, 1% acetic acid 10초, 0.1% safranin O에 5분의 처리과정을 순서대로 거쳤다. 그 다음 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 40배의 배율로 bright field microscope로 관찰하였다.

8) Immunohistochemistry (IHC) 분석

(1) IHC 슬라이드 제작

치사된 흰쥐에서 골절을 유발한 뒷다리 부위를 적출하고 대퇴골을 감싸고 있는 근육조직들을 제거한 뒤, 10% formaldehyde에 1주일동안 조직을 고정하였다. 고정된 조직을 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 파라핀 블록을 4 μm 두께로 절단하여 절편을 만들고 탈파라핀, 합수과정을 거쳐 증류수로 세척하였다. 내인성 peroxidase의 활성을 없애기 위해 peroxide blocking (DAKO, Glostrup, Denmark)를 실온에서 10분간 처리한 후 PBS로 2회 세척하였다.

(2) Transforming growth factor-β1 (TGF-β1), Ki67⁺

항체 TGF-β1 (Dilution 1:200; Abcam, Cambridge, UK), Ki-67 (Dilution 1:100; Abcam)를 4°C에서 over night동안 반응시킨 후, wash buffer (DAKO)로 세척하고 envision+rabbit (DAKO)으로 30분간 반응시켰다. 반응 후 반응용액은 wash buffer로 세척하고, 3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB)로 약 3분간 발색하였다. 발색 후 증류수로 중화하고, Mayer haematoxylin으로 대조 염색 후 수돗물에 세척하여 남은 염색 시약을 제거한 뒤 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 200배, 400배의 배율로 bright field microscope로 관찰하였다.

(3) Alkaline phosphatase (ALP), runt-related transcription factor 2 (Runx2)

항체 ALP (1:200; MyBioSource, San Diego, CA, USA), Runx2 (Dilution 1:100; Abcam)를 4°C에서 over night동안 반응시킨 후, wash buffer (Thermo Fisher Scientific, Inc., Rockford, IL, USA) 세척하고 biotinylated antibody-

rabbit (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)으로 30분간 반응시켰다. 반응 후 반응용액은 wash buffer로 세척하고, avidin biotin HRP complex (Vector Laboratories)로 반응시켰다. Wash buffer로 세척 후 DAB로 약 3분간 발색하였다. 발색 후 증류수로 중화하고, Harris haematoxylin으로 대조 염색 후 수돗물에 세척하여 남은 염색 시약을 제거한 뒤 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 200배의 배율로 bright field microscope로 관찰하였다.

(4) Receptor activator of nuclear factor kappa-β (RANK)

항체 RANK (Dilution 1:100; Abcam)를 4°C에서 over night동안 반응시킨 후, wash buffer (Thermo Fisher Scientific)로 세척하고 biotinylated antibody-mouse (Vector Laboratories)로 30분간 반응시켰다. 반응 후 반응용액은 wash buffer로 세척하고, avidin biotin HRP complex로 반응시켰다. Wash buffer로 세척 후 DAB로 약 3분간 발색하였다. 발색 후 증류수로 중화하고, Harris haematoxylin으로 대조 염색 후 수돗물에 세척하여 남은 염색 시약을 제거한 뒤 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 200배의 배율로 bright field microscope로 관찰하였다.

(5) Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP)

항체 TRAP (Dilution 1:100; Abcam)를 4°C에서 over night동안 반응시킨 후, wash buffer (Thermo Fisher Scientific)로 세척하고 biotinylated antibody-rabbit으로 30분간 반응시켰다. 반응 후 반응용액은 wash buffer (Thermo Fisher Scientific)로 세척하고, avidin biotin HRP complex로 반응시켰다. Wash buffer로 세척 후 DAB로 약 3분간 발색하였다. 발색 후 증류수로 중화하고, Harris haematoxylin으로 대조 염색 후 수돗물에 세척하여 남은 염색 시약을 제거한 뒤 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 200배의 배율로 bright field microscope로 관찰하였다.

9) IHC staining score

조직슬라이드의 정보를 블라인드 처리한 후 발현량 정도를 0부터 5까지 scoring하였다. 발현량 score 점수는 Table II와 같다.

Table II Grade of IHC Score

Score	0	1	2	3	4	5
Staining intensity	No staining	Weak	Mild weak	Moderate	Mild strong	Strong

IHC: immunohistochemistry.

10) 혈액생화학적 분석

혈액생화학적 분석을 위하여 COBAS 8000 C702 analyzer (Roche Diagnostic, Basel, Switzerland)를 사용하였다. 시약은 Roche Diagnostics를 사용하였다. ALP, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)는 colorimetry 검사법을 이용하였고, blood urea nitrogen (BUN)은 kinetic test, creatinine은 enzyme법, osteocalcin은 enzyme-linked immunosorbent assay법을 이용하였다. 실험동물로부터 분리한 serum을 사용하여 각각의 혈액생화학적 분석을 수행하였다.

3. 통계처리

모든 실험 결과는 mean±standard error of the mean으로 기록되었으며, 통계처리는 GraphPad Prism 5 프로그램(version 5.01; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)을 이용하였고, Mann Whitney test로 유의성을 검증하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과»»»»

1. Micro-CT 관찰

Micro-CT를 이용하여 관찰한 결과 대조군과 양성대조군에서는 대퇴골 골절부위의 회복이 관찰되지 않았으며, 골절부위 근처에 callus 생성이 관찰되었다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 대퇴골 골절부위의 면적이 감소하였다(Fig. 1).

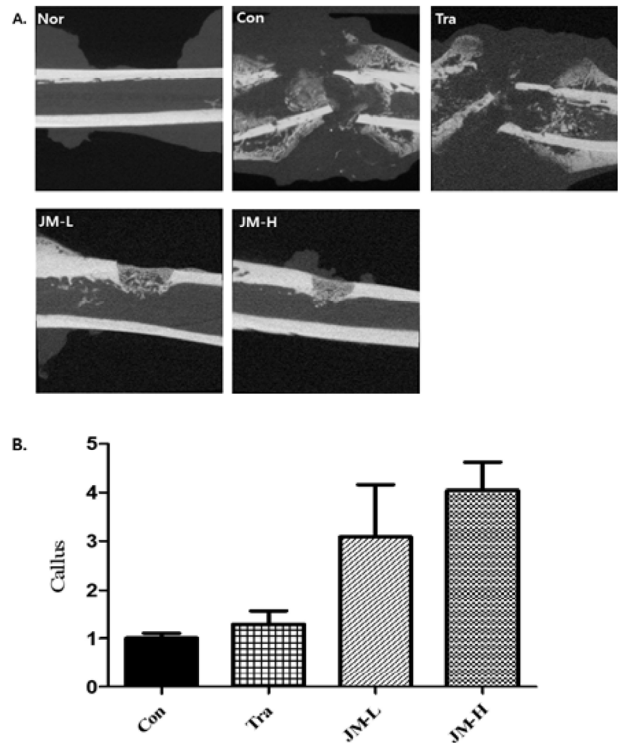


Fig. 1. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. (A) Micro-CT image in bone fracture, (B) Callus area in micro-CT image. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day).

2. 조직 관찰

1) Haematoxylin & eosin staining

Haematoxylin & eosin staining 결과, 골절 유발 14일 후 대조군과 양성대조군에서 대퇴골의 골절 유합이 지연되었으며, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 대퇴골의 골절 후 회복과 회복부위에 골세포의 증식이 관찰되었다(Fig. 2).

2) Safranin O staining

Safranin O staining 결과, 골절 유발 14일 후 대조군에서 cartilage의 영역이 확대되어 있었고 chondrocyte가 증식되어 있는 것을 관찰할 수 있었으며 약간의 woven bone이 관찰되기도 하였다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 cartilage의 영역이 사라지고 골형성이 이루어진 것이 관찰되었다(Fig. 3).

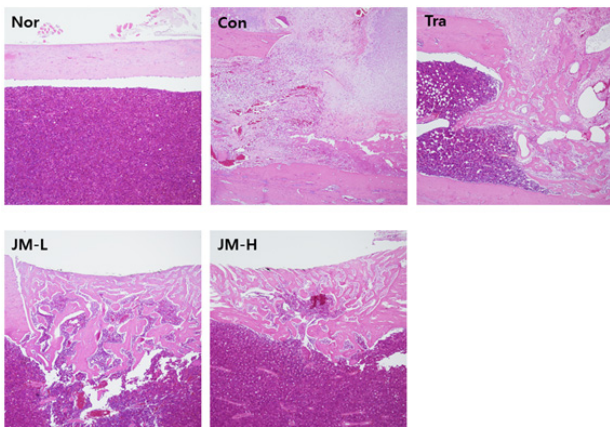


Fig. 2. The histological analysis of bone fracture process with haematoxylin and eosin staining (magnification, $\times 40$). Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day).

3. IHC 분석

골절 치유과정에 관여하는 조절인자들에 대한 IHC 분석을 시행하여 Table III과 같은 결과를 얻었다.

1) TGF- β 1 분석

골절조직의 TGF- β 1을 분석한 결과, 대조군을 포함하여 골절이 일어난 병변 부위에서 TGF- β 1 발현이 증가한

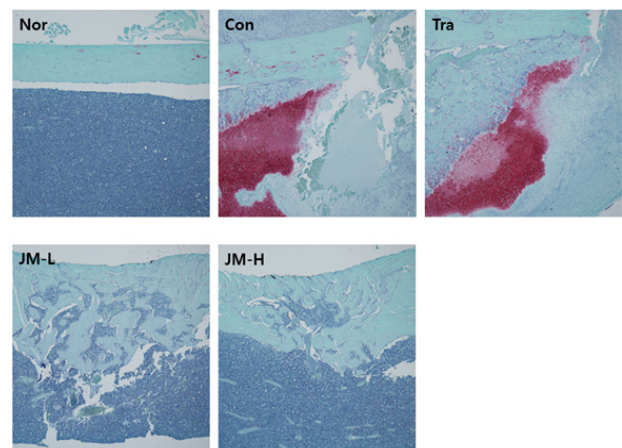


Fig. 3. The histological analysis of bone fracture process with Safranin O staining (magnification, $\times 40$). Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day).

Table III IHC Scoring of Each Factor

	Normal	Control	Tramadol	JM-L	JM-H
TGF- β 1	1.0 \pm 0.00	2.5 \pm 1.00*	4.0 \pm 0.82 [†]	2.3 \pm 0.50	3.8 \pm 0.50 [‡]
Ki67	1.8 \pm 1.26	2.0 \pm 1.15	2.8 \pm 1.26	1.8 \pm 1.26	1.5 \pm 1.00
ALP	1.3 \pm 0.50	3.3 \pm 0.96 [§]	3.0 \pm 0.00	2.3 \pm 0.50	3.3 \pm 0.50
RANK	1.3 \pm 0.50	2.0 \pm 0.00*	2.8 \pm 0.50 [†]	3.5 \pm 0.58 [†]	3.5 \pm 0.58 [†]
Runx2	0.8 \pm 0.50	3.3 \pm 0.50 [§]	1.5 \pm 0.58 [†]	1.5 \pm 0.58 [†]	1.5 \pm 0.58 [†]
TRAP	2.3 \pm 0.96	2.0 \pm 0.00	0	2.3 \pm 0.96	1.8 \pm 0.96

Normal: non treated group, Control: group with bone fracture and vehicle, Tramadol: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry, TGF- β 1: transforming growth factor- β 1, ALP: alkaline phosphatase, RANK: receptor activator of nuclear factor kappa- β , Runx2: runt-related transcription factor 2, TRAP: tartrate resistant acid phosphatase.

*Significantly different from normal ($p < 0.05$), [†]Significantly different from control ($p < 0.01$), [‡]Significantly different from control ($p < 0.05$), [§]Significantly different from normal ($p < 0.01$).

것을 확인하였다. 특히 眞武湯 고농도군에서 TGF- β 1 발현세포가 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(Fig. 4).

2) Ki67⁺ 분석

골절조직의 Ki67⁺를 관찰한 결과, 대조군과 양성대조군의 골절이 일어난 병변 부위에서 Ki67⁺ 발현이 증가한 것을 확인하였다. 그러나 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 대조군에 비하여 Ki67⁺ 발현이 감소하였다(Fig. 5).

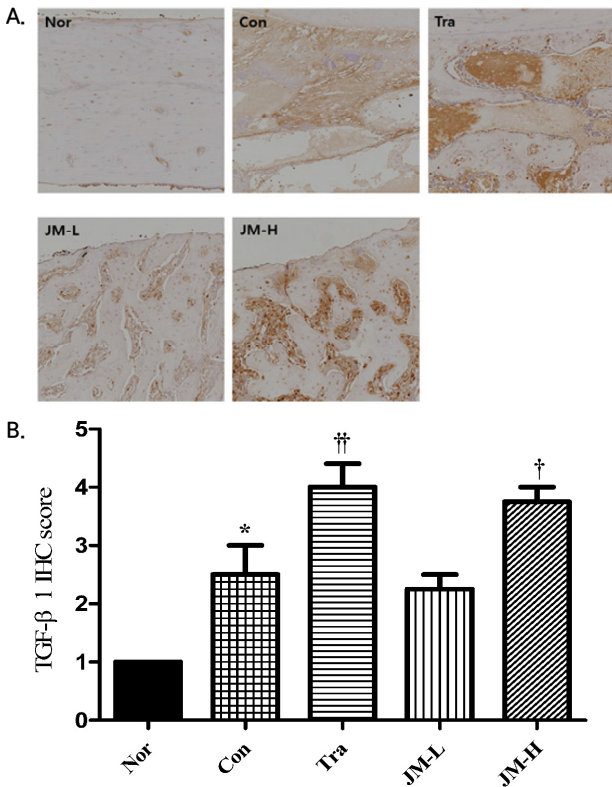


Fig. 4. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with TGF- β 1 antibody and subjected to IHC. (A) TGF- β 1 IHC staining in bone fracture (magnification, $\times 200$), (B) IHC score of TGF- β 1. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry, TGF- β 1: transforming growth factor- β 1. *Significantly different from normal ($p < 0.05$), [†]Significantly different from control ($p < 0.05$), ^{††}Significantly different from control ($p < 0.01$).

3) RANK 분석

골절조직의 RANK를 분석한 결과, 대조군을 포함하여 골절이 일어난 병변 부위에서 RANK 발현이 증가한 것을 확인하였다. 眞武湯 저농도군과 고농도군 모두 대조군에 비해 RANK 발현이 유의하게 증가하였다(Fig. 6).

4) TRAP 분석

골절조직의 TRAP를 분석한 결과, 대조군과 양성대조군의 골절이 일어난 병변 부위에서 TRAP 발현이 감소된 것을 확인하였다. 眞武湯 저농도군에서는 TRAP

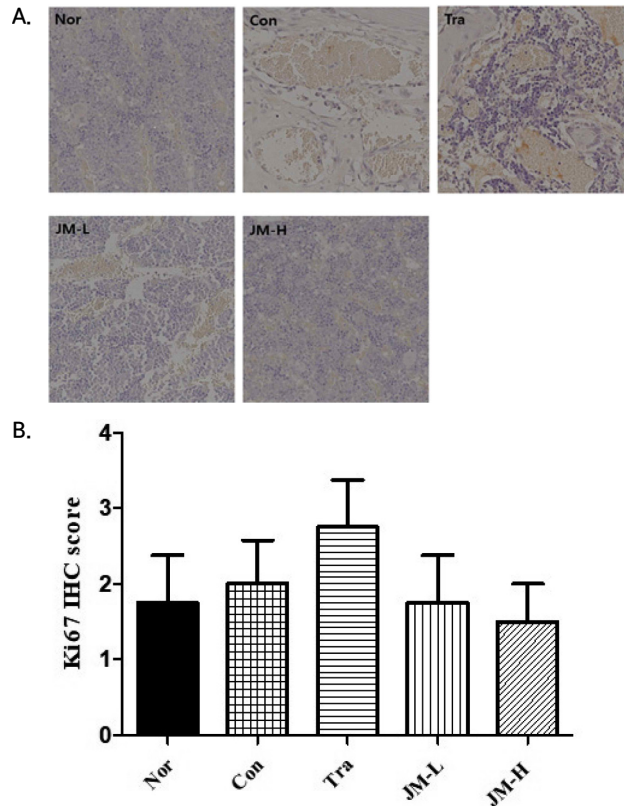


Fig. 5. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with Ki67⁺ antibody and subjected to IHC. (A) Ki67⁺ IHC staining in bone fracture (magnification, $\times 400$), (B) IHC score of Ki67⁺. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry.

발현이 증가하였으나 유의하지는 않았다(Fig. 7).

5) ALP 분석

골절조직의 ALP를 분석한 결과, 대조군을 포함하여 골절이 일어난 병변 부위에서 ALP 발현이 증가한 것을 확인하였다. 眞武湯 고농도군에서 ALP 발현이 증가하였으나 유의하지 않았다(Fig. 8).

6) Runx2 분석

골절조직의 Runx2를 분석한 결과, 대조군에서 Runx2

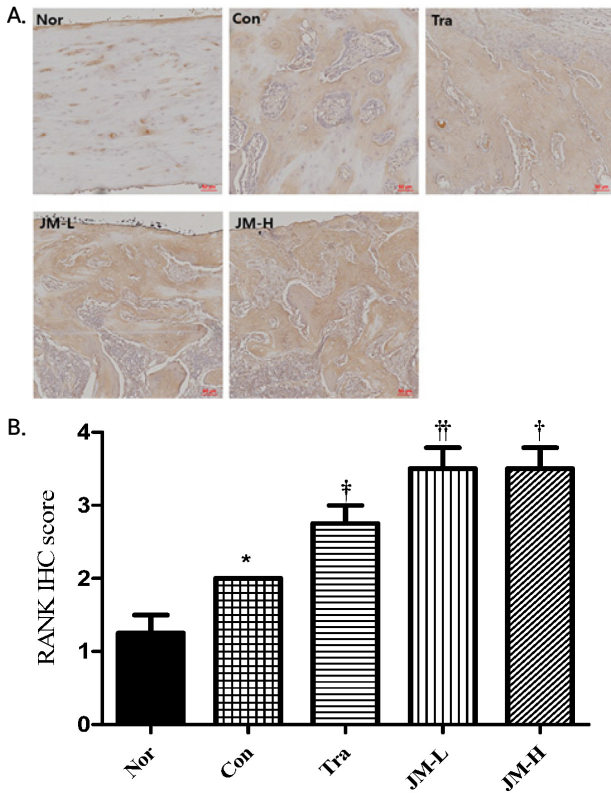


Fig. 6. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with RANK antibody and subjected to IHC. (A) RANK IHC staining in bone fracture (magnification, $\times 200$), (B) IHC score of RANK. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry, RANK: receptor activator of nuclear factor kappa- β . *Significantly different from normal ($p < 0.05$), [†]Significantly different from control ($p < 0.05$), ^{††}Significantly different from control ($p < 0.01$).

가 유의하게 증가하였다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 Runx2 발현이 유의하게 감소하였다(Fig. 9).

4. 혈액분석

1) 간기능 검사

(1) ALP

혈청 내 ALP를 측정된 결과, 골절 유발 14일 후 ALP 값은 정상군에서 328.2 ± 17.22 이었을 때 대조군은 294.8 ± 15.19 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 241.0 ± 23.01 로 정상군에 비해 유의하게 감소하였고, 대조군에 비해 감소하였지만 유의하지 않았다. 眞武湯 저농도군과 고

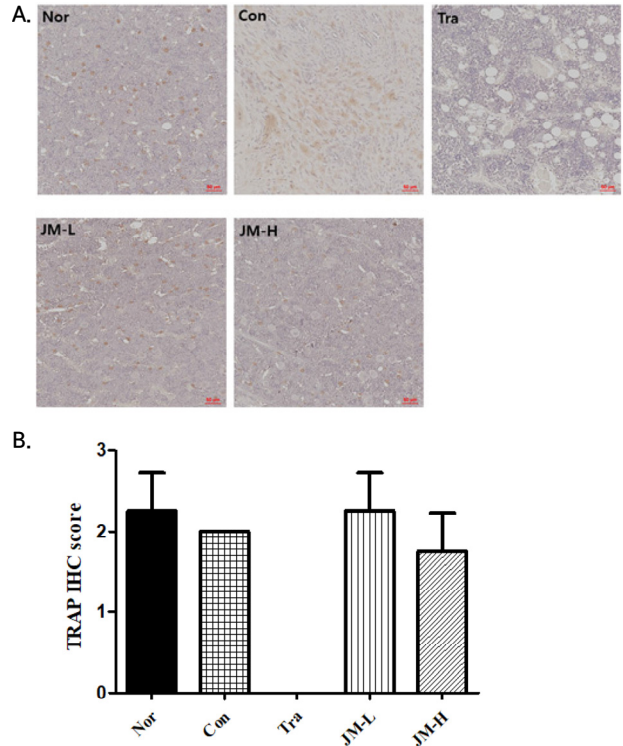


Fig. 7. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with TRAP antibody and subjected to IHC. (A) TRAP IHC staining in bone fracture (magnification, $\times 200$), (B) IHC score of TRAP. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry, TRAP: tartrate resistant acid phosphatase.

농도군에서는 각각 242.8 ± 15.75 와 272.3 ± 7.52 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였으며, 眞武湯 저농도군에서는 유의하게 감소하였다(Fig. 10).

골절 유발 28일 후 ALP 값은 정상군에서 328.2 ± 17.22 이었을 때 대조군은 292.3 ± 22.35 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 253.0 ± 15.29 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였으며, 眞武湯 저농도군은 267.6 ± 24.69 로 대조군에 비해 감소하였다. 그러나 眞武湯 고농도군에서는 351.8 ± 24.91 로 대조군에 비해 증가하였으나 유의하지는 않았다(Fig. 11).

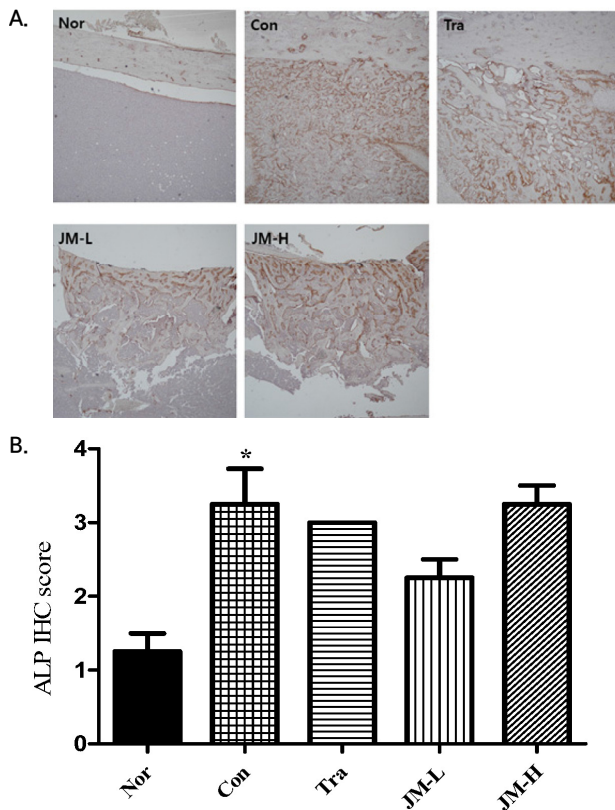


Fig. 8. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with ALP antibody and subjected to IHC. (A) ALP IHC staining in bone fracture (magnification, $\times 40$), (B) IHC score of ALP. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry, ALP: alkaline phosphatase. *Significantly different from normal ($p < 0.05$).

(2) ALT

혈청 내 ALT 측정 결과, 골절 유발 14일 후 ALT 값은 정상군에서 49.98 ± 5.78 이었을 때 대조군은 47.03 ± 4.45 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 40.80 ± 5.54 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였지만 유의하지 않았다. 眞武湯 저농도군에서는 44.68 ± 10.15 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였고 고농도군에서는 52.18 ± 3.99 로 정상군과 대조군에 비해 증가하였으나 두 군 모두 유의하지는 않았다(Fig. 12).

골절 유발 28일 후 ALT 값은 정상군에서 49.98 ± 5.78 이었을 때 대조군은 48.85 ± 3.79 로 정상군에 비해 감소

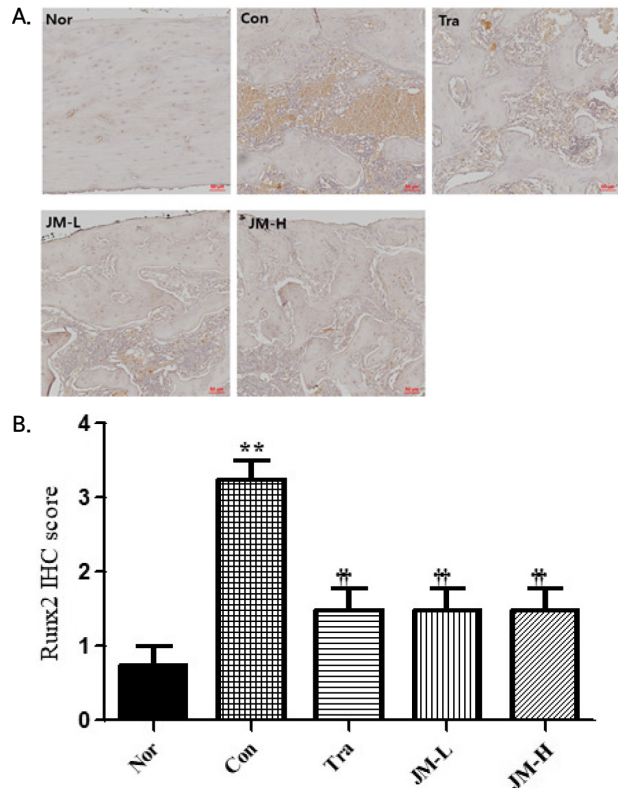


Fig. 9. Sprague Dawley rats shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of *Jinmu-tang* for 14 days. The damaged rats femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with Runx2 antibody and subjected to IHC. (A) Runx2 IHC staining in bone fracture (magnification, $\times 200$), (B) IHC score of Runx2. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with *Jinmu-tang* (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with *Jinmu-tang* (50 mg/kg/day), IHC: immunohistochemistry, Runx2: runt-related transcription factor 2. *Significantly different from normal ($p < 0.01$), **Significantly different from control ($p < 0.01$).

하였다. 양성대조군은 40.23 ± 1.61 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였다. 眞武湯 저농도군은 47.26 ± 3.46 로 대조군에 비해 감소하였으며, 眞武湯 고농도군은 56.46 ± 3.82

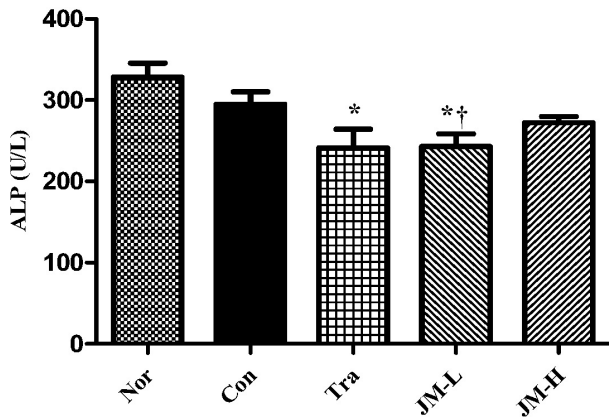


Fig. 10. Effect of JM extract on the ALP of serum in femur fractured rats after 14 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 14 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, ALP: alkaline phosphatase. *Significantly different from normal ($p < 0.05$), †Significantly different from control ($p < 0.05$).

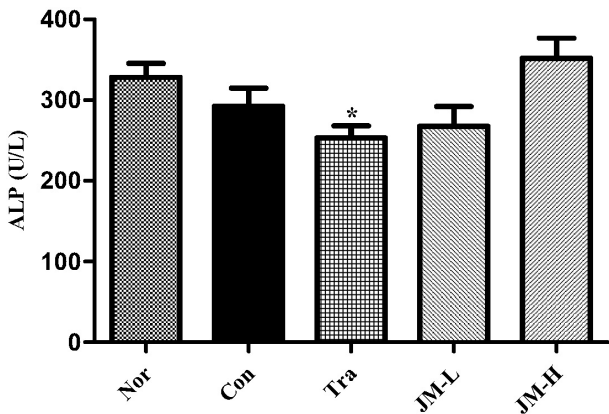


Fig. 11. Effect of JM extract on the ALP of serum in femoral shaft fracture rats after 28 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 28 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, ALP: alkaline phosphatase. *Significantly different from normal ($p < 0.05$).

로 대조군에 비해 증가하였으나 두 군 모두 유의하지는 않았다(Fig. 13).

(3) AST

혈청 내 AST 측정 결과, 골절 유발 14일 후 AST 값은 정상군에서 156.6 ± 34.46 이었던 때 대조군은 162.5 ± 35.16 으

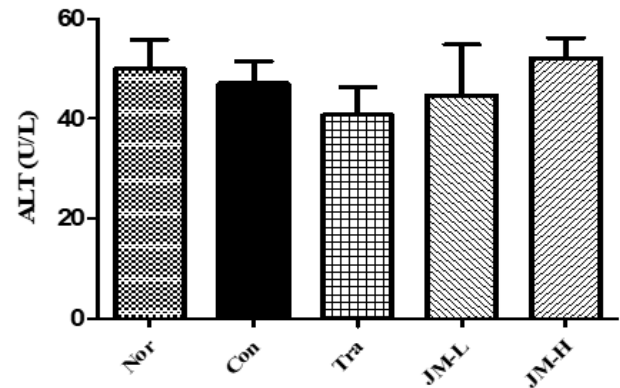


Fig. 12. Effect of JM extract on the ALT of serum in femoral shaft fracture rats after 14 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 14 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, ALT: alanine aminotransferase.

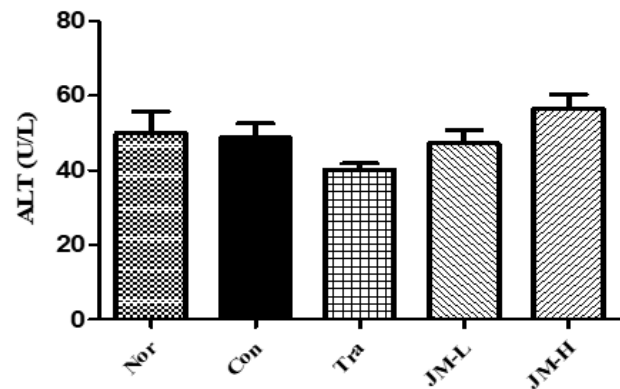


Fig. 13. Effect of JM extract on the ALT of serum in femoral shaft fracture rats after 28 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 28 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, ALT: alanine aminotransferase.

로 정상군에 비해 증가하였다. 양성대조군은 126.5 ± 16.83 으로 정상군과 대조군에 비해 감소하였지만 유의하지 않았다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 각각 141.3 ± 35.14 와 132.9 ± 18.20 으로 정상군과 대조군에 비해 감소하였지만 유의하지 않았다(Fig. 14).

골절 유발 28일 후 AST 값은 정상군에서 156.6 ± 34.46 이었을 때 대조군은 110.0 ± 11.83 으로 정상군에 비해 감소하였고, 양성대조군은 104.5 ± 24.39 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였다. 眞武湯 저농도군과 고농도군은 각각 139.9 ± 26.01 , 139.9 ± 12.26 으로 대조군에 비해서 증가하였으나 유의하지 않았다(Fig. 15).

2) 신기능검사

(1) Creatinine

혈청 내 creatinine 측정 결과, 골절 유발 14일 후 creatinine 값은 정상군에서 0.178 ± 0.016 이었을 때 대조군은 0.153 ± 0.011 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 0.165 ± 0.016 으로 정상군에 비해 감소하였지만 대조군에 비해서는 증가하였다. 眞武湯 저농도군에서는 0.210 ± 0.009 로 정상군과 대조군에 비해 유의하게 증가하였지만 고농도군에서는 0.170 ± 0.012 로 정상군과 대조군에 비해 변화가 거의 없었다(Fig. 16).

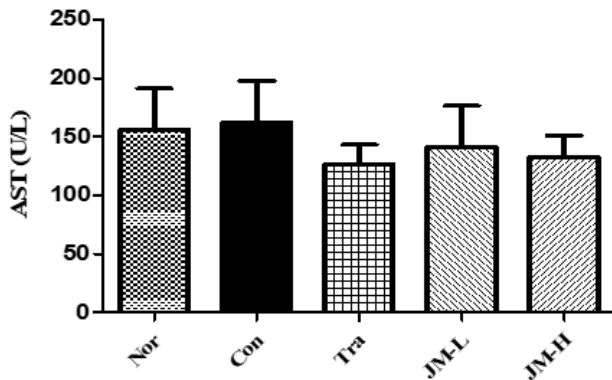


Fig. 14. Effect of JM extract on the AST of serum in femoral shaft fracture rats after 14 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 14 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, AST: aspartate aminotransferase.

골절 유발 28일 후 creatinine 값은 정상군에서 0.178 ± 0.016 이었을 때 대조군은 0.162 ± 0.008 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 0.188 ± 0.017 로 정상군과 대조군에 비해 증가하였으며, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 각각 0.208 ± 0.010 , 0.204 ± 0.008 로 두 실험군 모두 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(Fig. 17).

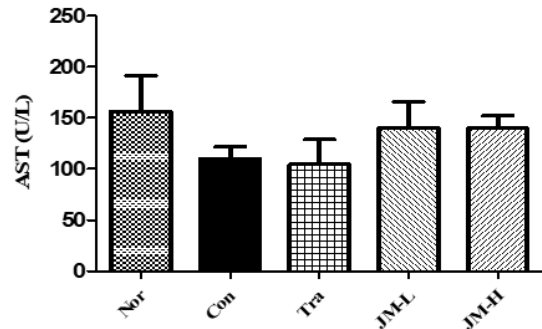


Fig. 15. Effect of JM extract on the AST of serum in femoral shaft fracture rats after 28 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 28 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, AST: aspartate aminotransferase.

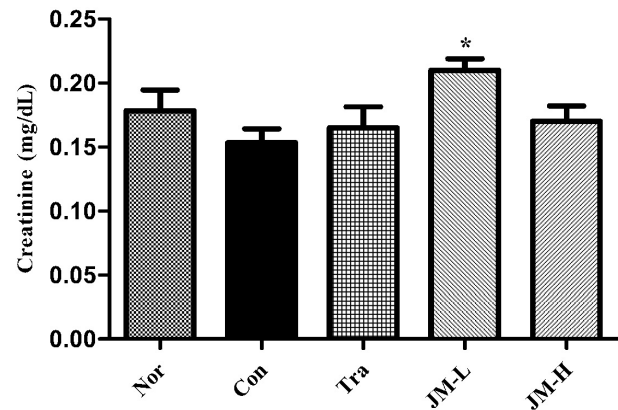


Fig. 16. Effect of JM extract on the creatinine of serum in femoral shaft fracture rats after 14 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 14 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*. *Significantly different from control ($p < 0.05$).

(2) BUN

혈청 내 BUN 측정 결과, 골절 유발 14일 후 BUN 값은 정상군에서 19.28 ± 0.54 이었을 때 대조군은 17.07 ± 0.38 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 17.50 ± 0.95 로 정상군 비해 감소하였으며 대조군과 거의 변화가 없었다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 각각 16.38 ± 1.18 과 17.90 ± 1.25 로 정상군에 비해 감소하였지만 유의하지 않았다(Fig. 18).

골절 유발 28일 후 BUN 값은 정상군에서 19.28 ± 0.54 이었을 때 대조군은 17.52 ± 0.44 로 정상군에 비해 감소하였다. 양성대조군은 17.00 ± 0.65 로 정상군에 비해 감소하였지만 대조군과는 거의 차이가 없었으며, 眞武湯 저농도군에서는 16.90 ± 0.55 로 정상군과 비해 감소하였고 眞武湯 고농도군에서는 18.58 ± 1.09 로 정상군에 비해 감소하였으나 두 군 모두 유의하지 않았다(Fig. 19).

3) Osteocalcin

혈청 내 osteocalcin 측정 결과, 정상군에서 4.58 ± 0.37 이었을 때 대조군은 4.32 ± 0.21 로 정상군에 비해 감소하였고, 양성대조군은 3.13 ± 0.18 로 정상군과 대조군에 비해 감소하였다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 각각 3.59 ± 0.12 와 3.37 ± 0.06 으로 정상군과 대조군에 비해

감소하였고, 특히 眞武湯 고농도군에서는 정상군과 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 20).

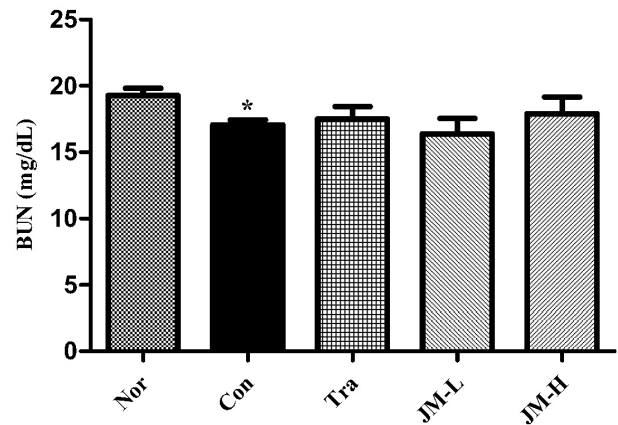


Fig. 18. Effect of JM extract on the BUN of serum in femoral shaft fracture rats after 14 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 14 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, BUN: blood urea nitrogen. *Significantly different from normal ($p < 0.05$).

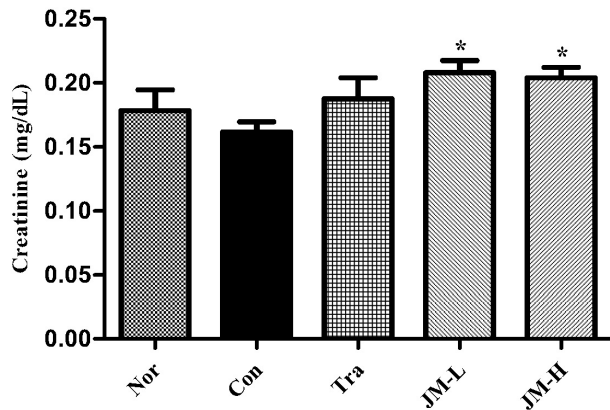


Fig. 17. Effect of JM extract on the creatinine of serum in femoral shaft fracture rats after 28 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 28 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*. *Significantly different from control ($p < 0.05$).

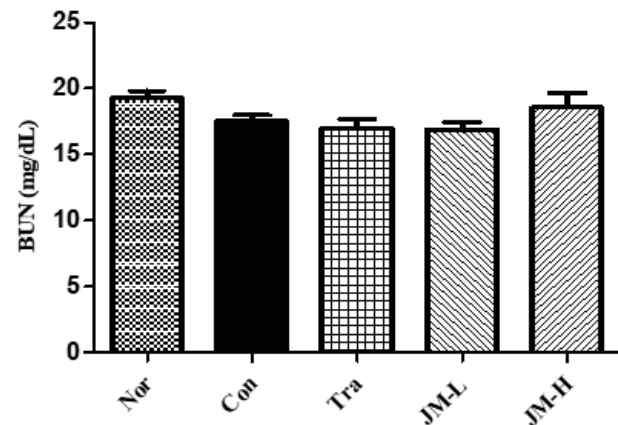


Fig. 19. Effect of JM extract on the BUN of serum in femoral shaft fracture rats after 28 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 28 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day), JM: *Jinmu-tang*, BUN: blood urea nitrogen.

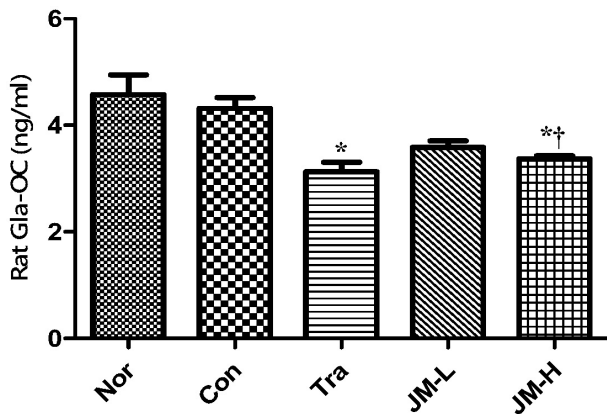


Fig. 20. Effect of JM extract on the osteocalcin of serum in femoral shaft fracture rats after 14 days. Sprague Dawley rats had femoral shaft fracture and treated with 10 mg/kg/day and 50 mg/kg/day of JM for 14 days. The result were presented by the mean±standard error of the mean. Nor: non treated group, Con: group with bone fracture and vehicle, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), JM-L: fractured group treated with JM (10 mg/kg/day), JM-H: fractured group treated with JM (50 mg/kg/day). JM: *Jinmu-tang*, Gla-OC: carboxylated-type of osteocalcin. *Significantly different from normal ($p<0.05$), †Significantly different from control ($p<0.05$).

고찰»»»»

골절질환의 발생률은 교통사고, 노인인구 및 스포츠 활동의 증가 등으로 인해 갈수록 높아지고 있는데²⁰⁾ 초기에 적절히 치료하지 못하면 골절의 부정유합, 관절의 기능장애 등을 유발하여 경제적, 사회적으로 큰 피해가 발생한다¹⁾. 그러므로 골절질환에 대해서는 초기에 빠른 골유합 촉진, 안정적인 고정, 시기에 따른 재활운동 등이 필요하지만 골유합을 촉진하는 데 있어 뚜렷하게 밝혀진 방법은 없는 실정이다²¹⁾.

가장 기본적인 골절 치료는 골절 부위의 정복, 정복상태의 유지, 재활의 3단계로 나뉘고²⁾, 골절 부위의 전위 정도, 환자의 증상에 따라 K강선 고정술과 같은 수술적 치료나, 석고고정 등의 비수술적 치료 중 치료방법을 선택한다²²⁾.

한의학에서는 《聖濟總錄》²³⁾에서 ‘接骨各有方劑存言當按症施治’하여 골절의 치료를 그 시기에 따라 초기, 중기, 후기에 각각 化瘀活血, 接骨續筋, 補氣養血, 健壯筋骨의 방법을 사용해야 한다고 하였다.

골절의 회복은 크게 염증기, 연성 가골기, 경성 가골기,

재형성기의 4단계로 나뉜다. 염증기는 골절 직후부터 나타나는 골절부위 주변의 염증반응으로 해당 부위를 둘러싼 혈관의 확장, 세포증식 등이 활발해지는 시기이고, 연성 가골기는 부종과 통증이 서서히 감소하면서 연성 가골이 만들어지는 시기, 경성 가골기는 연성 가골기에서 형성된 가골이 단단해지며 양측 골절부위를 연결하여 안정적으로 유합되는 시기이다²⁾. 마지막으로 재형성기는 경성가골을 통해 유합된 뒤 시작되며 골 내부의 골수강 등 뼈 내부의 구조물들이 원래대로 돌아올 때까지 짧게는 수개월, 길게는 수년 동안 지속된다²⁾.

眞武湯은 《傷寒論》¹⁶⁾에 수록된 경험방으로 利水消腫, 鎮痛 등의 작용을 한다. 또한 구성하는 각 약재들도 소염²⁴⁻²⁶⁾, 진통²⁷⁾, 파골세포의 분화 촉진²⁸⁾에 대한 연구가 있다.

이에 저자는 문헌과 각 구성 약물의 연구결과를 바탕으로 眞武湯이 골절 부위의 혈류 순환을 개선하며, 소염진통 작용을 하고, 파골세포의 분화를 촉진하여 한의학적으로 補腎, 健壯筋骨하여 골절 유합을 촉진시킬 수 있을 것이라는 가설을 세우고, 이를 평가하고자 하였다.

眞武湯이 골절 유합에 미치는 영향을 평가하기 위해 골절 후 14일째에 micro-CT를 이용하여 골절부위를 관찰하고, haematoxylin & eosin staining, safranin O staining을 통한 골절 부위 골세포의 증식을 관찰하였으며, 골절부위에서 발현되는 TGF- β 1, Ki67⁺, RANK, TRAP, ALP, Runx2의 발현량을 면역조직화학 검사방법을 이용하여 평가하였고, 혈중 ALP, AST, ALT, creatinine, BUN, osteocalcin의 농도를 측정하였다.

Micro-CT를 이용하여 골절 14일 뒤 골절 부위를 관찰한 결과, 대조군과 양성대조군에서는 대퇴골의 골절부위 회복이 관찰되지 않았으며, 골절부위 근처에 callus 생성이 관찰되었다. 또한, 고정술을 시행하였으나 골절 후 활동으로 인하여 완전 골절로 이행되었다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 대퇴골 골절부위의 면적이 감소하였다.

골절부위의 골세포 관찰을 위해 골절조직을 슬라이드로 만든 뒤 haematoxylin & eosin으로 염색하고 현미경으로 관찰하였다. 대조군과 양성대조군에서 대퇴골의 골절이 남아 있음이 관찰되었고, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 대퇴골의 골절 후 회복과 회복부위에 골세포의 증식이 관찰되었다.

골절부위의 골세포 관찰을 위해 골절조직을 슬라이드로 만든 뒤 safranin O로 염색하고 현미경으로 관찰하였다. 그 결과 대조군에서 연골의 영역이 확대되어 있으며 연골세포가 증식되어 있는 것을 관찰할 수 있었으며 약간의 직골(woven bone)이 관찰되기도 하였다. 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 연골의 영역이 사라지고 골형성이 이루어지는 것이 관찰되었다.

TGF-β1은 세포의 혈구세포, 림프구 등의 과도한 증식을 억제하는 물질이다. 특히 골절유합 과정에서 연골세포, 골모세포, 파골세포 등을 조절하는 조절인자로 골절 치유 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 면역조직화학 염색 결과, 두 실험군 모두 증가한 TGF-β1 발현을 확인할 수 있었다. 특히 眞武湯 고농도군에서 실험동물의 골절병변부위에서 대조군에 비해 유의하게 증가한 TGF-β1 발현세포들이 관찰되었다. 이는 眞武湯 고농도군에서 골절부위의 치유가 대조군에 비해 적극적으로 나타난다는 지표가 된다.

Ki67⁺는 세포증식에 관여하는 유전체로써 세포의 분열과정에 적극적으로 관여한다³⁰⁾. 면역조직화학 염색 결과, 대조군과 양성대조군의 골절이 일어난 병변 부위에서 증가한 Ki67⁺ 발현을 확인할 수 있었다. 그러나 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 대조군에 비하여 유의한 Ki67⁺ 발현 감소가 나타났다. Ki67⁺ 수치가 낮아 세포 분열이 저하되었다고 생각할 수 있겠으나 Han 등³¹⁾의 연구에 따르면 Ki67⁺ 수치가 높을수록 세포분열이 활발하게 일어나는 것은 맞지만 반드시 국소부위의 농도와 골절 치유 정도가 일치하지는 않는다고 보고하였다. 이에 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

RANK는 파골세포와 파골전구세포에 위치한 수용체로써 파골세포 혹은 면역세포에서 분비되는 cytokine인 RANK ligand와 결합하여 파골세포의 분화와 활성을 촉진, 골흡수를 촉진하는 역할을 한다³²⁾. 면역조직화학 염색 결과, 두 실험군 모두 대조군에 비해 유의하게 증가한 RANK 발현을 확인할 수 있었다. 특히 眞武湯 저농도군에서 RANK 발현세포들의 증가량이 더 크게 나타났다. 이에 실험군 골절부위에서 골절부위의 골 재흡수가 활발히 일어남을 알 수 있다.

TRAP staining은 성숙한 파골세포를 측정하는 지표로 골절 치유과정에 파골세포의 활성도를 나타내는 지표가 된다³³⁾. 면역조직화학 염색 결과, 대조군과 양성대

조군의 병변 부위에서 TRAP 발현이 감소되는 반면 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 대조군에 비하여 TRAP 발현이 증가되는 것을 관찰되었으나 유의하지는 않았다. 이에 眞武湯이 파골세포의 증가에 영향을 미친다고 유추할 수 있다.

Runx2는 조골세포의 분화를 촉진하고 골격형성에 관여하는 조절인자이다³⁴⁾. 특히 골모세포와 연관된 osteocalcin, osteopontin, type I collagen과 같은 다른 조골세포 관련 유전자에 결합하여 이들의 발현도 조절한다³⁵⁾. Runx2의 발현은 대조군의 골절이 일어난 실험동물의 병변 부위에서 증가하였다. 반면 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 Runx2 발현이 유의하게 감소한 것이 관찰되었다. Ki67⁺ 분석결과와 마찬가지로 조골세포와 세포증식과정에는 대조군에 비해 긍정적인 영향을 나타내지 않음이 나타났다. 향후 좀 더 면밀할 후속 조치를 통해 해당 조절인자의 발현을 관찰할 필요가 있다고 생각한다.

ALP는 연골 및 골의 무기질화를 촉진하며 골아세포 등에서 생성된다. 골절 후 골 유합과정에서 골아세포의 활성도를 반영하는 대표적인 지표 중 하나이다³⁶⁻³⁸⁾. 조직검사 결과 대조군을 포함하여 골절이 일어난 실험동물의 병변 부위에서 증가한 ALP 발현을 관찰할 수 있었다. 眞武湯 고농도군에서 실험동물의 골절병변부위에서 ALP의 증가가 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 眞武湯 고농도군에서 골 생성이 활발히 일어남을 시사한다.

마지막으로 眞武湯의 골형성 효능과 안정성 평가를 위해 골절 14일 후에 혈액검사를 통해 ALP, AST, ALT, BUN, creatinine, osteocalcin 수치를 관찰하였다.

ALP는 골아세포에서 분비되는 당단백질로 골형성을 측정할 때 임상에서 가장 흔하게 이용하는 지표이지만³⁹⁾, 담관 손상의 지표가 되기도 하며 간염, 간경화 등의 질환에서도 증가한다⁴⁰⁾. 혈액검사 결과, 골절 14일 뒤 혈청 ALP 값은 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 정상군에 비해 감소하는 양상을 보였고 특히 眞武湯 저농도군에서는 유의한 감소를 보였다. 28일 뒤 ALP 값은 眞武湯 저농도군에서는 정상군에 비해 감소하였고, 眞武湯 고농도군에서는 정상군에 비해 증가하였으나, 두 실험군 모두 유의하지는 않았다.

간세포에 염증, 손상 등의 장애가 생기면 혈액으로

AST와 ALT가 방출되며, 이를 측정함으로써 간 손상의 정도를 짐작할 수 있다^{41,42}). 골절 14일 뒤 혈액검사를 시행한 결과 AST 값은 眞武湯 저농도군과 고농도군 모두 정상군과 대조군에 비해 감소하였지만 유의하지 않았다. 28일 뒤 AST 값은 眞武湯 저농도군과 고농도군 모두 대조군에 비해서는 증가하였다. 골절 14일 뒤 ALT 값은 眞武湯 저농도군에서는 정상군에 비해 감소하였지만 고농도군에서는 정상군에 비해 증가한 것으로 나타났다. 28일 뒤 ALT 값 또한 眞武湯 저농도군은 정상군에 비해 감소하였고, 眞武湯 고농도군은 정상군에 비해 증가하였고 유의하지 않았다. 위 결과를 통해 眞武湯은 저농도군으로 단기간 복용하는 경우 간수치에 크게 영향을 미치지 않음을 알 수 있으며, 고농도·장기간 복용했을 때에는 간수치를 상승시킬 수도 있음을 알 수 있었다.

약물 복용 후 나타날 수 있는 신기능 장애를 측정할 때 가장 기본적으로 측정하는 신기능 검사 수치는 혈청 BUN, creatinine, 사구체 여과율 등이다⁴³).

혈액요소질소(BUN)는 혈중 요소를 측정하는 것으로, 간에서 생성된 요소는 신장을 통해 배설되므로 신기능 지표로 사용될 수 있다. 크레아티닌(creatinine)은 크레아틴(creatine)으로부터 생성되며 신기능을 평가하는 데에 더 유용하며, BUN과 creatinine 모두 신기능 저하 시 수치가 증가한다⁴⁴).

골절 14일 뒤 creatinine 값은 眞武湯 저농도군에서는 정상군에 비해 유의하게 증가하였지만 고농도군에서는 정상군에 비해 변화가 거의 없었다. 골절 28일 뒤 creatinine 값은 眞武湯 저농도군과 고농도군 모두 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 골절 14일 뒤 BUN 값은 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 정상군에 비해 감소하였으며 유의하지는 않았다. 28일 뒤 BUN 값은 眞武湯 저농도군, 고농도군 모두 정상군에 비해 감소하였고 유의하지는 않았다. 위 결과를 통해 眞武湯이 BUN에는 영향을 끼치지 않지만 장기 복용 시 creatinine 수치를 상승시킬 수 있다. 이에 신독성에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

골아세포의 활성도와 골의 무기질 침착 정도를 알아보기 위해 혈중 osteocalcin 농도를 측정하였다. 골절 14일 뒤 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 정상군과 대조군에 비해 감소한 osteocalcin 농도가 측정되었고, 특히 眞

武湯 고농도군에서 유의한 감소를 나타냈다. Osteocalcin은 조골세포의 후기 분화를 나타내는 골 형성의 지표이고 주로 ALP 증가 이후 발생하기 때문에⁴⁵) 향후 관찰 기간을 늘려 후기 골절유합과정에 眞武湯이 끼치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

위 실험결과를 통해 眞武湯이 골절 초기에 골절 치유 과정을 촉진하고, 골형성 과정을 빠르게 진행하여 처치를 받지 않는 경우보다 신속한 연골 형성을 일으키고, 신생골의 활발한 무기질화를 일으키는 것을 알 수 있었다. 다만, 고농도·장기간 복용 시 간독성, 신독성을 나타낼 수 있어 안전성에 대한 연구는 추가적으로 시행해야 할 것으로 생각한다.

이는 실험적으로 眞武湯의 골절 유합에 대한 효과와 약물의 안전성을 부분적으로 규명한 것으로 향후 bone morphogenetic protein-2, osterix 등과 같은 골모세포 관련 유전인자에 대해 추가 측정을 시행하고, 간수치, 신장수치 및 osteocalcin 수치 등의 장기 추이를 통한 발현량의 변화 추이 추적 등 본 연구의 문제점을 보완한 추가적 연구가 이루어진다면 임상적으로 골절의 치료에 더욱 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

결론»»»»

眞武湯이 골절 유합에 미치는 영향 및 안정성을 평가하기 위하여 흰쥐의 대퇴골에 골절을 유발한 뒤 해당 골절부위에 대한 micro-CT 관찰, 골절부위의 조직학적 검사, 골절유합 관련 인자의 발현 측정 및 혈액 검사 등을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Micro-CT상 대조군에서는 골절부위의 회복이 관찰되지 않았고, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 대퇴골 골절부위의 면적이 감소하였다.
2. Haematoxylin & eosin 염색 후 현미경으로 관찰한 결과, 대조군과 양성대조군에서 대퇴골의 골절이 관찰되었고, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 골절 후 회복과 해당 부위 골세포 증식이 관찰되었다.
3. Safranin O 염색 후 현미경으로 관찰한 결과, 대조군에서 cartilage의 영역이 확대되어 있었고, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 cartilage 영역이 사라지고 골형성이 이뤄지는 것이 관찰되었다.

4. TGF-β1 유전자 발현은 대조군과 실험군 모두에서 증가하였고, 특히 眞武湯 고농도군에서 유의한 증가를 나타냈다.
 5. Ki67⁺ 지수는 대조군의 골절 부위에서 증가하였고, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 대조군에 비하여 Ki67⁺ 발현이 유의하게 감소하였다.
 6. RANK 발현은 모든 군에서 증가하였으며, 특히 眞武湯 저농도군과 고농도군에서 유의하게 증가하였다.
 7. TRAP는 대조군의 병변부위에서는 발현이 감소하였고, 眞武湯 저농도군과 고농도군에서는 TRAP 발현이 증가하는 것이 관찰되었으나 유의하지는 않았다.
 8. ALP 발현은 모든 군에서 증가하였고, 특히 眞武湯 고농도군에서 증가하는 결과를 보였으나 유의성은 없었다.
 9. Runx2 발현은 대조군의 경우 증가하였으나, 眞武湯 저농도군, 고농도군에서는 유의하게 감소하였다.
 10. 간독성 실험 결과, 眞武湯 고농도군에서 28일 복용 시 간독성이 나타날 수 있음을 시사하였으나 유의성을 발견하지는 못했다.
 11. 신독성 실험 결과, 실험군 모두에서 유의한 creatinine 상승 소견이 나타났다.
 12. 혈청 내 osteocalcin 값은 眞武湯 저농도군과 고농도군 모두 정상군과 대조군에 비해 감소하였다.
- 이상과 같이 眞武湯은 중기 이후 골절 유합의 진행을 촉진하고, 몇몇 골절유합 관련 인자의 발현량을 증가시켜 임상적으로 골절 치료에 유용할 것으로 생각된다.

References>>>>

1. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean Rehabilitation Medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:206-10.
2. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics. 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2013:94-9, 1149-75.
3. Wang D. Oedae biyo. Seoul:Sungbosa. 1975:749-50.
4. Yang KR, Song HS. Effect of bee venom acupuncture complex therapy of thoracolumbar compression fracture. Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society. 2008;25(3):29-39.

5. Kim YH, Oh TY, Lee EJ, Oh MS. A comparative study on the pain and treatment satisfaction between Korean medical treatment combined with ultrasound guided soyeom pharmacopuncture therapy in thoracic paravertebral space and non-guided soyeom pharmacopuncture therapy on patients with ribs fracture: a retrospective study. J Korean Med Rehabil. 2019;29(3):103-12.
6. Ahn HL, Shin MS, Kim SJ, Choi JB. Effects of neutral eoheol(Yuxue) herbal acupuncture and dangkisoo-san (Dangguixu-san) on fracture healing in the early stage in rats. J Korean Med Rehabil. 2007;17(1):1-16.
7. Seo HJ, Kim JH, Kwak DY, Jeon SM, Ku SK, Lee JH, Monn KD, Choi MS. The effects of safflower seed powder and its fraction on bone tissue in rib-fractured rats during the recovery. Journal of Nutrition and Health. 2000;33(4):411-20.
8. Song HR, Ra DK, Kim JS, Jung TS, Kim YH, Kang HJ, Kang SB, Yeon SC, Kim EH, Lee HJ, Shin GW, Park MR, Kim GS. Effects of safflower seed on new bone formation. Journal of Veterinary Clinics. 2002;19(1):66-72.
9. Kim JH, Oh SH. Study on the bone formation capacity of hyaluronic acid mixed with safflower seed in allogeneic bone graft. Journal of Wonkwang dental Research Institute. 2003;12(1):167-87.
10. Jo SJ, Kim JH, Kim JW, Choi HO, Lee SH, Kim MK, Woo SH, Han BH. Comparative studies on velvet deer antler and ossified deer antler on the contents of bioactive components and on the bone mineral density improving activity for oophorectomized rat. Natural Product Sciences. 2013;19(4):303-10.
11. Lee HK, Chung MS, Yoon GS. Basic study on the effect of Korean ginseng upon fracture healing of the bone. The Journal of the Korean Orthopaedic Association. 1984;19(3):483-91.
12. Park BC, Cha YY, Lee ES. Study on the polyphosphate content of the Yukmijihwang-tang and its effect on transcription activity of genes related to bone morphogenesis. Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology. 2004;18(6):1769-76.
13. Shin YW, Park YI, Kim HY, Lee ES. Effect of Yukmijihwang-tang kamibang on the expression of osteo-related genes, TG2 and BMP4. Journal of Korean Medicine. 2002;23(2):190-7.
14. Ryum YH, Oh MS, Song TW. Helling effect of Gamigungguitang and GamigungguitangGaNokyong water extract on tibia fractured rats. Daejeon University Institute of Korean Medicine. 1999;8(1):675-87.
15. Lee HG, Oh MS. Effects of jeopgolsan (JGS) extract on fracture healing. J Korean Med Rehabil. 2018;28(1):1-17.

16. Zhang ZJ. Shanghanlun jiangjie. Henan:Henan Science Technology Publishing House. 1988:102-4.
17. Choi IG, Chae EY, Chang SK, Cho CS, Kim CJ. Effects of jinmutang (JMT) on hypothyroidism in rats. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2006; 27(4):879-87.
18. Ann SS. A clinical report of muscular atrophy treated by jinmutang. *The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe*. 2012;4(1):67-74.
19. Yang DH, Woo CH, An HD. Effects of jinmu-tang on the osteoarthritis by MIA in rats. *J Korean Med Rehabil*. 2018;28(1):19-31.
20. Yim CB, Kim YJ, Oh MS. The oriental and western medical study of fracture. *Daejeon University Institute of Korean Medicine*. 2007;16(1):157-66.
21. Shin KM, Jung CY, Hwang MS, Lee SD, Kim KH, Kim KS. Effects of administration of pyritum on fracture healing in mice. *Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2009;26(5):65-75.
22. The Korean Fracture Society. Principles of fracture management. Seoul:Panmuneducation. 2013:3, 10, 40.
23. Jo G. Seongjechongrok. Seoul:Yeogang Publishing Company. 1987:460-4.
24. Bin CH, Song CH. Ameliorating effects of atractylodes macrocephala koidzumion TNF- α -induced 3T3-L1 adipocyte dysfunction. *Korean Journal of Acupuncture*. 2015;32:116-23.
25. Koh DK, Yun JM, Lee TH. Effects of aconiti tuberon the change of interleukin-6 and TNF- α level induced by LPS I.C.V. injection in mice. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription*. 2004;12:195-208.
26. Jung HW, Yoon CH, Park KM, Han HS, Park YK. Hexane fraction of Zingiberis Rhizoma Crudusextract inhibits the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in LPS-stimulated BV2 microglial cells via the NF-kappaB pathway. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47:1190-7.
27. Herbology Editorial Committee of Korean Medicine Schools. Herbology. Seoul:Young-Lim Press. 2007:634-5.
28. Tzeng HE, Tsai CH, Ho TY, Hsieh CT, Chou SC, Lee YJ, Tsay GJ, Huang PH, Wu YY. Radix Paeoniae Rubra stimulates osteoclast differentiation by activation of the NF- κ B and mitogen-activated protein kinase pathways. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):132.
29. Matsumoto K, Matsunaga S, Imamura T, Ishidou Y, Yoshida H, Sakou T. Expression and distribution of transforming growth factor- β and decorin during fracture healing. *In Vivo*. 1994;8:215-20.
30. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 2000;31(1):13-20.
31. Han D, Han N, Chen Y, Zhang P, Jiang B. Healing of cancellous fracture in a novel mouse model. *Am J Transl Res*. 2015;7(11):2279-90.
32. Kim JY, Hwang GS. Effects of cuscuta japonica choison gene expression in RANKL-induced RAW 264.7 cell. *The Journal of Oriental Medical Preventive*. 2010; 14(2):77-89.
33. Wang YM, Lu TL, Hsu PN, Tang CH, Chen JH, Liu KC, Kao JT, Tzen JT, Wu YY. Ribosome inactivating protein B-chain induces osteoclast differentiation from monocyte/macrophage lineage precursor cells. *Bone*. 2011;48(6):1336-45.
34. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated bone morphogenic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocrine Reviews*. 2000; 21:393-411.
35. Ducy P, Starbuck M, Driemel M, Shen J, Pinero G, Geoffroy V, Amling M, Karsenty G. A Cbfa1-dependent genetic path way controls bone formation beyond embryonic development. *Genes Dev*. 1999;13:1025-36.
36. Lee HS, Lee CS, Jang JS, Lee JD, Um SM. Changes of serum alkaline phosphatase and osteocalcin during fracture healing. *Journal of the Korean Orthopedics of Society*. 2002;37(3):411-5.
37. Leung KS, Fung KP, Sher AH, Li CK, Lee KM. Plasma bone specific alkaline phosphatase as an indicator of osteoblastic activity. *J Bone Joint Surg*. 1993;75(2):288-92.
38. Van Straalen JP, Sanders E, Prummel MF, Sanders GT. Bonealkaline phosphatase as indicator of bone formation. *Clin Chim Acta*. 1991;201:27-33.
39. Kim DY. Biochemical markers of bone formation. *Korean Journal of Bone Metabolism*. 1994;1(1):233-9.
40. McQueen CA. Comprehensive toxicology. 3rd ed. Didcot: Pergamon. 1997:251-71.
41. Byun BH, Kim SH, Jeong HG, Kim BY, Nam CH, Roh PU. Effect of garlic on enzyme activities of rats fed lard and alcohol. *J Fd Hyg Safety*. 1995;10:163-8.
42. Kim HS. Effects of the saururus chinensis baill hotwater extract intake on the lipid components and metabolic enzyme activities in hyperlipidemic rats. *Kor J Exercise Nutr*. 2006;10:99-106.
43. Yoon YK, Sun TC, Song WS, Kwon SK, Jang HJ. A study of effects on renal function from continuous long-term herbal medication. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2004;25(4):300-5.
44. Kang YJ. Toxic nephropathy. *Korean Journal of Medicine*. 1984;27(6):632-42.
45. Price PA, Parthermore JG, Doftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 1980;66:878-83.

산약의 운동수행능력 증진 및 항피로 효과

박나리 · 이윤진 · 이은별 · 양두화 · 우창훈 · 안희덕
대구한의대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Effects of *Dioscoreae Rhizoma* on Exercise Practice Ability and Blood Fatigue Variable Factor

Na-Ri Park, K.M.D., Yun-Jin Lee, K.M.D., Eun-Byeol Lee, K.M.D., Doo-Hwa Yang, K.M.D.,
Chang-Hoon Woo, K.M.D., Hee-Duk An, K.M.D.

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

RECEIVED March 16, 2020
REVISED March 25, 2020
ACCEPTED April 4, 2020

CORRESPONDING TO

Hee-Duk An, Department of
Rehabilitation Medicine of Korean
Medicine, College of Korean
Medicine, Daegu Hanny University,
136 Sincheondong-ro, Suseong-gu,
Daegu 42158, Korea

TEL (053) 770-2116
FAX (053) 770-0566
E-mail okee@dhu.ac.kr

Copyright © 2020 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

Objectives In this study, we analyzed the effect of *Dioscoreae Rhizoma* on exercise practice ability and blood fatigue variable factor in the forced swimming test.

Methods Male mice were divided into four group. Mice were administrated with saline, *Discorae Rhizoma* extracted by water (DRW), *Discorae Rhizoma* extracted by 30% ethanol (DRE), red ginseng (RG), orally once per day, for 1 week. Exercise performance was evaluated by exhaustive swimming time and weights. Glycogen contents of liver and soleus muscle were measured at the end of the experiment. In addition, the biochemical parameters such as asparate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen, creatine, lactate dehydrogenase (LDH), ammonia, triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and free fatty acid (FFA) were analyzed.

Results Both DRW and DRE showed an improvement of swimming endurance compared with control group. Levels of ALT, ammonia, TG, TC and FFA were significantly decreased in both DRW and DRE compared with control group. Levels of AST, Creatine were significantly reduced in DRE group compared with control group. Moreover LDH showed only a tendency to increase in the DRW and DRE groups.

Conclusions In summary, the present study showed that *Dioscoreae Rhizoma* improved in physical fatigue and exercise practice ability and DRE improved the superior than those of DRW. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):37-46)

Key words *Dioscoreae Rhizoma*, Exercise practice ability, Forced swimming test, Fatigue

서론»»»»

피로란 반복적인 육체의 쓰임과 정신적인 일이 쌓여 생기는 신체의 저하상태를 말한다. 피로가 지속적으로 쌓일 경우 체내에서 복합적인 작용이 일어나며¹⁾, 특히 근육의 과사용 시 인체 내 활성산소가 많이 발생하게 되는데 이는 결국 신체 내의 근육 및 장기에 손상을 입

히는 결과를 초래하게 된다²⁾.

이에 동반하여 나타나는 증상은 자율신경계의 기능 저하로 이어지게 되어 기립성 저혈압, 인지능력 저하, 불안, 심계항진 같은 증상이나 혹은 자율신경계가 과도한 활성을 일으켜 고혈압, 빈맥까지 발생하게 된다^{3,4)}.

한의학에서는 피로를 勞倦傷, 虛損, 虛勞 등으로 표현하고 있으며⁵⁾, 그로 인해 脾胃가 상하게 되고 氣血이 생

기지 못하고 精氣가 부족하게 되어 인체의 저항력이 줄어들는다⁶⁾. 이런 피로가 지속된다면 신체 조절의 어려움을 겪을 수 있기 때문에 이런 때에는 예방 혹은 빠른 치료가 필요하다.

山藥(*Dioscoreae Rhizoma*)은 대표적인 補氣藥 중 하나로 효능은 補脾養胃, 生津益肺, 補腎滋精이다. 이는 脾虛로 인한 食少, 久瀉가 멎지 않거나 肺虛로 인한 기침 등의 치료에 응용될 수 있다⁷⁾.

산약의 대표적인 약리 성분은 Batasin I, II, III과, steroid saponin인 dioscin이며 기타 saponin, tannin, polyphenol을 포함한 amino acid 및 당류로 arabinose, rhamnose 등이 있다⁸⁾. 이 성분들은 면역계에 작용하여 특히 성분 중 단백질인 dioscorin은 allergen으로 작용, 면역 세포 분화를 촉진한다⁹⁾. 또한 장염에서의 항염증 효과¹⁰⁾, 면역조절 효과¹¹⁾, 항비만 효과¹²⁾, 골관절염 개선 효과¹³⁾, 골다공증 억제¹⁴⁾, 항당뇨 효과¹⁵⁾에 관한 연구 등이 진행되어 왔다.

이상 언급한 약리 작용들을 통해 산약의 투여로 피로를 개선하고 운동 능력이 증진될 수 있을 것으로 추측되나 그와 관련된 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 강제수영부하실험으로 추출 상태에 따른 산약의 항피로 효과와 운동수행능력 증진 효과를 조사하기 위해 운동가능시간, 글리코젠 소비량 및 생화학적 지표를 이용하였으며 실험을 통해 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법»»»»

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 산약은 용기한약국(Daegu, Korea)에서 구입한 것을 생약규격집에 맞추어 약전규격에 합격한 것만을 사용하였다.

2) 동물

6주령의 웅성 ICR mouse (Daehanbiolink, Eumseong, Korea)를 공급받아 물과 고형사료(항생제 무첨가; Samyang Corporation, Seoul, Korea)를 충분히 공급하고, 1주간 실

험실 환경(conventional system; 온도 22±2°C, 습도 55±5%, 12시간 light-dark cycle 주기)에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 동물실험의 윤리적, 과학적 타당성 검토 및 효율적인 관리를 위하여 대구한의대학교 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee: IACUC)의 승인을 받았다(승인번호: DHU2019-109).

3) 시약

본 실험에 사용된 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), ammonia, triglycerides (TG), total cholesterol (TC) assay kit는 아산제약(Seoul, Korea)에서 구입하였다. 그리고 glycogen, creatine, free fatty acid (FFA) assay kit는 Bio Vision, Inc. (Milpitas, CA, USA)에서 구입하였으며, lactate dehydrogenase (LDH) assay kit는 Sigma-Aldrich, Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였고 D-lactate assay kit는 Bio Vision, Inc.에서 구입하였다.

4) 기기

본 실험에 사용된 기기는 열탕추출기(DWT-1800T; Daewoong Bio, Hwaseong, Korea), rotary vacuum evaporator (Buchi B-480, Flawil, Switzerland), 동결건조기(FD5508; Ilshinbiobase, Dongducheon, Korea), deep-freezer (Sanyo Co., Osaka, Japan), vortex mixer, 냉장고속원심분리기(Mega17R; Hanil Scientific Inc., Gimpo, Korea) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 시료 제조

산약 물 추출물은 산약 30 g에 10배수 정제수를 넣고 100°C에서 2시간 가열하여 추출하였고, 산약 30% 에탄올 추출물은 30% 에탄올 10배수를 가한 뒤 80°C에서 2시간 가열하여 추출하였다. 추출물을 여과 후 감압농축기로 농축한 후 동결 건조하여 파우더를 얻었으며, 산약 물 추출물은 수율 14.7%이었고, 산약 30% 에탄올 추출물은 수율 9.7%였으며, 산약 파우더는 실험 전까지 -80°C에서 보관한 후 사용하였다. 홍삼 열수추출물은 홍삼 30 g에 10배수 정제수를 넣고 100°C에서 2시간 가열하여 얻은 추출액을 감압 증류장치로 농축하고, 이

를 다시 동결 건조기로 건조하여 홍삼 분말을 얻었으며 수득율은 27.45%였다.

2) 약물투여와 군 분리

마우스는 각 군별로 난괴법에 의해 10마리씩 4군으로 나누었다. 강제수영부하실험을 하고 증류수를 투여한 군을 대조군(Control)으로 하였으며 양성대조군으로 강제수영부하실험을 하고 홍삼 물 추출물 500 mg/kg을 투여한 약물군(RG군)으로 하였다. 실험군으로는 강제수영부하실험을 하고 산약 물 추출물 500 mg/kg을 투여한 약물군(DRW군)과 강제수영부하실험을 하고 산약 30% 에탄올 추출물 500 mg/kg을 투여한 약물군(DRE군)으로 하였다. 약물은 매일 증류수에 녹여 일정한 시각에 7일간 존대(zonde)를 이용하여 경구 투여하였다.

3) 강제수영부하실험

강제수영부하실험(forced swimming test)은 가로 120, 세로 70, 높이 50 cm의 투명한 아크릴 수조에 증류수를 25 cm까지 채워 마우스 꼬리가 바닥에 닿지 않게 하였으며 마우스 체중의 5%의 무게에 해당하는 납을 꼬리에 달아 고정시키고 강제 수영을 시켰다. 또한 물의 온도를 20~22°C로 유지하였다. 마우스는 처음에는 물에서 빠져나가려 심한 저항을 보이면서 활발히 움직이지만 시간이 흐를수록 서서히 활동이 느려지면서 수면 위로 머리만 내미는 자세를 취하게 된다. 수영 종료는 마우스 크기가 수면 아래로 잠길 정도의 수영이 5초간 진행되어 가라앉을 때를 탈진으로 판정하여 그때까지의 시간을 최대 수영가능시간으로 보고 강제수영부하실험을 종료하였다.

4) 간 및 가자미근 글리코겐 함량 측정

조직을 균질화하기 위해 10분간 끓여주었다. 4°C에서 18,000 xg으로 10분간 원심분리하여 나누어진 상층액을 사용하였다. 조직 5~25 μ L를 각 실험관에 분주하고 hydrolysis buffer로 용량을 50 μ L로 맞추는 다음 hydrolysis enzyme 2 μ L를 분주한 후 상온에서 30분간 방치하였다. Development buffer 46 μ L, development enzyme mix 2 μ L, oxired probe 2 μ L를 섞어 만든 reaction mix 50 μ L를 첨가하여 상온에서 30분간 방치한 후 570 nm에서 흡광도를 측정하였으며 standard 물질을 이용하여

표준 검량선을 구하여 글리코겐 값을 산출하였다.

5) 혈청분석

7일 동안 약물투여 후 마우스의 심장에서 채혈한 혈액을 4,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈청을 얻었다. 간 기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 AST, ALT를 측정하였으며 신장 기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 BUN을 측정하였다. 혈중 피로 요소에 관련된 영향을 확인하기 위하여 creatine, ammonia, LDH, D-lactate, TG, TC, FFA를 측정하였다.

3. 통계처리

모든 수치는 mean \pm standard deviation로 표시하였으며, SPSS program for windows version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 one-way analysis of variance하였고, 각 실험군 사이의 유의성은 Duncan의 다중범위 검정방법을 실시하여 p<0.05 수준에서 검정하였다.

결과»»»»

1. 강제수영부하실험에서 수영가능시간 분석

약물 투여 시작 전(0 day)과 종료일(7 day) 후의 강제수영부하실험에서 수영가능시간을 측정한 결과를 비교했을 때 대조군을 제외한 모든 약물 투여군에서 수영가능시간이 증가함을 보여주었다(Fig. 1). 대조군의 수영가능시간과 비교하여 RG군은 6.27배, DRW군은 12.56배, DRE군은 14.04배가 증가했으나 유의하지 않았다(Fig. 2).

2. 간 및 가자미근 글리코겐 함량

간 글리코겐 함량은 대조군 2.23 \pm 0.66 μ g/ μ L, RG군 3.54 \pm 1.16 μ g/ μ L, DRW군 3.75 \pm 1.72 μ g/ μ L, DRE군 3.83 \pm 2.22 μ g/ μ L로 나타났다. 간의 글리코겐 함량은 DRW군과 DRE군에서 유의한 증가를 보였다.

가자미근 글리코겐 함량은 대조군 0.56 \pm 0.20 μ g/ μ L, RG군 0.92 \pm 0.26 μ g/ μ L, DRW군 0.70 \pm 0.22 μ g/ μ L, DRE

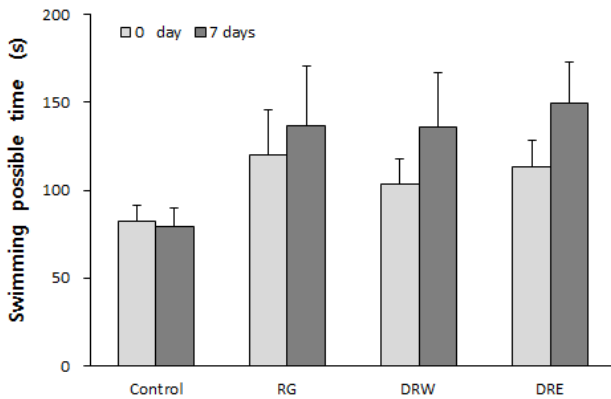


Fig. 1. Comparative analysis of the swimming possible time associated with drug treatment on the forced swimming test in mice. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group.

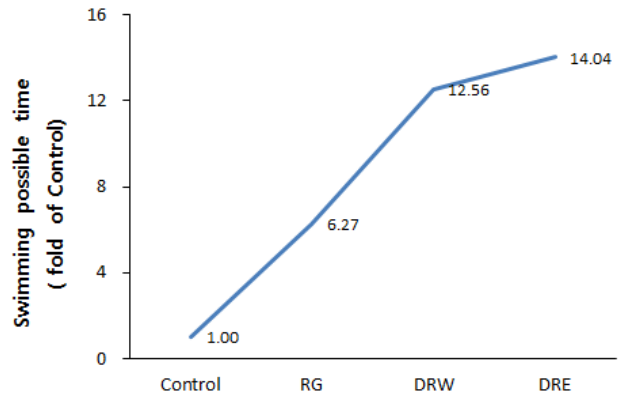


Fig. 2. Comparative analysis of the swimming possible time on the forced swimming test in mice. The ratios of the swimming possible time between the groups are expressed relative to those of Control (represented as 1). The swimming possible time was measured at 0 and 7 days of drug administration. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group.

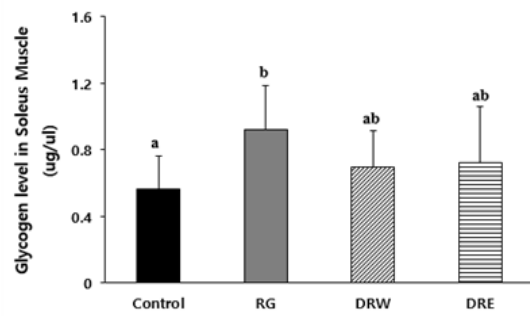
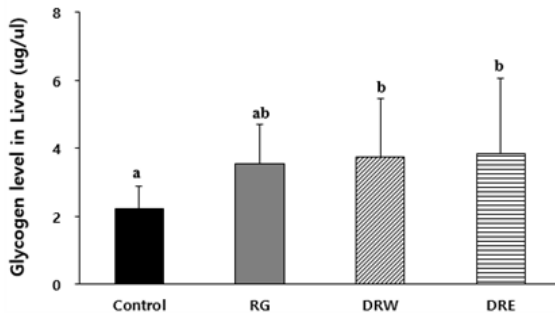


Fig. 3. Glycogen level on the mouse liver and soleus muscle. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

군 0.72±0.34 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 로 나타나 가자미근의 글리코겐 함량은 RG군에서 유의하게 증가했으나 DRW군과 DRE군에서 증가하였으나 유의성은 없었다(Fig. 3).

3. 간 기능에 미치는 영향

AST 수치는 대조군 37.71±15.42 IU/L, RG군 29.21±10.53 IU/L, DRW군 27.19±11.89 IU/L, DRE군 23.81±13.71 IU/L로 나타나 DRE군이 대조군에 비해 유의하게 감소했다. ALT 수치는 대조군 6.94±1.85 IU/L, RG군 5.32±1.58 IU/L,

DRW군 4.83±2.25 IU/L, DRE군 4.60±1.46 IU/L로 나타나 대조군과 대비하여 모든 군에서 유의성이 있었다(Fig. 4).

4. 신장 기능에 미치는 영향

BUN 수치는 대조군 18.28±0.77 mg/dL, RG군 17.75±0.78 mg/dL, DRW군 17.06±1.18 mg/dL, 그리고 DRE군 18.33±0.63 mg/dL로 나타나 DRW군이 대조군에 비해 유의하게 감소했지만 DRE군은 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

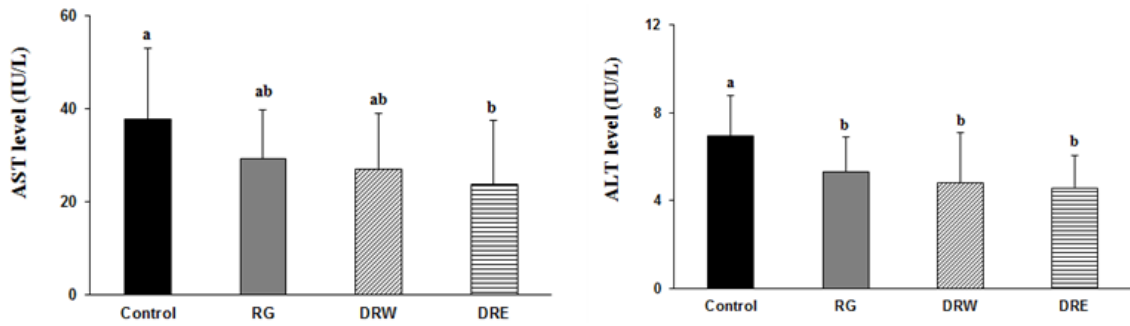


Fig. 4. AST and ALT level for liver function. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

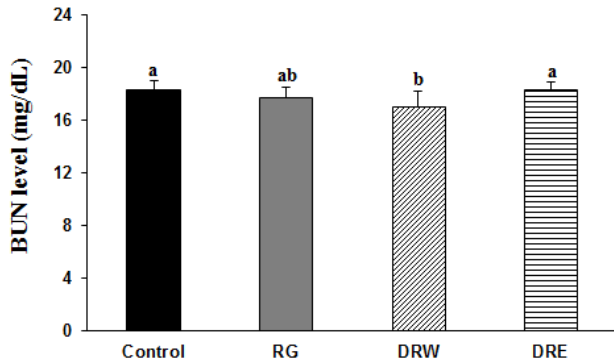


Fig. 5. BUN level for kidney function. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group, BUN: blood urea nitrogen. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

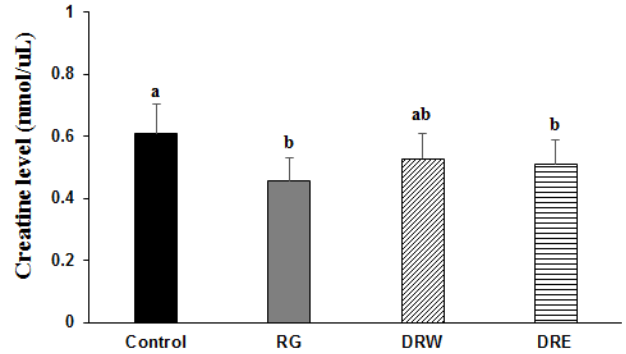


Fig. 6. Serum creatine level. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

5. 혈중 피로 요소에 미치는 영향

1) Creatine 수치

혈청 내 creatine 수치는 대조군 0.61±0.10 nmol/μL, RG군 0.46±0.08 nmol/μL, DRW군 0.53±0.08 nmol/μL, DRE군 0.51±0.08 nmol/μL로 나타나 대조군에 비해 DRE 군에서 유의하게 감소하였다(Fig. 6).

2) Ammonia 수치

암모니아 수치는 대조군 134.13±18.05 ug/dL, RG군

109.87±20.78 ug/dL, DRW군 116.83±7.20 ug/dL, DRE군 114.78±9.01 ug/dL로 나타나 DRW군과 DRE군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 7).

3) LDH 수치

LDH 수치는 대조군 11.96±2.41 mU/mL, RG군 9.24±1.70 mU/mL, DRW군 11.89±1.93 mU/mL, DRE군 14.00±5.24 mU/mL로 나타났으나 유의한 차이는 없었다(Fig. 8).

4) D-lactate 농도

혈청 내 D-lactate 농도는 대조군 1.07±0.04 nmol/μL,

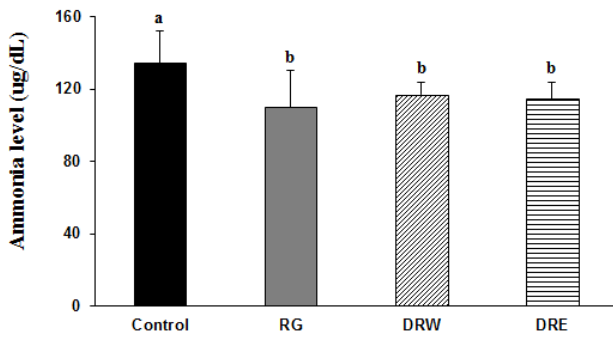


Fig. 7. Serum ammonia level. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

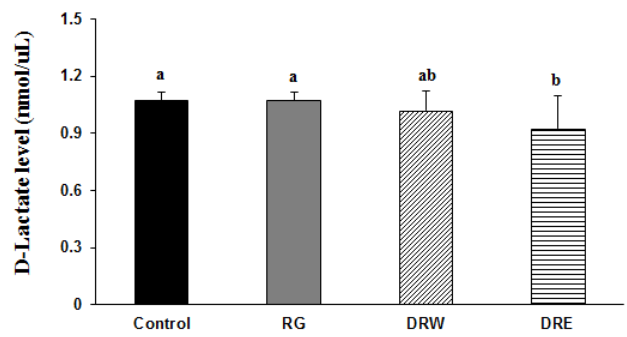


Fig. 9. Serum D-lactate level. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

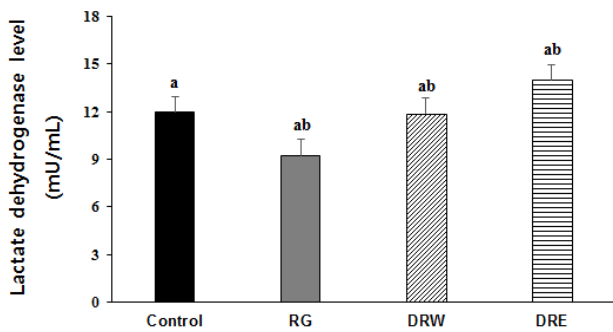


Fig. 8. Serum lactate dehydrogenase level. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group. Different letter indicate significant differences between groups (p<0.05) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

RG군 1.07±0.04 nmol/μL, DRW군 1.02±0.11 nmol/μL, DRE군 0.93±0.17 nmol/μL로 나타나 대조군에 비해 DRE 군에서 유의하게 감소하였다(Fig. 9).

5) 혈청 TG, TC, FFA 함량

혈청 내 TG 변화는 대조군 91.34±13.57 mg/dL, RG군 70.08±21.51 mg/dL, DRW군 73.61±16.69 mg/dL, DRE군 71.56±15.24 mg/dL으로 나타나 모든 군에서 유의하게 감소하였다.

혈청 내 TC 변화는 대조군 110.32±14.43 mg/dL, RG군

100.00±12.76 mg/dL, DRW군 94.60±5.22 mg/dL, DRE군 92.14±8.82 mg/dL로 나타나 대조군과 비교하여 모두 유의하게 감소하였다.

혈청 내 FFA 변화는 대조군 0.65±0.10 nmol/μL, RG군 0.48±0.08 nmol/μL, DRW군 0.52±0.08 nmol/μL, DRE군 0.50±0.11 nmol/μL로 나타나 대조군과 비교하여 모든 군에서 유의하게 감소하였다(Fig. 10).

고찰»»»»

신체의 피로는 과도한 업무나 운동 혹은 스트레스로 인해 에너지원이 고갈되면서 젖산이 축적되는데 이는 만성피로까지 이를 수 있다. 특히 고강도 운동에서 젖산이 생산되는데 젖산의 양이 증가하면 근육 및 혈액 내의 pH 조절이 힘들어지고 결국 활성 산소가 많이 발생하여 신체 내 근육 및 장기에 손상을 유도한다²⁾. 이로 인해 체내 정상화 조절이 힘들어지기 때문에 피로가 발생할 경우 즉각적인 치료 혹은 예방이 중요하다⁶⁾. 미국에서는 만성피로자의 80% 정도가 이를 치료하기 위해 마사지나 한약 보충제 같은 대안적인 치료를 이용하고 있다고 한다⁷⁾.

山藥은 마과에 속하는 다년생 초본으로 마 또는 참마의 주피를 없앤 뿌리줄기로 원형대로 혹은 썬서 말린 것을 약재로 사용하고 있다. 氣가 짙거나 따뜻하고 味

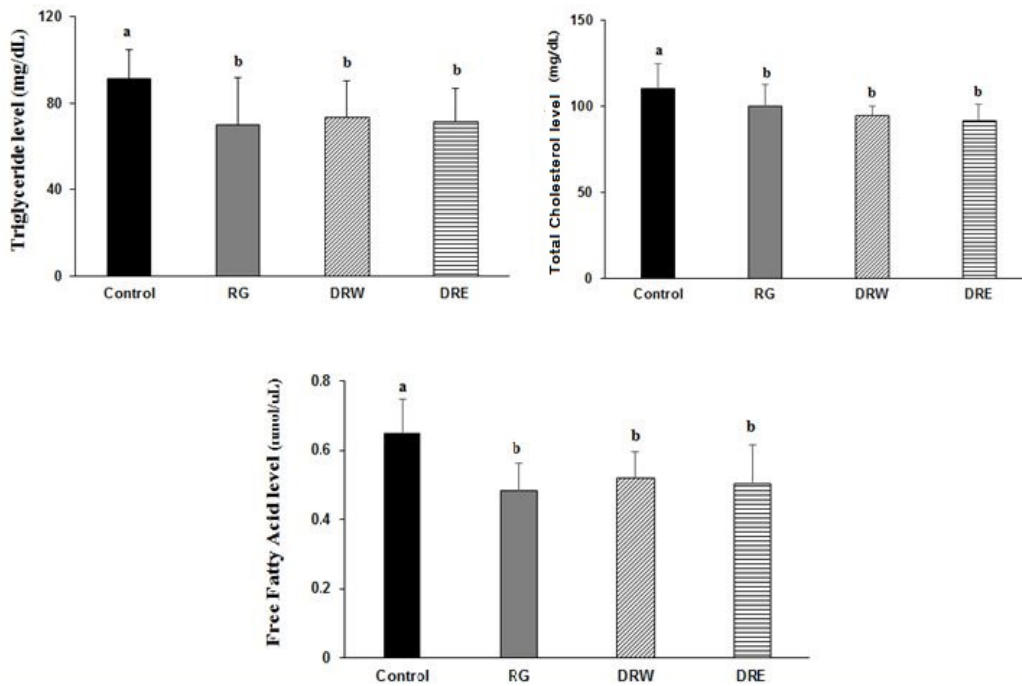


Fig. 10. Serum triglyceride, total cholesterol and free fatty acid level. Each data value is the mean±standard deviation (n=10). Control: distilled water treated group, RG: red ginseng 500 mg/kg treated group, DRW: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by water 500 mg/kg treated group, DRE: *Dioscoreae Rhizoma* extracted by 30% ethanol 500 mg/kg treated group. Different letter indicate significant differences between groups ($p<0.05$) as determined by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test.

는甘하여脾肺의陰을補할수있다고알려져있다.또한滑한성질로인하여益腎降陰하며遺精不禁을치료한다¹⁸⁾. <神農本草經>¹⁹⁾에따르면‘性溫味甘無毒主傷中,補虛,除寒熱邪氣,補中益氣力,長肌肉,久服耳目聰明’이라하였고,<東醫寶鑑 湯液篇>³⁾에는‘補虛勞,羸瘦,充五藏,益氣力,長肌肉,強筋骨’이라수록되어있다.또한<本草秘要>²⁰⁾에서는‘補不足,清虛熱,益腸胃,潤肌膚,化痰涎,止瀉痢하고,虛損勞傷,健忘,遺精을治하며生으로癰瘡에塗布하면腫硬을消한다.’라고하여주로신체능력이저하되었을때체력을강화시키며관련증상들을치료하기위해쓰여졌다.

산약의대표적인성분인dioscin은인간자궁경관암세포주와만성골수종세포주등에서세포고사혹은세포독성작용^{21,22)}을나타낸다.그리고산약신선품의동결건조물을마우스에투여하였을때위장관의기능을향상시키고고콜레스테롤혈증예방효과²³⁾를보였으며산약의에탄올추출물투여로위산분비가억제되었으나위장운동능력은향상되었다²⁴⁾.위연구내용을종합하면山藥의대표적성분인dioscin은장기능의정상화

에유효할것으로보인다.또한山藥은추출물을이용한항산화및항염증의연구²⁵⁾,전당뇨병단계에서공복혈당감소에관한연구²⁶⁾를통해유의성있는결과를얻었다.

선행연구에서는육미지황탕²⁷⁾,경옥고가미방²⁸⁾투여를통해강제수영부하실험에서의항피로효과를입증한연구들은있었으나개별약재를연구하여운동수행능력증진과항피로효과를확인한경우는없었다.또한산약은대표적인補氣藥이지만인삼,당삼보다는그효과가널리알려져있지않아후향연구를위한반석을마련하고자하였다.이상의사실을근거로하여山藥의효과를확인하기위해본실험을진행하였으며추가적으로추출방법에따른효과도비교하였다.

마우스를총네그룹으로나누어대조군으로는증류수를투여한그룹,양성대조군으로홍삼추출물투여군(RG군)그리고실험군은산약물추출물투여군(DRW군)과산약30%에탄올추출물투여군(DRE군)으로하루에한번씩경구투여하여1주일동안실험을진행하였다.

증가된 운동능력을 조사하기 위하여 강제수영부하실험에서 수영가능시간을 측정하였으며 대조군과 비교하여 모든 약물 투여군에서 수영가능시간이 증가하였으며 그 중 DRE군에서 수영가능시간이 가장 증가하였다. 이 결과를 통해 산약 추출물의 운동수행능력 증진 효과를 알 수 있었다(Figs. 1, 2).

신체적인 피로가 쌓이게 되면 운동 중 에너지 부족을 초래하게 된다. 특히 해당작용(glycolysis)의 주원료는 간과 근육에 저장된 글리코겐이며 이는 에너지 생산을 위한 이용 가능한 자원으로 분류되어 그 양은 직접적으로 운동능력에 영향을 미칠 수 있다²⁹⁾. 따라서 산약 공급 후 항피로 효과를 알아보기 위해 간에서의 글리코겐 함량을 측정하였으며 DRE군과 DRW군에서 유의한 증가를 보여 항피로에 효과가 있을 것으로 생각되었다. 그러나 가자미근에서 글리코겐 함량을 측정한 결과 RG군에서 유의한 증가를 보이고 DRE군과 DRW군에서는 증가하는 경향성만 관찰되고 유의성은 나타나지 않았다. 이는 비교적 말초에 있는 가자미근에서의 피로 회복도를 평가하기 위해서는 같은 시간에서 운동한 마우스들과 비교했어야 하나 수영가능시간이 각각 달라 유의성 있는 결과가 나오지 못한 것으로 보인다(Fig. 3).

투여 약물이 생체에 미치는 효과를 알아보기 위하여 간 기능을 반영하는 AST와 ALT⁴⁾를 확인하였다. AST는 DRE군에서만 유의한 감소를 보였으며 ALT는 모든 군에서 유의한 감소를 보였다(Fig. 4). 강제수영부하 후 간세포의 혈류가 감소되어 약물 투여로 인한 ALT와 AST의 증가가 나타날 수도 있었으나 오히려 감소하여 항피로 효과가 있을 것으로 예상된다. 이외에도 AST는 심장, 간, 골격 및 신장 순으로 많이 분포되어 있어 신체 부하의 활동에 따라 수치에 영향을 줄 수 있으나³⁰⁾ 단기간의 운동부하에서는 그 의미가 크지 않아 보였다. 또한 신장기능 검사를 위한 혈청 내 BUN 수치에서 DRW군은 유의하게 감소하였으나 DRE군은 유의한 감소가 관찰되지 않았다(Fig. 5). 이에 간과 신장에서 안전한 약물임을 알 수 있었다.

Creatine은 신장과 간에서 생합성되는데 근 수축 에너지로 사용되고, creatine은 근육 내에 크레아틴인산의 형태로 존재하게 되는데 심한 운동을 할 경우 creatine kinase가 작용해 creatine이 된다³¹⁾. 따라서 항피로 효과를 발휘할 경우 creatine kinase 생성이 줄어들고 이후

creatine의 전환이 적어진다. 이를 확인하기 위한 실험에서 DRE군은 대조군과 비교하여 유의한 감소를 보여 항피로 효과가 있음을 확인하였다(Fig. 6).

Ammonia는 아미노산과 핵산의 주 대사산물이며 암모니아를 요소로 전환시키게 되는 요소회로의 주요 효소들이 오직 간세포에서만 존재하기 때문에 간에서만 대사되는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 이로 인해 혈액의 피로요소에 관한 수치를 알아보기 위하여 실험을 진행하였으며 대조군과 비교하여 모든 군에서 유의하게 감소하여 항피로 효과가 있음을 알 수 있었다(Fig. 7).

강제수영부하를 하게 되면 신체에 지나친 손상이 일어나고 이로 인해 피로가 쌓이며, 피로요소인 D-lactate의 혈청농도가 증가하게 된다. 또한 피로 시 D-lactate의 형성을 촉매하는 효소인 LDH를 유도하고 LDH의 활성이 증가한다²⁷⁾. LDH는 대부분의 장기나 조직에서 많이 분포하는데 장기가 손상받으면 조직으로부터 LDH가 유리되어 혈청 중 농도가 상승해 D-lactate의 피루브산 전환에 관여하기도 한다³²⁾. 따라서 고강도 활동의 경우 LDH에 의해 D-lactate 농도가 증가하여 운동 후 체내에서 D-lactate가 쌓이게 된다. 결국 운동능력 저하가 일어나 에너지 재생산이 저하되기 때문에 D-lactate의 제거는 운동수행능력 증진에 중요한 지표가 될 수 있으므로 혈청 LDH와 D-lactate를 연구하였다. LDH의 경우 DRE군과 DRW군 모두 증가하는 경향이었지만 유의성은 없었으며 단기간 실험기간으로 인해 LDH 효소 활성에 영향을 미치지 않은 것으로 보인다(Fig. 8). D-lactate 양 측정 시 DRE군에서만 유의한 감소를 보여 DRE군은 근육 내 피로 요소를 제거하여 항피로 효과가 있으며 또한 운동수행능력 증진에 도움을 줄 수 있었다(Fig. 9).

운동 초기에는 에너지원으로서 당질을 사용하지만, 후반에는 당질이 부족하게 되고 지방을 이용하여 소모하기 때문에 피로 증가 시 TG, TC, FFA 등의 수치가 증가할 수 있다³²⁾. 특히 TG와 TC는 단백질 수송체와 결합하여 지질의 한가지 형태인 지단백에 의해 운반된다. TG는 에너지의 저장에 중요한 역할을 하며 간과 지방조직에서 만들어져 에너지 소비에 민감한 영향을 받게 된다³³⁾. 이 실험을 통해 항피로 효과에 대한 결과를 확인하였다. 혈청 TG, TC, FFA는 DRE군과 DRW군에서 모두 유의한 감소를 보여주어 항피로의 효과가 있음을

보여주었다(Fig. 10).

결과적으로 산약은 마우스의 운동수행능력 증진과 항피로에서 효과가 있었으며 특히 DRE군이 조금 더 유의성 있는 결과가 나옴을 알 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 실험 기간이 길지 못하여 고강도나 장기간 운동 상태에서 항피로 효과와 운동능력 증진까지 비교할 수는 없다는 점에서 한계가 있으며 이와 관련한 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이상의 실험을 통해 山藥의 알려진 효능을 기반으로 한 운동수행능력 증진과 항피로 효과를 확인하였으며 추후 관련 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

본 연구는 산약이 피로 개선을 통해 운동수행능력 향상이 가능한 지를 평가하기 위하여 마우스의 강제수영 부하실험을 통한 산약의 지구력 운동수행능력에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

1. 수영가능시간은 DRE군과 DRW군에서 증가하였고 특히 대조군과 비교할 때 DRE군에서 증가하였다.
2. 간의 글리코겐 함량은 DRE군과 DRW군에서 유의한 증가를 보였으며 가자미근의 글리코겐 함량은 유의한 증가가 보이지 않았다.
3. AST와 creatine은 DRE군에서 유의한 감소가 있었고 ALT, ammonia는 DRE군과 DRW군에서 유의한 감소를 보였다. BUN은 DRW군에서만 유의하게 감소하였다.
4. LDH는 유의한 수준의 차이가 없었으며 D-lactate는 DRE군에서 유의하게 감소하였다.
5. DRE군과 DRW군에서 혈청 TG, TC 및 FFA 함량 모두 유의하게 감소하였다.

이상의 결과를 종합적으로 볼 때, 산약 추출물의 투여는 혈중 피로요소에 긍정적인 영향을 미쳐 운동수행능력을 향상시키는데 효과가 있는 것으로 생각된다. 향후 관련 연구가 축적되어 과학적으로 검증되기를 기대한다.

References»»»»

1. Lee GE, Kim DW, Kim HS, Lee SA, Jeong MS. Human physiology. 7th ed. Seoul:Hyunmoonsa. 2018:76-8.
2. Baek IY. Exercise physiology and exercise prescription. Seoul:Yonsei University Press. 2012:180-6.
3. Ko H. Study on judgment of body form and settle energy flow before diagnose the patients. J Physiol & Pathol Korean Med. 2013;27(5):509-19.
4. The Korean Association of Internal Medicine. Harrison's internal medicine. 19th ed. Seoul:MIP. 2017:227, 2859-60.
5. Heo J. Donguibogam. Seoul:Donguibogam Publisher. 2005:1182, 2017.
6. Lee KO. A study of the effect of recruitment with a dosage of *Ssanghwatang*(雙和湯) after motor performance. Korean Journal of Sports Science. 1999;8(2):475-84.
7. Co-textbook Compilation Committee of Nationwide College of Korean Medicine. Herbology. Seoul:Yeonglimsa. 2012:581.
8. Co-textbook Complication Committee of Korean Herbal Medicine. Herbal medicine pharmacology. 4th ed. Seoul:Sinilbooks. 2015:914-5.
9. Hur GY, Park HJ, Kim HA, Ye YM, Park HS. Identification of *Dioscorea batatas* (sanyak) allergen as an inhalant and oral allergen. J Korean Med Sci. 2008; 23(1):72-6.
10. Seo HJ. Effect of *dioscorea rhizome* extract on dextran sodium sulfate-induced colitis in BALB/c mice [dissertation]. Seoul:Seoul University; 2012.
11. Shin SW, Lee YS, Park JH, Kwon TK, Suh SI, Kwon YK. Comparison of immunomodulatory effects of water-extracted *Ginseng Radix*, *Pilose Asia-bell*, *Astragali Radix*, *Atractylodes Rhizoma alba* and *Dioscoreae Rhizoma*. J Physiol & Pathol Korean Med. 2004;18(4): 1140-6.
12. Yoo HS. Anti-obesity effect of *Dioscorea batatas* (Yam) extract on the adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes and in mice fed a high fat diet [dissertation]. Suwon:Kyonggi University; 2012.
13. Kim MJ, Park HJ, Kim KJ, Lee JA, Shin MR, Roh SS. Protective effect of *Dioscoreae Rhizoma* extracts in MIA-induced rat. Kor J Herbol. 2019;34(4):27-35.
14. Hwang GS, Lee DY. Effects of *Dioscorea batatas* on estrogen-deficient osteoporosis. Journal of Society of Preventive Korean Medicine. 2003;7(1):55-66.
15. Kang TH, Choi SZ, Lee TH, Son MW, Kim SY. Characteristics of antidiabetic effect of *Dioscorea rhizoma*(1)-hypoglycemic effect. Korean J Food & Nutr. 2008;21(4):425-9.
16. Tang W, Zhang Y, Gao J, Ding X, Gao S. The anti-fatigue

- effect of 20(R)-ginsenoside Rg3 in mice by intranasally administration. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(11):2024-7.
17. Jones JF, Maloney EM, Boneva RS, Jones AB, Reeves WC. Complementary and alternative medical therapy utilization by people with chronic fatiguing illnesses in the United States. *BMC Complement Altern Med.* 2007;7:12.
 18. Hwang GS. *Bonchogujin.* Seoul:Mokgato. 2000:63-4.
 19. Lim JS. *BonkyoungsoJeong.* Seoul:Artiseon. 1998:79.
 20. Yang DH. *Bonchobiyohaeseol.* Seoul:Useongdang. 1993:491.
 21. Cai J, Liu M, Wang Z, Ju Y. Apoptosis induced by dioscin in Hela cells. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(2):193-6.
 22. Hu K, Dong A, Yao X, Kobayashi H, Iwasaki S. Antineoplastic agents; I. Three spirostanol glycosides from *rhizomes of Dioscorea collettii var. hypoglauca.* *Planta Med.* 1996;62(6):573-5.
 23. Chen H, Wang C, Chang C, Wang T. Effects of Taiwanese yam(*Dioscorea japonica Thunb var. pseudojaponica Yamamoto*) on upper gut function and lipid metabolism in Balb/c mice. *Nutrition.* 2003;19(7-8):646-51.
 24. Jeon JR, Lee JS, Lee CH, Kim JY, Kim SD, Nam DH. Effect of ethanol extract of dried Chinese yam(*Dioscorea batatas*) flour containing dioscin on gastrointestinal function in rat model. *Arch Pharm Res.* 2006;29(5):348-53.
 25. Choi GY, Kim BW. Experimental study on the anti-oxidant and antimicrobial properties of *Dioscoreae Rhizoma.* *Korean J Orient Int Med.* 2010;31(2):290-7.
 26. Cho SI, Son MW, Hong KE. Glycemic control effects of Sanyak (*Dioscoreae rhizoma*) extract in prediabetic stage patients. *J Korean Med.* 2010;31(5):146-66.
 27. Bae GS, Park JH. Effects of Yukmijihwang-tang on maximal exercise performance. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2015;29(6):498-502.
 28. Kim JH. The anti-fatigue effect of modified *kyungohkgo* composition oriental medicines [dissertation]. Iksan: Wonkwang University; 2011.
 29. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3):502-16.
 30. Lee JB. The variables for fatigue and differences in liver functions according to exercise form [dissertation]. Daegu:Keimyung University; 2016.
 31. Co-textbook Complication Committee of Korean Laboratory Medicine. *Laboratory Medicine.* 5th ed. Seoul:Beommuneducation. 2014:394, 416.
 32. Cha YS, Sohn HS. Exercise and/or high fat diet affect on lipid and carnitine metabolism in rats. *Food Ind Nutr.* 2000;5(1):37-43.
 33. Kang CK, Lee MG, Lim MJ. Effects of a 10-week rope skipping training on body composition, physical fitness, blood Lipid profiles, and insulin sensitivity in general collegiate students. *Korean J of Physical Education.* 2008;47(1):359-69.

桃紅四物湯이 골절 유합에 미치는 실험적 연구

하현주 · 오민석

대전대학교 한의과대학 한방재활의학교실

Experimental Study of *Dohongsamul-tang* (*Taohongsiwu-tang*) on Fracture Healing

Hyun Ju Ha, K.M.D., Min-Seok Oh, K.M.D.

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University

This research was supported by the Daejeon University fund (2019).

RECEIVED March 17, 2020

REVISED March 26, 2020

ACCEPTED April 1, 2020

CORRESPONDING TO

Min-Seok Oh, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 75, Daedeok-daero, 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon 35235, Korea

TEL (042) 470-9424

FAX (042) 470-9005

E-mail ohmin@dju.ac.kr

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The purpose of this study is to evaluate the bone healing effect of *Dohongsamul-tang* (*Taohongsiwu-tang*; DH) on femur fractured mice.

Methods Mice were randomly divided into 4 groups (naive, control, positive control and DH). All groups except naive group were subjected to bone fracture on both hind limb femurs. Naive group received no treatment at all. Control group was fed with normal saline, and positive control group was orally medicated with tramadol. DH-treated group was orally medicated with DH. We analysed the levels of *BMP2*, *COX2*, *Col2a1*, *Sox9*, *Runx2*, and *Osterix* genes on 3, 7 and 14 days after fracture. Alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen, creatinine, total cholesterol, and triglyceride levels were measured for safety assessment.

Results In morphological, histological analysis, callus formation process of DH-treated group was faster than the control group. *BMP2*, *Sox9* gene expression were significantly increased at 7 days after fracture compared to the control group. *COX2*, *Col2a1* gene expression were significantly increased at 14 days after fracture compared to the control group. Total cholesterol was significantly increased by DH at 3 days. Triglyceride was significantly decreased by DH at 3, 7 days after fracture compared to the control group.

Conclusions *Dohongsamul-tang* promoted bone healing process after fracture by stimulating the bone regeneration factors. And DH shows no hepatotoxicity, nephrotoxicity and serum lipid abnormality. In conclusion, it seems that DH helps to promote fracture regeneration after bone fracture by regulating gene expressions related to bone repair. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):47-66)

Key words Korean traditional medicine, Bone fractures, Fracture healing, Gene expression, Toxicity tests

서론»»»»

골절이란 과부하로 인해 뼈의 연속성이 소실되는 상태를 의미하며, 뼈 주변 연부조직의 손상이 동반되고 통증 유발한다. 기능 장애가 나타나며, 외관상 변형이나

신경 및 혈관의 손상이 동반되기도 한다. 대부분 방사선 검사로 확진하며, 정확한 진단을 내리기 어려운 경우 전산화단층촬영(computed tomography)을 사용하기도 한다.

골절 치료의 목적은 적절한 해부학적 위치에서의 골절 유합과 기능 회복에 있으며, 골절의 치료에는 대부

분 고정과 운동 제한이 요구되므로 활동기의 성인에게 발생하는 외상성 골절은 개인뿐 아니라 사회경제적 손실을 야기하게 된다¹⁾.

한의학에서 골절은 《外臺祕要》에서 ‘救急療骨折, 接骨如故...’라 하여 처음으로 언급되었으며, 이후 《醫宗金鑑》 등에서 골절에 대해 체계적으로 기술하고 있다. 한방 의료에서 골절은 초기, 중기, 후기로 나누어 치료하는데 골절 초기에는 筋脈이 손상되어 瘀血阻滯, 腫脹疼痛한 상태로 보고 活血化瘀, 消腫止痛할 수 있는 약물을, 중기에는 瘀血이 줄어들고 腫脹이 감소하는 단계로 接骨續斷 하는 약물을, 후기에는 골은 유합되었으나 氣血이 부족해 근육의 기능이 회복되지 못한 상태로 補氣養血, 補益肝腎하는 약물을 사용한다²⁾.

桃紅四物湯은 四物湯의 變方으로 清代 吳의 《醫宗金鑑·婦科心法要訣》³⁾에 처음 기재되었다. 活血, 化瘀 등의 역할을 하여 瘀血로 인한 月經不調, 痛經 등의 부인과 질환에 많이 활용되며⁴⁾, Chang 등⁵⁾은 桃紅四物湯이 자궁내막증의 증식을 억제하는데 유의한 효과가 있다고 보고하였다. 또한 桃紅四物湯이 뇌질환 예방⁶⁾, 항암화학요법의 부작용인 수족중후군의 개선⁷⁾에 유의하게 작용한다는 보고도 있다. 이와 같이 桃紅四物湯은 각종 瘀血性 질환의 치료 및 예방에 다양하게 연구되고 있는 바 瘀血의 병태를 보이는 골절 초기에 桃紅四物湯을 응용할 수 있을 것으로 생각한다.

이에 桃紅四物湯이 골절 유합에 미치는 효과를 알아보기 위하여 생쥐의 대퇴골에 골절을 유발시킨 후 골절 유합 관련 유전자를 분석하고 형태조직학적 검사 및 안전성 검사를 실시하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법»»»»

1. 재료

1) 실험동물

실험동물은 5주령 수컷 C57/BL6 마우스(19-22 g)를 대한바이오링크(Eumseong, Korea)에서 분양받아 1주일간 사육한 뒤 실험에 사용하였다. 실험동물은 실험 당일 까지 고형사료와 물을 자유식이 하였다. 온도는 23±1°C

로 설정하였고 7일 동안 12시간 light-dark cycle 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 본 연구의 동물실험에 관한 모든 사항은 대전대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(승인번호: DJUARB2018-013).

2) 약재

桃紅四物湯 (Dohongsamul-tang, DH)의 약재 구성은 <<醫宗金鑑>>³⁾을 근거로 하였다. 桃仁, 當歸, 生地黃, 赤芍藥, 川芎, 紅花를 (주)옴니허브(Daegu, Korea)에서 구입하여 각각 2:2:2:1:1:1의 비율로 구성하였다(Table I).

2. 방법

1) 약재 추출

桃紅四物湯을 추출하기 위해 2첩 분량의 한약재 72 g에 1.5 L의 증류수를 넣고 대웅 약탕기(Naju, Korea)를 이용하여 약 2시간 동안 열수 추출하였다. Whatman No. 2 filter (Maidstone, UK)로 약재를 여과해 용액에 추출된 성분만을 분리하였다. Rotary evaporator (Buchi, Flawil, Switzerland)를 이용해 70°C에서 여액을 감압증발한 후 동결 건조하여 11.2 g의 건조분말을 얻어 추출효율은 15.6%였다. 분말은 -80°C에 분주하여 보관하였으며 사용하기 전 식염수로 희석하여 0.45 μm 필터로 거른 뒤 사용하였다.

2) 골절 동물 모델

실험동물에게 Avertin (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) 300 mg/kg을 복강 내 주사하여 마취하고, 마취 후 다리의 털을 제거하였다. 골절은 ‘Bonnarens and Einhorn’ 방법⁸⁾에 따라 실험동물의 뒷다리를 평평한 판 위에 고

Table I. The Herbal Composition of *Dohongsamul-tang*

Herb name	Amount (g)
Semen of <i>Prunus persica</i> (L.) Batsch	8
Radix of <i>Angelica gigas</i>	8
Radix of <i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertner) DC	8
Radix of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	4
Rhizome of <i>Ligusticum officinale</i> (Makino) Kitag.	4
Flower of <i>Carthamus tinctorius</i> L.	4
Total amount	36

정하고 대퇴골 중앙에 두께 2 mm, 너비 15 mm의 탄소강으로 이루어진 무딘 날을 위치시켰다. 길이 100 cm, 내부 지름 17 mm 관을 날 위에 수직으로 세워 무게 16.28 g, 지름 15.87 mm의 쇠구슬을 떨어뜨렸고, 골절을 육안으로 확인하였다. 양쪽 뒷다리 모두 골절을 유발하였다.

3) 군 분류 및 약재 투여

실험동물은 무작위로 4그룹으로 나누었다. 정상군은 10마리를 배속하였으며 대퇴부 골절 손상을 하지 않았다. 대조군은 60마리를 배속하고 골절 후 1일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일에 각 10마리씩 치사하였다. 양성 대조군과 실험군(DH군)은 각각 18마리씩 배속하고 골절 후 3일, 7일, 14일에 각 6마리씩 치사하였다. 정상군 외 모든 그룹의 실험동물에 대퇴부 골절 손상을 하였으며 회복을 위해 나무 부목(3×10 mm)으로 골절 부위를 지지하고 접착붕대로 감았다. 실험 약물은 골절을 유발한 당일부터 2주 동안 1일 1회 일정 시간에 경구 투여하였다. 대조군은 생리식염수를 경구 투여하고, 양성 대조군은 임상에서 외상, 골절 혹은 수술 후 진통제로 사용하는 tramadol (20 mg/kg; Sigma Aldrich)을 투여하여 통증을 감소시키고자 하였다⁹⁾. 실험군은 DH (160 mg/kg)를 사용하였다.

4) 골수(bone marrow) 분리

골절을 유도한 뒤 실험동물을 치사하여 실험에 사용할 시료를 채취하였다. 실험동물을 치사하기 위해 에테르가 포함된 유리 시약장(glass chamber)에 동물을 넣고 깊이가 마취될 때까지 약 1~2분 정도 방치하였다. 치사된 실험동물로부터 골수를 분리하고자 골절시킨 대퇴부 전체를 몸통에서 분리하였다. 다리를 분리한 후 뼈 주변부 근육들을 가위로 최대한 제거하여 대퇴골과 경골을 분리하였다. 대퇴골과 경골의 양 끝 골단을 가위로 잘라내어 골간부위 영역을 취하였다. 골간 골수공간에 23 게이지의 3 ml 주사기(Korea Vaccine, Ansan, Korea)를 사용하여 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 세포 배양액을 밀어 넣어 골수를 분리하였다. 주사기를 사용해 골수 조직을 넣고 뼈는 과정을 여러 번 반복하여 세포들을 하나씩 분리하였다. 70 μm의 여과기(strainer) (BD Biosciences, San Jose, CA, USA)로 걸러 용액에 남은 찌꺼기 및 뼈 조각들을 제거하였다. 골수조직 분리에

사용한 DMEM 배양액을 제거하기 위해 1,500 rpm에서 5분 동안 원심분리하고 상등액을 제거하였다.

5) Total RNA 추출

채취된 골수에서 총 합량 RNA를 다음과 같이 추출하였다. 실험동물로부터 채취된 골수세포에 phosphate-buffered saline (PBS) 10 ml를 넣고 피펫팅하여 세포를 풀어준 뒤 1,500 rpm에서 5분 동안 원심분리하고 상등액을 제거하여 세척하였다. Easy Blue (iNtRON, Seongnam, Korea) 0.5 ml를 남아 있는 골수세포에 가하여 호모게나이저로 세포를 갈아주었다. 클로로포름 100 μL를 lysis된 골수세포 용액에 넣고 vortex를 이용하여 용액이 잘 섞이도록 교반한 후 13,000 rpm, 4°C에서 15분 동안 원심 분리하였다. 이후 상등액 200 μL를 새로운 튜브에 옮긴 후 200 μL의 isopropanol을 가하고 튜브를 4~5회 위아래로 뒤집어 용액이 잘 섞이도록 한 뒤 10분 동안 실온에서 방치하였다. Total RNA를 침전시키기 위해 13,000 rpm, 4°C에 10분 동안 원심분리하고 상등액을 제거하여 침전된 RNA를 수득하였으며, 이후 75% 에탄올 1 ml을 가해 펠렛을 씻어주어 남은 불순물을 제거하였다. 펠렛을 잘 말린 뒤 20~50 μL의 DEPC water (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 첨가해 RNA를 녹였다.

6) Complementary DNA 합성

얻어진 RNA를 NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Warrington, UK)으로 정량하여 200 ng/μL로 맞추고 easy cDNA synthesis kit (NanoHelix, Daejeon, Korea)을 이용하여 다음과 같이 cDNA를 합성하였다. RNA 주형 5 μL, Oligo-d(T) 1 μL, DEPC water 9 μL를 넣고 5분간 65°C에서 반응시킨 뒤 즉시 아이스에 방치하였다. 튜브에 미리 만들어 두었던 두번째 혼합물 (5x RT reaction mix 4 μL+RT enzyme mix 1 μL)을 각 5 μL씩 넣고 50°C에서 40분, 70°C에서 10분간 반응시켜 cDNA 합성을 완료하였다.

7) Real-time polymerase chain reaction (real-time PCR)

DH가 골 유합의 다양한 단계에 미치는 영향을 확인하기 위해 골모세포의 증식에 관여하는 *BMP2*, *Sox9*, *Runx2*, *Osterix*¹⁰⁾, 염증 반응 및 파골세포의 분화에 관

여하는 *COX2*¹¹⁾, 연골 생성에서 발현하는 *Col2a1*¹²⁾ 유전자를 선정하여 관찰하기로 하였다. 이 유전자들의 발현을 측정하기 위하여 power SYBR green PCR master mix (Thermo Fisher Scientific)을 이용한 실시간 정량 PCR (real-time PCR)을 실시하였다. 기기는 QuantStudio™ 3 real time PCR system (Thermo Fisher Scientific)을 사용하였다. 유전자의 PCR 산물 크기는 100 bp 내외로 설정하였고, melting temperature (Tm) 값도 60°C 부근으로 디자인하였다. Real-time PCR 반응을 위해 총 20 µL 내에 1/3으로 희석한 cDNA 2 µL와 10 µL의 2X SYBR mix, primer는 각각 10 pmol/µL의 농도로 0.3 µL씩 첨가하였고, 나머지는 증류수로 채웠다. 모든 유전자의 PCR 증폭 단계는 다음과 같으며 증폭 cycle은 40 cycles을 실시하였다. Hot start를 위하여 95°C에서 10분, 증폭 단계에서 변성(denaturation)을 95°C에서 15초, 결합(annealing)을 60°C에서 60초, 신장(extension)을 72°C에서 30초 동안 반복하며 각 cycle의 extension 후에 형광 값이 기록되었다. 모든 cycle 완료 후 primer의 특이성 확인을 위해 melting curve 분석을 시행하였다. 결과는 real-time PCR Instrument software (Thermo Fisher Scientific)로 분석하였다(Table II).

8) 골절 부위의 형태학적 관찰

정상군은 10마리, 대조군, 양성 대조군, 실험군은 각각 6마리씩 일자별로 치사한 뒤 골절된 대퇴골을 분리하여 골절이 치유된 정도를 육안으로 확인하였다. 각 군에서 대표성을 띠는 2마리의 양쪽 대퇴골을 선택하여 사진 촬영하였다.

9) 골절 부위의 조직학적 관찰

치사된 실험동물로부터 골절을 유발한 양쪽 뒷다리 부위를 적출하고 대퇴골을 감싸고 있는 근육조직들을 제거한 뒤, 10% paraformaldehyde에 1주일동안 담가 조직을 고정하였다. 고정된 조직을 조직처리(processing) 과정을 거쳐 파라핀에 포매(embedding)한 후 파라핀 블록을 4 µm 두께로 박절(cutting)하여 절편(section)을 만들고 탈파라핀 후 Weigert's iron hematoxylin 과정을 5분간 처리하였다. 수세 후 0.02% fast green 5분, 1% acetic acid 10초, 0.1% Safranin O 5분의 처리과정을 순서대로 거쳤다. 그 다음 함수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직슬라이드는 40배의 배율로 명시야 현미경(bright field microscope; Nikon, Tokyo, Japan)로 관찰하였다.

10) Transforming growth factor-β1 (TGF-β1) immunohistochemistry

치사된 실험동물로부터 골절을 유발한 양쪽 뒷다리 부위를 적출하고 대퇴골을 감싸고 있는 근육조직들을 제거한 뒤, 10% paraformaldehyde에 1주일동안 담가 조직을 고정하였다. 고정된 조직을 조직처리(processing) 과정을 거쳐 파라핀에 포매(embedding)한 후 파라핀 블록을 4 µm 두께로 박절(cutting)하여 절편(section)을 만들고 탈파라핀, 함수과정을 거쳐 증류수로 세척하였다. 내인성 peroxidase의 활성을 없애기 위해 peroxide blocking (DAKO, Glostrup, Denmark)을 실온에서 10분간 처리하였다. PBS로 2회 세척 후 anti-TGF beta-1 antibody (Dilution 1:100; Abcam, Cambridge, UK)를 4°C에서 over

Table II. Nucleotide Sequences of Primers for Real-time Polymerase Chain Reaction

Gene	Primer sequences	
	Forward	Reverse
<i>mBMP2</i>	CACACADIGACACACCAACC	CAAAGACCTGCTAATCCTCAC
<i>mCOX2</i>	CAGACAACATAAACTGCGCCTT	GATACACCTCTCCACCAATGACC
<i>mCol2a1</i>	ACTDITAAAGTDIDICAAGAC	CCACACCAAATTCCTGTTC
<i>mSox9</i>	GADICCCACDIAACAGACTCA	CAGCGCCTTGAAGATAGCATT
<i>mRunx2</i>	ADIGACTATDICGTCAAACA	DICTCACGTCGCTCATCTT
<i>mOx</i>	CGCTTTGTGCCTTTGAAAT	CCGTCAACGACGTTATGC
<i>mGAPDH</i>	CCCATCACCATCTTCCADIAGC	CCAGTGAGCTTCCCGTTCAGC

night동안 반응시킨 후 wash buffer (DAKO)로 세척하고 envision+rabbit으로 30분간 반응시켰다. 반응 후 반응용액은 wash buffer로 세척하고, DAB (3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride)으로 약 3분간 발색하였다. 발색 후 증류수로 중화하고 Mayer hematoxylin으로 대조 염색 후 수돗물에 세척하여 남은 염색 시약을 제거한 뒤 합수, 청명과정을 거쳐 cover glass를 덮고 봉입하였다. 조직 슬라이드는 40배의 배율로 명시야 현미경으로 관찰하였다.

11) 혈장 분리

마취된 실험동물의 심장에서 직접 채혈한 뒤 곧장 ethylenediaminetetraacetic acid가 들어 있는 BD vacutainer tube (BD, Franklin Lakes, NJ, USA)에 넣고 가볍게 흔들어 혈액 응고를 억제하였다. 이후 1,500 rpm에서 10분간 원심분리한 뒤 상등액을 취하여 혈장을 확보하였다.

12) 혈액생화학적 분석

실험동물로부터 분리한 혈장을 사용하여 각각의 혈액생화학적 분석을 수행하였다. 혈액생화학적 분석을 위하여 COBAS 8000 C702 analyzer (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland)를 사용하였다. 시약은 Roche Diagnostics (Basel, Switzerland)를 사용하였다. Alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)는 colorimetry 검사법을 이용하였고, blood urea nitrogen (BUN)은 kinetic test, creatinine은 Jaffe법, total cholesterol과 triglyceride는 enzymatic colorimetry 검사법을 이용하였다.

3. 통계 분석

모든 실험 결과는 mean±standard error of the mean으로 기록되었으며, 통계처리는 GraphPad Prism 5 프로그램(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)을 이용하였고, unpaired T-test로 유의성을 검증하였다. p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의성이 있다고 하였다.

결과»»»»

1. 골절 부위 관찰

1) 형태학적 변화

대퇴골 골절을 유발한 실험동물에서 골절을 유발한 다리 근육을 제거하고 대퇴골을 분리하여 뼈에 나타난 골절 부상부위를 육안으로 확인하였다. 골절 유발 3일 후 관찰된 DH군에서는 대퇴골 간부(shaft)에 골절된 영역이 나타났다(Figs. 1, 2). 7일 후 확인하였을 때 DH군은 골절된 영역이 나타나는 개체도 있고, 대퇴골 부위의 유합이 나타나는 개체도 있었다(Fig. 2). 10일, 14일 후 확인하였을 때 대조군은 골절 부위의 유합이 나타난 것이 보였으나 골절 영역이 확연히 구분되었다. DH군은 골절된 영역을 구분할 수는 있었지만 대조군과 양성 대조군에 비해 뚜렷하게 증가된 가골(callus)을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

2) 조직학적 변화

골절 조직의 유합을 확인하고자 골절 유발 1, 3, 5, 7, 10, 14일 후에 골절조직을 슬라이드로 만든 뒤 safranin O로 염색하고 현미경으로 관찰하였다. 골절 후 3일까지

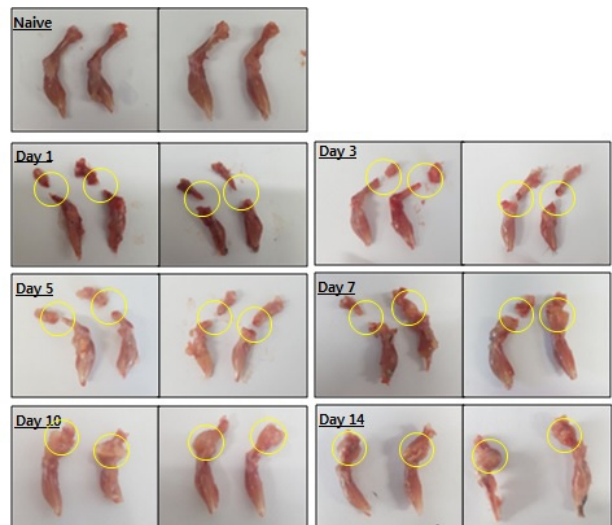


Fig. 1. Bone regeneration in femoral shaft fracture-induced mice on 1, 3, 5, 7, 10 and 14 days after bone fracture. The damaged femur was isolated by removing the muscles around the bone and investigated by gross examination. Yellow circle indicates the damaged bone region.

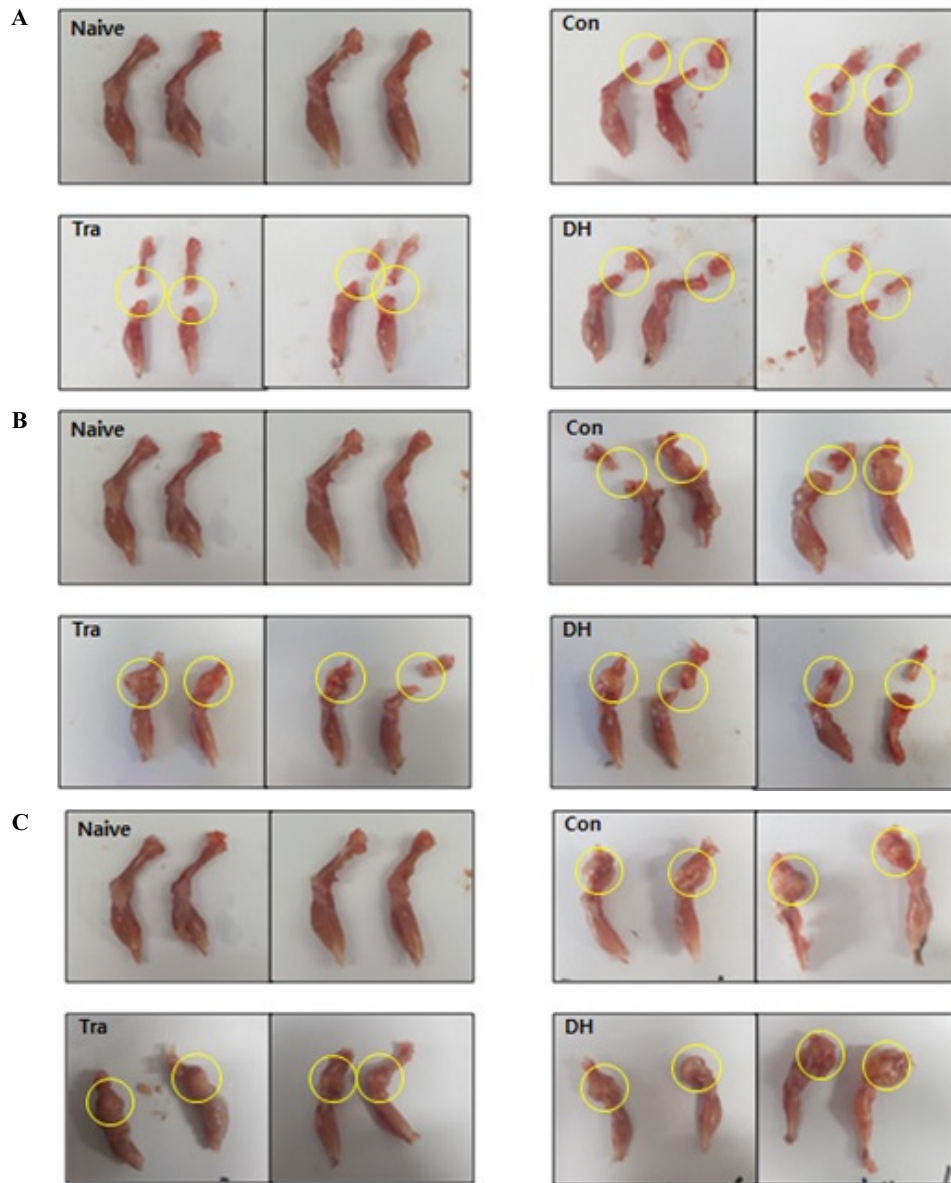


Fig. 2. Effect of *Dohongsamul-tang* on bone regeneration in femoral shaft fracture-induced mice model on 3, 7 and 14 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days. The damaged femur was isolated by removing the muscles around the bone and investigated by gross examination. Yellow circle indicates the damaged bone region. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day).

지 골 조직에서는 특별한 변화가 관찰되지 않았다. 5일 후에 붉은색 영역으로 나타나는 연골세포(chondrocyte)들이 약간 생성된 것이 관찰되었다. 이후 골절 7일 후에 연골(cartilage)이 약간 생성되면서 골절조직의 유합을 위한 조직 형태의 변화가 나타나기 시작하였다. 10일 후부터 연골이 왕성하게 형성되고 연골세포들이 확연하게 증가하였으며 14일 후에는 연골세포의 생성이 유

의적으로 증가하고 골절부위의 유합이 나타나기 시작하였다(Fig. 3).

골절 유발 3일 후 각 군의 골절조직을 비교 관찰한 결과 골절이 유발된 그룹인 대조군, 양성 대조군, DH군에서 골절에 의해 손상된 조직이 관찰되었다(Fig. 4). 7일 후 골절조직을 관찰한 결과 대조군에 골절 면 주위를 중심으로 연골 형성이 시작된 것을 관찰할 수 있었으며 DH

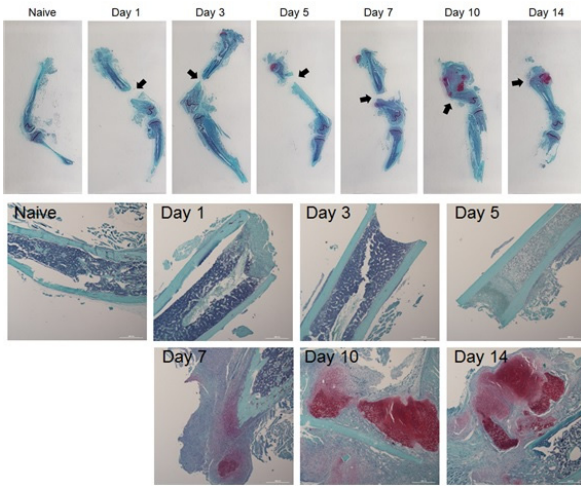


Fig. 3. The histological analysis of bone fracture process with safranin O staining. The femurs were isolated from mice on the indicated day after bone fracture, and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were stained with safranin O. Arrows indicate bone fracture lesions.

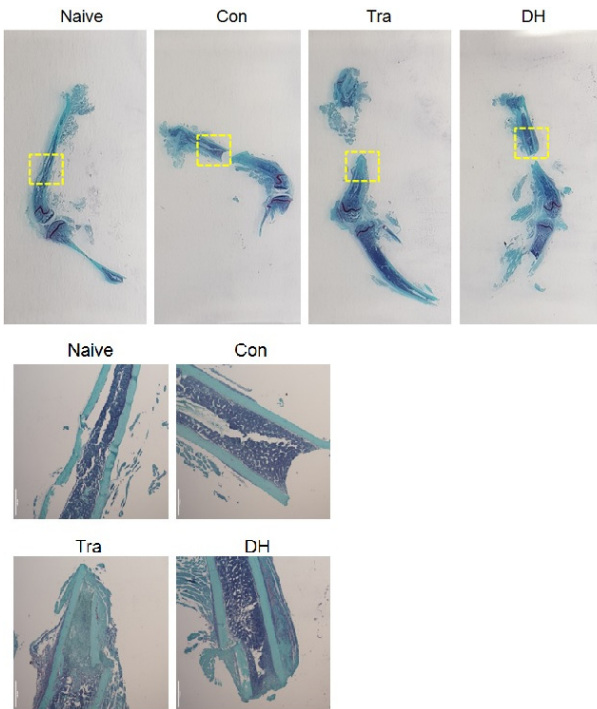


Fig. 4. The histological analysis of bone fracture process with safranin O staining on 3 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 3 days. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were stained with safranin O (magnification, $\times 40$). Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day).

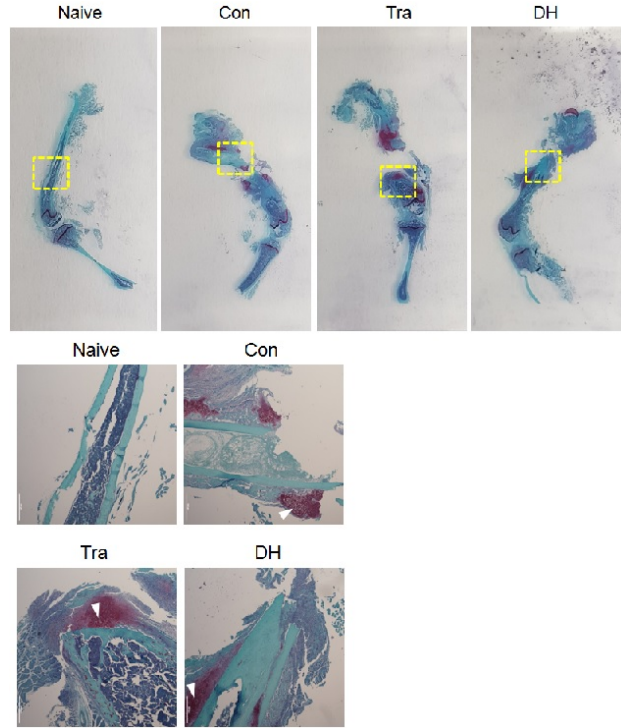


Fig. 5. The histological analysis of bone fracture process with safranin O staining on 7 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 7 days. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were stained with safranin O (magnification, $\times 40$). Arrow heads indicate chondrocytes. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day).

군의 골절 병변부위에서도 확연하게 증가한 연골세포가 관찰되었다(Fig. 5). 골절 14일 후 골절조직을 확인한 결과 대조군에서 연골의 영역이 확대되어 있으며 연골 세포가 증식되어 있는 것을 관찰할 수 있었고 약간의 직골(woven bone)이 관찰되기도 하였다. DH군에서도 연골의 형성이 잘 관찰되었으며 여전히 다수의 연골세포들이 잘 관찰되었다(Fig. 6).

3) 골절 조직 부위에서 발현되는 TGF- $\beta 1$ 변화

골절 후 시간 경과에 따른 TGF- $\beta 1$ 의 발현을 확인하고자 골절 조직에 대한 TGF- $\beta 1$ 의 면역조직염색을 시행하였다. 골절 유발 3일 후에 골수영역에서 TGF- $\beta 1$ 이 급격히 증가하는 것이 관찰되었고, 10일 후부터 TGF- $\beta 1$ 을 발현하는 세포들이 연골세포가 주로 분포하는 곳에서

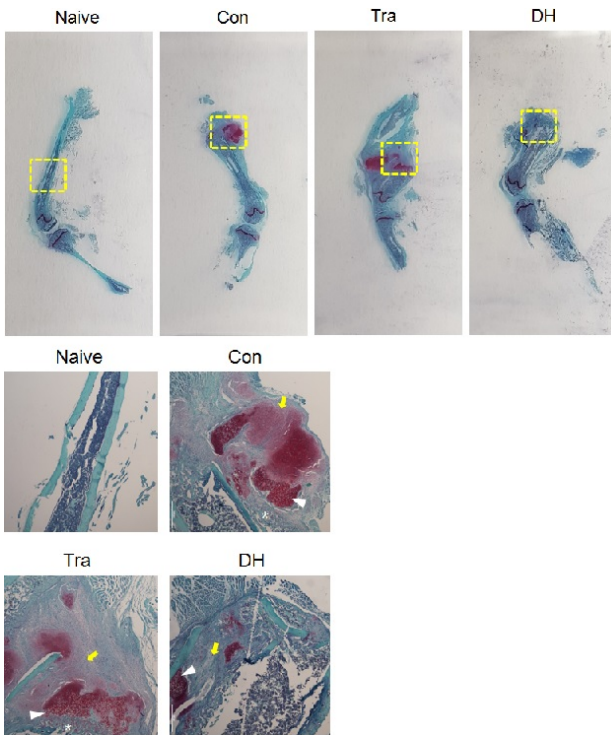


Fig. 6. The histological analysis of bone fracture process with safranin O staining on 14 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 14 days. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were stained with safranin O (magnification, $\times 40$). Asterisks indicate woven bone, arrow heads indicate chondrocytes, yellow arrows indicate cartilage. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day).

면역 염색되는 영역이 증가하는 것이 관찰되었다(Fig. 7).

골절 유발 3일 후에 골절 조직을 비교하였을 때 DH 군에서 TGF- $\beta 1$ 을 발현하는 조직이 거의 관찰되지 않았다(Fig. 8). 7일 후 골절조직에서 발현되는 TGF- $\beta 1$ 을 관찰한 결과 DH군에서 TGF- $\beta 1$ 을 발현하는 세포들이 증가하는 것이 관찰되었다. TGF- $\beta 1$ 을 발현하는 세포들은 주로 연골세포들이 나타나는 영역에 분포하였다(Fig. 9). 골절 14일 후 골절조직을 확인한 결과 대조군을 포함하여 골절이 일어난 실험동물의 병변 부위에서 확연하게 증가한 TGF- $\beta 1$ 발현을 확인할 수 있었다. 특히 DH군에서 확연하게 증가한 TGF- $\beta 1$ 발현세포들이 관찰되었다(Fig. 10).

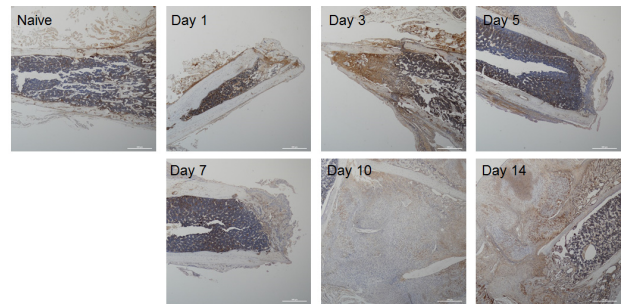


Fig. 7. TGF- $\beta 1$ immunohistochemistry staining in bone fracture. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with TGF- $\beta 1$ antibody and subjected to immunohistochemistry. TGF- $\beta 1$: transforming growth factor- $\beta 1$.

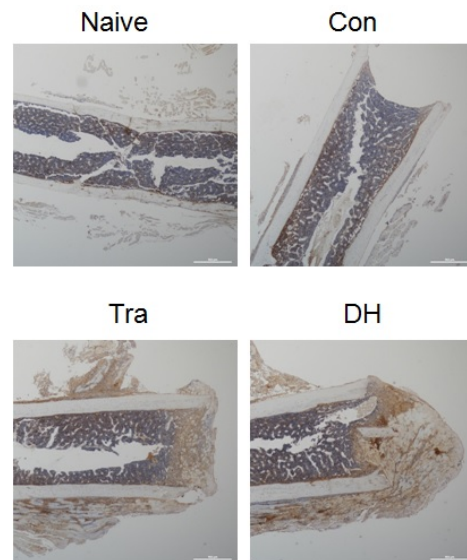


Fig. 8. TGF- $\beta 1$ immunohistochemistry staining in bone fracture on 3 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 3 days. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with TGF- $\beta 1$ antibody and subjected to immunohistochemistry (magnification, $\times 40$). Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), TGF- $\beta 1$: transforming growth factor- $\beta 1$.

2. 유전자 발현에 미치는 영향

1) *BMP2* 유전자

BMP2 유전자 발현은 대조군에서 골절 유발 1일 후 1.80 ± 0.22 로 정상군에 비해 유의하게 증가하였다. 3일 후

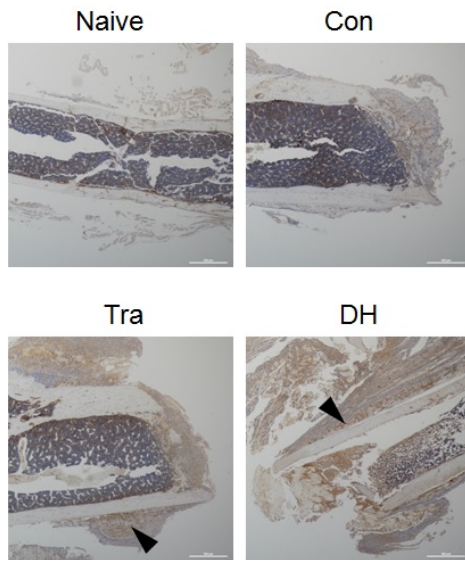


Fig. 9. TGF-β1 immunohistochemistry staining in bone fracture on 7 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 7 days. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with TGF-β1 antibody and subjected to immunohistochemistry (magnification, ×40). Arrow heads indicate positively stained cells with TGF-β1. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), TGF-β1: transforming growth factor-β1.

에는 1.28 ± 0.14 로 1일 후에 비해 감소하기 시작하여, 5일 후 0.57 ± 0.20 , 7일 후 0.41 ± 0.16 , 10일 후에는 0.52 ± 0.15 , 14일 후에는 1.26 ± 0.25 로 유의하지 않았다(Fig. 11).

BMP2 유전자 발현은 DH군이 3일 후 0.37 ± 0.10 로 대조군에 비해 유의적으로 감소하였다. 또한 7일 후 2.82 ± 0.26 로 대조군 및 정상군에 비해 *BMP2* 발현량이 유의하게 증가하였다. 14일 후 1.78 ± 0.91 로 정상군 및 대조군과 비교하여 증가하였으나 유의하지 않았다(Fig. 11).

2) *COX2* 유전자

COX2 유전자 발현은 대조군에서 골절 유발 1일, 3일 후 각각 0.52 ± 0.14 , 0.35 ± 0.05 로 감소하였으나 유의하지 않았다. 5일 후에는 발현량이 0.27 ± 0.05 로 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. 7일 후에는 0.14 ± 0.05 로 정상군에 비해 유의하게 감소하였으며 10일 후에는 0.29 ± 0.17 , 14일 후에는 0.94 ± 0.19 로 유의하지 않았다(Fig. 12).

COX2 유전자 발현은 DH군이 3일 후 0.75 ± 0.53 로

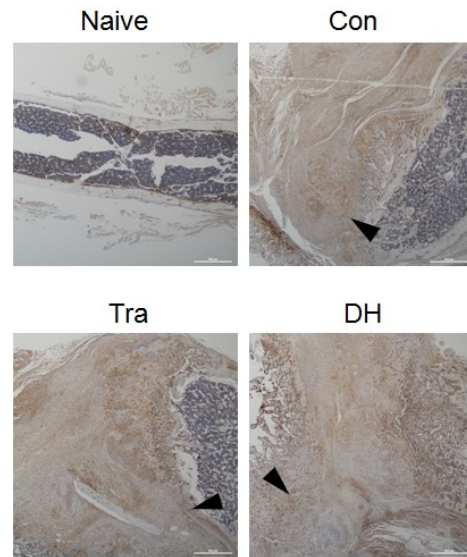


Fig. 10. TGF-β1 immunohistochemistry staining in bone fracture on 14 days after bone fracture. C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 14 days. The damaged mice femurs were isolated and used for tissue slide specimen. The sliced bone tissue were incubated with TGF-β1 antibody and subjected to immunohistochemistry (magnification, ×40). Arrow heads indicate positively stained cells with TGF-β1. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), TGF-β1: transforming growth factor-β1.

대조군에 비해 증가하였으나 유의하지 않았다. 7일 후 0.74 ± 0.38 로 대조군에 비해 유의하게 증가하였으며, 14일 후에는 16.09 ± 10.67 로 정상군, 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다(Fig. 12).

3) *Col2a1* 유전자

Col2a1 유전자 발현은 대조군에서 골절 유발 1일 후 1.47 ± 0.30 로 정상군에 비해 증가하였지만 유의하지 않았다. 3일 후에는 1.12 ± 0.36 , 5일 후에는 0.55 ± 0.22 , 7일 후에는 0.58 ± 0.16 , 10일 후에는 0.84 ± 0.17 , 14일 후에는 1.03 ± 0.22 로 모두 정상군에 비해 유의하지 않았다(Fig. 13).

Col2a1 유전자 발현은 DH군이 3일 후 0.20 ± 0.04 로 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. 7일 후 0.08 ± 0.06 로 정상군과 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 그러나 14일 후에는 3.50 ± 0.52 로 정상군 및 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다(Fig. 13).

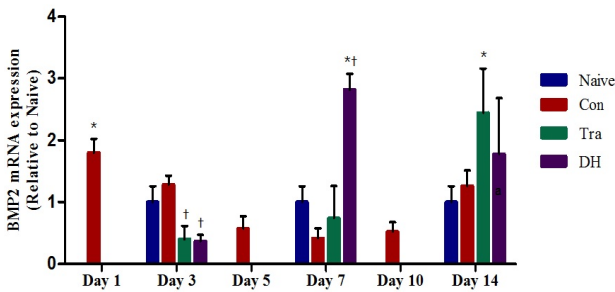


Fig. 11. Effect of *Dohongsamul-tang* on *BMP2* expression in bone marrow from mice femur on 3, 7 and 14 days after bone fracture. Six-week old C57/BL6 mice had femoral shaft fracture and treated with 160 mg/kg/day of *Dohongsamul-tang* for 3, 7 and 14 days. Total RNAs were isolated from bone marrow of damaged femur and subjected to real time-polymerase chain reaction to measure the expression of *BMP2* genes with SYBR green. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase was used as an internal control to normalize. The relative gene expression was calculated by comparing with that of naive. The data was presented by the mean±standard error of the mean. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from naive ($p<0.05$), †Significantly different from control ($p<0.05$).

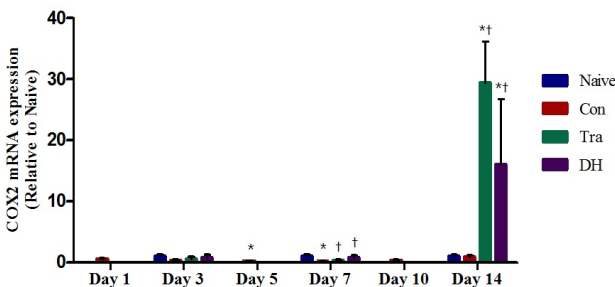


Fig. 12. Effect of *Dohongsamul-tang* on *COX2* expression in bone marrow from mice femur on 3, 7 and 14 days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from naive ($p<0.05$), †Significantly different from control ($p<0.05$).

4) *Sox9* 유전자

Sox9 유전자 발현은 대조군에서 골절 유발 1일 후 1.55 ± 0.62 로 정상군에 비해 증가하였으나 유의하지 않았다. 3일 후에는 0.94 ± 0.26 으로 정상군과 비슷한 발현량을 보였으며 5일 후에는 0.34 ± 0.16 , 7일 후에는 0.41 ± 0.19 로 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. 10일 후에는 $0.99\pm$

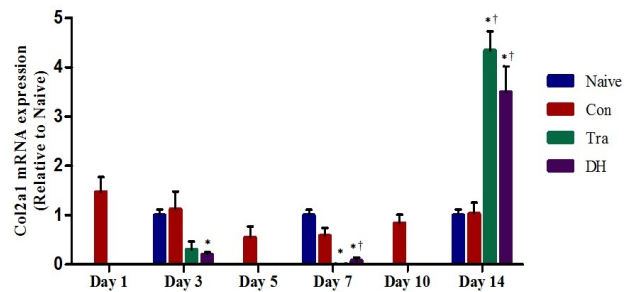


Fig. 13. Effect of *Dohongsamul-tang* on *Col2a1* expression in bone marrow from mice femur on 3, 7 and 14 days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from naive ($p<0.05$), †Significantly different from control ($p<0.05$).

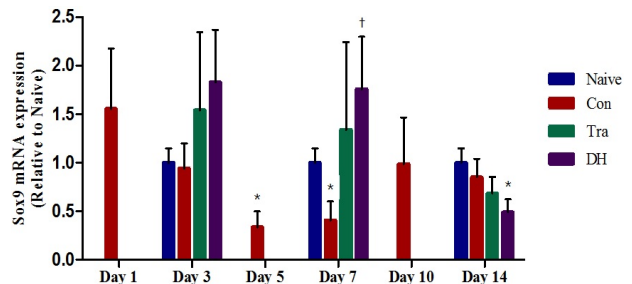


Fig. 14. Effect of *Dohongsamul-tang* on *Sox9* expression in bone marrow from mice femur on 3, 7 and 14 days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from naive ($p<0.05$), †Significantly different from control ($p<0.05$).

0.48, 14일 후에는 0.85 ± 0.19 로 정상군에 비해 유의하지 않았다(Fig. 14).

Sox9 유전자 발현은 DH군이 3일 후 1.83 ± 0.54 로 대조군에 비해 발현이 증가하였으나 유의하지 않았다. 7일 후 1.76 ± 0.54 로 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 14일 후 0.49 ± 0.13 로 대조군과 비교해 감소하였으나 유의하지 않았다(Fig. 14).

5) *Runx2* 유전자

Runx2 유전자 발현은 대조군에서 골절 유발 1일 후에는 0.09 ± 0.08 , 3일 후에는 0.39 ± 0.39 , 5일 후에는 4.42 ± 2.41 , 7일 후에는 5.76 ± 2.57 로 모두 정상군에 비해 유의하지 않았다. 10일 후에는 14.33 ± 5.26 , 14일 후에는 9.18 ± 3.60 로

정상군에 비해 유의하게 증가하였다(Fig. 15).

Runx2 유전자 발현은 DH군이 3일 후 1.47 ± 1.00 으로 대조군에 비해 증가하였으나 유의하지 않았다. 7일 후에는 0.96 ± 0.45 , 14일 후에는 1.17 ± 1.13 으로 모두 대조군과 비교해 감소하였으나 유의하지 않았다(Fig. 15).

6) *Osterix* 유전자

Osterix 유전자 발현은 대조군에서 골절 유발 1일 후 0.60 ± 0.16 으로 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. 3일 후에는 2.47 ± 0.49 로 정상군에 비해 유의하게 증가하였고, 5일 후에는 0.65 ± 0.19 , 7일 후에는 1.26 ± 0.27 , 10일 후에는 1.33 ± 0.36 , 14일 후에는 1.02 ± 0.26 으로 모두 정상군에 비해 유의하지 않았다(Fig. 16).

Osterix 유전자 발현은 DH군이 3일 후 6.69 ± 2.05 로 정상군에 비해 유의하게 증가하였다. 7일 후에는 2.42 ± 0.66 으로 정상군에 비해 유의하게 증가하였으나 대조군에 비해서는 유의하지 않았다. 14일 후에는 1.23 ± 0.75 로 대조군과 비교하여 증가하였으나 유의하지 않았다(Fig. 16).

3. 안전성 검사

1) ALP

ALP는 정상군에서 154.0 ± 8.96 이었을 때 골절 14일 후에는 DH군이 88.67 ± 7.79 로 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 17).

2) AST

AST는 정상군에서 141.1 ± 41.6 이었을 때 DH군은 골절 3일, 7일, 14일에 모두 대조군과 비교하여 유의한 변화는 없었다(Fig. 18).

3) ALT

ALT는 정상군에서 31.86 ± 4.58 이었을 때 DH군은 3일, 7일, 14일 모두 대조군에 비해 유의한 변화는 없었다(Fig. 19).

4) BUN

BUN은 정상군에서 21.90 ± 0.82 였을 때 DH군에서 골절 3일, 7일, 14일 모두 대조군과 비교하여 유의한 변화는 없었다(Fig. 20).

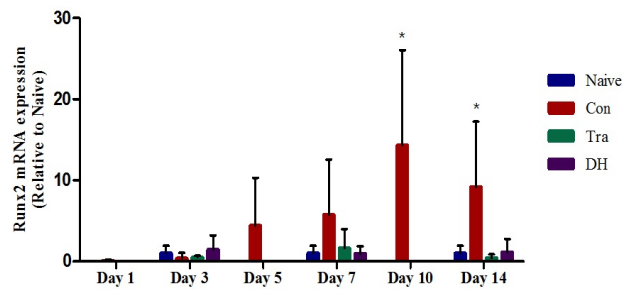


Fig. 15. Effect of *Dohongsamul-tang* on *Runx2* expression in bone marrow from mice femur on 3, 7 and 14 days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from naive ($p < 0.05$).

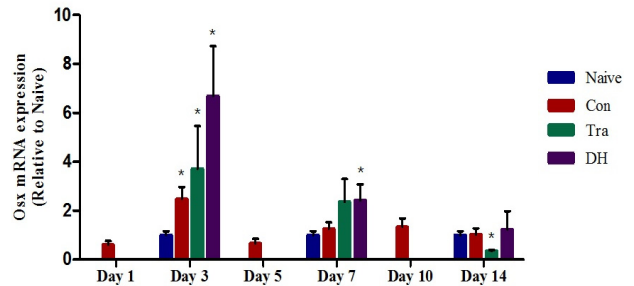


Fig. 16. Effect of *Dohongsamul-tang* on *Osterix* expression in bone marrow from mice femur on 3, 7 and 14 days after bone fracture. Osx: Osterix, Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from naive ($p < 0.05$).

5) Creatinine

Creatinine은 정상군에서 0.18 ± 0.01 이었을 때 DH군에서 골절 3일, 7일, 14일 모두 대조군과 비교하여 유의한 변화는 없었다(Fig. 21).

6) Total cholesterol

DH군의 total cholesterol은 7일 후 100.7 ± 1.92 로 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 14일 후 98.00 ± 2.61 로 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 22).

7) Triglyceride

Triglyceride는 정상군에서 108.0 ± 12.92 이었을 때 DH군에서는 골절 3일 후 80.20 ± 6.01 로 대조군에 비해 유의

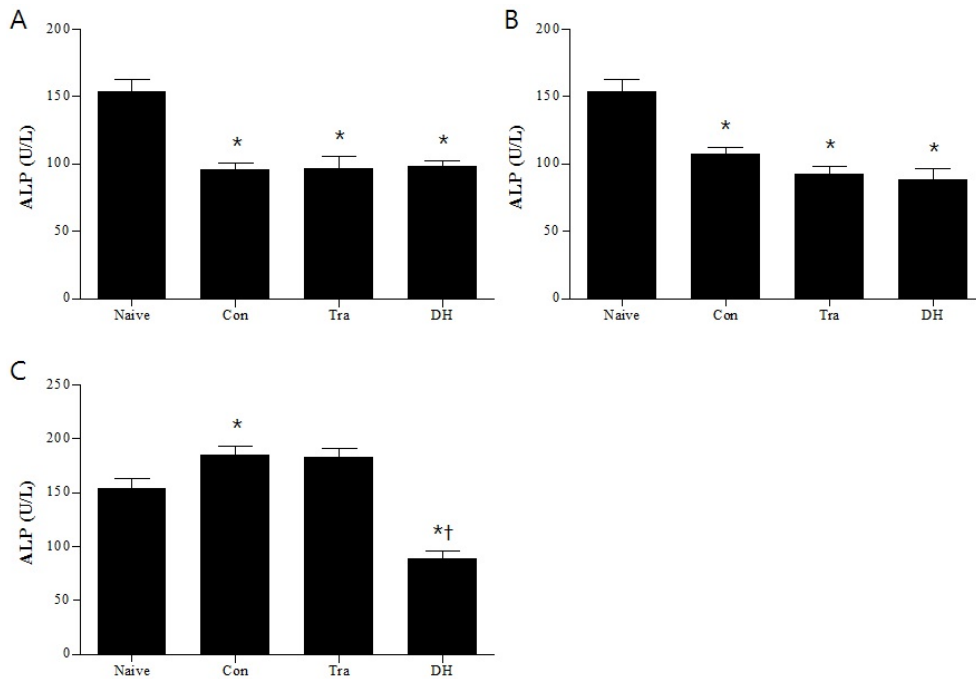


Fig. 17. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the ALP of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), ALP: alkaline phosphatase. *Significantly different from naive ($p < 0.05$), †Significantly different from control ($p < 0.05$).

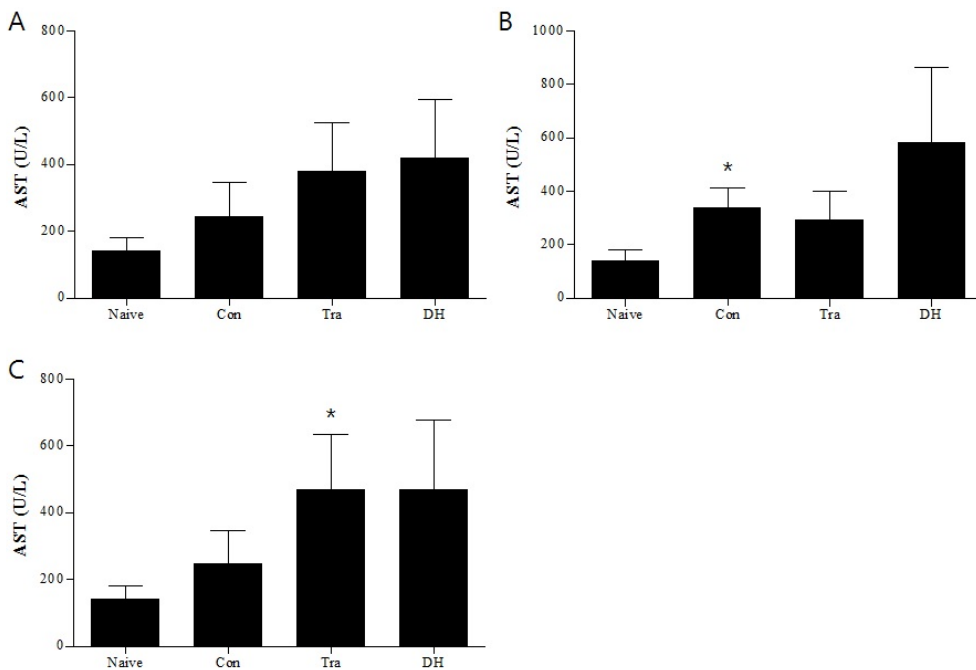


Fig. 18. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the AST of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), AST: aspartate aminotransferase. *Significantly different from naive ($p < 0.05$).

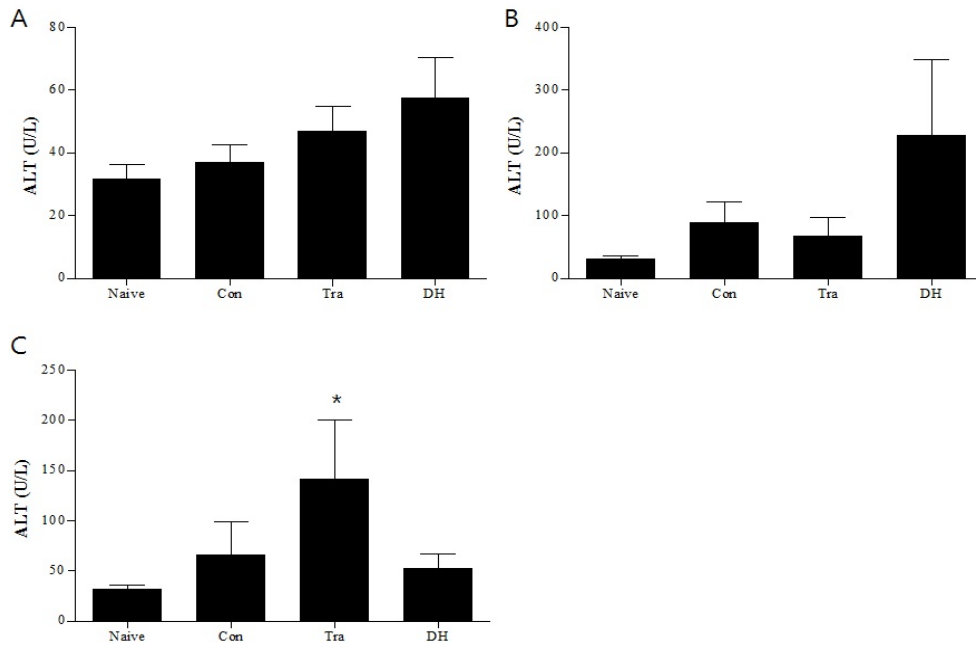


Fig. 19. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the ALT of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), ALT: alanine aminotransferase. *Significantly different from naive ($p < 0.05$).

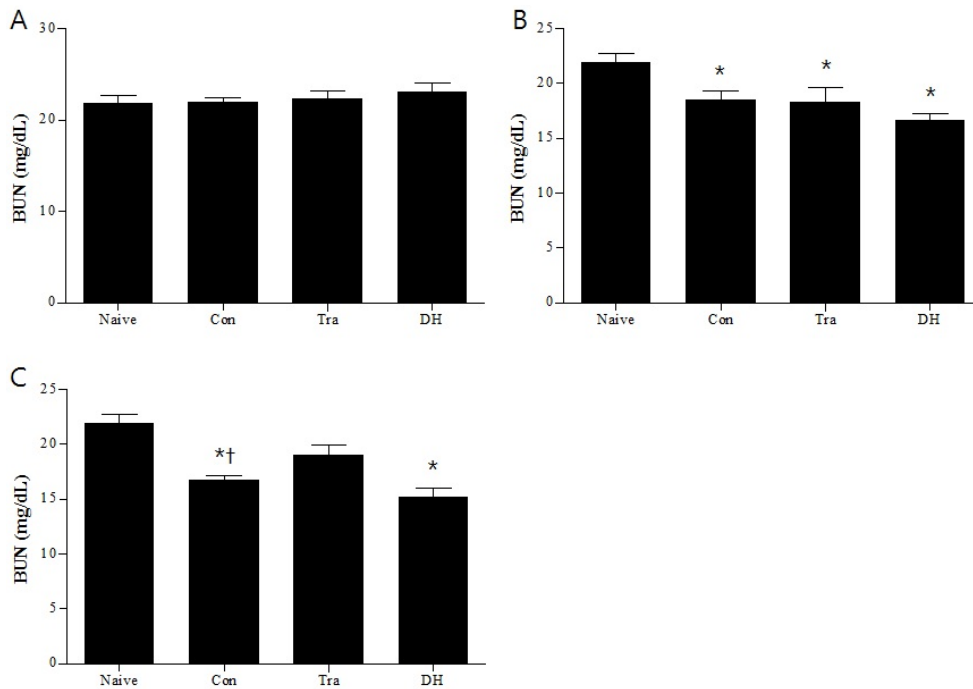


Fig. 20. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the BUN of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day), BUN: blood urea nitrogen. *Significantly different from naive ($p < 0.05$), †Significantly different from control ($p < 0.05$).

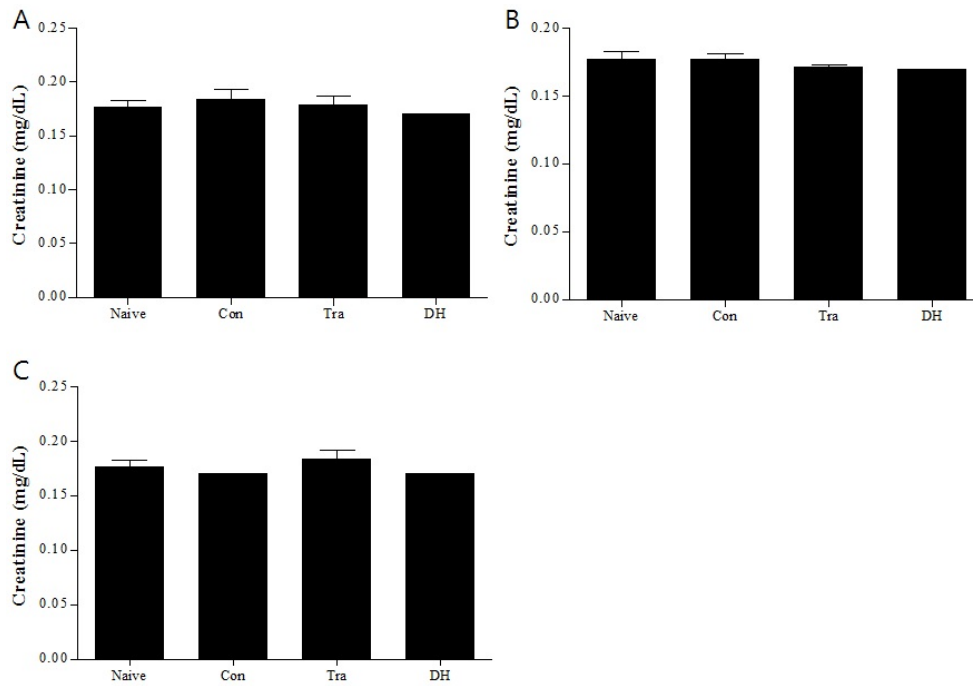


Fig. 21. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the creatinine of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day).

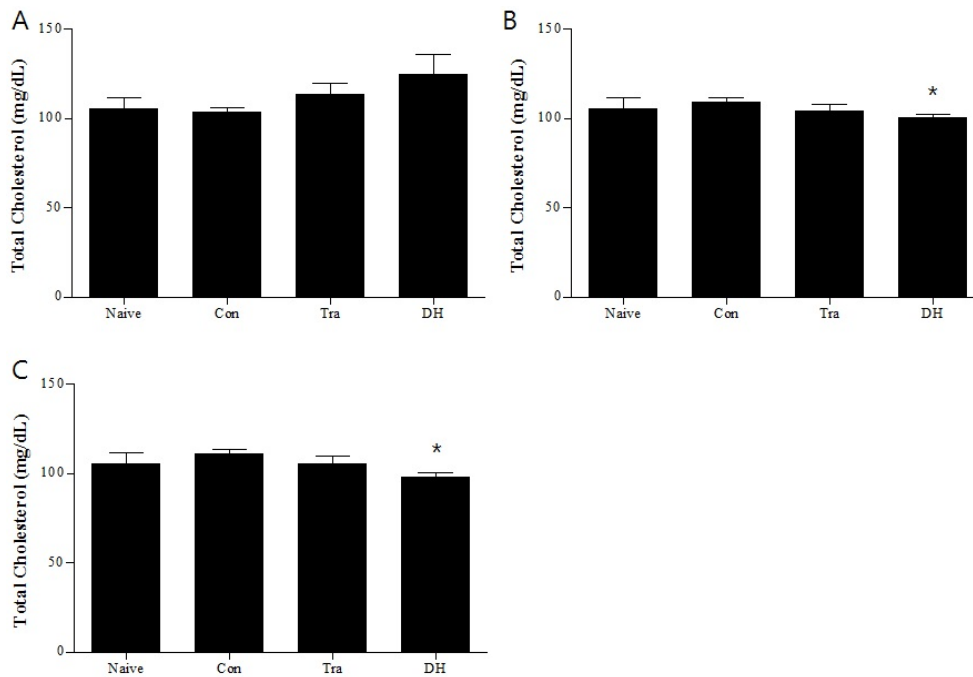


Fig. 22. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the total cholesterol of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from control ($p < 0.05$).

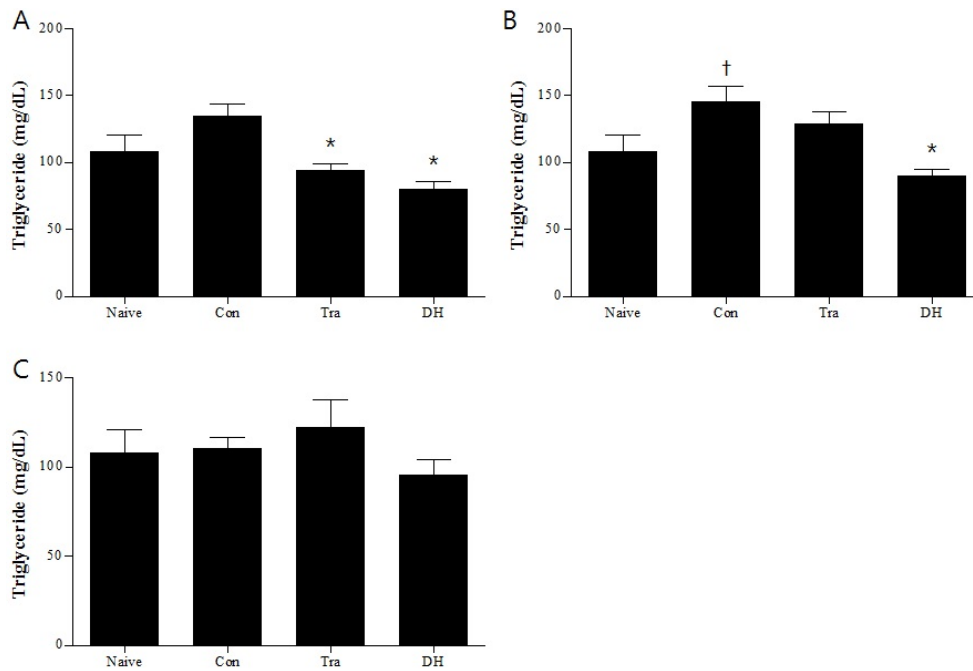


Fig. 23. Effect of *Dohongsamul-tang* extract on the triglyceride of plasma in femoral shaft fracture mice on 3 (A), 7 (B) and 14 (C) days after bone fracture. Naive: non-treated mice, Con: fractured group treated with normal saline, Tra: fractured group treated with tramadol (20 mg/kg/day), DH: fractured group treated with *Dohongsamul-tang* (160 mg/kg/day). *Significantly different from control ($p < 0.05$), †Significantly different from naive ($p < 0.05$).

적으로 감소하였다. 7일 후에는 90.17 ± 4.69 로 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 14일 후에는 95.50 ± 8.95 로 대조군과 비교해 감소하였으나 유의하지 않았다(Fig. 23).

고찰

골절의 치유는 뼈의 연속성이 끊어진 상태에서 골질의 재생에 의하여 본래와 유사한 구조 및 기능으로 돌아가는 생리적 과정이다. 골절 후 2주경에는 골절 주변에 혈액 공급이 약 6배 정도 증가하며, 수개월이 지나면 정상치로 돌아오게 된다. 골절된 부위가 골질에 의해 연결되는 과정은 수주에서 수개월이 걸리며, 이후 몇 년에 걸쳐 재형성 과정을 거치게 된다.

일반적인 골절의 자연 치유 과정은 크게 염증기, 복원기, 재형성기의 세 단계를 거치며, 세 과정이 연속적으로 중첩되며 진행된다. 골절 직후 염증기(inflammation phase)에는 손상된 조직에서 염증 반응이 발생하여 혈종이 형성된다. 골절 주변에 혈관이 형성되고, 혈종 내에서는 세포가 광범위하게 증식된다. Interleukin (IL)-1, IL-6 등

의 사이토카인이 염증 세포를 불러오고 세포의 분화를 촉진시킨다. 섬유모세포(fibroblast)와 골모세포(osteoblast)에 의해 육아 조직이 형성되어 골절 부위의 혈종을 대체한다¹⁾.

복원기(reparative phase)는 연골 세포, 가골의 형성 등과 관련된 세포가 증식 및 분화하는 단계이다. 기질화가 일어나면서 골절 부위가 기질화된 조직인 가골로 연결되어 안정성을 갖는다. 복원기 초기 염증 부위 주변에서 골모세포가 활발히 분열하여 막내 골화(intramembranous ossification)를 일으켜 경성 가골(hard callus)을 만든다. 골절 중심부에서는 중간엽 세포와 연골 세포가 발생하여 연성 가골(soft callus)을 형성하고, 신생 혈관이 형성되어 영양을 공급한다. 이후 연성 가골은 연골내 골화(endochondral ossification) 과정을 거쳐 경성 가골(hard callus)로 대체되고, 이 과정을 통해 연골이 직골(woven bone)로 변한다¹⁾. 쥐나 토끼와 같은 동물 모델에서는 외상 후 7~9일에 연성 가골이 형성되고, 14일에 경성 가골의 형성이 최고치에 달하는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

재형성기(remodeling phase)에서는 경성 가골이 층판골(lamellar bone)로 대체되고, 과잉 생성된 골은 파골세

포에 의해 흡수된다. 동물 모델과 사람 모두에게서 3~4 주 사이에서 시작되나 완전한 골격 구조로 돌아가기까지는 몇 년이 걸린다¹⁾.

정복이나 수술을 진행하더라도 기본적으로 골절 부위가 유합되기까지는 많은 시간을 필요로 한다. 또한 연령이나 기저질환 유무 등이 골절의 유합에 영향을 줄 수 있기 때문에 골절의 유합을 촉진시키기 위한 연구가 진행되어 왔다¹⁴⁾. 골 이식과 같은 침습적 방법¹⁵⁾, 초음파¹⁶⁾ 등의 비침습적 방법과 부갑상선 호르몬¹⁷⁾ 투여 등의 다양한 연구 결과가 있다. 그러나 아직 임상적 근거가 부족하거나 오히려 치유 촉진과 관련이 없다는 논란이 있는 등 임상에서 활용하는데 한계가 있다¹⁷⁾. 이에 골절 유합의 한의 치료를 임상에 활용하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

골 조직이 치유되기 위해서는 골절 부위에 혈관이 형성되고 혈액이 산소와 영양을 원활히 공급할 수 있어야 한다. 따라서 골절을 치료하기 위해서는 혈행을 최대한 유지시키는 것이 중요하다¹⁾. 清代 錢秀昌은 ‘夫跌墮損傷墜墮磕碰之證 專從血論 或有瘀血停積 或爲亡血過多 然後施治 庶不有悞’라고 하였고¹⁸⁾, 清代 陳士鐸은 ‘內治之法 必須以活血化瘀爲先 血不活則瘀不能去 瘀不能去則骨不能接’이라고 하였다¹⁹⁾. 이와 같이 한의학에서 골절 환자는 瘀血 停積이 있는 것으로 보고 化瘀活血을 주요한 治法으로 삼았다. 이 점은 한의학에서 化瘀活血을 골절의 주요 치료법으로 삼은 것과 일맥상통하는 부분이 있다. 이에 한약 처방을 통해 수술 후 유합을 촉진시키거나, 보존적 치료를 시행하는 환자에게 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

도홍사물탕은 養血, 調血 작용이 있는 四物湯에서 白芍藥을 赤芍藥으로, 熟地黃을 生地黃으로 바꾸어 化瘀, 活血, 涼血 작용을 높이도록 하고, 여기에 주요한 活血 祛瘀 약물인 桃仁, 紅花를 추가한 처방으로²⁰⁾, 《醫宗金鑑·婦科心法要訣》³⁾에서 ‘經水先期而至...若血多有塊 色紫稠點 乃內有瘀血 用四物湯 加桃仁紅花破之 名桃紅四物湯’이라 하여 瘀血로 인한 부인과 질환을 치료하는 처방으로 언급되었다. 《丹溪心法》²¹⁾에서는 ‘中風 在左屬死血少血左以四物湯加桃仁紅花.. 人身諸病 多生於鬱 血鬱 桃仁紅花...’라 하여 補血, 活血, 祛風 하는 데 도홍사물탕을 사용하였다²²⁾.

처방의 각 구성 약물을 살펴보면 當歸는 保血和血, 活

血行氣止痛하여 血病의 要藥이며 특히 부인과 질환에 많이 쓰인다²³⁾. 赤芍藥은 清熱涼血, 活血祛瘀하여 血熱, 血瘀, 肝火에 의한 병증에 주로 쓰인다. 川芎은 血 中の 氣藥으로 活血行氣하면서 祛風止痛의 효과가 있다. 生地黃은 清熱滋陰하여 骨蒸勞熱을 치료하며, 그 외에도 涼血止血, 生津止渴의 효과가 있다. 桃仁은 破瘀行血하면서 油脂가 풍부하여 潤腸通便하며 기타 止咳平喘의 작용을 한다. 紅花 역시 活血通經, 散瘀止痛 작용을 한다. 이와 같이 도홍사물탕이 대부분 瘀血을 제거하고 혈액 순환을 증진시키는 역할을 하는 약재들로 구성되어 있음을 알 수 있다²⁴⁾. 최근 연구에 따르면 瘀血性 부인과 질환⁵⁾ 뿐 아니라 심혈관 질환²²⁾, 뇌신경계 질환⁶⁾ 등에 응용되고 있다. 그러나 도홍사물탕의 골절에 대한 효과는 연구된 바 없는데 처방 구성 중 紅花가 골모세포의 분화를 촉진하고, 신생골의 형성과 성숙을 촉진시켜 골절을 치유한다는 연구가 발표된 바 있어 도홍사물탕 역시 골절 치유에 효과가 있을 것이라 가정하였다²⁵⁾.

이에 본 실험에서는 도홍사물탕이 골절로 인한 瘀血을 제거하고, 골절 부위의 혈류 순환을 개선시켜 골절 유합에 유의하게 작용할 것이라는 가설을 세우고 이를 평가하였다.

한방 치료에서는 골절의 통증 제어뿐 아니라 회복 및 유합을 위한 목적으로 한약을 처방하는 데 비해, 양방에서는 골절의 통증 제어를 목표로 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 마약성 진통제 등 다양한 약물을 처방한다. NSAIDs 진통제는 흔히 처방되는 진통제이나 동물 모델의 골 유합을 오히려 저해시킨다는 연구 결과가 있는 데 비해 tramadol은 골 유합 저해의 부작용이 적으며²⁶⁾, 면역계의 활성을 도와 합병증 예방의 역할을 하기도 한다. 이에 tramadol을 양성 대조군에게 투여하였다⁹⁾.

형태학적 관찰 결과는 각 군에서 가장 대표성을 띠는 골절 조직을 채택하여 촬영하였다. 그 결과 7일째에 골 유합이 진행되는 것이 관찰되었고, 14일째에는 대조군보다 가골의 형성이 증가한 것이 관찰되었다(Figs. 1, 2). 또한 safranin O 염색을 통해 골절 조직을 분석하였을 때 7일째 골절조직에서 연골의 형성이 관찰되었고, 14일째 골절조직에서 연골세포가 증식되고 연골 영역이 확장된 것을 관찰할 수 있었다. 특히 7일째 DH군의 골절 조직에서 연골세포가 확연히 증가한 것을 확인하였

다. 동물 모델에서 대략적으로 염증기는 골절 후 1~5일, 연골 형성기는 5~28일, 재형성기는 약 28일 이후로 알려져 있다²⁷⁾. 본 연구에서도 DH군에서 연골 형성이 더 빠르게 진행되는 경향이 관찰되었다(Figs. 3~6).

골절 유발 후 3, 7, 14일째에 골절 조직 슬라이드에 TGF- β 1에 대한 항체를 결합하고 면역조직염색 후 관찰하였다. 그 결과 7일째부터 DH군에서 TGF- β 1 발현 세포가 증가하였으며, 14일째에는 DH군에서 TGF- β 1 발현세포가 확연하게 증가하였다(Figs. 7~10). TGF- β 1은 골모세포의 분화, 증식에 관여하여 복원기에 연골세포 주변에서 발현이 증가하고 재형성기에 성숙골로 변화하면서 감소하게 된다²⁸⁾. 상기 실험 결과 DH가 골절 과정에서 연골 형성을 촉진시키는 데 영향을 줄 수 있음을 예상할 수 있다.

실험동물에게 골절을 유발한 뒤 3, 7, 14일 후에 골수 조직에서 발현되는 *BMP2*, *COX2*, *Col2A1*, *Sox9*, *Runx2*, *Osterix* 유전자를 real time-PCR을 통해 확인하였다. 골 형성 단백질 중 하나인 *BMP2*는 조골세포의 분화를 매개하여 골 형성을 촉진시키는 데 주요한 역할을 한다¹⁰⁾. 본 연구에서 *BMP2*의 경우 대조군은 골절 1일 후에는 유의하게 증가하며, 이후에는 감소 경향을 보이다 14일 후에 대조군에 비해 증가하나 모두 유의하지 않았다. 반면 DH군은 골절 3일 후에 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나, 7일 후에는 정상군 및 대조군에 비해 유의하게 증가하였으며, 14일 후에는 정상군, 대조군과 비교하여 증가하였으나 유의하지 않았다(Fig. 11). 이에 DH군이 복원기 초에 작용하여 *BMP2*의 발현을 촉진시키는 데 영향을 줄 것으로 보인다.

COX효소는 골격근의 단백질 합성 및 분해에 기여하며 arachidonic acid를 prostanoid로 전환시킨다. 그 중 *COX2*는 정상 조직에서는 크게 발현되지 않으나 염증 상태나 여러 자극에 의해 증가한다¹¹⁾. 염증 반응의 매개물질인 prostaglandin의 생성을 조절하며 통증을 중추 신경계에 전달하는 역할을 한다. 동물 연구에서는 *COX2*가 골격근 단백질을 합성시키고 조직의 손상을 회복시키는 데에 중요한 역할을 하는 것으로 보고 있다²⁹⁾. 골절 유발 후 *COX2* 발현량을 측정한 결과, 대조군에서는 정상군에 비해 감소 경향을 보이며 특히 5, 7일 후에는 유의하게 감소하였다. 이와 대조적으로 DH군은 골절 유발 3일 후에 대조군에 비해 발현량이 증가하였고, 7일에

는 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 특히 14일 후에는 대조군, 정상군에 비해 뚜렷하게 증가하였다(Fig. 12). 이에 DH가 복원기 전반, 특히 가골 형성이 활발하게 이루어지는 시기에 작용하여 *COX2*의 발현을 유의하게 촉진시킴을 알 수 있었다.

Type 2 콜라겐은 연골에만 존재하는 세포의 단백질로 연골이나 장골(long bone)의 형성에 주요한 영향을 미치며, *Col2A1*는 Type 2 콜라겐을 조절하는 역할을 한다¹²⁾. 골절의 치유 과정에서 연성 가골은 연골 내골화 과정을 거쳐 직골로 대치되는데, 이 과정에서 연골세포는 다량의 type 2 콜라겐을 형성하게 된다³⁰⁾. 본 연구에서 대조군의 *Col2A1* 발현량 변화는 유의하지 않아 뚜렷한 경향을 확인할 수 없었다. 그 반면 DH군의 경우 3일, 7일 후에는 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나, 14일 후에는 정상군 및 대조군과 비교해 유의하게 증가하였다(Fig. 13). 이에 DH가 복원기 중반에 *Col2A1*의 발현을 증가시켜 가골의 형성을 유의하게 촉진시키는 것을 알 수 있다.

*Sox9*는 Sox 단백질의 하나로, *Col2A1*과 함께 연골세포 특이 유전자이다. Sox9은 type 2 콜라겐의 전사 활성화 또한 조절하는 역할을 한다³¹⁾. 골절 유발 후 대조군의 Sox9 발현량은 골절 1일 후 높게 나타난 뒤 감소하여 5일, 7일 후에는 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. 반면 DH군은 3일째에 대조군에 비해 증가하였고, 7일에는 유의하게 증가하였다. 이후 14일에는 감소하지만 대조군에 대해 유의성은 없었다(Fig. 14). 이에 DH가 복원기 초반에 작용하여 Sox9의 발현을 촉진시키고 연골의 형성에 영향을 주는 것으로 보인다.

*Runx2*는 골모세포의 분화 및 골 형성에 필수적인 전사 인자이다¹⁰⁾. *Runx2*가 결여된 쥐에서는 골 형성이 발생하지 않으며, 골모세포 분화 역시 억제되는 것으로 알려져 있다³²⁾. 골절 유발 후 대조군의 *Runx2* 발현량은 골절 3일 후에는 감소하였으나 이후 증가 경향을 보여 10일, 14일 후에는 정상군에 비해 유의하게 증가하였다. 한편 골절 3일 후 DH군은 대조군에 비해 증가하였으나 유의하지 않았고, 7일, 14일 후에는 대조군에 비해 감소하였으나 모두 유의하지 않았다(Fig. 15).

*Osterix*는 *Runx2*와 함께 골의 발생 및 골모세포의 분화에 필수적인 전사 인자로 전골모세포(preosteoblast)가 성숙한 골모세포로 분화하는 데 기여한다¹⁰⁾. *Osterix*가

결여된 쥐에서는 골형성이 이루어지지 않는 것으로 알려져 있다. 쥐의 뼈가 성장된 후 *Osterix*의 발현이 유지되지 못할 경우 골모세포의 기능이 저하되며, 골 형성 속도가 감소된다는 연구가 있다³³). 골절 유발 후 대조군의 *Osterix* 발현량을 비교한 결과, 골절 3일 후에 정상군에 비해 유의하게 증가하였고 이후에는 유의성이 없어 뚜렷한 경향성을 파악할 수 없었다. DH군은 골절 3일, 7일, 14일 후 모두 대조군과 비교하여 증가하였으나 유의하지 않았다(Fig. 16).

골절 유발 후 각 날짜별로 DH군의 대조군 대비 유전자 발현 변화 추이를 살펴보면 3일 후에 DH군의 *Col2A1* 발현량은 감소하였고, *BMP2*는 유의하게 감소한 반면 *COX2*, *Sox9*, *Runx2*, *Osx* 발현량은 증가하였다. 7일 후 DH군의 *Col2A1*, *Runx2* 발현량은 감소하였고, *Osx* 발현량은 증가하였으나 유의하지 않았던 반면 *BMP2*, *COX2*, *Sox9*는 유의하게 증가하였다. 14일 후 DH군의 *Sox9*, *Runx2* 발현량은 감소하였고, *BMP2*, *Osx*은 증가하였으나 유의하지 않았던 반면 *COX2*, *Col2A1*는 유의하게 증가하였다.

안전성 평가를 위해 골절을 유발한 실험동물의 심장에서 혈액을 채취하여 ALP, AST, ALT, BUN, creatinine, total cholesterol, triglyceride 값을 측정하였다. ALP는 간, 소장, 뼈, 태반에 존재하여 이들에 문제가 있을 경우 상승하는데, 특히 골 특이적 ALP는 골모세포의 활성도를 확인하는 지표가 된다³⁴). 골절 유발 3, 7일 후 DH군의 ALP 값은 정상군에 비해 유의하게 감소하였으나 대조군에 비해서는 유의하지 않았으며, 14일 후에는 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 17). ALP 값이 감소하였으나 이는 골 특이적 ALP가 아닌 혈장 내 총 ALP의 값이므로 DH가 골 형성에 미치는 영향을 완전히 반영한다고 보기는 어렵다.

간세포가 파괴되면 AST, ALT, LDH 등의 효소가 혈중으로 방출되므로 AST, ALT는 간세포의 손상을 확인할 수 있는 주요 지표가 된다³⁵). AST 값의 경우 DH군은 골절 3일, 7일, 14일 후에 대조군에 비해 증가하였으나 모두 유의성이 없었다(Fig. 18). DH군의 ALT 값은 골절 3일, 7일 후에 대조군보다 증가하고 14일 후에는 감소하나 모두 유의하지 않았다(Fig. 19). 비록 AST가 증가 경향을 보이거나 AST와 ALT 모두 대조군에 비해 유의하지 않으므로 DH가 약물로 인한 급성 간 손상을 유발한

다고 보기는 어려우며 향후 관련 연구가 필요할 것으로 생각한다.

BUN, creatinine은 신기능을 확인할 수 있는 주요 지표이다³⁵). BUN은 DH군에서 골절 3일 후에는 대조군에 비해 증가하고 7일, 14일 후에는 감소하나 모두 유의하지 않았다(Fig. 20). 한편 DH군의 creatinine 값은 3일, 7일, 14일 후 모두 대조군과 비슷한 수치를 보였으나 마찬가지로 유의하지 않았다(Fig. 21). 이에 DH가 신기능에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

마지막으로 total cholesterol 및 triglyceride의 경우 지질 대사이상과 관련된 지표이다³⁵). Total cholesterol의 경우 DH군에서는 골절 3일 후에는 증가하나 유의하지 않았으며 7일, 14일 후에는 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 22). 또한 DH군의 triglyceride 값은 골절 3일, 7일 모두 대조군에 비해 유의하게 감소하였고, 14일째에는 감소하였으나 유의하지 않았다(Fig. 23). 이에 DH가 혈장 지질에 영향을 미치지 않으며 개선 가능성이 있음을 알 수 있었다. 이와 관련하여 加味桃紅四物湯을 이상 지질혈증에 유의한 효과를 미친다는 연구³⁶)가 있어 향후 추가적인 연구가 기대된다.

골절 유발 후 각 날짜별 혈액화학검사 결과 값을 비교해 보면 골절 3일 후에는 대조군에 비해 DH군의 triglyceride 값은 유의하게 감소하였고, creatinine 값은 감소, ALP, AST, ALT, BUN, total cholesterol 값은 증가하였으나 유의하지 않았다. 7일 후에는 DH군의 total cholesterol, triglyceride 값은 유의하게 감소하였으며 ALP, BUN, creatinine 값은 감소하였고 AST, ALT 값은 증가하였으나 유의하지 않았다. 14일 후에는 DH군의 ALP, total cholesterol 값은 유의하게 감소하였고, ALT, BUN, triglyceride 값은 감소, creatinine 값은 유사하였으며 AST 값은 증가하였으나 유의하지 않았다.

이상의 연구 결과를 종합해보면 대퇴골 골절을 유발한 실험동물의 골절 조직을 관찰하였을 때 골절 7일째의 DH군에서 연골 세포의 증가 및 TGF- β 1 발현 조직의 증가를 확인할 수 있었고, 골절 14일째 DH군의 골절 조직에서 TGF- β 1이 대조군에 비해 확연히 증가한 것을 확인할 수 있었다. 또한 대조군의 *BMP2*, *COX2*, *Col2A1*, *Sox9*의 발현량이 유의한 증감을 보이지 않는 데 비해 DH군은 골절 7일째에는 *BMP2*, *COX2*, *Sox9*, 14일째에는 *COX2*, *Col2A1*의 발현량이 대조군에 비해 유의하게 증

가하였다. 또한 안전성 평가를 위해 확인한 혈액 검사에서는 DH가 실험동물에 별다른 영향을 주지 않음을 알 수 있었다. 이에 DH가 복원기 전반에 걸쳐 연골 세포의 증식 및 가골 형성을 유도하여 골절 치료에 유의한 효과가 있는 약물임을 확인하였다.

본 연구에서는 골절 후 실험 기간이 길지 않아 복원 후기 및 재형성기와 같은 골절의 전반적인 유합 과정에서의 효과를 확인하기 어려웠으며 진통제를 양성 대조군으로 선정하였음에도 골절 후 통증 감소의 효과를 비교 확인하지 못하였다는 한계를 가진다. 그러나 도홍사물탕이 골절 초기의 골 유합 작용에 관여하여 한의학적 관점에서의 어혈 병증과 관련하여 유의미한 효과가 있음을 확인할 수 있었으며, 향후 도홍사물탕의 골절에 대한 치료 효과에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

桃紅四物湯이 골절의 유합에 미치는 영향을 확인하기 위하여 대퇴골 골절을 유발한 생쥐를 이용하여 골절 조직의 형태조직학적 변화, 골절 유합 관련 유전자 발현, 혈액 검사 등을 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 골절 조직의 형태학적 관찰 결과, 가골의 형성이 대조군에 비해 빠르게 진행되었다.
2. 골절 조직의 safranin O 염색을 통한 조직학적 관찰 결과, 대조군에 비해 연골 형성이 빠르게 진행되었다.
3. 골절 조직 슬라이드에서 TGF-β1 발현 세포를 관찰한 결과, 대조군에 비해 TGF-β1 발현이 확연히 증가하였다.
4. 유전자 발현량을 관찰한 결과, DH군은 골절 7일째에 *BMP2*, *COX2*, *Sox9*, 14일째에 *COX2*, *Col2A1*이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다
5. 간독성, 신독성 등의 안전성을 확인하기 위해 혈액 검사를 시행한 결과, AST, ALT, BUN, Creatinine 등에서 유의한 결과가 나타나지 않았다. Total cholesterol과 triglyceride는 감소 경향을 보였다.

이상과 같이 桃紅四物湯은 형태학적으로 연골 및 가골 형성을 촉진시키며 골절의 복원기에 유합 관련 유전

인자의 발현량을 증가시키고, 안전성 평가에서도 특이적 소견을 보이지 않아 향후 골절 치료에도 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

References»»»»

1. The Korean Orthopedic Association. Orthopaedics. 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2013:1149-86, 1474.
2. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean Rehabilitation Medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:206-10.
3. Wuqian. Yizhongjinjian. Beijing:People's Medical Publishing House. 2000:104-6.
4. The Society of Oriental Obstetrics & Gynecology. Korean obstetrics and gynecology. Seoul:Jeongdam Publisher. 2001:186-8, 221.
5. Chang SH, Lim EM, Lee E. Effects of Dohongsamul-tang on surgically induced endometriosis in rats. The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology. 2006;19(1):125-38.
6. Cho KI, Kim HY, Lee SG, Sin SH, Moon BS, Ko SJ. Effects of dohongsamul-tang on the gene expression of photothrombotic ischemia mouse model. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 2009; 23(3):645-61.
7. Han GJ, Jang MW, Seong S, Kim SS. A case report of chemotherapy-induced hand-foot syndrome treated with modified dohongsamul-tang. The Journal of Internal Korean Medicine. 2018;39(2):259-67.
8. Bonnarens F, Einhorn TA. Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. J Orthop Res. 1984;2:97-101.
9. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinetics. 2004;43(13):879-923.
10. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. J Cell Sci. 2011; 124(Pt 7):991-8.
11. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. J Bone Miner Res. 2002;17(6):963-76.
12. Kwak MJ, Myeong HK, Lee HS, Hwang JJ. Allele frequencies of COL2A1 locus in Koreans detected by polymerase chain reaction. The Korean Journal of Legal Medicine. 1994;18(2):1-8.
13. Einhorn TA. The science of fracture healing. J Orthop Trauma. 2005;19(10 Suppl):S4-S6.
14. Park SG, Shon OJ. Impaired bone healing metabolic and mechanical causes. The Journal of the Korean Fracture

- Society. 2017;30(1):40-51.
15. Lee DH, Kim JW. Bone substitutes and the advancement for enhancing bone healing. *The Journal of the Korean Fracture Society*. 2017;30(2):102-9.
 16. Min SG, Chun JS, Yong JH. The effects of pulsed ultrasound on the bone healing process in fracture model of diabetes mellitus rat. *Journal of Korean Society Physical Therapy*. 2006;18(2):47-58.
 17. Oh WT, Song HK, Yang KH. Intermittent parathyroid hormone treatment for stimulation of callus formation on distal femoral fracture in elderly patients. *Journal of Bone Metabolism*. 2011;18(2):137-41.
 18. Qian XC. *Shangkebuyao*. Taipei:Wen Kuang Publishing Company. 1977:70-3.
 19. Qian S. *Byeonzhengkimoon*. Seoul:Haenglim Publishing Company. 1982:311-2.
 20. Shin JY. *Bangyakhappyeon commentary*. Seoul:Traditional Medicine Research Center. 2000:62-4.
 21. Zhu ZH. *Sinpyeon dangyesimbeopbuyeo*. Seoul:Daesung Publishing Company. 1982:67, 515, 533, 541.
 22. Yu BS, Jung JE, Park JY, Yun JM, Lee I, Moon BS. Protective effects of dohongsamul-tang on zinc-mediated cytotoxicity in H9c2 cardiomyoblast cells. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2004;18(5):1374-81.
 23. Kim HW, Choi EG, Chung HJ, Joung YM, Shin DS, Cho SI. Effects of angelicae gigantis radix (AGR) on polycystic ovary induced by estradiol valerate in rats. *Korea Journal of Herbology*. 2011;26(1):81-5.
 24. Hwang DY. *New bangyakhappyeon*. Seoul:Yeonglimsa. 2010:407-9, 413, 434-5, 443, 552-3.
 25. Seo HJ, Kim JH, Kwak DY, Jeon SM, Ku SK, Lee JH, Moon KD, Choi MS. The effects of safflower seed powder and its fraction on bone tissue in rib-fractured rats during the recovery. *Journal of Nutrition and Health*. 2000;33(4):411-20.
 26. Histing T, Garcia P, Holstein JH, Klein M, Matthys R, Nuetzi R, Steck R, Laschke MW, Wehner T, Bindl R, Recknagel S, Stuermer EK, Vollmar B, Wildemann B, Lienau J, Willie B, Peters A, Ignatius A, Pohlemann T, Claes L, Menger MD. Small animal bone healing models: standards, tips, and pitfalls results of a consensus meeting. *Bone*. 2011;49(4):591-9.
 27. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clinical Orthopaedic Related Research*. 1989;11(248):283-93.
 28. Kang SY, Jung HJ, Jung YB, Jang EC, Lee EY, Lee MK, Kim MK. Matrix metalloproteinase-1 and transforming growth factor- β 1 expression during distraction osteogenesis and fracture healing of the rat. *The Journal of the Korean Orthopaedic Association*. 2008;43(5):529-38.
 29. Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001;15(5):801-20.
 30. Jingushi S, Michael EJ, Mark EB. Genetic expression of extracellular matrix proteins correlates with histologic changes during fracture repair. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992;7(9):1045-55.
 31. Lefebvre V, Huang W, Harley VR, Goodfellow PN, Crombrughe B. SOX9 is a potent activator of the chondrocyte-specific enhancer of the pro α 1(II) collagen gene. *Molecular and Cellular Biology*. 1997;17(4):2336-46.
 32. Rice DP, Aberg T, Chan Y, Tang Z, Kettunen PJ, Pakarinen L, Maxson RE, Thesleff I. Integration of FGF and TWIST in calvarial bone and suture development. *Development*. 2000;127(9):1845-55.
 33. Baek WY, Kim JE. Gene alterations by osteoblast-specific transcription factor osterix in postnatal bone formation. *Osteoporosis*. 2011;9(1):51-6.
 34. Lee HS, Lee CS, Jang JS, Lee JD, Um MS. Changes of serum alkaline phosphatase and osteocalcin during fracture healing. *The Journal of the Korean Orthopaedic Association*. 2002;37(3):411-5.
 35. *The Korean Society of Laboratory Medicine*. Laboratory medicine. 4th ed. Seoul:E-public. 2009:307, 318, 346.
 36. Lim HC, Jeon SY. The effect of gamidohongsamul-tang (GDT) on the gene expression levels of eNOS, KLF2, ICAM-1 and VCAM-1 in HUVEC cells. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2018;39(1):1-8.

SJ004의 추출용매별 항산화 활성 및 표준화 연구

이대연*† · 조주희† · 김완수† · 이호성*† · 이영우† · 박상인† · 안건상§ · 이인희*†

(*)더포레*, (†)포레스트한방병원†, (‡)포레힐요양병원‡, (§)무척바른한방병원§

Antioxidant Activity and Standardization of Extraction Solvents of SJ004

Dae-Yeon Lee, K.M.D.*†, Ju-Hwi Jo, B.A.†, Wan-Su Kim, B.A.†, Ho-Sung Lee, K.M.D.*†, Young-Woo Yi, B.A.†, Sang-In Park, K.M.D.†, Keon-Sang An, K.M.D.§, In-Hee Lee, Ph.D.*†
The Fore*, Forest Hospital†, ForestHeal Hospital‡, Spinekneebarun Hospital§

Objectives SJ004 is a natural herbal medicine that contains *Acyranthes japonica* Nakai and *Eucommia ulmoides* Oliver traditionally used for joint and spinal diseases. This study aimed to establish an efficient method of extracting SJ004 to standardize using the yield, high-performance liquid chromatography (HPLC), and antioxidant assay.

Methods SJ004 was extracted with distilled water, 70% and 100% of ethyl alcohol (EtOH). The method validation of 20-hydroxyecdysone and pinoresinol diglucoside was determined by HPLC-photo diode array and the content of SJ004 was calculated. The antioxidant activity of each extract was compared and measured using total flavonoids, total phenolic compounds, 2,2-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), and ferric reducing antioxidant power according to the standard protocol.

Results The yield was highest in pure water extract and lowest in 100% EtOH. But, the content of marker compounds indicating 20-hydroxyecdysone and pinoresinol diglucoside was highest in 100% EtOH extract. In the physiological activity measurement using antioxidant activity, 100% ethanol extract was highest. The limit of detection indicating 20-hydroxyecdysone and pinoresinol diglucoside were analyzed 0.33 $\mu\text{g/mL}$, 0.1616 $\mu\text{g/mL}$, and the limit of quantification were analyzed 1.01 $\mu\text{g/mL}$ and 0.49 $\mu\text{g/mL}$ respectively.

Conclusions The experimental results showed that the extraction conditions have a significant effect on content of marker compounds and antioxidant activity. As a result of method validation, SJ004 was standardized by 20-hydroxyecdysone and pinoresinol diglucoside. (**J Korean Med Rehabil 2020;30(2):67-75**)

RECEIVED March 17, 2020
REVISED March 30, 2020
ACCEPTED April 3, 2020

CORRESPONDING TO

In-Hee Lee, The Fore, No. 702, 87, Ogeum-ro, Songpa-gu, Seoul 05542, Korea

TEL (070) 5213-7114
FAX (02) 6929-3399
E-mail ih0915@hanmail.net

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Key words SJ004, Antioxidants, High pressure liquid chromatography, Ecdysterone

서론»»»»

국내 다빈도 만성질환 중 하나인 관절염은 대부분 염증 매개로 인해 발생한다. 이러한 염증 유발 매개 인자에 대한 유전자 발현 및 활성 저해 방법은 다양한 염증성 질환을 예방하거나 통증을 억제할 수 있는 치료 원리 및 방법이 될 수 있다^{1,2)}. 또한 통증 및 염증 완화에는 비스

테로이드계 소염 진통제(non steroidal anti inflammatory drug, NSAIDS)가 주로 사용되는 반면 소화불량, 위장 출혈 및 심혈관계 이상반응 등의 부작용이 보고되고 있다³⁾. 따라서 비교적 부작용이 적은 단미 한약재나 한약재들을 조합하여 새로운 진통 및 항염증제의 가능성을 찾기 위한 연구가 진행되고 있다⁴⁻⁶⁾. SJ004는 우슬(*Achyranthis Radix*)과 두충(*Eucommiae Cortex*)을 1 : 1 비율로 혼합

추출한 한약 원료로 오래전부터 두 한약재는 척추 및 관절질환에 주로 사용되었다. 우슬은 비름과에 속하는 쇠무릎(*Achyranthes japonica* Nakai)의 뿌리줄기를 건조한 것으로 oleanolic acid계 saponin, steroid계열의 β -sitosterol 등을 함유하고 있다⁷⁾. 약리 작용으로 항염증⁸⁾, 항종양⁹⁾, 항균효과¹⁰⁾를 나타내고, 최근 연구에서 Choi 등¹¹⁾은 발효 우슬, 당귀, 두충을 포함한 추출복합물이 염증을 억제하여 통증을 감소시키고, 관절염을 개선했다고 보고하고 있다. 두충은 두충나무과(*Eucommiaceae*)에 속하는 두충(*Eucommia ulmoides* Oliver)의 줄기 껍질로서 주피를 제거해서 사용하며 수피와 잎을 자르면 흰색의 가는 섬유질의 고무질이 나오는 특징이 있고, Lignan계 화합물인 pinoresinol diglucoside, iridoid계열의 aucubin 등 flavonoid, phenol류같은 화합물을 함유한다¹²⁾. 약리작용으로 혈압 강하¹³⁾, 간 보호¹⁴⁾, 항산화¹⁵⁾, 항보체 효과¹⁶⁾가 보고되고 있다. 한의학에서 우슬과 두충은 대방풍탕, 독활기생탕 등의 처방에 같이 사용한 한약재로서 우슬과 두충 등 단일 약재를 사용할 때보다 복합으로 사용하였을 때 항산화, 진통, 골관절염 등에 더 높은 효능을 보인다는 보고가 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 최근 Kwon 등²⁰⁾은 우슬을 주원료로 복합 조성물의 기능성을 평가한 결과 우슬 단일 조성물 대비 혼합 조성물에서 항산화 활성, 총 페놀 함량, xanthine oxidase 억제능 및 항균 활성이 모두 우수하다고 보고했으며, Park 등²¹⁾은 두충, 보골지 단일 성분 대비 혼합하여 물을 추출하였을 때 파골세포의 분화를 강력히 억제한다고 보고했다.

이에 본 연구에서는 관절 및 척추질환에 우수한 조합인 우슬과 두충 혼합 처방(SJ004)의 추출 용매별 효능과 최적의 추출법을 확인하여 표준화의 기틀을 정립하고자 하였다. 다양한 활성 성분을 함유하고 있는 한약재의 경우 추출할 때의 물리적 또는 화학적인 차이에 의하여 생리 활성, 효능의 범위, 활성 성분의 함량, 수율 등의 차이가 있을 수 있다. 물리적으로는 온도, 압력, 초음파 사용 유무 등의 조건이 있을 수 있고, 화학적으로는 용매, 염도, pH 등의 차이가 있을 수 있다^{22,23)}. 한방의료기관에서 가장 많이 처방하는 탕약 및 환제 등은 복용하기 때문에 추출 용매의 선정에 있어 한계가 있다. 인체에 무해한 용매를 사용하기 위하여 주로 물을 사용하며, 정제를 하는 경우에도 휘발성이 강하고 독성이 거의 없는 주정을 주로 사용한다. 이에 추출 용매를 물과

주정의 비율을 조절하며 비교하였다.

재료 및 방법 >>>>

1. 시약 및 기기

20-hydroxyecdysone, pinoresinol diglucoside 표준품은 식품의약품안전처(Cheongju, Korea)에서 구입하여 사용하였다. Acetonitrile (ACN)과 water는 이동상으로 사용되며, high-performance liquid chromatography (HPLC) grade로 Honeywell International, Inc. (Charlotte, NC, USA)의 제품을 사용하였고, formic acid는 Junsei Chemical Co. (Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 항산화 실험에 사용된 2,2-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS), potassium persulfate, acetic acid, 2,4,6-Tri(2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ), FeCl₃ · 6H₂O, trolox, gallic acid는 Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 동결건조기는 Lyoph-Pride03 모델(Ilsinbiobase Co., Yangju, Korea)을, 감압 농축기는 N2110 모델(Eyela Co., Tokyo, Japan)을 사용하였다. Micro plate reader는 EPOCH2 모델(BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA)을 사용하였으며 HPLC는 LC-20A, CBM-20A, LC-20AT, SIL-20AC, CTO-20AC, DGU-20A5R, SPD-M20A, LC-PDA 모델(Shimadzu Co., Kyoto, Japan)을 사용하였다.

2. SJ004의 조제

본 연구에 사용한 두충과 우슬은 녹원제약(Seoul, Korea)에서 구입하였으며 식품의약품안전처에서 인증한 우수 한약 제조 및 품질 관리 기준이 적용된 한약재를 사용하였다. SJ004의 구성 약재인 두충, 우슬을 분쇄기를 이용하여 각각 분말화한 후 1 : 1 비율로 총 30 g을 칭량하여 준비하였다. 용매는 100%, 70% 주정, 증류수를 약재 총량의 5배수로 준비하였고 각각 1시간동안 환류추출하였다. 추출 후 각 추출물들은 1 μ m 필터페이퍼를 사용하여 여과하였다. 각 여과액을 감압농축하여 증류수 150 mL로 녹이고 용기에 담아 냉동실에 보관하여 예비동결하였다. 약 69시간동안 동결건조한 후 분말을 샘플로 사용하였으며 실험 시작 직전까지 -20°C 냉동고

에 보관하였다.

3. 분석법 밸리데이션

증류수, 70% 주정, 100% 주정으로 추출한 각각의 샘플은 10.14, 10.08, 10.68 mg/mL의 농도로 희석하여 준비하였다. 우슬의 지표성분인 20-hydroxyecdysone은 C₁₈ ODS (25 cm * I.D 5.0 μm; Agilent Technologies, Inc., Charlotte, NC, USA) 컬럼을 이용하였으며, 이동상은 0.08% formic acid의 물과 ACN을 17 : 3 비율로 혼합한 용액을 기울기 조건 없이 1 mL/min으로 유지하였다. 다 파장 검출기를 이용하여 분석한 후 245 nm으로 추출하여 확인하였다. 두층의 지표성분인 pinoresinol diglucoside는 C₁₈ ODS 컬럼을 이용하였으며, 이동상은 0.1% formic acid의 물(A)과 ACN (B)를 기울기 조건으로 하여 5% (B)로 시작하여 20분까지 20% (B), 25분까지 20% (B), 30분까지 5% (B)로 하여 1 mL/min으로 유지하였다. 검출기의 파장은 230 nm으로 분석하였다.

1) 직선성, 정량한계, 검출한계

20-hydroxyecdysone 표준품을 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 ppm 농도별로 희석하여 준비하고 pinoresinol diglucoside 표준품은 3.3125, 6.625, 13.25, 26.5, 53, 106 ppm 농도별로 희석하여 준비하였다. HPLC를 분석하여 표준곡선을 그려 검량선을 구해 직선성의 상관계수(R²값)를 확인하였다. Limit of detection (LOD)와 limit of quantitation (LOQ)는 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법으로 구하였으며 식은 아래와 같다. 모든 분석은 3회 반복 시행하였다.

$$LOD=3.3 \times \sigma / S$$

$$LOQ=10 \times \sigma / S$$

σ: y절편의 표준편차, S: 검량선의 기울기

2) 일내, 일간 정밀성 및 회수율

20-hydroxyecdysone 표준품을 1.25, 5, 20 ppm 농도별로 희석하여 준비하고 pinoresinol diglucoside 표준품을 3.3125, 13.25, 53 ppm 농도별로 희석하여 준비한 일내분석과 일간분석에서 정밀성과 정확성을 측정하였다. 일내분석은 하루 동안 표준품을 3회 반복하여 분석하

였으며, 일간분석은 일내분석의 과정을 3일동안 반복하여 분석하였다. HPLC를 분석하여 상대표준편차(%; relative standard deviation, RSD)를 구해 정밀성을 측정하였고, 회수율(%)을 구하여 정확성을 평가하였다.

3) 지표성분 함량 분석

직선성에서 얻은 검량선의 방정식에 샘플의 HPLC 크로마토그램에서 얻은 피크면적 값을 대입하여 함량 값을 구하였다.

4. 항산화능 측정

1) 총 페놀 화합물

총 페놀 화합물은 Kim 등²⁴⁾의 방법을 응용하여 측정하였다. SJ004의 100% 주정, 70% 주정, 증류수 추출물 동결건조 분말을 모두 0.5, 1.0, 2.0 mg/mL의 농도의 메탄올로 희석하여 준비하였다. 검액 50 μL와 증류수를 이용하여 제조한 2% Na₂CO₃ 1 mL를 혼합한 후 2분간 반응시켰다. 혼합액에 50% Folin & Ciocalteu's phenol reagent 50 μL를 첨가하여 vortex로 충분히 혼합한 후 실온에서 30분간 반응시켰다. Microplate reader를 이용하여 750 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준물질로 gallic acid를 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 μg/mL의 농도로 희석하여 사용하였고, 각각의 흡광도를 측정하여 표준곡선을 그렸다. 검액의 흡광도 값을 표준곡선에 대입하여 총 페놀 화합물을 계산하였다. 표준곡선의 R²값은 0.95 이상을 유효값으로 설정하였다.

2) ABTS free radical 소거능

ABTS free radical 소거능은 Arnao 등²⁵⁾의 방법을 이용하여 측정하였다. 증류수를 이용하여 제조한 7.4 mM ABTS와 에탄올을 이용하여 제조한 potassium persulfate를 동량 혼합한 후 암상태의 실온에서 12시간 반응시켜 ABTS⁺를 형성시켰다. Micro plate reader로 750 nm에서 흡광도를 측정하여 값이 0.7±0.02가 되도록 메탄올로 희석하였다. 희석액 190 μL에 검액 10 μL를 가하여 vortex로 충분히 혼합한 후 암상태의 실온에서 2시간동안 반응시켰다. Micro plate reader를 이용하여 750 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준물질로 trolox를 7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 μg/mL의 농도로 희석

하여 사용하였고, 각각의 흡광도를 측정하여 표준곡선을 그렸다. ABTS 라디칼 소거 활성은 총 페놀 함량 측정과 동일한 방법으로 계산하였다.

3) Fe²⁺ chelate 활성 측정

Fe²⁺ chelate 활성은 Benzi법을 변형한 방법²⁶⁾에 따라 측정하였다. 증류수를 이용하여 제조한 acetate buffer, 40 mM HCl을 이용하여 제조한 10 mM TPTZ와 증류수를 이용하여 제조한 20 mM FeCl₃ · 6H₂O 용액을 준비하여 10 : 1 : 1 비율로 혼합한 후 35°C incubator에서 사용 직전까지 보관하였다. 혼합액 190 µL와 검액 10 µL를 vortex로 충분히 혼합한 후 암상태의 실온에서 30분간 반응시켰다. Micro plate reader를 이용하여 593 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준물질로 trolox를 3.9, 7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250 µg/mL의 농도로 희석하여 사용하였고, 각각의 흡광도를 측정하여 표준곡선을 그렸다. Ferric reducing ability of plasma (FRAP) 활성은 총 페놀 함량 측정과 동일한 방법으로 계산하였다.

5. 통계

본 연구의 모든 실험결과는 같은 조건으로 3회 반복 실험을 통해 평균±표준편차(mean±standard deviation)로 결과 값을 내었다. 다군 간의 차이는 신뢰수준 95% (p<0.05)에서 검증하였다. 본 연구의 통계는 IBM SPSS Statistics 22 프로그램(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 통계기법은 analysis of variance paired

t-test법으로 구하였다.

결과»»»»

1. 수율

SJ004의 추출 용매별 수득량은 100% 주정 3.11 g, 70% 주정 7.12 g, 증류수 8.24 g이었다. 각각의 수율을 계산하면 10.35%, 23.73%, 27.45%로 증류수 추출물의 수율이 가장 높았다.

2. 분석법 밸리데이션

1) 직선성, 검출한계, 정량한계

20-hydroxyecdysone과 pinoresinol diglucoside를 농도별로 분석하고 표준곡선을 그린 결과 R²값은 모두 1.000으로 직선을 형성하였고, 동일한 시간대 머무름 시간이 형성되는 peak로 인정하였다(Fig. 1). y절편의 표준편차와 기울기 값을 이용해 계산한 결과 20-hydroxyecdysone과 pinoresinol diglucoside의 LOD는 각각 0.33, 0.16 µg/mL 이었고, LOQ는 각각 1.01, 0.49 µg/mL로 계산되었다(Table 1).

2) 정밀성과 정확성

20-hydroxyecdysone의 RSD (%)는 1.25, 5, 20 ppm의 농도별로 일내 정밀성(intra-day)에서 각각 3.89, 0.12, 0.14%

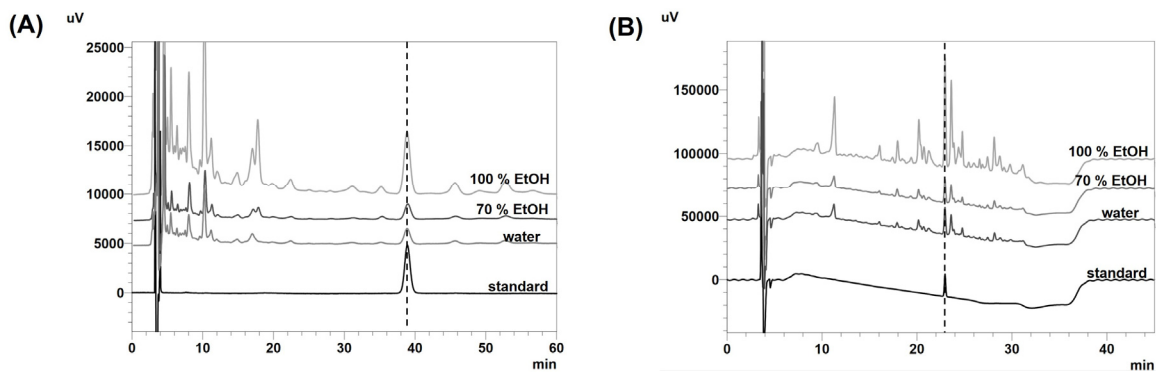


Fig. 1. Analysis of marker compounds of SJ004 by HPLC chromatogram. (A) HPLC chromatogram of 20-hydroxyecdysone and SJ004 by extracts, (B) HPLC chromatogram of pinoresinol diglucoside and SJ004 by extracts. R² value of all the standard curves was 0.999 for linearity. HPLC: high-performance liquid chromatography, EtOH: ethyl alcohol.

를 보였으며, 회수율(%)은 각각 99.56±3.88, 100.14±0.12, 99.99±0.14%를 보였다(Table II). 일간 정밀성(inter-day)에서 RSD (%)는 각각 2.32±1.55, 0.89±0.87, 0.19±0.07%를 보였으며, 회수율(%)은 각각 99.44±1.50, 100.18±0.47, 99.99±0.02%를 보였다(Table III). Pinorensinol diglucoside의 RSD (%)는 3.3125, 13.25, 53 ppm의 농도별로 일내 정밀성(intra-day)에서 각각 0.20, 0.43, 0.03%를 보였으며, 회수율(%)은 각각 98.73±0.20, 100.40±0.43, 99.98±0.03%를 보였다(Table II). 일간 정밀성(inter-day)에서 RSD (%)는 각각 0.57±0.49, 0.30±0.20, 0.18±0.26%를 보였으며, 회수율(%)은 각각 99.92±1.04, 100.03±0.32, 100.00±0.02%를 보였다(Table III).

3. 지표성분 함량 분석

직선성에서 얻은 검량선의 방정식에 증류수, 70% 주정, 100% 주정으로 추출한 각 샘플의 피크면적 값을 대입하여 계산한 결과 20-hydroxyecdysone은 각각 0.692±0.002, 0.674±0.002, 2.682±0.011 mg/g의 함량을 보였으며, pi-

norensinol diglucoside는 각각 1.771±0.004, 1.575±0.012, 6.821±0.015 mg/g의 함량을 보였다(Table IV).

4. 항산화 효능 결과

1) 총 페놀 화합물 함량

Gallic acid 표준곡선의 R²값은 0.99를 나타내어 직선성을 보이므로 유효값으로 인정하였다. 검액의 흡광도 값을 표준곡선에 대입하여 계산한 결과 0.5, 1.0, 2.0 mg/mL의 농도별로 100% 주정추출물 30.93±0.58, 52.93±1.53, 90.93±1.53 µg/mL, 70% 주정 추출물 26.93±1.53, 39.27±2.08, 69.6±2.65 µg/mL, 증류수 24.93±2.51, 35.27±2.08, 56.27±1.53 µg/mL의 값을 나타내었다(Fig. 2A).

2) ABTS free radical 소거능

Trolox 표준곡선의 R²값은 0.99을 나타내어 직선성을 보이므로 유효값으로 인정하였다. 검액의 흡광도 값을 표준곡선에 대입하여 계산한 결과 0.5, 1.0, 2.0 mg/mL의 농도별로 100% 주정 추출물은 16.33±9.83, 36.93±9.34,

Table I. Measures of Linearity, Regression Equation, Correlation Coefficient (R²), LOD and LOQ by HPLC-PDA

Components	Regression equation* (n=3)	R ²	LOD [†] (µg/mL)	LOQ [‡] (µg/mL)
20-hydroxyecdysone	y = 14,007,686.899 × - 1,906.557	1.000	0.33	1.01
Pinorensinol diglucoside	y = 13,622,625.131 × +3,058.625	1.000	0.16	0.49

*y: peak area, x: amount (µg/mL), [†]3.3×(SD of the response/slope of the calibration curve), [‡]10×(SD of the response/slope of the calibration curve).

LOD: limit of detection, LOQ: limit of quantitation, HPLC-PDA: high-performance liquid chromatography-photo diode array, SD: standard deviation.

Table II. Measures of Accuracy and Precision Intra-day Test for Standard Materials by HPLC-PDA

Components	Spiked amount (µg/mL)	Measured amount (µg/mL, n=3)	RSD* (%)	Recovery [†] (%)
20-hydroxyecdysone	1.25	1.24±0.05	3.89	99.56±3.88
	5	5.01±0.01	0.12	100.14±0.12
	20	20.00±0.03	0.14	99.99±0.14
Pinorensinol diglucoside	3.3125	3.27±0.01	0.20	98.73±0.20
	13.25	13.30±0.06	0.43	100.40±0.43
	53	52.99±0.02	0.03	99.98±0.03

*(standard deviation/mean)×100, [†][(amount found - original amount)/amount spiked]×100%.

HPLC-PDA: high-performance liquid chromatography-photo diode array, RSD: relative standard deviation

Table III Measures of Accuracy and Precision Inter-day Test by HPLC-PDA

Measurement		20-hydroxyecdysone (µg/mL)			Pinoresinol diglucoside (µg/mL)		
		1.25	5	20	3.3125	13.25	53
RSD* (%)	Day 1	3.89	0.12	0.14	0.20	0.43	0.03
	Day 2	2.27	1.83	0.16	1.13	0.07	0.48
	Day 3	0.79	0.72	0.28	0.38	0.40	0.02
	Mean	2.32	0.89	0.19	0.57	0.30	0.18
	SD	1.55	0.87	0.07	0.49	0.20	0.26
Recovery [†] (%)	Day 1	99.56	100.14	99.99	98.73	100.40	99.98
	Day 2	100.87	99.73	100.01	100.61	99.81	100.01
	Day 3	97.88	100.66	99.97	100.42	99.87	100.01
	Mean	99.44	100.18	99.99	99.92	100.03	100.00
	SD	1.50	0.47	0.02	1.04	0.32	0.02

*(SD/mean)×100, [†][(amount found - original amount)/amount spiked]×100%.

HPLC-PDA: high-performance liquid chromatography-photo diode array, RSD: relative standard deviation, SD: standard deviation.

Table IV. Analysis of Marker Compounds of SJ004 by Extraction Solvents

Measurement	20-hydroxyecdysone			Pinoresinol diglucoside		
	Water	70% EtOH	100% EtOH	Water	70% EtOH	100% EtOH
Contents (mg/g)	0.692±0.002	0.674±0.002	2.682±0.011	1.771±0.004	1.575±0.012	6.821±0.015

EtOH: ethyl alcohol.

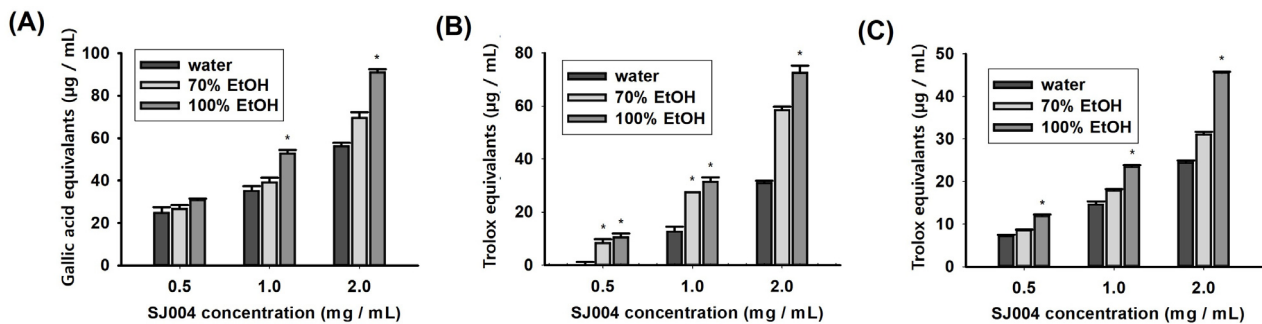


Fig. 2. Antioxidative activities of SJ004 by solvent extraction. (A) total phenolic compounds, (B) ABTS free radical scavening, (C) ferric reducing antioxidant power. ABTS: 2,2-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), EtOH: ethyl alcohol. Statistically significant value indicated difference (*p<0.05).

76.10±6.59 µg/mL, 70% 주정추출물은 12.40±6.76, 31.81±7.22, 63.71±9.01 µg/mL, 증류수는 4.95±8.19, 16.33±6.19, 34.61 ±6.10 µg/mL의 값을 나타내었다(Fig. 2B).

3) Fe²⁺ chelate 활성 측정

Trolox 표준곡선의 R²값은 0.99을 나타내어 직선성을 보이므로 유효값으로 인정하였다. 검액의 흡광도 값을 표준곡선에 대입하여 계산한 결과 0.5, 1.0, 2.0 mg/mL의

농도별로 100% 주정 추출물은 11.97±0.28, 23.45±0.42, 47.53±0.28 µg/mL, 70% 주정 추출물 8.55±0.16, 17.90±0.32, 31.05±0.64 µg/mL, 증류수 7.25±0.28, 14.66±0.70, 24.47±0.48 µg/mL의 값을 나타내었다(Fig. 2C).

고찰»»»»

국내에서도 매우 다양한 종류의 한약재가 적추 및 관절질환에 처방되고 있으며 한약재의 수 및 배합비율에 따라 수많은 처방이 존재한다²⁷⁾. 본 연구에서는 환자에게 처방하여 효능을 보였던 조합을 사용하였으며, 어떤 용매로 추출하였을 때 가장 효율적인 지를 확인하고자 하였다. 추출 수율은 추출 온도, 시간, 압력 등 여러 조건에 따라 달라질 수 있는데 본 실험에서 진행한 SJ004의 추출방식에서는 증류수 추출이 가장 높은 수율을 보였고 100% 주정 추출이 가장 낮은 수율을 보였지만, 지표성분의 함량은 100% 주정 추출물이 2.682 mg/g의 값으로 가장 높게 추출되었다²⁸⁾. 이는 용매를 물로 추출하거나 장시간 고온으로 끓였을 때에는 전분이 다량으로 검출된다는 보고와 동일하게 전분같은 무효 물질들이 더 많이 추출된 것으로 생각된다²⁹⁾.

항산화 활성에서는 총 페놀 화합물, ABTS, FRAP 각각 100% 주정 추출물이 70% 주정, 증류수 추출물보다 높은 활성을 보였다. 이는 Na 등³⁰⁾의 보고와 같이 증류수 추출보다 에탄올을 추출했을 때의 폴리페놀 함량이 증가한 것은 일치하였으나, Lee 등³¹⁾의 홍삼을 에탄올 추출 조건으로 끓였을 때 페놀성 화합물이 EtOH 농도 80% 이상 추출했을 때 감소하였다는 연구와 다른 경향을 보였다. 한약재의 종류에 따라 적합한 추출방법과 전처리를 적용함으로써 높은 항산화 활성을 가진 추출물을 얻는 것이 가능할 것이라 판단된다.

밸리데이션 결과 표준곡선의 직선성은 상관계수가 모두 1.000으로 나타났으며, 정량한계와 검출한계 모두 5 µg/mL보다 낮아 정상적인 범위에서 분석이 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 우슬의 20-hydroxyecdysone, 두충의 pinoresinol diglucoside 각각 정확성은 ±5% 이내의 편차를 보여 지표물질로서 손색이 없음을 확인하였다. 이 두 가지 지표물질들은 대한약전에 등재되어 있는 만큼 SJ004의 지표물질로 선정하기에 적합하였다.

SJ004는 한방의료기관에서 다양한 제형으로 탕약, 캡슐, 약침이 모두 가능하다. 선정된 용매에서 유효성을 더 높이기 위하여 용매 및 open column 등의 분획 연구가 더 필요하다. 본 연구에서 진행한 항산화 활성은 생리활성의 정도를 측정하기 위함이지 구체적인 세포실험 또는 동물실험이 아니기에 임상 적용에는 한계를 보인다. 하

지만 활성산소에 대해서는 최근 여러 매체를 통해 알려진 바로 폐, 심장혈관 계통, 콩팥, 간, 혈액, 피부, 눈 등 다양한 부위에서 질병 및 부상이 나타나는데 항산화 기능을 가진 한약재 추출물이 염증 및 통증을 감소시킨다는 연구들이 보고되고 있기 때문에 항염증 및 항통증에 대한 근거가 될 수 있었다³²⁻³⁴⁾. 이처럼 지속적인 세포실험 및 동물실험의 진행을 통해 해당 물질의 기전을 규명하여 효능에 대한 정확한 근거를 갖출 필요가 있다. 한방의료기관에서 조제 시마다 동일한 약을 만들기 위해 지표물질의 분석법 및 타당성을 확인하고 유효성을 확인하기 위한 연구를 지속해서 보완하는 작업을 시행하는 것은 SJ004의 가치를 높여줄 뿐 아니라, 한약이 표준화, 과학화로 나아가는 발걸음이 될 것이다.

결론»»»»

본 연구는 SJ004 (두충, 우슬 복합 추출물)를 추출할 때 효능이 높고 표준화가 가능한 효율적인 추출 용매를 설정하는 것을 목표로 하였다.

1. SJ004는 추출 용매에 따라 최종 수율이 증류수 (27.45%), 70% 주정(23.73%), 100% 주정(10.35%)의 순으로 낮게 나타났다. 조제 수율을 고려하였을 때 100% 주정은 수율이 낮아 추출 용매로 선정하기에 무리가 있었다.
2. 분석법 밸리데이션에서 20-hydroxyecdysone과 pinoresinol diglucoside는 검출한계 및 정량한계가 성분 분석적인 품질관리에 적합하여 지표성분으로 타당하였다. 증류수, 70% 주정, 100% 주정의 SJ004 추출물은 각각 20-hydroxyecdysone이 0.692±0.002, 0.674±0.002, 2.682±0.011 mg/g, pinoresinol diglucoside는 1.771±0.004, 1.575±0.012, 6.821±0.015 mg/g를 함유하고 있었다.
3. SJ004의 항산화능은 모든 검출법에서 농도 의존적이었으며 증류수 추출물, 70% 주정 추출물, 100% 주정 추출물 순으로 높게 나타났다.

효율적인 추출용매를 선정하기 위하여 확인한 수율, 항산화능, 지표성분 밸리데이션에서 기대되는 생리활성은 100% 주정 추출물이 가장 우수하지만, 조제적인 측면에서 수율을 고려하면 70% 주정 추출물이 가장 효율적이었다.

References>>>>

1. Uhm WS, Yun JE, Park YW, Kim HR, Nam JJ, Lee HS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Bae SC. The prevalence of self-reported arthritis and its epidemiologic characteristics in Korea. *Journal of the Korean Rheumatism Association*. 2004;11(2):116-25.
2. Kutuk O, Basaga H. Inflammation meets oxidation: NF-kappaB as a mediator of initial lesion development in atherosclerosis. *Trends in Molecular Medicine*. 2003; 9(12):549-57.
3. Sánchez-Borges M. NSAID hypersensitivity(respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Medical Clinics of North America*. 2010;94(4):853-64.
4. Ju MS, Jeong HU, Kim HG, Park GH, Youn YS, Kim YO, Kim SY, Oh MS. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of geranii herba. *Korean Journal of Herbology*. 2010;25(3):97-101.
5. Kim SN, Lee EJ, Lee HJ, Nam GS, Kim HS, Hwang SW, Hwang SY. Effect on inflammatory-cytokines production inhibition and analgesic activity of perilla frutescens extracts. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2006;20(2):414-9.
6. Park MJ, Lee KY, Park KH, Chung AK, Shin DH. The clinical study on the effect of sulgwanjul-bang no.1 on osteoarthritis of knee joint. *Korean Journal of Acupuncture Research*. 2004;21(3):249-64.
7. Vetrichevan T, Jegadeesan M. Effect of alcohol extract of achyranthes aspera linn. on acute and subacute inflammation. *Phytotherapy Research*. 2003;17(1):77-9.
8. Chakraborty A, Brantner A, Mukainaka T, Nobukuni Y, Kuchide M, Konoshima T, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of achyranthes aspera leaves on epstein-barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Letters*. 2002;177(1):1-5.
9. Han DS. *Pharmacognosy*. 2th ed. Seoul:Dongmyeong Publishers. 2014:182-4.
10. Jung SM, Choi SI, Park SM, Heo TR. Antimicrobial effect of achyranthes japonica Nakai extracts against clostridium difficile. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2007;39(5):564-8.
11. Choi DH, Lee SJ, Jeong HC, Kim KM, Kwon MY, Lee SH, Sohn JH. Anti-osteoarthritis and anti-arthrodynea effects of a mixture of fermented achyranthes japonica Nakai, Angelica gigas Nakai, and Eucommia ulmoides Oliver extracts on monosodium iodoacetate-induced arthritis in rats. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2019;48(11):1179-85.
12. Seo BI, Kwon DY, Choi HY, Lee JH, Sook OM, Bu YM. *Medicinal herbology*. 1st ed. Seoul:Younglim Publishers. 2012:572-4.
13. Luo LF, Wu WH, Zhou YZ, Yan J, Yang GP, Ouyang DS. Antihypertensive effect of *Eucommia ulmoides* Oliv. extracts in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;129(2):238-43.
14. Youn Y, Baek HI, Jin HY, Jeong DY, Shen L, Joo JC, Park SJ. Randomized double-blind human trial to evaluate efficacy and safety of Rhus verniciflua stokes (Lacca Sinica Exsiccata) and Eucommia ulmoides Oliver (Eucommiae Cortex) extract combination (ILF-RE) on improvement of liver function. *Korean Journal of Herbology*. 2020;35(1):45-55.
15. Kim SH, Kim IC. Antioxidative properties and whitening effects of the Eucommiae cortex, Salviae miltiorrhizae radix, Aurantii nobilis pericarpium and Cnidii rhizome. *Journal of the East Asian Society of Dietary Life*. 2008;18(4):618-23.
16. Kim HK, Kim YE, Do JR, Lee YC, Lee BY. Antioxidative activity and physiological activity of some Korean medicinal plants. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 1995;27(1):80-5.
17. Jeon WJ, Shin GJ, Lee WC. An experimental studies on the alleviation effects of Daebangpoongtang(大防風湯) in LPS-induced arthritis. *Journal of Oriental Medicine Drug R&D Center*. 2000;9(9):35-49.
18. Je YM, Yoo DY. Effects of Dokhwalgisaengtang-gami water extract on osteoclast differentiation and osteoblast function in RANKL-induced RAW 264.7 cell. *Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2013;26(2):1-16.
19. Park H, Kim YH. Study on the anti-inflammatory activity and mechanism of medicinal plants used in the treatment of arthritis. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2016;48(3):176-82.
20. Kwon SS, Choi SK, Kuen JD, Lee JW, Cheol SS, Choi HL, Oh YS, Seong ES. Functional assessment of complex composition based on Achyranthes japonica Nakai. *Korean Journal of Food Engineering Progress*. 2019; 23(2):104-11.
21. Park JS, Park GY, Choi HG, Kim SJ, Kim JH, Park MC, Kim YK, Han SY, Jo EH. Inhibitory effects of water extracts of eucommiae cortex and psoraleae semen alone and in combination on osteoclast differentiation and bone. *Journal of Acupuncture Research*. 2017;34(2):1-18.
22. Jang GY, Kim HY, Lee SH, Kang YR, Hwang IG, Woo KS, Kang TS, Lee JS, Jeong HS. Effects of heat treatment and extraction method on antioxidant activity of several medicinal plants. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 2012;41(7):914-20.
23. Koh WI, Lee JH, Ha IH, Chung HJ, Lee IH, Lee JW, Kim EJ, Gang BG, Jeon SH, Cho YK, Kim MJ. Salt-wa-

- ter processing-dependent change in anti-oxidative and anti-inflammatory effects of cortex eucommiae. *J Korean Med Rehabil.* 2017;27(2):29-38.
24. Kim YH, Sung HS, Kim WJ. Effect of solvents and some extraction conditions on antioxidant activity in cinnamon extracts. *Korean Journal of Food Science and Technology.* 1993;25(3):204-9.
 25. Arnao MB, Cano A, Acosta M. The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity. *Journal of Food Chemistry.* 2001;73(2):239-44.
 26. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical Biochemistry.* 1996;239(1):70-6.
 27. Ahn JY, Kee JY, Kim JH, Park HJ, Kim HJ, Lee JH, Kim YK. A review of anti-osteoporosis effects of herbal extracts in Korean journals. *Korean Journal of Oriental Medicinal Prescription.* 2008;16(2):47-71.
 28. Yu HE, Dela Paz LMM, Bae YJ, Lee DH, Park JS, Kwak HS, Kim HK, Lee JS. Screening and extraction condition of anti-aging bioactive substances from medicinal plants. *Journal of Korean Society of Food Science and Nutrition.* 2005;34(8):1136-42.
 29. Lee IH, Chung HJ, Shin JS, Ha IH, Kim MR, Koh W, Lee JH. Influence of boiling duration of GCSB-5 on index compound content and antioxidative and anti-inflammatory activity. *Pharmacognosy Magazine.* 2017;13(51):418-24.
 30. Na GM, Han HS, Ye SH, Kim HK. Physiological activity of medicinal plant extracts. *Korean Journal of Food Preservation.* 2004;11(3):388-93.
 31. Lee JW, Lee SK, Do JH, Yang JW. Determination of total phenolic compounds from Korean red ginseng and their extraction condition. *Journal of Ginseng Research.* 2000;24(2):64-7.
 32. Kehrer JP, Klotz LO. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical Reviews in Toxicology.* 1993; 23(1):21-48.
 33. Lee JS, Lee MK, Kim YK, Kim KE, Hyun KY. Attenuant effects of *Hovenia dulcis* extract on inflammatory orofacial pain in rats. *The Korean Journal of Academia-Industrial Cooperation Society.* 2014;15(8):5088-94.
 34. Choi KB, Nam KW, Kim GY, Sim KC, Kim EJ. Effect of swimming exercise and *Achyranthe radix* extracts on inflammatory and pain responses in rheumatoid arthritis rats. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine.* 2009;23(1):113-20.

슬개골 연골연화증의 무작위대조군 연구 최근 5년간의 경향 분석: 中國智識基礎設施工程(CNKI) 검색을 중심으로

최윤영* · 양수현* · 장영숙* · 김현진* · 안재영* · 이수진[†] · 오다윤[†] · 홍누리[‡] · 김두희*
울산자생한방병원 한방재활의학과*, 침구과[†], 부인과[‡]

A Review of Randomized Controlled Trial Studies during 5 Years for Treatment of Chondromalacia Patella Using China National Knowledge Infrastructure Database

Yun-Young Choi, K.M.D.*, Su-Hyeon Yang, K.M.D.*, Yeong-Suk Jang, K.M.D.*, Hyeon-Jin Kim, K.M.D.*, Jae-Young Ahn, K.M.D.*, Soo-Jin Lee, K.M.D.[†], Da-Yoon Oh, K.M.D.[†], Noo-Ri Hong, K.M.D.[‡], Doo-Hee Kim, K.M.D.*

Departments of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine*, Acupuncture and Moxibustion Medicine[†], Korean Medicine Obstetrics & Gynecology[‡], Ulsan Jaseng Hospital of Korean Medicine

RECEIVED March 13, 2020
REVISED March 31, 2020
ACCEPTED April 3, 2020

CORRESPONDING TO

Doo-Hee Kim, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Ulsan Jaseng Hospital of Korean Medicine, 51, Samsan-ro, Nam-gu, Ulsan 44676, Korea

TEL (052) 701-3089
FAX (052) 701-3002
E-mail kdh5185@hanmail.net

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study was conducted to investigate randomized controlled trial studies about clinical treatment of traditional Chinese medicine for chondromalacia patellae.

Methods We searched randomized controlled trial studies about traditional Chinese medicine treatment for chondromalacia patella through China National Knowledge Infrastructure (CNKI). 27 articles published from 2015–2019 were finally chosen and analyzed by published year, number of samples, evaluation criteria, treatment duration, treatment method.

Results Various treatments such as acupuncture therapy, herbal medicine, moxibustion therapy, manipulation, external treatment were practiced in China. Most of them were combined with western medicine or injection, rehabilitation therapy.

Conclusions There were diverse studies about traditional Chinese medical treatment for chondromalacia patellae in China. In Korea, more clinical research about chondromalacia patellae is still needed. This study will be helpful for future research on Korean medicine for chondromalacia patellae. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):77-93)

Key words Chondromalacia patellae, Chinese traditional medicine, Randomized controlled trial

서론»»»»

슬개골 연골연화증(chondromalacia of the patella)은 슬관절 연골의 연화와 마모로 인한 질환으로 슬개골 후부 통증이나 슬관절의 무력감, 염발음, 대퇴사두근의 위축 등의 증상을 보이며¹⁾ 경미할 경우 가역적이나 중증일

경우 골관절염으로 진행될 수 있다²⁾.

슬개골 연골연화증의 원인으로는 대퇴 근육과 둔근의 약화로 인한 대퇴골-슬개골의 부정렬³⁾, 슬관절의 과사용⁴⁾, 직접적인 외상 혹은 반복되는 미세손상¹⁾ 등이 있다.

슬개골 연골연화증의 진단에는 임상 증상, 관절 조영

술(arthrography), 관절경(arthroscopy) 검사, 단순 방사선 검사, 골스캔, 자기공명영상 등이 사용되고 있으며 그 중 자기공명영상이 높은 민감도와 특이도를 가져 널리 이용되고 있다¹⁾.

슬개골 연골연화증의 치료는 비수술적 치료와 수술적 치료로 나눌 수 있으며 비수술적 치료로는 슬관절의 과도한 굴곡 자세를 피하는 회피요법, 관절 내 염증을 줄이기 위한 항염증 약물 투여, 대퇴사두근의 등척성 운동 등이 있다²⁾. 수술적 치료는 병변이 있는 부위를 절제하고 슬개골 관절면을 고르게 하거나 슬개-대퇴 관절의 압력을 감소시키기 위한 경골 결절을 들어올리는 수술(Maquet 수술)을 시행하며 슬개골 고위증이나 슬개골의 외측 아탈구를 동반한 경우에는 이를 교정하기 위한 수술을 시행하게 된다³⁾.

한의학적으로 슬관절 병변은 크게 鶴膝風, 痺症, 歷節風, 脚氣의 범주에 속하며 각각에 따라 장부변증, 경락변증, 병사병인변증, 기혈음양변증 등으로 진단하여 祛風勝濕, 溫經通絡, 消腫止痛하기 위해 침구요법, 약물치료, 부항치료 등 다양한 치료방법을 사용하고 있다⁴⁾.

2015년부터 2019년까지의 건강보험심사평가원 질병세분류 통계에 따르면 ‘M224_무릎뼈의 연골연화’ 상병에 해당하는 연도별 환자수는 104,582명, 107,056명, 103,673명, 102,498명, 105,833명으로 2018년도에 최저인원수를 기록한 이후 다시 증가하고 있는 추세이다⁵⁾. 이 외에도 한방 입원/외래 다빈도 질병 통계에서 제시한 질병별 환자 수 및 요양급여비용총액 순위를 살펴본 결과, 무릎관절증이 매년 상위 10위 안에 있는 것을 알 수 있었다⁶⁾.

현재 중국에서는 슬개골 연골연화증의 중의학적 치료 외에도 중서양 협진치료, 운동재활치료, 수기요법 등 관련 연구가 다양하게 보고되고 있다. 국내에서는 실제 임상적으로 많은 치료가 이루어지고 있음에도 불구하고 여전히 이에 대한 임상 보고는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구는 한의학적 치료를 활성화하고 이를 더욱 체계화할 수 있는 계기를 마련하고자 중국에서 보고되고 있는 슬개골 연골연화증에 대한 randomized controlled trial (RCT) 연구를 대상으로 분석하여 향후 연구와 임상 기초 자료를 확보하고자 한다.

대상 및 방법»»»»

1. 논문 검색

본 연구에서는 中國智識基礎設施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)의 中國學術期刊全文數據庫(China Academic Journals)을 통해 검색을 진행하였다. 검색어는 ‘Subject’ 항목에서 ‘髌骨軟骨軟化症’ or ‘chondromalacia patellae’을 사용하였다. 최신 임상 연구 동향을 파악하기 위해 자료 검색 기간은 2015년 1월 1일부터 검색일(2019년 12월 25일) 이전까지로 설정하였다. 이 중 슬개골 연골연화증과 관련된 RCT를 대상으로 연구 대상, 평가기준, 치료기간, 치료방법을 분석하였다.

2. 논문 선별

본 연구에서는 슬개골 연골연화증의 중의치료와 관련된 논문 중 RCT를 연구 대상으로 선정하였다.

검색된 논문 총 660편 중 중의치료와 관련되지 않는 논문, 연도 기준에 맞지 않는 논문 606편을 제외했다. 선정된 54편의 논문 중 개인의 치료경험을 다룬 논문, 치료와 관련되지 않은 논문, RCT가 아닌 논문, 연구 기간이 명시되지 않은 논문, 본문이 완전하지 않은 논문, 중복된 논문, 연구 표본 크기가 정확하지 않은 논문을 제외하여 총 27편의 RCT 연구를 최종 연구 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

3. 자료 정리

선정된 27편의 논문들을 대상으로 발표 연도, 평가기준, 치료 기간, 치료 방법을 조사하고 유효성을 평가하였다(Table 1)⁹⁻³⁵⁾.

결과»»»»

1. 발표 연도

연도별 출판된 논문의 수는 각각 2015년에 4편(14.8%),

Table 1. RCT about Chondromalacia Patellae

First author	Group*	Period	Evaluation of treatment†
Li Z ²⁾	A: n=30, Glucosamine indomethacin enteric-coated tablets	14d	1. A (73.3%), B (90.00%) 4. A (45.40±3.64/67.63±6.94), B (46.60±3.58/87.03±9.86) 5. McGill simplified scale: A (30.3±1.64/15.17±7.65), B (29.8±1.45/6.70±6.18) 5. Relapse rate: A (3.7%), B (22.7%)
	B: n=30, Adjusting patella balance		
Peng Y ¹⁰⁾	A: n=38, Glucosamine hydrochloride capsule+quadriceps exercise therapy	6w	1. After 3m: A (94.7%), B (93.2%) 3. A (61.7±12.0 / 3w 41.5±10.0 / 6w 17.5±5.4), B (65.6±14.3 / 3w 37.2±6.2 / 6w 17.0±5.7) 5. Thigh circumference: A (44.4±6.2 / 3w 44.9±6.2 / 6w 47.0±6.3), B (42.4±6.6 / 3w 43.1±6.4 / 6w 45.7±6.8) 5. Side effect rate: A (7.9%), B (2.3%)
	B: n=44, Duhuo Jisheng Tang Decoction (獨活寄生湯)+quadriceps exercise therapy		
	A: n=43, A-Tx+needle-warming moxibustion		
	B: n=43, Deep rounded sharp needling stress point combined with moxibustion+needle-warming moxibustion		
	A: n=30, Microwave treatment		
Gu H ¹¹⁾	B: n=30, Acupuncture at four acupoint of knee+microwave treatment	14d	1. A (76.74%), B (93.03%) 4. A (46.35±5.31 / 1w 64.81±2.66 / 2w 85.72±4.38), B (45.23±3.18 / 1w 67.48±7.19 / 2w 91.05±1.73) 5. Japanese Orthopedic Association score: A (39.52±4.35 / 1w 61.72±5.86 / 2w 79.56±9.14), B (38.24±5.28 / 1w 69.86±8.59 / 2w 91.35±4.62)
	A: n=30, Microwave treatment		
Xiao J ¹²⁾	B: n=30, Acupuncture at four acupoint of knee+microwave treatment	14d	1. A (83.3%), B (96.7%) 2. A (8.52±1.23 / 1 st treatment 5.87±1.14 / 1w 2.99±1.02 / 2w 1.76±1.54), B (8.43±1.01 / 1 st treatment 3.39±0.65 / 1w 1.76±0.85 / 2w 1.03±0.85)
	A: n=60, Massage therapy+Duhuo Jisheng Tang Decoction		
Wang J ¹³⁾	B: n=60, Acupotomy+cupping therapy	30d	1. A (73.33%), B (90.00%)
	A: n=60, Massage therapy+Duhuo Jisheng Tang Decoction		
Song W ¹⁴⁾	A: n=33, Sodium hyaluronate injection	4w	1. A (78.79%), B (96.97%) 2. A (8.07±1.41/4.53±1.05), B (8.10±1.37/2.71±0.96)
	B: n=33, Herbal fumigation+massage therapy		
Zhang Y ¹⁵⁾	A: n=40, Glucosamine Hydrochloride tablets+washing knee with warm water	28d	1. A (85.4%), B (97.8%) 2. A (7.68±0.516 / 1w 6.59±0.608 / 2w 4.57±0.792 / 3w 3.69±0.810 / 4w 0.88±0.690), B (7.13±0.546 / 1w 6.15±0.645 / 2w 4.26±0.633 / 3w 2.54±0.668 / 4w 0.16±0.384)
	B: n=40, Glucosamine hydrochloride tablets+fumigation with TCM		
Kong F ¹⁶⁾	A-1: A-Tx	60d	1. A-1 (33.3%), A-2 (100%), B (100%) 2. A-1 (7.0/5.0), A-2 (7.0/3.5), B (7.0/3.0) 3. A-1 (66.00±6.85/73.30±6.92), A-2 (66.67±8.09/78.90±9.44), B (69.73±6.30/82.67±7.49)
	A-2: Acupoints at eight acupoint of knee		
	B: A-Tx+acupoints at eight acupoint of knee		
Wu S ¹⁷⁾	A: n=35, LI-ESWT+quadriceps exercise therapy	5w	1. A (71.43%), B (93.33%) 2. A (5.31±1.27/3.14±1.31), B (5.97±1.25/2.16±1.28)
	B: n=30, Group A treatment+external application of herbal medicine		
Feng J ¹⁸⁾	A: n=11, Glucosamine sulfate capsules+sodium hyaluronate injection	4w	1. 6m after treatment: A (61.11%), B (94.44%) B: n=17, Duhuo Jisheng Tang Decoction (獨活寄生湯)+Duhuo Jisheng Tang (獨活寄生湯) fumigation
	B: n=17, Duhuo Jisheng Tang Decoction (獨活寄生湯)+Duhuo Jisheng Tang (獨活寄生湯) fumigation		

Table 1. Continued

First author	Group*	Period	Evaluation of treatment†
Lin J ¹⁹⁾	A: n=39, Sodium hyaluronate injection B: n=39, Massage therapy+A-Tx+quadriceps/external rotator exercise therapy	5w	1. A (79.49%), B (94.87%) 2. A (7.28±0.62/2.48±0.71), B (7.12±0.58/4.38±0.43) 5. Relapse rate: A (38.71%), B (5.41%) 5. General quality of life (GQOL-74) - Material aspect: A (52.32±5.62/71.43±7.21), B (51.92±5.78/81.33±6.28) - Social aspect: A (51.28±4.31/70.28±6.52), B (51.34±4.08/80.67±7.52) - Physical aspect: A (52.43±4.36/71.63±6.82), B (52.41±4.52/81.62±5.23) - Psychological aspect: A (51.64±3.87/70.89±5.78), B (51.82±4.13/80.75±6.54)
Gao Y ²⁰⁾	A: n=26, Extracorporeal shock wave B: n=26 Extracorporeal shock wave+acupotomy	7~14d	1. A (100%), B (100%) 5. Cure rate: A (69.23%), B (92.31%)
Liu L ²¹⁾	A: n=60, Diclofenac sodium sustained release tablets+sodium hyaluronate injection B: n=60, group A treatment+A-Tx+muscular exercise	1m	1. A (80.00%), B (95.00%) 5. Knee pain score: A (6.25±1.21/4.29±0.61), B (6.13±1.25/1.14±0.32) 5. Quality of life index: A (46.60±5.71/82.92±5.25), B (45.54±6.56/96.21±3.51)
Qu L ²²⁾	A: n=30, Celecoxib capsules B: n=30, TCSOM	4w	2. A (5.13±1.57 / 4w 3.37±2.06 / 3m 3.60±2.08), B (5.13±1.57 / 4w 1.77±1.88 / 3m 2.03±2.06) 5. Kujala functional knee scoring system: A (47.83±15.53 / 4w 65.57±20.24 / 3m 63.80±19.94), B (47.80±15.89 / 4w 81.70±18.12 / 3m 79.67±20.16) 5. Symptom improvement rating: A (56.7%), B (86.7%) 5. Safety evaluation: A (safe 93.3%, relatively safe 6.7%), B (safe 100%)
Zhong S ²³⁾	A: n=33, Glucosamine hydrochloride capsules B: n=35, Da Fang Feng Tang Decoction (大防風湯)	6w	1. A (84.8%), B (91.4%) 3. A (32.54±5.76/13.51±6.99), B (33.00±5.81/12.62±6.47)
Xie J ²⁴⁾	A: n=47, A-Tx+TDP light therapy B: n=48, A-Tx+moxibution+herbal fumigation	24d	2. A (8.29±1.05/1.85±0.59), B (8.32±1.07/1.33±0.61) 5. Cure rate: A (63.8%), B (83.3%)
Dong J ²⁵⁾	A: n=37, Glucosamine sulfate capsules B: n=38, Glucosamine sulfate capsules+Jiangu Decoction (堅骨湯)	8w	1. A (67.57%), B (89.47%) 3. A (48.21±6.78/24.77±4.69), B (47.68±6.51/10.65±1.39) 5. Blood analysis - High shear whole blood viscosity: A (4.84±0.91/3.69±0.59), B (4.79±0.87/2.59±0.43) - Low shear whole blood viscosity: A (14.83±3.08/11.36±1.98), B (14.37±2.51/8.68±1.13) - Plasma viscosity: A (5.36±1.04/4.54±0.78), B (5.43±0.97/3.46±0.57) - Fibrinogen level: A (4.49±0.91/3.51±0.70), B (4.37±0.86/2.38±0.43)
Wang Y ²⁶⁾	A: n=53, Glucosamine sulfate capsules+diclofenac sodium enteric capsules B: n=53, Glucosamine sulfate capsules+Fuyuan Shujin Decoction (復原舒筋湯)	14d	1. A (79.3%), B (86.8%) 2. A (7.03±2.16/3.75±1.26), B (7.01±2.24/2.12±0.87) 4. A (37.37±10.63/69.58±13.68), B (36.53±10.10/80.17±14.34) 5. Femoral head contraction peak torque: A (36.07±11.38/84.93±19.24), B (35.67±11.25/112.86±24.30)
Zhang B ²⁷⁾	A: n=30 Ultrasonic pulse conductance+muscular exercise B: n=32 Acupotomy+muscular exercise	2w	1. A (80.0%), B (90.6%) 2. A (4.76±0.77/3.33±0.71), B (4.78±0.79/2.03±0.59) 5. Lequesne index: A (11.97±0.71/9.33±1.37), B (11.91±0.73/8.56±1.01)
Xing L ²⁸⁾	A: n=90, Celecoxib capsules B: n=90, TCSOM	15d	1. A (87.8%), B (97.8%) 2. A (5.59±1.71/3.22±0.93), B (5.62±1.65/1.03±0.84) 5. Index of severity for osteoarthritis: A (15.87±1.53/8.96±1.71), B (15.56±1.64/3.43±1.65)

Table 1. Continued

First author	Group*	Period	Evaluation of treatment [†]
Liu S ²⁹⁾	Group 1: n=32, Thermal moxibustion Group 2: n=32, Herbal fumigation Group 3: n=32, Thermal moxibustion+herbal fumigation	24d	1. Group 1 (84.37%), Group 2 (75.00%), Group 3 (93.74%) 2. Group 1 (6.22±2.32/3.41±2.06), Group 2 (6.38±2.17/4.69±1.97), Group 3 (6.34±2.29/2.19±1.55) 4. Group1 (35.66±19.54/69.94±18.84), Group 2 (35.16±19.69/61.56±17.98), Group 3 (35.31±20.51/80.22±0.45)
Liu H ³⁰⁾	A: n=20, A-Tx B: n=20, Elbow-knee cross correspond acupoints	6d	1. A: Total efficiency 95.00%, clinical control rate 15.00%, Markedly effective rate 35.00%, effective rate 45.00%, inefficiency 5.00% B: Total efficiency 95.00%, clinical control rate 35.00%, Markedly effective rate 55.00%, effective rate 5.00%, inefficiency 5.00% 2. A (4.51±1.69/1.21±1.09), B (5.15±1.77/0.82±1.08) 4. A (70.26±11.05/85.86±8.34), B (69.85±12.54/90.48±5.54)
Yang Y ³¹⁾	A: n=93, Traditional Chinese medicine fumigation B: n=93, Traditional Chinese medicine fumigation+kinetotherapy	20d	1. A (75.3%), B (97.8%) 4. A (57.9±5.3/79.7±4.6), B (56.3±5.5/89.6±4.7)
Liu J ³²⁾	A: n=30, Sodium hyaluronate injection B: n=30, Duhuo Jisheng Tang Decoction (獨活寄生湯)+herbal fumigation	5w	1. A (73.3%), B (96.7%)
He C ³³⁾	A: n=30, Sodium hyaluronate injection B: n=30, A-Tx+rehabilitation therapy	30d	1. A (86.67%), B (100%) 2. A (7.13±0.83/6.13±0.84), B (7.07±0.79/2.06±0.78) 5. Relapse rate: A (80.00%), B (7.00%)
Zhao S ³⁴⁾	A: n=53, Acupoints at seven acupoint of knee+needle-warming moxibustion B: n=53, Ultrashortwave therapy+A-Tx	4w	5. American Knee Society score: A (55.92±6.14/76.74±5.15), B (56.68±6.69/80.64±6.09) 5. Quadriceps peak torque (60°/s, 120°/s) A: 60°/s (46.57±6.29/62.92±9.39), 120°/s (34.66±6.38/38.12±6.36) B: 60°/s (48.40±6.26/66.83±9.46), 120°/s (36.70±6.42/41.69±6.39)
Feng X ³⁵⁾	A: n=43, Sodium hyaluronate injection B: n=43, Duhuo Jisheng Tang Decoction (獨活寄生湯)	1 w	1. A (67.44%), B (88.37%) 5. Joint fluid analysis (ng · L ⁻¹) (before/after) IL-1 index: A (225.16±92.35/108.35±2.02), B (228.77±65.35/68.47±33.35) MMP-1 index: A (279.38±102.14/176.25±13.24), B (286.35±123.24/85.27±20.13) GAG index levels: A (56.84±5.75/63.92±4.77), B (55.29±4.35/74.47±5.37) 5. Clinical effective rate (magnetic resonance imaging grades): Patients with articular cartilage damage grade level I, II showed the total clinical effective rate higher than those with articular cartilage damage grade level III, IV.

*A, A-1, A-2: control group, B: observation group.

[†]I: clinical efficacy, 2: visual analog scale (before/after), 3: Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (before/after), 4: Lysholm knee score, 5: Others. RCT: randomized controlled trial, TCM: Traditional Chinese Medicine, TCSOM: traditional Chinese spinal orthopedic manipulation.

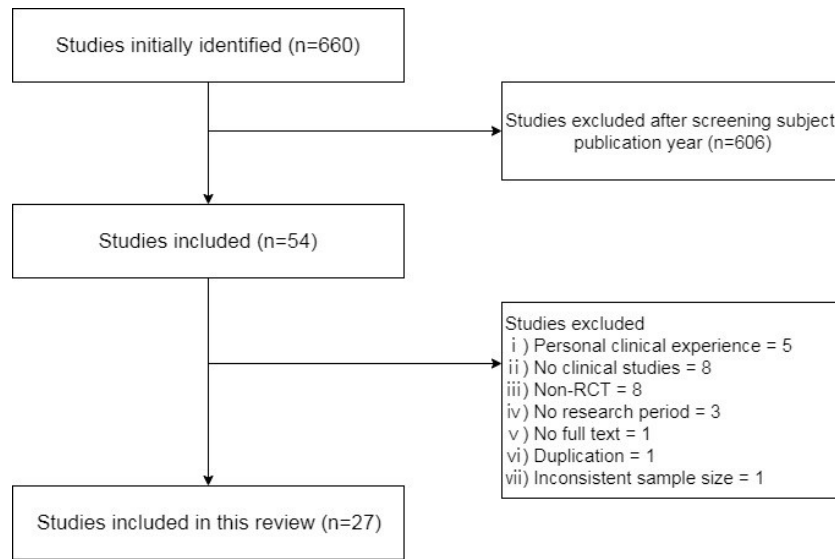


Fig. 1. Flow chart of publication selection process. RCT: randomized controlled trial.

Table II Published Year of the Study

Published year	Number (%)
2015	4 (14.8)
2016	8 (29.6)
2017	4 (14.8)
2018	6 (22.2)
2019	5 (18.5)

2016년에 8편(29.6%), 2017년에 4편(14.8%), 2018년에 6편(22.2%), 2019년에 5편(18.5%)이었다(Table II).

2. 연구 대상 숫자

연구 표본 수는 최소 36명에서부터 최대 186명까지 다양했으며 그 중 연구 대상 수가 30-80명인 논문은 총 16편(59.3%), 81-130명인 논문은 9편(33.3%), 131-180명인 논문은 1편(3.7%), 180명을 초과하는 논문은 1편(3.7%)으로 연구 대상 수가 30-80명인 연구가 가장 많았다(Table III).

3. 평가 기준

증상의 호전 정도를 완치(治癒), 현저한 효과(顯效), 유효함(有效), 효과 없음(無效)의 네 가지 기준으로 나

Table III The Number of Sample

Number of sample	Number (%)
30~80	16 (59.3)
81~130	9 (33.3)
131~180	1 (3.7)
More than 180	1 (3.7)

누어 평가한 clinical efficacy (총유효율)을 활용한 논문은 총 24편이었다. 이 외에 0에서 10까지의 숫자로 통증의 정도를 시각적으로 나타내어 통증의 정도를 평가하는 visual analog scale (VAS)를 활용한 논문이 14편이었으며, Lysholm knee scoring scale을 활용한 논문이 7편, Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC)을 활용한 논문이 5편, Lequesne knee score, relapse rate을 활용한 논문이 각각 3편, cure rate를 언급한 논문이 2편이었다. 앞서 언급한 평가 지표 외에도 McGill simplified scale, Japanese Orthopedic Association (JOA) index, Kujala Functional Knee Scoring System (KFKSS) 등과 같은 다양한 평가 기준이 활용되었다(Table IV).

4. 치료 기간

연구에서 제시하는 치료 기간은 최소 6일, 최대 60일

Table IV. Evaluation Criteria

Frequency	Evaluation criteria
24	Clinical efficacy
14	Visual analog scale
7	Lysholm knee scoring scale
5	WOMAC index
3	Lequesne knee score, relapse rate
2	Cure rate
1	McGill simplified scale, Thigh circumference (cm), Japanese Orthopedic Association index, Kujala Functional Knee Scoring System, side effect rate, GQOL-74, knee pain score, symptom improvement rating, safety evaluation, blood analysis (blood pressure rheological index), index of severity for osteoarthritis, femoral head contraction peak torque, American Knee Society score, Quadriceps peak torque, joint fluid analysis, clinical effective rate (magnetic resonance imaging grades)

까지 다양했으며 그 중 치료기간이 10일 이내인 논문은 2편(7.4%), 10-20일인 논문은 6편(22.2%), 20-40일인 논문은 14편(51.9%), 40일 이상인 논문은 4편(14.8%)으로 치료 기간이 20-40일 사이인 논문이 가장 많았다. 이 외에 치료 기간이 7-14일인 논문이 1편(3.7%)이었다(Table V).

5. 치료기법별 논문 분석

대부분의 연구에서 단일치료가 아닌 복합 치료를 시행하고 있었는데 크게 침구요법, 탕약치료, 수기요법, 외치요법의 4가지로 분류하였다. 중복된 경우 해당 연구의 저자가 주요하게 생각한 중재를 우선하여 분류하였으며, 한의사 7인이 교차로 검토하고 이에 동의하였다. 그 결과 침구요법 관련 연구는 11편, 탕약치료 관련 연구는 7편, 수기요법 관련 연구는 5편, 외치요법 관련 연구는 4편이었다.

1) 침구요법 관련 연구

침구요법을 시행한 연구는 11편으로 이 중 침구요법 단독으로 시행한 연구는 3편, 자침요법과灸치료 혹은 외치요법을 병용한 연구는 2편, 침구요법 외에 서양의학적 치료를 병용한 연구는 4편, 침구요법과 운동치료를 병용한 연구는 1편, 중의치료 내에서 침구요법과 탕약치료의 임상적 효과를 비교한 연구는 1편이었다.

Liu 등³⁰⁾은 대조군에는 문헌 조사를 통해 선정된 혈위를 바탕으로 일반적인 호침치료를 시행하고 실험군에는 肘膝交叉對應針法(Elbow-knee cross correspond acupoints)를 시행하였으며 총유효율, VAS, Lysholm knee

Table V. Treatment Periods of Study

Treatment periods of study	Number (%)
Less than 10 days	2 (7.4)
10~20 days	6 (22.2)
20~40 days	14 (51.9)
More than 40 days	4 (14.8)
7~14 days	1 (3.7)

score에서 肘膝交叉對應針法가 일반적인 호침치료보다 유의한 효과를 나타냈음을 보고하였다.

Kong¹⁶⁾은 연구 대상자를 3개 조로 나누어 일반 자침요법(대조군A), 膝八針요법(대조군B), 일반 자침요법+ 膝八針요법(실험군)과 같이 치료를 시행하였다. 해당 연구에서는 대조군A의 총유효율은 33.3%, 대조군B와 실험군의 총유효율은 각각 100%로 대조군B와 실험군에서 더욱 높은 총유효율을 보였으며, VAS, Lysholm knee score와 같은 다른 지표에서도 대조군A보다 유의미한 개선을 보였다고 보고하였다.

Gu 등¹¹⁾은 대조군에는 전통적인 順經取穴 원리에 따른 호침치료와 온침요법을 시행하고 실험군에는 應力點 圓利深刺治療(deep rounded sharp needling stress point combined with moxibustion)와 온침요법을 시행하였는데, 연구 결과 실험군에서 더 높은 총유효율, Lysholm knee score, JOA index를 나타냈음을 보고하였다.

Xie와 Yu²⁴⁾는 대조군에서 호침치료와 함께 온열 효과가 있는 경피적외선조사요법을 시행하고 실험군에서 호침치료와灸치료, 經驗方外敷治療를 병용하였다. 해당 연구에서는 실험군과 대조군 모두에서 치료 전후로

Table VI. Frequency of Acupoints Used in the Studies

Frequency	Acupoints
7	ST34 (Liangqiu), ST36 (Zusanli)
6	Waixiyan, GB34 (Yanglingquan)
5	SP10 (Xuehai)
4	EX-LE4 (Neixiyan), SP9 (Yinlingquan), GB33 (Xiyangguan)
3	EX-LE5 (Xiyan), Ashixue
2	BL23 (Shenshu), EX-LE2 (Heding)
1	ST35 (Dubi), Xiding, SP6 (Sanyinjiao), BL17 (Geshu), GV3 (Yaoyangguan), CV4 (Guanyuan)

VAS가 유의미한 감소를 보였으나 치료율은 실험군에서 더 높게 나타났다고 보고하였다.

Xiao와 Shu¹²⁾는 대조군에 극초단파치료(microwave therapy)를 시행하고 실험군에는 膝四針(acupuncture at four acupoint of knee)요법과 극초단파치료를 병용하여 실험군에서 더욱 높은 총유효율을 보였으며, VAS 또한 크게 감소했음을 밝혔다. Gao²⁰⁾ 또한 유사한 연구를 진행하였는데 대조군에는 체외충격파치료(extracorporeal shock wave)를 시행하고 실험군에는 체외충격파치료와 刀針요법을 시행하였다. 해당 연구에서는 대조군과 실험군 모두에서 100%의 총유효율을 나타냈으나 실험군(92.31%)에서 대조군(69.23%)보다 더욱 높은 완치율을 보고하였다.

Zhao와 Wang³⁴⁾은 대조군에는 膝七法(acupoints at seven acupoint of knee)요법을 시행하고 실험군에는 平刺요법과 초단파치료(ultrashortwave therapy)을 시행하여 실험군에서 대퇴사두근 근력 및 American Knee Society 점수 향상에 유의한 효과를 보였음을 보고하였다.

Liu와 Wu²¹⁾는 대조군에는 디클로페낙나트륨정(diclofenac sodium sustained release tablets)을 투약하는 동시에 관절내 히알루론산 주사요법(sodium hyaluronate injection)을 시행하고 실험군에는 대조군의 치료에 일반적인 자침요법과 슬개골 주변부 근육에 대한 재활훈련치료를 시행하여 실험군에서 총유효율, 슬관절 통증 점수 개선, 삶의 질 향상에 유의한 효과가 있었다고 보고하였다.

Zhang와 Zhou²⁷⁾은 대조군에는 超聲脈沖電導(ultrasonic pulse conductance)요법을 시행하고 실험군에는 小針刀요법을 시행하였으며, 두 군에서 모두 동일한 대퇴부 근력훈련을 시행하였다. 실험군에서 대조군보다 높은 총유효율, 낮은 Lequesne index를 나타내었으며, VAS 점수

또한 대조군에 비해 크게 감소되었음을 보고하였다.

He와 He³³⁾는 대조군에는 관절내 히알루론산 주사요법(sodium hyaluronate injection)을 시행하고 실험군에서는 일반적인 자침요법과 재활치료를 시행하여 대조군보다 더욱 높은 총유효율, VAS 감소율을 보였으며 치료 종료 후 재발률도 현저하게 낮았다고 보고하였다.

Wang¹³⁾은 대조군에는 슬개골 주변부 근육에 대한 지압요법을 시행하는 동시에 獨活寄生湯을 투여하고 실험군에는 小針刀요법과 刺血요법을 병용하였는데 실험군에서 대조군보다 높은 총유효율을 보고하였다.

침구 치료와 관련된 11편의 연구에서 제시한 혈위별 빈도를 정리한 결과는 Table VI와 같다. 슬개골 연골연화증의 침구 치료에 쓰이는 혈위 중 梁丘(ST34), 足三里(ST36)가 7회로 가장 빈번하게 사용되었으며, 그 다음으로는 外膝眼, 陽陵泉(GB34)이 6회로 빈번하게 사용되었다. 이 외에 內膝眼(EX-LE4), 陰陵泉(SP9), 膝陽關(GB33)은 4회, 膝眼(EX-LE5), 阿是穴은 3회, 腎俞(BL23), 鶴頂(EX-LE2)는 2회 사용되었다. 犢鼻(ST35), 膝頂, 三陰交(SP6), 膈俞(BL17), 腰陽關(GV3), 關元(CV4)은 각 1회 사용되었다. 小針刀요법, 刀針요법을 활용한 3편의 연구에서는 따로 혈위를 언급하지 않았다.

침구 치료와 관련된 11편의 연구에서 제시한 혈위의 경락별 빈도를 정리한 결과는 Table VII과 같다. 經外奇穴이 7회로 가장 많이 사용되었으며, 다음으로 足陽明胃經, 足太陰脾經이 각 3회, 足少陽膽經과 足太陽膀胱經이 각 2회, 督脈과 任脈이 각 1회 사용되었다.

2) 수기요법 관련 연구

수기요법을 시행한 연구는 5편이었다. 이 중 髌骨調衡法(the method of adjusting patella balance)를 단독으

Table VII Frequency of Meridians Used in the Studies

Frequency	Meridians	Acupoints
7	Extra points	EX-LE2 (Heding), EX-LE4 (Neixiyan), EX-LE5 (Xiyian), Ashixue
3	Stomach meridian	ST34 (Liangqiu), ST35 (Dubu), ST36 (Zusanli)
3	Spleen meridian	SP6 (Sanyinjiao), SP9 (Yinlingquan), SP10 (Xuehai)
2	Bladder meridian	BL17 (Geshu), BL23 (Shenshu)
2	Gallbladder meridian	GB33 (Xiyangguan), GB34 (Yanglingquan)
1	Governor vessel	GV3 (Yaoyangguan)
1	Conception vessel	CV4 (Guanyuan)

로 시행한 연구가 1편, traditional Chinese spinal orthopedic manipulation (TCSOM)을 단독으로 시행한 연구가 2편, 추나요법과 薰蒸法을 병용한 연구가 1편, 추나요법과 침구요법, 재활치료를 병용한 연구가 1편이었다.

Li⁹⁾는 대조군에는 글루코사민정(glucosamine indomethacin enteric-coated tablets)을 이용한 약물 요법을 시행하고 실험군에는 수기요법의 일종인 髌骨調衡法을 시행하여 髌骨調衡法이 약물요법보다 임상적으로 유의한 효과를 보였음을 밝혔다.

Qu²²⁾, Xing 등²⁸⁾은 대조군에는 세레콕시브 캡슐(celecoxib capsule)을 이용한 약물 요법을 시행하고 실험군에는 TCSOM 요법을 시행하여 총유효율, VAS, KFKSS, index of severity for osteoarthritis에서 TCSOM 치료가 서양의학적 약물요법보다 임상적으로 유의한 효과를 보였음을 보고하였다.

Song 등¹⁴⁾은 대조군에는 히알루론산 주사요법(sodium hyaluronate injection) 치료를 시행하고 실험군에는 슬개골 추나요법과 中藥薰蒸法을 병용하여 실험군에서 더 높은 총유효율, 낮은 VAS를 나타냈음을 밝혔다. Lin¹⁹⁾ 또한 유사한 연구를 진행하였으나 실험군에 슬개골 추나요법과 침구요법, 재활치료를 병용하여 히알루론산 주사요법을 단독으로 시행한 대조군보다 높은 치료율, 낮은 재발률을 보였다고 보고하였다.

3) 탕약치료 관련 연구

총 27편의 RCT 연구 중 중의치료로 탕약을 투여한 연구는 총 7편이었다. 그 중 獨活寄生湯을 경구복용하는 동시에 동일 처방 혹은 자체 처방으로 외치요법을 시행한 연구는 3편, 탕약치료 외에 대퇴사두근 근력운동 혹은 재활치료를 병용한 연구가 각 1편, 서양의학적 약물

요법을 병용한 연구가 2편이었다.

연구 중 기존의 처방을 기반으로 환자의 임상 증상에 따라 약물을 가감한 연구는 3편이었으며, 원내에서 자체적으로 처방을 개발한 연구는 2편이었다. 처방으로는 獨活寄生湯/獨活寄生湯加減方이 4회로 가장 많이 사용되었으며, 이 외에 大防風湯加減方, 復原舒筋湯, 堅骨湯은 각 1회 사용되었다.

Wang과 Quan²⁶⁾은 대조군에는 글루코사민황산염 캡슐(glucosamine sulfate capsules)과 디클로페낙나트륨정(diclofenac sodium enteric capsule)을 투여하고 실험군에는 글루코사민황산염 캡슐과 院內經驗方인 復原舒筋湯을 병용하여 치료율, 대퇴사두근의 최대 수축 회전력 강화에 유의한 효과를 보였음을 보고하였다.

Feng¹⁸⁾은 대조군에 관절내 히알루론산 주사요법(sodium hyaluronate injection)치료를 시행하는 동시에 글루코사민 황산염 캡슐(glucosamine sulfate capsules)을 투여하고 실험군에는 獨活寄生湯를 경구 복용하는 동시에 해당 처방으로 薰蒸을 함께 시행하여 치료 종료 6개월 후 실험군에서 대조군보다 더 높은 총유효율을 보였다고 밝혔다. Liu³²⁾ 또한 유사한 연구를 진행했으나 실험군에서 獨活寄生湯加減方을 경구 복용하는 동시에 자체 처방을 활용한 外敷法을 병용하여 실험군에서 대조군보다 유의하게 높은 총유효율을 보였다. 이 외에도 해당 연구에서는 치료 종료 후 1-3년간 추적 관찰을 진행한 결과 실험군에서 현저히 낮은 재발률을 보고하였다.

Feng과 Zhu³⁵⁾는 대조군에 히알루론산 주사요법 치료를 시행하고 실험군에 獨活寄生湯을 경구 복용하는 동시에 해당 처방으로 薰洗法을 시행하여 실험군에서 대조군보다 높은 총유효율을 보였고, Interleukin-1 (IL-1), Metalloproteinase-1 (MMP-1) 수치가 유의하게 감소하

였으며, sulfate glycosaminoglycan (GAG)의 수치가 유의하게 증가하였다는 결과를 보고하였다.

Zhong²³⁾은 대조군에 글루코사민 하이드로클로라이드 캡슐(glucosamine hydrochloride capsule)을 투여하고 실험군에는 大防風湯加減方을 투여하였으며, 실험군과 대조군 모두에서 대퇴사두근 근력운동(quadriceps exercise therapy)을 동일하게 시행하였다. 연구 결과 실험군과 대조군에서 슬관절 기능 개선, 총유효율에서 유의미한 차이는 없었으나 실험군에서는 주소증 외의 수족냉증(手脚怕冷), 요통(腰痛) 등과 같은 겸증(謙證)이 함께 개선된 반면 대조군에서는 이러한 증상이 개선되지 않았다. 해당 연구에서는 이러한 결과를 통해 서양의학적 약물 치료와 차별화되는 탕약치료의 장점을 제시하고 있다.

Peng¹⁰⁾은 대조군에는 글루코사민 하이드로클로라이드 캡슐을 투여하고 실험군에는 獨活寄生湯加減方을 투여하였으며, 실험군과 대조군 모두에서 대퇴사두근 근력운동(quadriceps exercise therapy)을 동일하게 시행하였다. 연구 결과 실험군과 대조군에서 총유효율과 WOMAC index, 근육 회복 정도에 유의미한 차이는 없었으나 실험군에서 대조군보다 통증이 더욱 빠르게 완화되었으며 위장계통 부작용의 발생 빈도가 낮은 것으로 보고하였다.

Dong 등²⁵⁾은 대조군에는 글루코사민황산염 캡슐(glucosamine sulfate capsules)을 투여하고 실험군에는 글루코사민황산염 캡슐과 堅骨湯를 투여하여 실험군에서 대조군보다 높은 총유효율을 나타냈으며, 혈액의 점도를 나타내는 혈액 유변학적 인자(hemorheological factor)에 긍정적인 영향을 미쳤다고 보고하였다.

4) 외치요법 관련 연구

외치요법을 시행한 연구는 4편이었으며, 그 중 외치요법과 서양의학적 치료(low intensity extracorporeal shock wave treatment [LI-ESWT], western medicine)를 병용한 연구가 2편, 薰蒸法과 운동치료요법을 병용한 연구가 1편, 薰洗法과 찜치료의 일종인 熱敏灸를 병용한 연구가 1편이었다.

4편의 연구 중 院內經驗方을 이용한 연구는 2편, 자체 처방 조합을 이용한 연구는 2편이었다.

Zhang과 Zhou¹⁵⁾는 대조군과 실험군 모두에 글루코사민 하이드로클로라이드 캡슐을 투여했으며, 대조군에는 溫水薰洗法을 시행하고 실험군에는 中藥薰洗法을 시

행하였다. 연구 결과 총유효율, VAS에서 실험군이 대조군보다 유의한 효과를 나타내었다.

Wu 등⁷⁾은 대조군에는 저강도 체외충격파치료(LI-ESWT)를 단독시행하고 실험군에는 院內經驗方인 熱敷一號를 도포하는 동시에 LI-ESWT를 시행하였으며, 실험군과 대조군 모두에서 대퇴사두근 근력운동을 시행하였다. 해당 연구에서는 총유효율, VAS에서 실험군이 대조군보다 더욱 우수한 효과를 보였음을 보고하였다.

Yang³¹⁾은 대조군에는 中藥薰蒸法을 단독으로 시행하고 실험군에는 中藥薰蒸法과 운동요법(kinetherapy)을 병용하여 실험군에서 더 높은 총유효율, Lysholm knee score을 나타냈음을 보고하였다.

Liu²⁹⁾는 연구대상을 中藥薰洗組, 熱敏灸組, 聯合組로 나누어 中藥薰洗組에는 薰洗法을 단독으로 시행하고, 熱敏灸組에는 熱敏灸를 단독으로 시행했으며, 聯合組에는 두 치료를 병용하였다. 해당 연구에서는 총유효율, VAS, Lysholm knee score에서 3개의 군 모두 임상적으로 유의한 효과를 나타냈으나 薰洗法과 찜치료를 함께 시행한 聯合組에서 가장 효과가 좋았음을 보고하였다.

외용요법과 관련된 3편의 연구에서 제시한 처방의 구성 약재별 빈도를 정리한 결과는 Table VIII과 같다. 외용제로 사용된 단일 약재 중 透骨草가 총 8회로 가장 빈번하게 사용된 것으로 나타났다.

고찰»»»»

슬개골 연골연화증은 슬개골의 연골면에 발생한 만성적인 손상으로 슬개골 연골에 종창, 침식, 균열 등과 같은 병리적 변화가 발생하는 질환이다. 원인으로는 크게 외상, 슬개골의 불안정성, 슬개골의 골내압 증가, 연골용해, 자가 면역 기전, 연골 내 혈액 및 영양 공급 장애가 제기되고 있다²³⁾.

슬관절의 무력감과 통증, 슬관절을 장시간 굴곡할 경우 심화되는 통증, 휴식 시 완화되는 통증이 주 증상이다. 병이 진행됨에 따라 만성적인 퇴행성 병변으로 진행되며²⁵⁾, 슬관절의 가동범위 제한, 슬개골 내측 관절면의 압통, 슬개골 하부의 마찰음, 슬개골 연마검사(patella grinding test)상 양성 소견, 대퇴사두근의 위축 소견을 보이기도 한다¹⁰⁾.

Table VIII Frequency of Medical Herbs Composing Traditional Chinese Medicine for External Application

Frequency	Herb
8	Phryma leptostachya var. asiatica (透骨草)
7	Carthami Flos (红花)
6	Aconiti Kusnezoffii Tuber (草乌), Clematis chinensis Osbeck (威靈仙), Lycopodii Herba (伸筋草)
5	Achyranthes bidentata Blume (牛膝), Araliae Continentalis Radix (独活), Aconiti Tuber (川乌)
4	Ligustici Rhizoma (川芎), Myrrha (没药)
3	Angelicae Gigantis Radix (當歸), Angelicae Dahuricae Radix (白芷), Cinnamomi Ramulus (桂枝), Olibanum (乳香), Gentiana Macrophyllae Radix (秦艽), Saposchnikoviae Radix (防風)
2	Artemisia Anomala (刘寄奴), Eupolyphaga sinensis (土鳖虫), Artemisiae Argyi Folium (艾叶), Asiasari Radix et Rhizoma (细辛), Gentiana Macrophyllae Radix (秦艽), Cinnamomi Cortex (肉桂), Glycyrrhiza uralensis Fischer (甘草), Pheretima aspergillum (地龍), Mucunae Caulis (鷄血藤)
1	Paeoniae Radix Alba (白芍藥), Rubia akane Nakai (川椒), Ostericum koreanum Maximowicz (羌活), Periplocae Cortex (香加皮), Visci Ramulus et Folium (槲寄生), Rehmanniae Radix Preparata (熟地黃), Persicae Semen (桃仁), Astragalus membranaceus Bunge (黃芪), Zanthoxylum bungeanum Maximowicz (花草), Acorus gramineus Solander (石菖蒲), Acanthopanax Cortex (五加皮), Foeniculi Fructus (小茴香), Syzygii Flos (丁香), Hirudo (水蛭), Sappan Lignum (蘇木), Kalopanax Cortex (海桐皮), Curcuma longa Linné (姜黃), Aconiti Lateralis Radix Preparata (附自), Dipsaci Radix (續斷), Corni Fructus (山茱萸), Tripterygium wilfordii (雷公藤), Lycii Radicis Cortex (地骨皮), Schizonepetae Spica (荊芥), Linderae Radix (烏藥), Strychni Semen (馬錢子), Loranthe Ramulus et Folium (桑寄生), Eucommiae Cortex (杜仲), Poria Sclerotium (茯苓)

수술적 치료의 경우 임상적으로 유의한 효과가 보고되고 있으나 증상 개선에 그칠 뿐 근본적인 해결책이 되지 못한다는 점에서 한계가 있다²³⁾. 실제 임상에서는 비수술적인 치료가 주가 되고 있으며, 서양의학에서는 주로 주사요법, 약물요법, 물리요법이 시행되고 있다¹⁰⁾.

한의학에서는 ‘痺證’, ‘鶴膝風’, ‘膝痛’, ‘傷筋’, ‘勞損’ 등의 범주에 속한다. 《素問·脈要精微論》에서는 ‘膝者, 筋之府, 屈伸不能, 行則僂附, 筋將愈矣’라 하여¹¹⁾ 外傷, 지속적인 勞損 혹은 外感風寒濕邪, 素體虛弱으로 인해 氣血瘀滯, 筋骨이 濡養하지 못하여 발생하는 것으로 보고 있다. 치료로는 병인병기와 장부변증, 경락변증에 따른 침구요법, 탕약치료 등이 시행되고 있다³⁶⁾. 침구치료의 경우 祛風濕, 清血熱, 化濕痰의 작용을 통해 經脈을 소통시키고 氣血을 조화하는 통치법이 활용되며, 주로 슬관절을 경유하는 경맥인 足陽明胃經, 足太陰脾經, 足少陽膽經에 속한 혈위를 중심으로 치료한다. 대표적인 혈위로는 內膝眼(EX-LE4), 外膝眼(犢鼻)(ST34), 陽陵泉(GB34), 膝陽關(GB33), 梁丘(ST34), 血海(SP10), 足三里(ST36) 등이 있다. 이 외에도 솜岩針法, 이침요법, 전침요법, 온침, 화침, 침도요법, 구법 등 다양한 침구요법이 활용되고 있다. 탕약치료의 경우 補肝腎陰虛 및 破瘀血의 목적으로 시행되며, 변증에 따라 鶴膝風에는 大防風湯加減方, 獨活寄生湯 등을, 痺症에는 附子湯과 五物

湯 등을, 歷節風에는 烏藥順氣散과 大羌活湯 등을, 腳氣에는 清熱瀉濕湯과 檳蘇散 등을 활용한다⁷⁾.

본 연구에서 선정한 논문에서는 침구요법, 수기요법, 탕약치료, 외치요법 등 다양한 중의요법을 활용하고 있었으며, 대부분 중의학적 치료를 단독으로 시행하기보다는 약물요법, 주사요법, 물리요법, 운동요법을 병용한 중서양 협진치료를 시행하고 있었다. 침구요법 관련 논문이 11편으로 가장 많았으며, 탕약치료 관련 논문이 7편으로 다음으로 많았다. 이 외에 수기요법 관련 논문은 5편, 외치요법 관련 논문은 4편이었다.

침구요법 관련 연구에는 應力點圓利深刺治療(deep rounded sharp needling stress point combined with moxibustion), 肘膝交叉對應針法(elbow-knee cross correspond acupoints), 膝八針(acupoints at eight acupoint of knee)와 같이 기존의 침구요법을 응용, 발전시킨 새로운 침구요법의 임상적 효과를 입증하는 연구와 침구요법과 서양의학적 치료법을 병용한 연구, 침구요법과 외치요법을 병용한 연구, 실험군에는 침구요법을 시행하고 대조군에는 수기요법과 탕약치료를 시행하여 임상적 효과를 비교한 연구가 있었다.

應力點圓利深刺治療란 以痛爲俞의 원칙에 따라 슬개골을 3등분하여 슬개골 내, 외측 상방/하방, 중간지점의 應力點(stress point)에 자입점을 정하고 원리침을 深刺

하는 침법으로 疏通經絡, 消腫散結의 효과가 있으며 구법을 병행할 경우 舒筋利節하여 痲痺除痛하는 효과가 있는 것으로 보고되었다¹¹⁾.

肘膝交叉對應針法이란 《內經》의 巨刺, 繆刺, 遠端取穴이론, 대뇌 중추의 조절을 통한 인체 평형의 회복을 강조하는 平衡針法이론, 董氏針法의 운동침법, 현대 해부학에서 제시하는 근막경선(myofascial meridians)의 전체적인 조절 작용에 근거하여 환측 슬관절의 반대측 주관절에 자침요법을 시행하는 자침요법이다. 주관절을 90°로 굴곡한 상태에서 시행하게 되며, 주두(olecranon)와 내측상과(medial epicondyle)를 연결한 선상의 상완척골관절(humeroulnar joint) 사이 관절간극(joint space), 주두(olecranon)와 외측상과(lateral epicondyle)를 연결한 선상의 상완요골관절(humeroradial joint) 사이 관절간극(joint space), 手三里穴, 주관절의 異常壓痛點으로 4개의 자침 혈위를 선정한 뒤 환측 슬관절의 압통점에 대응되는 주관절의 압통점에 추가적으로 자침을 하게 된다. 관련 연구에서는 해당 침법이 보편적인 침법보다 임상적으로 효과가 뛰어나며 조작이 간편하고, 안전한 장점이 있다고 밝혔다³⁰⁾.

膝八針은 鶴頂, 슬개골 내측지점, 슬개골 외측지점을 포함하는 上三針과 슬개골의 중앙점, 內膝眼, 外膝眼, 內膝眼의 내측 지점, 外膝眼의 외측 지점을 포함하는 下五針으로 구성된 자침요법이다. 여기서 슬개골 내측지점은 슬개골 내측각의 최상단에 위치한 함요처를 의미하며, 슬개골 외측지점은 슬개골 외측각의 최상단에 위치한 함요처를 의미한다. 슬개골의 중앙점은 슬개골침의 하방에 위치한 함요처를 의미한다. 內膝眼의 내측 지점은 內膝眼에서 내측 방향으로 1寸 떨어진 지점의 슬개골과 경골 사이의 함요처를 의미하며, 外膝眼의 외측 지점은 外膝眼에서 외측 방향으로 1寸 떨어진 지점의 슬개골과 경골 사이의 함요처를 의미한다. 해당 연구에서는 슬개-대퇴 관절(patellofemoral joint)과 경골-대퇴 관절(tibiofemoral joint)을 직접적으로 투자하는 膝八針요법이 슬개골 주변부에 경결되어 있는 근육을 자극하는 효과뿐만 아니라 슬개골 주변부 연부조직의 유착과 반흔 조직을 제거하는 동시에 經脈暢通, 氣血循環하여 슬개골 주변부 근육과 인대의 평형과 근력을 회복시켜 주는 효과가 있다고 밝혔다¹⁶⁾.

다음으로는 침구요법과 서양의학적 치료의 임상적 효

과를 직접적으로 비교한 연구가 있었다. Zhang와 Zhou²⁷⁾의 연구에서는 실험군에는 小針刀요법을 시행하고 대조군에는 超聲脈沖電導(ultrasonic pulse conductance)요법을 시행하는 동시에 두 군에서 모두 동일한 대퇴부 근력 훈련을 시행하였다. 小針刀요법은 古代九針, 鋒針과 현대의학적 수술 기법을 결합한 침구요법으로 슬개골의 상하 연부 조직과 측부인대(collateral ligament), 슬개대퇴인대(patellofemoral ligament)와 같은 슬개골 주변 조직을 직접적으로 소통, 박리시키는 것이 특징이다. 해당 연구에서는 小針刀요법이 슬개골 주변 조직의 혈액순환 촉진, 조직대사 개선, 슬개골의 골내압 감소를 통한 통증 완화를 통해 최종적으로 슬관절 연골의 회복을 촉진한다고 밝히고 있으며, 超聲脈沖電導(ultrasonic pulse conductance)요법보다 임상적으로 더욱 효과가 있음을 밝혔다. Zhao와 Wang³⁴⁾은 平刺요법과 초단파치료(ULTRAshortwave therapy)를 병용한 결합치료의 임상적 효과를 밝히고 있다.

이처럼 침구요법과 서양의학적 치료법을 병용한 연구에서는 침구요법과 함께 극초단파치료(microwave therapy), 체외충격파치료(extracorporeal shock wave), 초단파치료(ultrashortwave therapy), 약물요법, 주사요법, 운동요법을 시행하였으며, 중서양 협진치료가 단독치료보다 임상적으로 높은 치료 효과를 보인다는 결론을 제시하고 있다.

이 외에 침구요법과 외치요법을 병용한 연구도 있었다. Xie와 Yu²⁴⁾는 痰濕痺阻, 肝腎虧虛의 변증 기준에 부합하는 슬개골 연골연화증을 대상으로 침구요법과 經驗方外敷治療를 병용하여 실험군에서 대조군보다 더욱 높은 치료율을 보였음을 보고하였다. 해당 연구에서는 슬개골 연골연화증을 ‘음성형(陰成型)’ 질환의 범주에 포함시켰으며, 이러한 질환에는 환부의 모세혈관 확장 및 대사산물의 흡수를 촉진하는 온열치료가 효과적이라는 결론을 제시하고 있다.

마지막으로 중의치료 내에서 침구요법의 효과와 탕약치료와 수기요법을 병용한 결합치료의 효과를 비교하는 연구가 있었다. Wang¹³⁾은 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 실험군에는 小針刀요법과 刺血요법을 병용하고 대조군에는 슬개골 주변부 근육에 대한 지압요법을 시행하는 동시에 獨活寄生湯을 투여하여 실험군에서 대조군보다 높은 치료율을 보였음을 밝혔다.

침구 치료 관련 연구에서는 梁丘(ST34), 足三里(ST36)가 가장 빈번하게 사용되었으며, 그 다음으로는 外膝眼, 陽陵泉(GB34)이 빈번하게 사용되었다. 그 중 膝眼(EX-LE5), 內膝眼(EX-LE4), 外膝眼, 犢鼻(ST35)이 총 14회의 빈도로 언급되었는데, 膝眼은 문헌에서 명확한 취혈 위치가 명시되어 있지는 않았으나 임상적으로 膝痛에 대응하는 兩膝眼穴을 지칭하는 것으로 보인다. 증상에 따라 膈俞(BL17), 腎俞(BL23), 腰陽關(GV3), 陰陵泉(SP9)을 가감한 연구도 있었다. 膝頂穴은 鶴頂穴의 이명으로 經外奇穴에 속한다³⁷⁾. 혈위별 소속 경락으로는 足陽明胃經, 足少陽膽經, 足太陽膀胱經, 足太陰脾經, 經外奇穴이 있었다. 足陽明胃經, 足少陽膽經, 足太陽膀胱經이 사용된 것은 이 세 경락이 모두 슬관절을 경유하며, 대퇴부의 經筋分布와 가장 많은 연관성을 보이기 때문인 것으로 생각된다. 대퇴부의 전면에 위치하는 대퇴사두근은 슬개골의 위치와 운동궤적의 안정성을 유지해주는 역할을 한다. 실제로 슬개골 연골연화증의 치료에서는 대퇴사두근의 근력 불균형을 바로잡는 것이 치료의 관건이 되므로¹⁰⁾ 대퇴사두근과 연관되는 足陽明經筋과 대퇴근막장근과 연관되는 足少陽經筋, 대퇴이두근과 연관되는 足太陽經筋을 중심으로 혈위를 선정한 것으로 생각된다³⁰⁾. 經外奇穴의 경우 해부학적으로 슬관절의 주변부에 위치하며 임상적으로 슬관절 질환에 유의한 효과가 보고된 鶴頂(ST34), 內膝眼(EX-LE4), 膝眼(EX-LE5)이 사용되었다³⁸⁾.

수기요법 관련 연구에는 수기요법의 일종인 髌骨調衡法(the method of adjusting patella balance)와 TCSOM, 슬개골 추나요법의 임상적 효과를 입증한 연구가 있었다.

Li⁹⁾는 인체의 평형 실조에 의한 陰陽의 偏盛偏衰 상태가 슬개골 연골연화증을 유발하는 원인이 될 수 있다는 점에 착안하여 인체 전체의 균형을 맞춰주고 전신의 氣血을 소통시켜 주는 髌骨調衡法을 치료법으로 제시하고 있다. 髌骨調衡法은 松筋과 正骨, 調衡의 세 가지 단계를 포함한다. 그 중 松筋은 대퇴사두근, 외측광근, 중간광근의 과도한 긴장, 단축으로 인해 슬개골이 외상방으로 전위될 경우 관절의 마모가 진행되므로 위의 세 근육을 이완시켜 슬개골의 위치를 바로잡는 단계를 의미한다. 대퇴사두근, 외측광근, 중간광근의 단축 상태가 지속되면 근육 자체와 관절의 장력에 변화가 발생하고, 이로 인해 슬관절과 주변부 근육에 구조적인 부정렬이

발생하게 된다. 이러한 경우 슬개골 연골연화증의 재발 위험성이 증가한다. 이 때 슬개-대퇴 관절(patellofemoral joint)과 경골-대퇴 관절(tibiofemoral joint), 슬개골의 부정렬을 교정하는 단계가 바로 正骨이다. 마지막으로 調衡은 내측광근의 강화를 통해 외측광근의 평형 상태를 유지하여 정상적인 슬개골의 위치를 고정시키는 단계를 의미한다⁹⁾.

Qu²²⁾, Xing 등²⁸⁾은 요추의 추간판 변위로 인해 요추의 신경근에서 기인하는 신경 중 대퇴사두근, 내측광근을 지배하는 대퇴신경(femoral nerve)과 폐쇄신경(obstructor nerve)에 손상이 유발될 경우 슬개골 주변부 근육이 지나치게 이완되거나 긴장될 수 있으며, 이러한 경우 슬개골의 전위가 일어난다고 밝히고 있다. 위의 연구에서는 이러한 원리에 착안하여 요추의 변위 교정을 통해 신경에 가해지는 압박과 자극을 해소하여 최종적으로 슬관절 주변부 신경의 압박을 해소하고 더 나아가 인체의 정상 생리 기능을 회복시킬 수 있는 TCSOM을 슬개골 연골연화증의 치료법으로 제시하고 있다.

Song 등¹⁴⁾은 실험군에 슬개골 추나요법과 薰蒸法을 병용하고, 대조군에는 서양의학적 치료법을 시행하였다. 슬개골 추나요법은 시술자의 手部로 환측 슬관절에 酸脹痛이 느껴질 때 까지 슬개골을 상하좌우로 반복해서 움직여주는 방식으로 시행되며 혈액순환 개선, 연부조직 이완, 슬개골의 부하 감소, 슬개골의 위치 및 운동궤적의 정상화를 촉진하는 효과가 있는 것으로 보고되었다. 이 외에도 슬개골 추나요법은 관절면을 자극하는 방식으로 관절 활액에 포함된 영양 성분이 연골조직에 균일하게 흡수되도록 해 주어 관절내 윤활액을 증가시켜주고 消腫鎮痛하는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.

Lin¹⁹⁾ 또한 추나요법과 침구요법, 재활훈련을 병용한 결합치료의 효과와 관절내 히알루론산 주사요법(sodium hyaluronate injection) 치료의 효과를 비교했는데 연구 결과 실험군에서 대조군보다 높은 치료율, 낮은 재발률을 보인 것으로 나타났다.

탕약치료 관련 연구 7편에서는 모두 서양의학적 약물 치료군과 탕약 투여군의 치료 효과를 비교하였다. 그 중 실험군에 탕약치료를 단독으로 시행한 연구는 1편이었으며, 대부분 탕약치료와 운동요법을 병용하거나 탕약치료와 서양의학적 약물요법을 결합한 치료가 약물요법을 단독으로 시행한 것보다 임상적으로 효과가 있

있음을 밝히는 연구였다. 사용된 처방으로는 獨活寄生湯 / 獨活寄生湯加減方, 大防風湯加減方, 堅骨湯, 復原舒筋湯가 있었으며 그 중 사용 빈도가 가장 높은 처방은 獨活寄生湯 / 獨活寄生湯加減方으로 총 4회 사용되었다.

Peng¹⁰⁾은 肝腎虧虛의 변증 유형에 부합하는 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 獨活寄生湯加減方과 대퇴사두근 근력운동(quadriceps exercise therapy)의 결합 치료를 시행하여 실험군과 대조군에서 임상적 효과와 근육 회복 정도에 유의미한 차이는 없었으나 실험군에서 대조군보다 통증을 더욱 빠르게 완화시켜 주었으며 설사(腹瀉), 복부팽만(腹脹), 오심(惡心)과 같은 위장계통 부작용의 발생 빈도가 낮게 나타났음을 밝혔다. Feng¹⁸⁾은 肝腎虧虛, 寒濕閉滯의 변증 유형에 부합하는 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 獨活寄生湯을 경구 복용하는 동시에 해당 처방으로 薰蒸法을 시행하였다. Feng과 Zhu³⁵⁾ 또한 肝腎虧虛, 寒濕痺滯型 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 獨活寄生湯을 경구 복용하는 동시에 해당 처방으로 薰蒸法을 시행하였다. Liu³²⁾ 또한 유사한 연구를 진행했으나 실험군에서 獨活寄生湯加減方을 경구 복용하는 동시에 자체 처방을 활용한 薰蒸, 薰洗法을 시행하였다. 세 연구 모두 실험군에서 대조군보다 높은 치료율을 나타냈다. Feng과 Zhu³⁵⁾의 연구에서는 실험군에서 치료 후 연골의 염증, 퇴행을 촉진하는 IL-1, MMP-1의 수치가 유의하게 감소하였으며, 연골의 치유, 재생을 촉진하는 GAG의 수치가 유의하게 증가하였다는 결과를 밝히고 있다. 또한 magnetic resonance imaging (MRI) 검사에서 Grade III, Grade IV에 해당하는 환자보다 Grade I, Grade II에 해당하는 환자에서 더욱 높은 치료율을 보인다는 결과를 제시하며 MRI상 Grade I, Grade II에 해당되는 시기가 슬개골 연골연화증 치료에 있어 가장 최적의 시기임을 밝히고 있다. 위의 네 연구에서 사용된 獨活寄生湯은 獨活 9 g, 防風, 秦艽, 桑寄生, 牛膝, 杜仲, 川芎, 當歸, 白朮藥, 地黃, 肉桂, 茯苓, 人蔘, 甘草 각 9 g, 細辛 3 g로 구성되며, 祛風化濕, 舒筋活絡의 효능이 있다. 獨活寄生湯은 골관절 질환에 쓰이는 대표적인 처방으로 보고되고 있다¹⁸⁾.

Zhong²³⁾은 氣血并肝腎不足證에 해당되는 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 大防風湯加減方과 대퇴사두근 근력운동(quadriceps exercise therapy)의 결합 치료를 시행하여 실험군과 대조군에서 슬관절 기능 개선, 충유

효율에서 유의미한 차이는 없었으나 실험군에서는 슬관절 관련 증상 외에 수족냉증(手脚怕冷), 요통(腰痛), 식욕부진(納差), 복부팽만(腹脹), 변비(大便稀)와 같은 겸증(謙證)이 함께 개선된 반면 대조군에서는 이러한 증상이 개선되지 않았다는 연구 결과를 통해 서양의학적 약물요법과 차별화되는 탕약치료의 장점을 제시하고 있다. 해당 연구에서 사용된 大防風湯加減方은 《奇效良方》에서 祛風順氣, 活血壯筋의 효능이 있다고 언급된 바 있으며 祛風順氣, 活血脈, 壯筋骨, 除寒濕, 逐冷氣的 효능이 있다. 처방은 黃芪 30 g, 當歸, 熟地黃, 黨蔘 15 g, 白朮, 川芎, 熟附子, 杜仲, 牛膝, 沙苑, 枸杞子, 山萸, 骨碎補, 狗脊, 木瓜 각 15 g, 五加皮, 防風, 羌活, 甘草 각 10 g, 生姜 3片으로 구성된다²³⁾.

Dong 등²⁵⁾은 氣虛血瘀型의 변증 기준에 부합하는 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 글루코사민황산염 캡슐(glucosamine sulfate capsules)과 堅骨湯 결합 치료의 임상적 효과를 입증했을 뿐만 아니라 이러한 치료가 혈액의 점도를 나타내는 혈액 유변학적 인자에 미치는 긍정적인 영향에 대해서도 언급하고 있다. 해당 연구에서 사용된 堅骨湯은 黃芪 30 g, 制川烏 制草烏 20 g, 三七 川芎 紅花 乳香 沒藥 15 g, 鱉甲 膽南星 珍珠 10 g으로 구성되며 活血益氣, 通絡止痛의 효능이 있다.

Wang과 Quan²⁶⁾은 肝腎不足, 氣滯血瘀의 변증 기준에 부합하는 슬개골 연골연화증 환자를 대상으로 대조군과 실험군 모두에 글루코사민황산염 캡슐(glucosamine sulfate capsules)을 투여하고, 실험군에는 院內經驗方인 復原舒筋湯을 추가하고 대조군에는 디클로페낙나트륨정(diclofenac sodium sustained release tablets)을 추가하였다. 그 결과 실험군에서 대조군보다 높은 치료율을 보였으며, 대퇴사두근의 최대 수축 회전력 또한 대조군에 비해 더욱 큰 폭으로 상승했음을 밝혔다. 해당 연구에서 사용된 復原舒筋湯은 生黃芪 30 g, 桑寄生 當歸 丹蔘 鷄血藤 川芎 生地黃 15 g, 黨蔘 續斷 牛膝 10 g, 柴胡 9 g, 甘草 6 g으로 구성되며, 補益肝腎, 舒筋活血, 通絡止痛의 효능이 있다.

외치요법 관련 연구는 총 4편으로 외치요법과 서양의학적 치료(LI-ESWT, western medicine)를 병용한 연구가 2편, 薰蒸法과 운동치료요법을 병용한 연구가 1편, 薰洗法과 灸치료의 일종인 熱敏灸를 병용한 연구가 1편이었다.

Yang³¹⁾은 자체 처방을 활용한 中藥薰蒸法과 운동요법(kinethotherapy)을 병용한 연구를 진행하여 치료 후 실험군에서 총유효율과 Lysholm knee score 모두 대조군보다 높게 나타났음을 밝혔다. 해당 연구에서는 薰蒸法이 피부의 흡수, 삼투의 원리로 작용하는 중의 외치요법의 일종이며 국소 부위의 혈액순환 개선과 조직 내 체액의 유동 및 배설을 촉진하는 기전으로 손상된 슬개골 연골을 회복시키는 작용이 있다고 보고하였다.

Zhang과 Zhou¹⁵⁾는 실험군에는 글루코사민 하이드로클로라이드 캡슐(glucosamine hydrochloride capsule)을 투여하는 동시에 中藥薰洗를 시행하고, 대조군에는 글루코사민 하이드로클로라이드 캡슐(glucosamine hydrochloride capsule)을 투여하는 동시에 溫水薰洗를 시행하였다. 연구 결과 실험군에서 대조군보다 높은 총유효율을 나타내었으며, 치료 전후 VAS 감소폭 또한 대조군보다 큰 것으로 나타났다. 해당 연구에서는 薰洗法이 消炎止痛의 효능이 있으며, 혈액 순환을 개선하는 작용과 消腫작용이 있다고 보고하였다¹⁵⁾.

Wu 등¹⁷⁾은 氣虛血瘀型의 변증 기준에 부합하는 슬개골 연골연화증 환자 65명을 대상으로 원내 제조 처방인 熱敷一號을 활용한 外敷法과 LI-ESWT, 대퇴사두근 근력운동을 병용하였다. 연구 결과 대조군보다 실험군의 VAS 감소폭이 더 큰 것으로 나타났으며, Lysholm knee score, 총유효율은 더욱 높게 나타난 것으로 밝혀졌다. 熱敷法은 혈액 순환을 촉진하고 국소 부위의 영양 대사 와 미세 순환을 개선시켜 주며 키닌(kinin), 히스타민(histamine), 프로스타글란딘(prostaglandin) 등과 같은 내인성 물질의 방출을 억제하고 근육의 경련이나 염증성 부종을 완화시켜 골, 근육, 인대의 기능 회복을 돕는 작용이 있는 것으로 보고되었다³⁹⁾.

Liu²⁹⁾는 薰洗法과 熱敏灸를 병용한 결합치료의 임상적 효능을 밝히고 있다. 해당 연구에서는 자체 처방을 바탕으로 薰洗法을 시행하는 동시에 구법의 일종인 熱敏灸를 시행하여 위의 두 치료를 병용한 실험군에서 치료 후 대조군에 비해 Lysholm knee score가 현저하게 상승하였고, VAS는 현저히 감소하였으며, 가장 높은 총유효율을 나타냈음을 밝혔다.

위의 4편의 연구를 분석한 결과, 외용제 처방은 대부분 活血化痰, 祛風除濕, 散瘀止痛 효능 위주의 약제로 구성되었으며, 그 중 透骨草가 총 8회로 가장 빈번하게

사용된 것으로 나타났다. 透骨草의 대표적인 효능으로는 祛風, 除濕, 舒筋, 活血, 止痛, 解毒化疹이 있으며, 현재 항균작용, 항염 및 진통작용, 항종양 작용, 항산화 작용과 같은 다양한 약리적 효능이 보고되고 있다⁴⁰⁾.

본 연구는 2015-2019년도에 발표된 RCT 논문만을 연구 대상으로 설정하여 결과가 한정적일 수 있다는 점, 선정된 연구의 대부분에서 장기적인 추적 관찰을 진행하지 않은 점, 대부분의 연구에서 서양의학적 치료나 재활치료, 물리요법을 병용하고 있어 중의치료를 단독으로 시행했을 때의 임상적 효과를 파악하기 어려운 점에서 한계가 있으나 슬개골 연골연화증에 대한 중국내 연구 동향을 살펴봄으로서 향후 국내 연구에 도움이 될 만한 토대를 제공하고, 이를 바탕으로 높은 수준의 연구가 이루어진다면 더욱 의미 있는 연구 결과들이 나올 것이라 생각된다.

결론»»»

CNKI를 중심으로 슬개골 연골연화증의 중의치료에 관한 RCT 논문 27편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 도출할 수 있었다.

1. 침구요법 관련 연구에서는 肘膝交叉對應針法, 應力點圓利深刺治療, 膝八針, 膝四針, 膝七法, 小針刀와 같이 기존의 침구이론을 응용한 새로운 치료법이 사용되었다. 가장 높은 빈도로 사용된 혈위는 梁丘(ST34), 足三里(ST36)이었으며, 경락의 경우 足陽明胃經, 足太陰脾經, 經外奇穴이 가장 높은 빈도로 사용되었다.
2. 수기요법 관련 연구로는 骸骨調衡法(the method of adjusting patella balance)과 TCSOM, 추나요법의 유효성에 대한 보고가 있었다.
3. 탕약치료 관련 연구에서는 獨活寄生湯/獨活寄生湯加減方을 주 처방으로 사용한 연구가 총 4편으로 가장 많았으며 그 외에 大防風湯加減方, 堅骨湯, 復原舒筋湯를 사용한 연구가 각 1편이었다.
4. 외치요법 관련 연구에서는 薰洗法과 薰蒸法이 주로 사용되었으며 단독치료가 아닌 다른 치료와 병행했을 때의 임상적 효과를 입증하고 있었다. 외치요법에 사용된 처방은 대부분 活血化痰, 祛風除濕, 散

瘀止痛 위주의 약재로 구성되었으며, 그 중 透骨草가 가장 높은 빈도로 사용되었다.

5. 침구치료, 탕약치료, 수기요법, 외치요법과 같은 다양한 치료들이 시행되고 있었으며, 대부분이 서양의학적 약물, 주사요법, 재활치료와 병용되고 있었다.

References>>>>>

1. Byun KY, Kwon ST, Chung SY, Rhee KJ. Diagnosis and arthroscopic treatment of chondromalacia patellae. *Chung Nam Medical Journal*. 2000;27:97-102.
2. Jackson A. Anterior knee pain. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume*. 2001;83:937-48.
3. Boiling M, Padua D, Marshall S, Guskiewicz K, Pyne S, Beutler A. A prospective investigation of patellofemoral pain syndrome the joint undertaking to monitor and prevent ACL injury (JUMP-ACL) cohort. *American Journal of Sports Medicine*. 2009;37(11):2108-16.
4. Adirim T, Cheng T. Overview of injuries in the young athlete. *Sports Medicine*. 2003;33(1):75-81.
5. The Korean Orthopaedic Association. *Orthopedics*. 6th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2006:720.
6. Lee EY. Korean medicine clinical practice guideline for knee pain. *National Clearinghouse for Korean Medicine*. 2017:53-61.
7. Healthcare Bigdata Hub. Statistics of Classification of disease(4-stage of disease codes) [Internet]. Health insurance review & assessment service; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://opendata.hira.or.kr/home.do>.
8. Healthcare Bigdata Hub. Statistics of frequently-occurring disease [Internet]. Health insurance review & assessment service; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://opendata.hira.or.kr/home.do>.
9. Li Z. Clinical study of the method of adjusting patella balance to treat chondromalacia of patella under the guidance of treatment according to structure differentiation theory [dissertation]. Changchun:Changchun University of Chinese Medicine; 2019.
10. Peng Y. Duhuo jisheng tang combined with muscular training for the treatment of deficiency of liver and kidney type chondromalacia patellae [dissertation]. Hubei: Hubei University of Chinese Medicine; 2019.
11. Gu H, Xiang H, Gong X, Li Q. Clinical observation on patellar chondromalacia treated by deep rounded sharp needling stress point combined with moxibustion. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*. 2019;35(5):41-4.
12. Xiao J, Shu H. Clinical observation on acupuncture at four acupoints of knee combined with microwave in the treatment of wind-cold patellar chondromalacia. *Guangming Journal of Chinese Medicine*. 2019;34(9):1410-2.
13. Wang J. [Observation on the therapeutic effect of pricking blood and small needle knife on patellar cartilage softening]. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*. 2019;35(4):486-7. Chinese.
14. Song W, Zhao Y, Sun Y, Ling S. Clinical observation of Chinese fumigation and kneecap massage in treating patellar softening. *China and Foreign Medical Treatment*. 2018;26(9):37-9.
15. Zhang Y, Zhou Z. Clinical effect of fumigation with traditional Chinese medicine in treating patellar softening. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;30(8):1538-40.
16. Kong F. Clinical observation of xibazhen combined with traditional acupuncture for chondromalacia patellae. *Journal of New Chinese Medicine*. 2018;50(9):195-8.
17. Wu S, Li Q, Li H, He Z, Wang S. [Clinical observation on external application of Chinese medicine combined with low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of Qi-stagnation and blood stasis type chondromalacia patellae]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*. 2018;14(8):171-3. Chinese.
18. Feng J. [Longterm efficacy of Duhuo Jisheng tang decoction and fumigation with Duhuo Jisheng tang in patients with chondromalacia patellae]. *Journal of Aerospace Medicine*. 2018;29(6):740-1. Chinese.
19. Lin J. [Clinical effect of manipulation therapy, acupuncture therapy and kinetotherapy in treatment of chondromalacia patellae]. *Modern Diagnosis & Treatment*. 2018;29(2):196-8. Chinese.
20. Gao Y. An effect of acupuncture plus extracorporeal shock wave on 52 cases of chondromalacia patella. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2017;9(23):76-7.
21. Liu L, Wu H. [Clinical effect of acupuncture therapy combined with kinetotherapy in treatment of chondromalacia patellae]. *Biped and Health*. 2017;173(15):184-5. Chinese.
22. Qu L. Clinical effect of traditional chinese spinal orthopedic manipulation in treatment of chondromalacia patellae [dissertation]. Nanjing:Southeast University. 2017.
23. Zhong S. Clinical observation on the treatment of "da fang feng tang decoction" for deficiency of Qi and blood and deficiency of liver and kidney in the treatment of chondromalacia patellae [dissertation]. Guangxi:Guangxi University of Chinese Medicine. 2017.
24. Xie J, Yu L. [An effect of acupuncture combined with

- external application of traditional Chinese medicine based on experienced prescription in 48 cases of chondromalacia patellae]. *Fujian Journal of TCM*. 2016;47(6):11-3. Chinese.
25. Dong J, Yan G, Chen S, Li B. Effect of using jiangou decoction in the treatment of Qi-deficiency and blood-stasis type chondromalacia patella and the impact on blood rheology. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine*. 2016;34(12):110-2.
 26. Wang Y, Quan J. Clinical observation on chondromalacia patellae with the fuyuan shujin decoction. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*. 2016;22(20):90-2.
 27. Zhang B, Zhou J. [An effect of acupotomy on 32 cases in the early stage of chondromalacia patellae]. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2016;32(10):110-2. Chinese.
 28. Xing L, Qu L, Li M, Guo Y, Gao S, Li P. [An effect of spinal manipulation therapy on 90 cases of chondromalacia patellae]. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2015;48(5):44-7. Chinese.
 29. Liu S. Thermal moxibustion combined traditional Chinese medicine fumigation treatment of patella softening disease(qi and XieYuXing) the clinical curative effect of study [dissertation]. Guangzhou:Guangzhou University of Chinese Medicine. 2016.
 30. Liu H. [Clinical effect of elbow-knee cross correspond acupoints in treating chondromalacia patellae] [dissertation]. Beijing:Beijing University of Chinese Medicine. 2016. Chinese.
 31. Yang Y. Clinical effect of traditional Chinese medicine fumigation and kinetotherapy in treatment of chondromalacia patellae. *China and Foreign Medical Treatment*. 2015;36:166-7.
 32. Liu J. Evaluation of curative effect of traditional Chinese medicine in treatment of chondromalacia of patella. *Guangming Journal of Chinese Medicine*. 2015;30(11):2353-4.
 33. He C, He C. [Clinical observation of acupuncture therapy combined with kinetotherapy in treating chondromalacia patellae]. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*. 2015;31(9):851-2. Chinese.
 34. Zhao S, Wang Y. [Clinical observation of ultra short wave therapy combined with acupuncture therapy in treating chondromalacia patellae]. *Sandong Medical Journal*. 2015;55(32):80-1. Chinese.
 35. Feng X, Zhu S. Duhuo jisheng tang on patella cartilage of chondromalacia of patella and IL-1, MMP-1, GAG in patellar joint fluid. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2015;21(17):156-60.
 36. Lei Z, Zhang P, Wang Z. [An overview of nonsurgical treatment of chondromalacia patellae]. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2019;35(10):194-5. Chinese.
 37. Liu S. The operation points study of acupotomy for knee osteoarthritis [dissertation]. Shandong:Shandong University of Traditional Chinese Medicine. 2018.
 38. Huang Y. The extra-meridian acupoint with meridian with warm acupuncture treatment of knee osteoarthritis clinical observation [dissertation]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine. 2017.
 39. Song J, Mao S. An overview of traditional Chinese medicine in the treatment of chondromalacia patellae [dissertation]. Henan:Henan University of Traditional Chinese Medicine. 2013.
 40. Liu Q, Ma P, Bai F, Zheng W, Ma H. Effect of traditional Chinese medicine tuberculata speranskia herb and its application in skin diseases. *Dermatology Bulletin of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University*. 2017;34(6):670-3.

한방 변증 이론에 근거하여 사용된 체외충격파 연구에 대한 문헌 고찰

이상현 · 김현태 · 박선영 · 허인 · 황만석 · 신병철 · 황의형
부산대학교 한의학전문대학원, 부산대학교 한방병원 한방재활의학과

A Literature Review on the Use of Extracorporeal Shock Wave with Syndrome Differentiation Theory

Sang-Hyun Lee, K.M.D., Hyun-Tae Kim, K.M.D., Sun-Young Park, K.M.D., In Heo, K.M.D.,
Man-Suk Hwang, K.M.D., Byung-Cheul Shin, K.M.D., Eui-Hyoung Hwang, K.M.D.

School of Korean Medicine, Pusan National University, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Pusan National University Korean Medicine Hospital

본 연구는 2019년도 부산대학교병원
임상연구비 지원으로 이루어졌음.

RECEIVED March 15, 2020
REVISED March 28, 2020
ACCEPTED March 30, 2020

CORRESPONDING TO

Eui-Hyoung Hwang, Third Division
of Clinical Medicine, School of Korean
Medicine, Pusan National University,
20, Geumoh-ro, Mulgeum-eup,
Yangsan 50612, Korea

TEL (055) 360-5951
FAX (055) 360-5559
E-mail taichi@pusan.ac.kr

Copyright © 2020 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This report aimed to review literatures using extracorporeal shock wave with syndrome differentiation theory.

Methods By March 3, 2020, five foreign electronic databases (PubMed, Web of Science, Cochrane Library, EMBASE, CAJ) and six Korean medical electronic databases (KMBASE, KISTI, KISS, NDSL, DBpia, RISS) were reviewed with the key word 'extracorporeal shock wave' and 'syndrome differentiation'. We did not impose restrictions on age, gender, treatment methods, duration, results and the design of the paper.

Results Twelve papers met the inclusion criteria. Seven papers used extracorporeal shock wave lithotripsy with syndrome differentiation theory and six out of seven papers treated urologic stones using extracorporeal shock wave lithotripsy. The other five papers used extracorporeal shock wave therapy with syndrome differentiation theory and four of them treated musculoskeletal disorders. However, the data of the characteristics of extracorporeal shock wave was insufficient.

Conclusions After thorough review, it is considered to be meaningful to treat urologic stones and musculoskeletal disorders using extracorporeal shock wave with syndrome differentiation theory. However, some of the literatures were limited in their feasibility and reliability in terms of research design. In addition, the data regarding the strength of the extracorporeal shock wave applied on each acupoints was insufficient. Therefore, further study on the use of extracorporeal shock wave on acupoints should be conducted. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):95-103)

Key words Extracorporeal shockwave therapy, Extracorporeal shockwave lithotripsy, Syndrome differentiation theory, Literature review, Korean traditional medicine

서론»»»»

한방물리요법은 한방재활의학에서 다루는 질환에 대

해 더욱 효율적인 치료를 하기 위해 적용하는 비침습적 치료법을 포괄하여 부르는 용어로 수기요법, 전기자극 치료법, 심부온열치료법, 광선요법, 부항요법, 수치료법

등이 포함된다¹⁾.

여러 가지 물리요법 중 근골격계 질환에 대한 체외충격과 치료는 1900년 중후반에 개발된 체외충격파 쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy)을 바탕으로 수정, 보완, 발전된 것으로, 초기에 개발된 체외충격파 치료(extracorporeal shock wave therapy)는 충격파 조사의 대상이 인체 내의 결석이 아니라 인체 자체인 뼈와 인대 등이라는 점에서 충격파의 강도가 쇄석술에서 사용하는 체외충격파에 비해 현저히 약하다고 알려졌다²⁾. 충격파는 발생 원리에 따라 전기 충격 펄스를 사용하는 방식도 있으나 한방물리요법에서 사용하는 기기 영역에 속하는 초음파를 이용한 방식도 존재한다^{3,4)}.

한의사의 체외충격파 사용에 대한 법적 가능성으로 의학계열 신문사 중 하나인 메디컬 타임즈에서는 2007년도에 보건복지부에서 ‘체외충격파 치료기는 한방원리에 입각하여 제작된 의료기기가 아닌 것으로 판단한다고 하며, 이를 한의사가 진료에 사용하는 것은 불가능하다고 2017년 5월 30일에 밝혔다.’고 기사화 하였다⁵⁾. 이에 반하여 2020년도에 다른 의학계열 신문사인 클리닉 저널에서는 ‘서울중앙지방검찰청은 2019년 6월 보건복지부의 질의 회신 등을 인용하여 한의사가 체외충격파치료를 이용하였다 하더라도, 한방분야의 학문적 원리와 목적, 방식에 따라 의료행위가 이루어졌다면 의료법에 위반된다고 할 수 없고, 체외충격파치료를 사용만으로 심각한 보건위생상 위해가 발생할 우려가 크지 않다.’는 내용을 기사화 하였다⁶⁾.

체외충격파의 발생 원리는 현대물리학 이론이지만 최근 학문영역 간 경계가 불분명하고 확대되는 추세로 볼 때 이를 한의학적인 물리 자극 치료의 일환으로 사용함에 문제가 없다고 생각한다. 그러나 현재 국내 한의학 논문 검색 결과 한의사 주도의 체외충격파 임상연구는 보고된 바가 없다.

이에 저자들은 국내 문헌에 국한하지 않고 해외의 한의학 또는 전통의학적인 이론으로 활용한 체외충격파 치료에 대한 조사가 필요하다고 생각되어 기존 체외충격파 치료 연구 중 전통의학의 변증(辨證) 이론을 활용한 연구들을 찾아 분석해 보고자 하여 본 문헌 고찰을 시행하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

1. 데이터베이스 선택 및 검색

체외충격파와 변증에 대한 문헌을 대상으로 PubMed (www.pubmed.com), Chinese Academic Journals (CAJ; www.cnki.net), EMBASE (www.embase.com), Cochrane Library (www.cochranelibrary.com), Web of Science (www.kinfo.com) KMBASE (kmbase.medic.or.kr), KISS (kiss.kstudy.com), KISTI (www.kisti.re.kr), NDSL (www.ndsl.kr), RISS (www.riss.kr), DBpia (www.dbpia.co.kr) 등 11개의 데이터베이스를 검색하였다.

검색어는 한국어 검색의 경우 ‘체외충격파 AND 변증’, 영문 검색의 경우 ‘Extracorporeal Shock Wave AND (Patternization OR Pattern identification OR Bian Zheng OR Syndrome differentiation)’, 중국어 검색의 경우 ‘体外冲击波 AND 辨證’를 사용하여 검색하였다.

2. 선정기준

최대한 누락을 방지하기 위하여 추가적인 검색어를 조합하지 않고 기본적인 검색어만을 이용하였고 검색된 논문들의 제목과 원문을 검토하여 분석에 사용될 논문을 선정하기로 하였다. 검색된 논문들은 환자의 나이, 성별, 치료 방법, 기간 등에 제한을 두지 않기로 하였다. 결과 측정값 및 연구 디자인을 최대한 제한하지 않고 모든 임상 연구를 분석 대상으로 하고자 하였다. 다만 검색 결과 연구 방법이 변증을 이용한 형태가 아니거나 임상 연구가 아닌 경우, 예를 들어 체외충격파와 변증에 대한 논문 자료라 하더라도 단순 기고문 등의 형태인 경우는 제외하기로 하였으며 논문 내용에서 변증 활용이 되지 않는 경우도 제외하였다. 그리고 검색은 가능하나 원문이 제공되지 않는 경우도 제외하였다.

3. 포함 연구 자료 분석

본 연구는 체외충격파 치료기를 질병명에 국한하지 않고 변증 방법을 통해 분류하여 사용한 연구에 대해 다른 복합 치료 방법과 대상자를 제한하지 않고 임상 연구 현황 조사를 하기 위한 문헌 고찰이다. 이를 위하

여 분석 대상 연구 논문들의 선정 과정을 거친 후 최후에 선정된 연구의 원문을 독립된 연구자 6명(SHL, HTK, SYP, IH, MSH, EHH)이 검토하고 그 정보를 추출하였다. 선정된 연구들의 해당 질환, 체외충격파를 포함한 적용된 치료법, 변증명 및 주요 결과를 각 연구별로 분석하고 정리하였다. 내용에 대한 의견 불일치가 있을 경우 재논의와 함께 제3의 연구자(BCS) 의견도 구하였다. 본 연구는 체계적 문헌고찰이 아니며, 선정된 연구들의 디자인 및 평가 방법이 모두 다를 것으로 생각되어 서술적인 분석을 하기로 하였다.

결과»»»»

1. 자료 선별

11개의 데이터베이스에서 최초 검색 결과 총 43편의 연구가 검색되었다. 대상 연구는 국내 0편, 영어권 해외 문헌 12편, 중국어 문헌이 31편이었다. 이 중에서 초록과 제목으로 체외충격파 혹은 변증과 연관이 없는 문헌 12편을 제외하고, 31편을 전문 분석하였다. 그 결과 체외충격파가 아닌 다른 중재를 사용한 문헌 15편, 변증과 관련 없는 기고문 형식의 문헌 1편, 변증에 대한 언급이 없는 문헌 3편을 제외하고 중국에서 검색된 12편의 문헌을 분석 대상으로 하였다(Fig. 1).

2. 선정 논문의 분석

1) 연구 대상 질환

선정된 12편의 연구 중 7편이 체외충격파 쇄석술을 변증 이용한 경우였다⁷⁻¹³. 대부분이 비뇨기계 결석에 대한 쇄석술^{7-10,12,13} 연구였으며, 1편¹¹은 담낭 결석 치료 연구였다(Table I).

선정된 연구 중 5편이 쇄석술이 아닌 뼈나 연부조직에 조사하는 체외충격파 연구였다¹⁴⁻¹⁸. 그 중 4편은 근골격계 질환에 대한 연구였으며¹⁴⁻¹⁷, 근골격계 질환은 대퇴골두의 괴사 치료 연구 2편^{14,15}, 퇴행성 슬관절염 연구 1편¹⁶, 족저근막염에 대한 연구 1편¹⁷이었다. 이외에도 남성질환에 속하는 만성 전립선염에 대한 임상연구가 1편¹⁸ 있었다(Table II).

2) 연구 형태

체외충격파 쇄석술에 변증 이론을 덧붙인 임상연구들은 모두 단일군 전후비교 임상연구(single group before and after study) 형태였다(Table I). 이에 비하여 뼈나 연부조직에 조사하는 체외충격파 연구는 3편^{14,16,17}이 무작위 대조 비교 임상시험 연구(randomized controlled clinical trials) 형태였으며, 2편^{15,18}은 단일군 전후비교 임상연구 형태였다(Table II).

3) 변증 유형과 치료

(1) 체외충격파 쇄석술 연구

비뇨기계 결석을 치료한 연구에서는 대부분이 결석을 濕熱, 瘀滯, 腎虛 또는 脾胃兩虛의 유형으로 보았다. Li와 Kong⁷은 신장 및 뇨관 결석 환자 250명을 대상으로 下焦의 濕熱과 瘀滯, 腎氣虧虛의 세 가지 변증 유형으로 나누어 변증 유형에 맞는 한약과 함께 체외충격파 쇄석술을 병행하여 총 유효율 98%의 효과를 보았다고 보고하였다. 다른 연구자들의 연구^{8-10,12,13}에서도 비뇨기계 결석 환자에게 변증 유형에 맞는 한약 복용과 체외충격파 쇄석술을 병행하여 총 유효율 96% 이상의 효과를 보았다고 보고하였다. Zhou¹¹는 120명의 담낭결석 환자를 대상으로 하여 肝膽濕熱, 氣滯血瘀, 痰濕凝滯, 氣陰兩虛로 변증 분류한 후 일반적인 쇄석술 부위뿐 아니라 경혈 부위에 체외충격파를 하는 것과 더불어 변증 유형에 맞는 한약 복용을 하여 총 유효율 97.5%의 효과를 나타냈다고 보고하였다(Table I).

(2) 근골격계 및 연부조직 체외충격파 연구

Guo¹⁴는 비외상성 대퇴골두 무혈성 괴사 환자 50예를 대상으로 肝腎不足, 氣滯血瘀으로 변증하고 이들을 실험군 30예, 대조군 20예로 나누어 두 군 모두 활혈양골탕을 복용하도록 하면서 실험군은 자오유주침법에서 해당 변증 치료 시간인 오후 5시에서 7시 사이에 혈위 체외충격파를, 대조군은 그 해당 변증 치료 시간에 해당하지 않는 그 외의 시간대에 체외충격파를 시행하여 실험군에서 대조군보다 유의한 효과를 나타냈다고 보고하였다. Cui¹⁵는 대퇴골두 무혈성 괴사 환자 76예를 대상으로 하여 氣滯血瘀, 痰濕蘊結, 肝腎不足으로 변증 후 변증 유형에 맞는 한약과 함께 체외충격파 치료를 병행하여 총 유효율 93.3%의 효과를 보았다고 보고하였다.

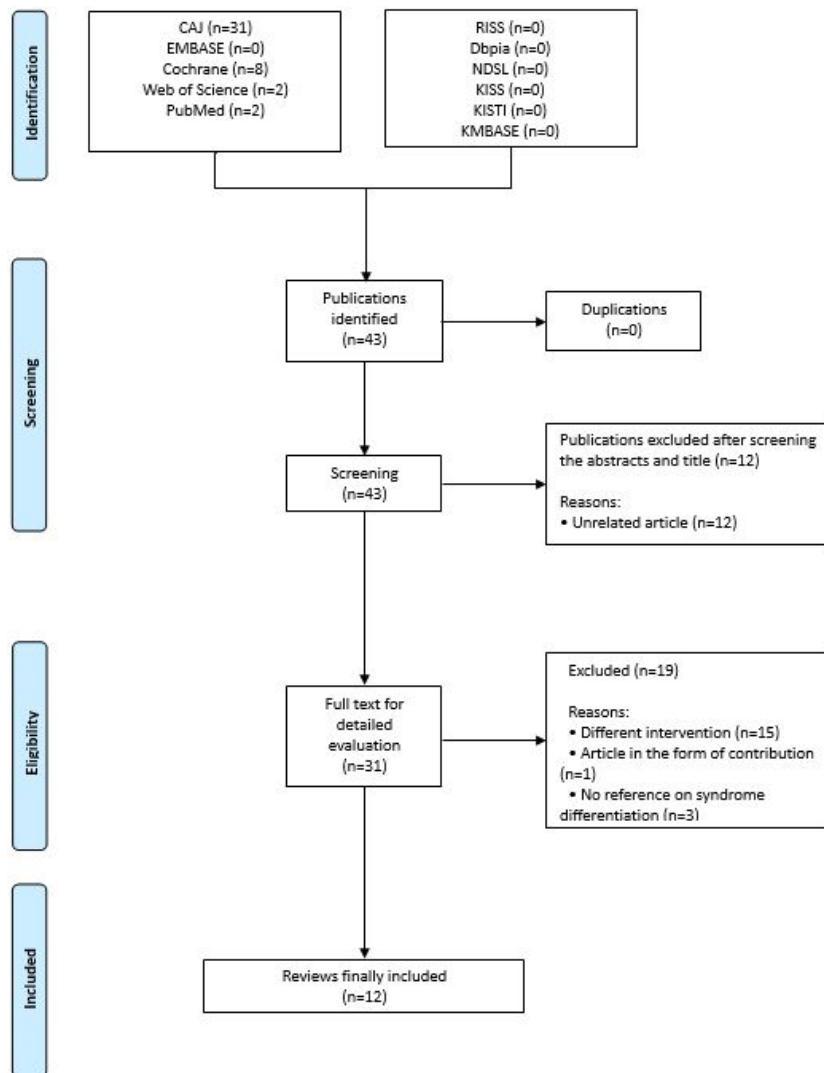


Fig. 1. PRISMA flow chart describing the trial search and selection process.

Hu 등¹⁶⁾은 300명의 무릎 퇴행성 관절염 환자를 대상으로 하여 실험군과 대조군을 각각 150명으로 나누어 風痺, 痛痺, 濕痺, 熱痺의 유형으로 분류하고 각 변증 유형에 해당하는 혈위에 실험군은 체외충격파 치료를, 대조군은 전침 치료를 시행하여 실험군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다고 보고하였다. Zhang¹⁷⁾은 80명의 족저근막염 환자를 대상으로 하여 肝腎虧虛, 瘀血內停으로 변증 후 실험군 40명에게는 변증 유형에 따른 전침 치료와 혈위 체외충격파 치료를, 대조군 40명에게는 전침 치료와 함께 일반적인 압통점 체외충격파 치료를 시행하여 실험군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다고 보고하였다. 마지막으로 Chen¹⁸⁾은 만성 전립

선염 환자 14명을 대상으로 濕熱下注, 氣滯血瘀로 변증 후 체외충격파 치료와 함께 변증 유형에 맞는 한약 복용을 통하여 치료 효과가 있었음을 보고하였다(Table II).

4) 치료에 사용한 체외충격파 규격

2편의 연구^{7,8)}에서는 사용된 체외충격파의 명칭과 규격에 대한 설명이 없었다. 그 외의 모든 연구에서는 명칭 또는 규격 중 하나 이상을 명기하였다. 해당하는 기기의 규격을 보았을 때 통일된 형식으로 보고하지는 않았지만 대부분의 경우에 쇄석술보다는 근골격계 질환 치료에 사용되는 체외충격파 기기가 출력이 좀 더 약할 것이라고 유추되었다(Table III).

Table 1. Data of Clinical Studies of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy

First author (year)	Disease	Syndrome differentiation		Intervention		Main outcomes	Results
		Syndrome differentiation	Syndrome differentiation	Experimental group	Control group		
Li TZ (2014) ⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Kidney stones • Ureteral calculus 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Dampness-heat in lower energizer syndrome (n=150) 2) Blood stasis in lower energizer syndrome (n=64) 3) Kidney Qi deficiency syndrome (n=36) • Total n=250 	<ul style="list-style-type: none"> • ESWL + 1) Shiwei-san gagam 2) Shiwei-san plus Dohongsamul-tang gagam 3) Jesaengsinki-whan gagam 	-	(Single group before & after study)	Total efficacy rate	98% (245:5)
Yuan L (2013) ⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Renal stone 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Dampness-heat accumulation in lower energizer 2) Qi-fire stagnation in liver meridian 3) Spleen and kidney Qi deficiency • Total n=64 	<ul style="list-style-type: none"> • ESWL + 1) Shiwei-san plus Paljeong-san, Sanjin-tang gagam 2) Chenxiang-san plus Shiwei-san gagam 3) Daebowon-jeon plus Sanjin-tang gagam 	-	(Single group before & after study)	Total efficacy rate	98.44% (63:1)
Huang F (2010) ⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Ureteral stone 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Dampness-heat accumulation 2) Qi stagnation and blood stasis 3) Spleen and kidney deficiency 4) Yin deficiency with internal heat • Total n=160 	<ul style="list-style-type: none"> • ESWL + • Tramadol (inj) + • Sanjin-tang plus Paljeong-san + add herbs for each syndrome differentiation 	-	(Single group before & after study)	Total efficacy rate	98.75% (158:2)
Wang XM (2009) ¹⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Renal stone • Urolithiasis • Bladder calculus 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Dampness-heat syndrome 2) Kidney yang deficiency syndrome 3) Kidney yin deficiency syndrome 4) Urine blood syndrome 5) Low back pain and abdominal distention syndrome • Total n=360 	<ul style="list-style-type: none"> • ESWL + • Paishi-tang gagam + add herbs for each syndrome differentiation 	-	(Single group before & after study)	Total efficacy rate	98.33% (354:6)
Zhou XM (2008) ¹¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Cholelithiasis 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Dampness-heat in liver and gallbladder 2) Qi stagnation and blood stasis 3) Phlegm and dampness accumulation 4) Qi and yin deficiency • Total n=120 	<ul style="list-style-type: none"> • Acupoint ESWL + • Gallstone I ~IV decoction 	-	(Single group before & after study)	Total efficacy rate	97.5% (117:3)
Yang ZQ (1999) ¹²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Urinary tract stones 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Qi stagnation and blood stasis 2) Dampness-heat downward flow 3) Spleen and kidney deficiency • Total n=120 	<ul style="list-style-type: none"> • ESWL + 1) Huayuniaooshi-tang gagam 2) Shiwei-san plus Dojeok-san gagam 3) Bojungikgi-tang gagam 	-	(Single group before & after study)	1) Total lithotripsy rate 2) Total rate of rejection	1) 98.6% (447:6) 2) 96.03% (435:18)
Hu XM (1999) ¹³⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Ureteral stones 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Dampness-heat accumulation (n=294) 2) Liver Qi stagnation (n=179) 3) Blood stasis (n=159) 4) Spleen and kidney deficiency (n=58) • Total n=690 	<ul style="list-style-type: none"> • ESWL + • Jinxianpaishi-tang I ~IV decoction 	-	(Single group before & after study)	Total efficacy rate	100% (690:0)

In case the number of patients is not indicated for each syndrome differentiation, the number is omitted.
ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy, inj: injection.

Table II Data of Clinical Studies of Extracorporeal Shock Wave Therapy

First author (year)	Disease	Intervention		Main outcomes	Results	
		Syndrome differentiation	Experimental group			Control group
Guo XX (2018) ⁽⁴⁾	• Femoral head necrosis	• Liver and kidney deficiency, Qi stagnation and blood stasis	<ul style="list-style-type: none"> • n=30 • Acupoint ESWT (every 17 to 19) + • Huoxueyanggu-tang 	<ul style="list-style-type: none"> • n=20 • Acupoint ESWT (other time blast) + • Huoxueyanggu-tang 	<ul style="list-style-type: none"> • Harris score • Zhang Changqing's imaging evaluation • VAS • LDL • TC • Osteocalcin 	<ul style="list-style-type: none"> • VAS • Ex G: 4.94±0.96 → 1.56±0.45 • Con G: 4.90±0.72 → 2.17±0.85
Cui LJ (2011) ⁽⁵⁾	• Osteonecrosis of femoral head	1) Qi stagnation and blood stasis (n=30) 2) Phlegm and dampness (n=21) 3) Liver and kidney deficiency (n=25) • Total n=76	<ul style="list-style-type: none"> • ESWT + 1) Dohongsamul-tang plus Boyanghwanoh-tang gagam 2) Yijin-tang or Yimyo-san gagam 3) Yukmijihwang-tang gagam 	<ul style="list-style-type: none"> - (Single group before & after study) 	<ul style="list-style-type: none"> Total efficacy rate 	<ul style="list-style-type: none"> 93.3% (70:6)
Hu QY (2016) ⁽⁶⁾	• Knee osteoarthritis	1) Wind impediment 2) Painful impediment 3) Dampness impediment 4) Heat impediment	<ul style="list-style-type: none"> • n=150 • Acupoint ESWT • Acupoint: Xuehai (SP10), Liangqiu (ST34), Xiyan (EX-LE5), Yanglingquan (GB34) • Wind impediment: add Geshu (BL17) • Painful impediment: add Shenshu (BL23), Guanyuan (CV4) • Dampness impediment: add Yinlingquan (SP9), Zusamli (ST36) • Heat impediment: add Dazhui (GV14) 	<ul style="list-style-type: none"> • n=150 • Electroacupuncture 	<ul style="list-style-type: none"> Total efficacy rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Ex G: 97.33% • Con G: 92.67%
Zhang X (2018) ⁽⁷⁾	• Plantar fasciitis	1) Liver and kidney deficiency 2) Blood stasis	<ul style="list-style-type: none"> • n=40 (final 37) • Acupoint ESWT + • Syndrome differentiation electroacupuncture • Acupoint: Taichong (LR3), Taixi (KI3), Zhaohai (KI6), Kunlun (BL60), Shenmai (BL62), Yanglingquan (GB34) • Liver and kidney deficiency: add Ganshu (BL18), Shenshu (BL23), Fuliu (KI7) 	<ul style="list-style-type: none"> • n=40 (final 36) • Normal ESWT + • Syndrome differentiation electroacupuncture 	<ul style="list-style-type: none"> Total efficacy rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Ex G: 100% • Con G: 97.22%
Chen Q (2015) ⁽⁸⁾	• Chronic prostatitis	1) Dampness-heat downward flow 2) Qi stagnation and blood stasis • Total n=14	<ul style="list-style-type: none"> • Blood stasis: add Geshu (BL17), Xuehai (SP10) • ESWT + 1) Yongdamsagan-tang gagam 2) Qianlixian-tang gagam 	<ul style="list-style-type: none"> - (Single group before & after study) 	<ul style="list-style-type: none"> 1) NIH-CPSI 2) IPSS 3) IIEF 4) VAS 	<ul style="list-style-type: none"> 1) 24.50±5.04 → 15.71±3.89 2) 15.85±3.15 → 11.00±4.18 3) 17.42±3.83 → 19.14±1.35 4) 5.14±1.09 → 2.14±0.36

In case the number of patients is not indicated for each syndrome differentiation in single group before & after study, the number is omitted. ESWT: extracorporeal shock wave therapy, VAS: visual analog scale, LDL: low density lipoprotein, TC: total cholesterol, Exp G: experimental group, Con G: control group, NIH-CPSI: national institutes of health chronic prostatitis symptom index, IPSS: international prostate symptom score, IIEF: international index of erectile function.

Table III Data of Characteristics of Extracorporeal Shock Wave

First author (year)	Name	Characteristics
Li TZ (2014) ⁷⁾	-	-
Yuan L (2013) ⁸⁾	-	-
Huang F (2010) ⁹⁾	-	<ul style="list-style-type: none"> • Voltage: 11~15 kV • Frequency: 50 times/sec • Number of impacts: 1,000~2,000 times
Wang XM (2009) ¹⁰⁾	Electromagnetic extracorporeal shock wave lithotripsy with B-mode ultrasound positioning	<ul style="list-style-type: none"> • Voltage: 12~15 kV • Number of impacts: 2,000~2,500 times
Zhou XM (2008) ¹¹⁾	BA1-ECM99-IIA-5	-
Yang ZQ (1999) ¹²⁾	KDE-I	<ul style="list-style-type: none"> • Voltage: 12~15 kV • Shock wave energy: 40~60 J • Number of impacts: 2,000~3,000 times
Hu XM (1999) ¹³⁾	YC-9200	<ul style="list-style-type: none"> • Number of impacts: 1,020 times
Guo XX (2018) ¹⁴⁾	-	<ul style="list-style-type: none"> • Impact density: 0.16~0.22 mJ/mm²
Cui LJ (2011) ¹⁵⁾	-	<ul style="list-style-type: none"> • Voltage: 9~11.5 kV • Number of impacts: 1,000~1,300 times
Hu QY (2016) ¹⁶⁾	-	<ul style="list-style-type: none"> • Cycle frequency: 10 Hz • Intensity (personal feeling): 1.2~2.6 Bar • Number of impacts: 1,000 times
Zhang X (2018) ¹⁷⁾	LONGEST (LGT-2500A/B)	<ul style="list-style-type: none"> • Cycle frequency: 5 Hz • Intensity (personal feeling): 1.5 Bar • Impact density: 0.11 mJ/mm²
Chen Q (2015) ¹⁸⁾	HB-ES WT (produced by Zhanjiang Haibin Medical Equipment Company)	<ul style="list-style-type: none"> • Impact density: 0.16 mJ/mm² • Frequency: 25 times/min • Penetration depth: 35~65 mm

고찰»»»»

근골격계 질환용 체외충격파는 체외충격파 쇄석술을 바탕으로 만들어졌지만 두 기기는 출력, 적용 질환 등에서 차이를 보인다. 적용 부위마다 차이가 있지만 체외충격파는 일반적으로 0.28 mJ/mm² 이하의 밀도로 시행하며¹⁹⁾ 주로 석회성 건염, 족저근막염, 근막통증 증후군 등의 근골격계 질환에 활용한다²⁰⁾. 반면 체외충격파 쇄석술은 0.08-0.60 mJ/mm²의 고밀도로 시행하며 주로 요로결석, 담관결석 등 인체 내의 결석 제거에 활용한다²¹⁾.

한편, 한의학적 고전인 『본초강목(本草綱目)』에서는 ‘人身上結筋，打之三下，自散’이라 하여 외부의 충격을 통해 병을 치료하는 내용을 기록하였다. 체외충격파의 정확한 치료 기전은 아직 밝혀지지 않았지만²⁰⁾, 외부에서 0.60 mJ/mm² 이하의 출력으로 지속적인 충격을 주는 치료 방법은 『본초강목(本草綱目)』에서 제시한 외부의 충격을 통한 치료법과 유사한 것으로 생각된다.

체외충격파의 활용성에 대한 선행 연구는 많이 진행되었지만 한의사는 아직 법적·제도적 제한으로 인해 체외충격파를 활용하지 못하고 있다. 국민의 건강을 보호하고 증진할 의무가 있는 의료인으로서 한의사의 진단용 의료기기의 사용 필요성에 관한 문헌들은 기발표된 바 있다²²⁻²⁴⁾. 하지만 체외충격파의 사용 필요성에 관한 문헌은 전무한 바 본 저자들은 한의학적 진단방법인 변증을 적용하여 체외충격파를 사용한 문헌들을 고찰하고자 하였다.

전통의학적 변증을 활용하여 체외충격파를 시행한 국내의 문헌을 분석한 결과 체외충격파는 주로 비뇨기계 결석과 근골격계 및 연부조직에 사용되었다. 체외충격파 쇄석술 연구의 경우 분석된 모든 문헌⁷⁻¹³⁾에서 변증 유형별 한약 투약과 체외충격파 쇄석술을 활용하여 유의미한 결과를 보였다. 체외충격파 치료의 경우 2편^{15,18)}의 문헌에서 변증 유형별 한약 투약과 함께 체외충격파 치료를 활용하여 유의한 효과를 도출했다. 한편, 4편^{11,14,16,17)}

의 문헌에서는 일반적인 체외충격파 적용 부위가 아닌 혈위에 체외충격파를 가하여 한의학의 체외충격파 활용 가능성을 더욱 구체화하였다. 그 중 2편^{16,17)}의 문헌에서는 변증 유형별 체외충격파의 적용 혈위를 제시하여 체외충격파와 변증의 직접적인 관계를 밝혔다. 또한, 1편¹⁴⁾의 문헌에서는 변증 치료 시간별로 체외충격파를 적용하여 유의한 효과를 보고하였는데 이는 체외충격파를 한의학적 변증 이론뿐만 아니라 자오유주법과 같은 다른 한의학적 이론과 접목하여 활용할 수 있는 가능성을 보여주었다.

상기의 분석 결과 본 저자들은 체외충격파를 한의학적 변증에 접목하여 활용할 수 있을 것으로 판단하였다. 특히 비뇨기계 결석과 근골격계 질환에 체외충격파를 활용하여 유의미한 결과를 도출한 연구가 대부분으로 상기 질환에 한의학적 변증을 적용하여 체외충격파를 이용하는 것은 유효할 것으로 생각된다. 또한 변증 유형별로 한약 투약과 체외충격파를 활용한 논문이 대부분이었지만 이는 한약을 포함하여 실질적으로 변증 이론에 근거한 체외충격파 사용은 아니지만 한의 또는 중의의 변증별 약물 이론을 바탕으로 적용한 것으로 한의학 임상에서 체외충격파를 사용할 경우 기본적인 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 분석 대상 문헌이 모두 중국 문헌으로 한 국가에 편중된 점과 분석 문헌 수가 12편으로 적었던 점이다. 또한 연구 디자인에 제한을 두지 않고 모든 임상 연구를 분석 대상으로 한 점은 결과의 타당성과 신뢰성에 제한을 줄 것으로 생각된다. 특히 체외충격파 쇄석술을 활용한 논문은 모두 단일군 전후비교 임상연구로 연구의 질이 낮았으며 실제 변증에 따라 체외충격파를 활용하지는 않았다. 한편, 치료에 사용한 체외충격파의 규격에는 통일된 형식이 없었으며 출력을 제시하지 않은 문헌들^{7,8,11,13,16)}이 있어 혈위에 작용하는 체외충격파의 강도에 대한 정보도 부족하였다.

향후 본 연구와 더불어 한의사의 체외충격파 사용 필요성에 대한 근거를 구축하기 위해 혈위를 중심으로 체외충격파를 활용한 문헌 고찰이 필요할 것으로 생각되며 변증별로 나누어 활용한 체외충격파는 주로 특정 경락이나 경혈 중심의 사용이 많으므로 이에 대한 차후 연구 보고가 필요할 것이라고 생각한다.

결론»»»»

체외충격파를 변증 이론으로 활용한 연구에 대한 문헌 고찰 결과, 비뇨기계 결석과 근골격계 질환에 한의학적 변증을 적용한 후 체외충격파를 사용하여 치료하는 것은 유의미할 것으로 생각된다. 하지만 분석 대상 문헌의 일부는 연구디자인면에서 그 타당성과 신뢰성에 제한적이었으며, 체외충격파의 혈위 적용 강도에 대한 정보도 부족하였다. 이에 추후 체외충격파를 혈위에 활용한 문헌 고찰을 시행하여 한의사의 체외충격파 사용에 대한 근거를 구축할 필요가 있을 것으로 생각한다.

References»»»»

1. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean Rehabilitation Medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:371.
2. Chung B, Wiley JP. Extracorporeal shockwave therapy a review. Sports Medicine. 2002;32(13):851-65.
3. Gerdesmeyer L, Henne M, Göbel M, Diehl P. Physical principles and generation of shock waves, in extracorporeal shockwave therapy. Towson:Data Trace Publishing Company. 2007:11-20.
4. Lee CJ, Lim JY, Song GS, Choi SH, Park CW. A study on developing safety and performance evaluation guideline for extracorporeal shockwave lithotripsy system. Journal of Food, Drug and Cosmetics Regulatory. 2017; 12(2):117-27.
5. Park JG. Korean medicine doctor cannot use extracorporeal shock wave therapy. Medical Times. 2007 May 31; URL: <http://medicaltimes.com/Users/News/NewsView.html?ID=40729>.
6. Kim BM. There is no legal problem with extracorporeal shock wave therapy for Korean medicine doctor. Clinic Journal. 2020 January 14; URL: <http://www.clinicjournal.co.kr/mobile/article.html?no=10885>.
7. Li TZ, Kong B. Experience for treating urinary calculi in the integrative medicine. Clinical Journal of Chinese Medicine. 2014;6(31):74-5.
8. Yuan L. Dialectical nursing of paishi decoction combined with extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of inferior kidney stones. Today Nurse. 2013; 9(1):101-2.
9. Huang F, Yang CL. Clinical study on treatment of pain and difficulty of lithotripsy after extracorporeal shock

- wave lithotripsy (ESWL) with integrated traditional Chinese and western medicine. *Medical Information*. 2010;1:20-1.
10. Wang XM. Clinical observation on treatment of 360 cases of urolithiasis with syndrome differentiation and external lithotripsy. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*. 2009;37(3):70-1.
 11. Zhou XM. 120 cases of cholelithiasis treated by comprehensive therapy. *China Foreign Medical Treatment*. 2008;16:38.
 12. Yang ZQ, Yang YY. Extracorporeal shock wave lithotripsy and traditional Chinese medicine in treatment of 453 urinary calculi patients. *Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 1999;5(1):1-4.
 13. Hu XM. Extracorporeal shock wave lithotripsy combined with syndrome differentiation for treatment of 690 cases of urinary stones. *Wuzhou Red Cross Hospital*. 1999;22(5):22-3.
 14. Guo XX. Study on treatment of non-traumatic necrosis of femoral head with timing shock wave combined with traditional Chinese medicine [master's thesis]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2018.
 15. Cui LJ. Treatment of 76 cases of femoral head ischemic necrosis with syndrome differentiation and treatment. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2011; 32(5):554-5.
 16. Hu QY, Cheng SM, He JH, Wang C, Han ZM, He B, Luo YP, Qin QQ, Liu Y. Clinical study on treatment of knee osteoarthritis with extracorporeal shock wave of acupuncture and acupuncture in traditional Chinese medicine. *Guide of China Medicine*. 2016;14(14):202-3.
 17. Zhang X. Clinical study on treatment of plantar fasciitis with dialectical acupoints selection and meridian sinew nodal points with extracorporeal shock waves therapy [master's thesis]. Chengdu: Chengdu University of TCM; 2018.
 18. Chen Q. A preliminary trial of extracorporeal shock waves combined with TCM for the treatment of IIIB chronic prostatitis [master's thesis]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2015.
 19. Oh CW, Park SG, Park HG. Study on the performance evaluation and supplementations of extracorporeal shockwave therapy. *JEET*. 2018;67(1):52-6.
 20. Yum JK, Ahn SJ. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *J Korean Orthop Assoc*. 2018;53(5):400-6.
 21. Nam HS, Lee SU. Conservative management of shoulder pain with common causes. *J Korean Med Assoc*. 2014;57(8):661-6.
 22. Chung JH, Hong JW. Study on using medical devices by Korean medical doctors through judicial precedents. *J Int Korean Med*. 2019;40(4):597-611.
 23. Sakong YH, Cho BH. A critical review of the court decisions on the Korean oriental doctor's use of diagnostic imaging devices. *Journal of Regulation Studies*. 2013;22(2):225-60.
 24. Park YS. The new understanding of Korean medicine practice in Korean medicine doctor's medical devices using and duty of care. *SPKOM*. 2019;23(2):117-27.

뇌졸중 환자의 일상생활 및 인지기능 회복에 대한 의·한의 협진 재활치료의 효과

문소리 · 금동호

동국대학교 한의과대학 한방재활의학교실

Effect of East-West Integrative Rehabilitation on Activities of Daily Living and Cognitive Functional Recovery in Stroke Patients: A Retrospective Study

Sori Moon, K.M.D., Dongho Keum, K.M.D.

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University

RECEIVED March 14, 2020

REVISED March 19, 2020

ACCEPTED April 1, 2020

CORRESPONDING TO

Dongho Keum, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Hospital, 268, Buljeong-ro, Bundang-gu, Seongnam 13601, Korea

TEL (31) 710-3728

FAX (031) 710-3780

E-mail keumdh660@naver.com

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study was conducted to verify the effectiveness of east-west integrative rehabilitation therapy on activity of daily living and cognitive functional recovery in stroke patients by comparing with integrative rehabilitation therapy group and conventional rehabilitation therapy group in a single institution.

Methods The medical records of 106 stroke patients hospitalized in Department of Rehabilitation Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Hospital from January 1, 2017 to February 28, 2019 were reviewed. After screening and dividing it into conventional rehabilitation (CR) group and integrative rehabilitation (IR) group, Korean version of Modified Barthel Index (K-MBI), functional independence measure (FIM), clinical dementia rating-sum of boxes (CDR-SB) were statistically analyzed.

Results IR group showed significant improvement in K-MBI, FIM, and CDR-SB after treatment ($p < 0.001$) and there was a statistically significant difference in K-MBI and CDR-SB score changes than CR group ($p < 0.05$). And chronic patient of IR group showed significant improvement in K-MBI, FIM, and CDR-SB after treatment ($p < 0.01$) and there was a statistically significant difference in CDR-SB score changes than CR group ($p < 0.05$). In particular, the earlier the treatment initiation time, the more the improvement in function and when the treatment started within 2 years from the onset and patients took acupuncture and pulsed electromagnetic therapy, all scales significantly improved ($p < 0.001$).

Conclusions IR showed more improvement on activities of daily life and cognitive functional recovery than CR in this study. (**J Korean Med Rehabil 2020;30(2):105-123**)

Key words Stroke rehabilitation, Activities of daily living, Cognition, Integrative medicine, Acupuncture, Pulsed electromagnetic therapy

서론»»»»

뇌졸중은 국내 3대 사망원인에 속하는 중요한 질병으로¹⁾ 매년 10만 명 이상 발병하고 있으며 고령 인구가

늘어나면서 발병률이 점차 증가하여 2030년에는 연간 발병 환자 수가 약 35만 명에 이를 것으로 추정된다²⁾. 뇌졸중으로 인한 사망률은 급성기 치료의 발전과 위험 인자 관리 등으로 인해 지속적으로 감소하였지만 생존

환자의 비율과 발병률이 높아지면서 뇌졸중으로 인한 후유장애를 가진 환자의 수는 점점 증가하고 있는 추세이다^{2,3)}. 뇌졸중으로 인한 장애로는 편측마비로 인한 일상생활기능 저하와 혈관성 인지장애 등이 대표적이며 이러한 후유장애는 만성적이고 회복이 어려워 사회적 부담이 되고 있으므로 이를 최소화하기 위해서는 의료자원의 효과적인 활용을 통한 적극적인 재활치료가 필요하다^{2,4)}.

의과와 한의과의 이원화된 공급체계를 주요 특징으로 하는 우리나라는 의료서비스 현장에서 의·한 협력을 통해 의료 이용자들에게 양질의 서비스를 제공할 수 있다는 장점이 있다⁵⁾. 특히 뇌졸중은 환자에 따라 복잡한 임상양상을 가지기 때문에 각 분야의 전문가들이 통합적으로 환자의 기능회복을 위하여 치료에 참여해야 한다. 따라서 한의치료가 기여할 수 있는 부분이 많은 질병이다⁶⁾. 실제로 이용자들을 대상으로 한 2017년도 한의의료 이용실태조사⁵⁾에 따르면 건강보험급여 확대 시 우선 적용이 필요한 질환에 대해 뇌혈관 질환을 포함한 4대 중증질환이 1위를 차지할 만큼 뇌졸중 재활에 대한 한의과 치료의 수요가 높고, 그 효과성에 대해서도 60% 이상의 이용자가 효과가 있다고 응답하여 한의학적 치료의 만족도 역시 높다고 보고되었다.

이를 바탕으로 일반적인 재활치료와 한의과 치료를 통합하여 치료하는 의·한 협진 재활치료를 관련 연구들이 보고되고 있는데^{7,8)}, 그 효과에 대한 객관적인 검증자료의 수가 충분하지 않아 다양한 연구의 필요성이 지속적으로 언급되고 있다. 최근 국내에서 뇌졸중 환자를 대상으로 의·한 협진 재활치료를 받은 군이 그렇지 않은 군에 비하여 일상생활 기능 및 삶의 질이 유의하게 회복되었다고 보고한 연구⁴⁾가 있으나 상기 연구는 발병 3개월 이내의 아급성기 환자들만을 대상으로 한 연구로, 만성기 뇌졸중 환자를 포함한 적극적인 의·한 협진치료의 효과를 파악하기에는 한계가 있었다. 또한 연구의 대부분^{4,9)}은 운동기능을 포함한 독립성 회복에만 초점을 맞추고 있어 독립성 회복에 중요한 영향을 끼치는 인지기능에 대한 효과를 함께 확인한 연구가 거의 없으며 Heo 등¹⁰⁾이 신경학적 기능 회복도를 파악하기 위해 인지기능을 함께 비교 분석한 연구가 있으나 유의한 개선을 확인하지 못하였다.

이에 본 연구에서는 단일기관에서 2017년 1월 1일부

터 2019년 2월 28일까지 뇌졸중을 주소로 재활치료를 받은 입원환자들의 의무기록을 분석하였다. 이후 수집된 연구 대상자들의 기록을 의·한 협진 재활치료를 받은 환자군과 일반 재활치료를 받은 환자군으로 나누어 비교하여 뇌졸중 후 일상생활 및 인지기능에 대해 의·한 협진이 갖는 효과를 통계적으로 확인하였기에 효율적인 재활치료의 방향설정에 도움이 되기 위하여 그 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 대상

2017년 1월 1일부터 2019년 2월 28일까지 동국대학교 분당한방병원 재활의학과에 뇌졸중을 주소로 입원한 환자들의 의무기록 검토를 통해 선정기준을 만족하고 제외기준에 부합되지 않은 106명의 환자를 선별하여 연구대상으로 하였다. 본 연구에 관한 모든 사항은 동국대학교 분당한방병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받은 후 실시하였다(DUBOH 2019-0003).

1) 선정기준

2017년 1월 1일부터 2019년 2월 28일까지 뇌졸중으로 인한 마비를 주소로 동국대학교 분당한방병원 재활의학과에 입원한 환자를 대상으로 하였다.

2) 제외기준

뇌졸중이 아닌 두부손상, 두개내 종양, 척수손상, 감염성, 신경계 변성 등으로 인한 마비 환자, 선천적 장애 및 심한 정신적 장애(정신분열, 해리장애, 양극성 정동장애)를 가진 환자, 임신 및 모유수유 중인 환자, 이전 뇌졸중 기왕력이 있는 환자, 입원기간이 1달 이내인 환자, 중복 입원한 환자, 의무기록 상의 평가지표 및 기능지표가 누락된 환자, 그리고 동일한 치료방법에 따른 회복 정도를 파악하기 위하여 본원 한방재활의학과 이외 타과에서 협진치료를 진행한 환자는 선정대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 재활치료 방법

선정된 연구 대상자들은 의무기록 분석을 통해 일반적인 의과 단독 재활치료만을 받은 환자군(conventional rehabilitation, CR)과 의·한의 협진 재활치료를 받은 환자군(integrative rehabilitation, IR)으로 나누었다. 양 군의 재활치료는 기본적으로 작업치료, 운동치료를 포함하여 수행되었으며 뇌졸중 후 환자의 기능장애 상태에 따라 기능적 전기자극, 언어치료, 연하치료 등이 진행되었다.

한의치료는 같은 병원의 한방재활의학과에서 진행하였으며 이전의 연구들¹¹⁻¹³⁾에서 보고된 바 있는 침 치료와 박동성 전기자장 치료(pulsed electromagnetic therapy, PEMT)로 구성된 치료방법을 모든 환자에게 동일하게 1주 3회의 빈도로 진행하였다. 만약 체내 금속장치 삽입 등으로 박동성 전기자장 치료가 불가능한 환자의 경우 임상 2년차 이상의 한방재활의학과 전공의 또는 전문의가 판단하여 전침 치료 또는 침 치료만을 단독 시행하였다.

(1) 침 치료

침 치료는 규격화된 일회용 멸균 호침(stainless steel 0.20×30 mm; DongBang Medical Co., Ltd., Boryeong, Korea)을 사용하였다. 혈위는 환측 曲池穴(LI11), 外關穴(TE05), 合谷穴(LI04), 上廉穴(LI9), 下廉穴(LI5), 陽陵泉穴(GB34), 足三里穴(ST36), 三陰交穴(SP06), 臨泣穴(GB41), 환측 두부의 神庭穴(GV24), 眉衝穴(BL3), 曲差穴(BL4), 頭維穴(ST8), 曲鬢穴(GB7), 建臑 太白穴(SP03), 太淵穴(LU09), 少府穴(HT08), 魚際穴(LU10) 등을 취혈하였으며 15분간 유침하였다.

(2) PEMT 치료

침 치료 시 박동성 전기자장 치료기(CR-3000; CR Technology, Seongnam, Korea) (Fig. 1)를 사용하여 PEMT 치료를 동시에 시행하였다. 적용 부위는 PEMT 치료기의 전기자장이 나오는 치료면을 환자의 전상장골극과 대퇴골 대전자에서 각각 수직인 선을 그어 두 선이 만나는 점에 접촉시켜 대퇴신경을 자극하도록 조절하고 1초간 10 Hz 자극과 1초간 20 Hz 자극이 2초의 휴식기를 두고 번갈아 자극하도록 설정한 뒤 10분간 자극하였다. 이후 쇄골 중앙의 하단에 접촉시켜 상완신경총 및 액와동정맥을 자극하도록 조절하고, 2초간 3 Hz 자극과 2초간 5 Hz



Fig. 1. Appearance of pulsed electromagnetic therapy.

자극이 1초의 휴식기를 두고 번갈아 자극하도록 설정한 뒤 10분간 자극하였다. 자극은 모두 육안적인 근육 수축이 일어날 정도의 강도로 시행하였다.

(3) 전침 치료

박동성 전기자장 치료가 불가능한 환자들의 경우 저주파 전기치료기(STN-110; StraTec, Anyang, Kroea)를 사용하였다. 肩井(G21), 上廉穴(LI9), 陽陵泉穴(GB34)에 양극을, 曲池穴(LI11), 下廉穴(LI5), 承筋穴(BL56)에 음극을 연결하여 肩井(G21)-曲池穴(LI11), 上廉穴(LI9)-下廉穴(LI5), 陽陵泉穴(GB34)-承筋穴(BL56)이 서로 연결되도록 하여 1 Hz의 이상성 연속파로 육안적 근육수축이 일어날 정도의 강도로 15분간 자극하였다.

2) 평가 방법

(1) Korean version of modified Barthel index (K-MBI, 한글판 수정바델지수)^{14,15)}

K-MBI는 신뢰도와 타당도가 검증된 일상생활능력 평가도구로 10개의 항목(개인위생, 목욕하기, 식사하기, 용변처리, 계단 오르기, 옷 입기, 대변조절, 소변조절, 보행, 의자/침대이동)으로 이루어져 있으며 모든 항목에서 완전하게 독립적 수행이 가능할 경우 가장 높은 점수인 100점을 받도록 되어 있는 평가지수이다.

(2) Functional independence measure (FIM, 기능독립 척도)^{15,16)}

FIM은 뇌졸중 환자를 위한 일상생활활동 평가 및 재활프로그램의 효과 파악을 위해 가장 많이 사용하고 있는 신뢰성이 검증된 평가도구로 기능영역과 인지영역으로 나누어 독립성 기능평가 뿐만 아니라 사회적 인지에 대한 평가를 포함하는 것이 특징이다. 6개 범주(신변관리, 대·소변 조절, 이동, 보행, 의사소통, 사회적 인지) 총 18개 세부항목으로 분류되는 7점 척도로 점수가 높을수록 독립성이 높으며 최저 18점에서 최대 126점까지의 범위를 가진다.

(3) Korean version of expanded clinical dementia rating (CDR, 임상치매평가척도)^{17,18)}

한글판 확장형 CDR은 인지장애를 평가하기 위한 신뢰가능하고 유효한 평가도구로서 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결능력, 사회활동, 집안생활과 취미, 그리고 위생 및 몸치장의 여섯 가지 세부항목으로 구성되며 각 항목당 0에서 5점 척도를 사용한다. CDR 점수는 인지기능의 변화를 민감하게 반영할 수 있다고 보고된 ‘CDR박스총점(sum of boxes, CDR-SB)’의 산정 방식을 사용하였으며 이는 6개 영역 각각의 점수를 모두 더한 총점으로 표시하는데 30점에서 시작하여 인지기능이 높을수록 점수가 0점에 가까워지는 평가 지수이다.

3. 통계 처리

수집된 자료는 IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 처리하였다. 연구대상자들의 모든 결과 지표는 기술 통계를 이용하여 정리하였으며 연속형 변수는 평균±표준편차로, 범주형 변수는 n (%)로 표시하였다.

치료군 내에서 치료 전후 평가지표의 변화는 정규분포를 따르는 경우 paired T-test, 정규분포를 따르지 않는 경우 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 두 개의 치료군 사이의 치료효과 차이를 비교하기 위해 정규성을 따르는 연속변수는 independent T-test를, 정규성을 따르지 않는 연속변수는 Mann-Whitney test를 사용하였으며 범주형 변수는 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다. 또한 pearson correlation analysis를 통해 연속형 변수 사이의 선형관계를 추정하였으며, 세 군

이상의 변수 크기를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 사용하였고 Kruskal-Wallis test 후 유의수준 5% 미만의 유의한 차이가 있는 변수는 사후검증을 실시하였다. 마지막으로 실제 평가지표의 변화에 영향을 준 인자를 파악하기 위해 협진의 유무와 양 군 간의 차이가 있었던 교란변수를 포함하여 multiple regression analysis를 시행하였다.

Paired T-test, Wilcoxon signed rank test, Independent T-test, Mann-Whitney test, chi-square test, Fisher's exact test, pearson correlation analysis, Kruskal-Wallis test, MULTIPLE regression analysis의 신뢰수준은 모두 95%로 하였으며 Kruskal-Wallis test 후 사후검정의 신뢰수준은 98.3%로 하였다.

마지막으로 본 연구 결과의 순서도 및 그래프는 온라인 프로그램(www.draw.io)와 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)을 통해 작성하였다.

결과»»»»

1. 연구 대상자들의 일반적인 특성

총 106명의 환자가 연구 대상으로 선정되었다(Fig. 2). 전체 환자의 평균 나이는 58.34±14.05세로 남성이 72명, 여성이 34명이었다. 뇌졸중의 위험인자로서 고혈압의 과거력이 있는 환자가 80명, 당뇨병 28명, 이상지질혈증 25명, 심장질환 21명으로 조사되었다. 뇌졸중 종류로는 뇌경색 37명, 뇌출혈 67명, 뇌경색과 뇌출혈이 동반된 병변이 2명이었다. 발병기간에 따라 분류하였을 때 발병 후부터 1~2주까지를 급성기, 1~2주 이후부터 6개월까지를 아급성기, 6개월 이상인 경우를 만성기로 나누어 분류하였으며¹⁹⁾ 이에 따라 급성기 환자는 1명, 아급성기 환자는 38명, 만성기 환자는 67명이었고, 연구 대상자들의 평균 재활치료 기간은 48.61±18.65일이었다.

전체 환자 중 일반 재활치료군은 23명이었으며 협진 재활치료군은 83명이었다. 양 군 간에 성별, 나이, 과거 병력 중 고혈압, 이상지질혈증, 심장질환 환자의 비율, 뇌졸중 종류, 급성·아급성·만성 환자의 비율, 치료 기간 그리고 초기 K-MBI, FIM, CDR-SB 점수에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 당뇨병 환자의 비율에서는 두 군

Table I. Baseline Characteristics of the Subjects

Parameters	Total (n=106)	CR (n=23)	IR (n=83)	p-value
Age, years	58.34±14.05	63.04±16.49	57.04±13.11	0.069
Sex				
Male	72 (67.9)	19 (82.6)	53 (63.9)	0.088
Female	34 (32.1)	4 (17.4)	30 (36.1)	
Stroke risk factors				
Hypertension	80 (75.5)	20 (87.0)	60 (72.3)	0.148
Diabetes mellitus	28 (26.4)	10 (43.5)	18 (21.7)	0.036*
Dyslipidemia	25 (23.6)	7 (30.4)	18 (21.7)	0.382
Cardiac disorder	21 (19.8)	5 (21.7)	16 (19.3)	0.773
Type of stroke				
Ischemic	37 (34.9)	9 (39.1)	29 (33.7)	0.631
Hemorrhagic	67 (63.2)	13 (56.5)	54 (65.1)	0.452
Ischemic and hemorrhagic	2 (1.9)	1 (4.3)	1 (1.2)	0.388
Classification by period				
Acute	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.2)	1
Subacute	38 (35.8)	10 (43.5)	28 (33.7)	0.389
Chronic	67 (63.2)	13 (51.5)	54 (65.1)	0.452
Duration of rehabilitation therapy, day	48.61±18.65	43.48±15.67	50.04±19.28	0.103
Function score before rehabilitation therapy				
K-MBI	47.99±21.83	48.35±26.76	47.89±20.44	0.777
FIM	67.34±22.30	65.57±27.39	67.83±20.84	0.733
CDR-SB	6.48±7.08	8.46±8.17	5.93±6.69	0.254

Values are mean±standard deviation or number of patients (percentage of corresponding patients).

CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes.

*p-value<0.05.

p-values of age, duration of rehabilitation therapy and function score before rehabilitation therapy were calculated by Mann-Whitney test. p-values of sex, stroke risk factors, type of stroke and classification by period were calculated by chi-square test or Fisher's exact test.

간에 유의한 차이가 관찰되었다(p=0.036)(Table I).

2. 재활치료 전후 평가지표의 변화

1) 전체 환자 비교

재활치료 후 K-MBI는 일반 재활치료군은 48.35±26.76에서 51.48±27.84로(p=0.001), 협진 재활치료군은 49.89±20.44에서 54.83±19.80으로(p<0.001) 두 군 모두 치료 전과 비교하여 치료 후 유의한 향상을 보였다. 또한 K-MBI 점수 변화는 일반 재활치료군에서 3.13±3.88점, 협진 재활치료군에서 6.94±7.84점만큼 증가해 협진 재활치료군이 유의하게 더 많은 폭의 호전을 보였다(p=0.041)(Table II,

Figs. 3A, 4).

FIM은 일반 재활치료군은 65.57±27.39에서 68.57±29.20으로(p=0.005), 협진 재활치료군은 67.83±20.84에서 73.92±19.65로 치료 후 모두 유의한 증가를 보였다(p<0.001). FIM 점수 변화는 일반 재활치료군에서 3.00±4.91점, 협진 재활치료군에서 6.08±8.79점만큼 증가해 협진 재활치료군에서 더 많은 폭의 점수 상승이 이루어졌으나 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p=0.106)(Table II, Figs. 3B, 4).

CDR-SB는 일반 재활치료군은 8.46±8.17에서 8.46±9.06으로(p=0.916), 협진 재활치료군에서 5.93±6.69에서 4.45±5.65로(p<0.001) 협진 재활치료군에서만 통계적으로 유

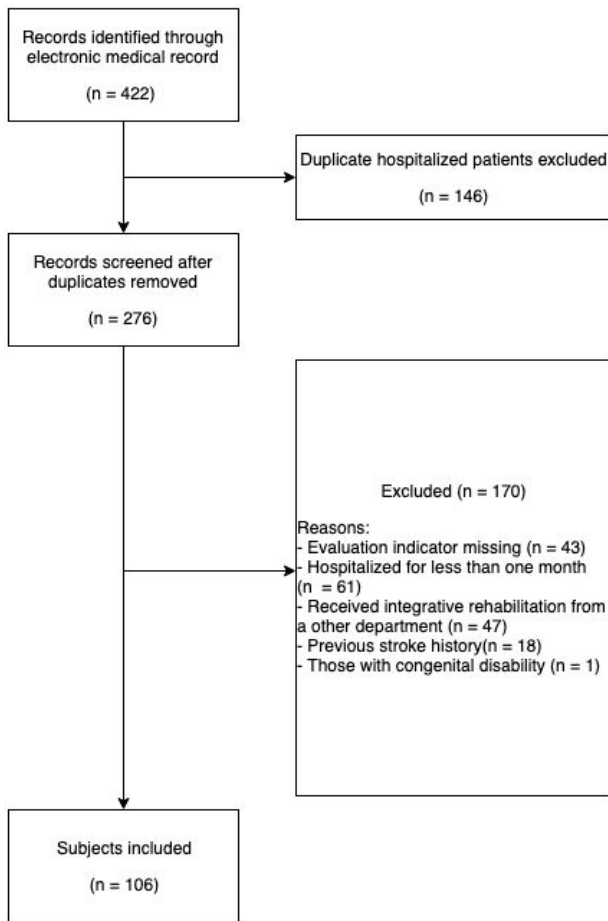


Fig. 2. Flow chart of patients through the trial.

의한 호전을 보였으며, 점수 변화 폭을 비교했을 때 일반 재활치료군에서 0.00 ± 2.00 점, 협진 재활치료군에서 1.48 ± 2.82 점만큼 개선되어 협진 재활치료군이 유의하게 더 많은 폭의 호전을 보였다($p=0.024$)(Table II, Figs. 3C, 4).

2) 만성기 환자 비교

발병 6개월 이후의 만성기에 속하는 환자들만을 선정하여 비교하였을 때 재활치료 후 K-MBI는 일반 재활치료군은 51.31 ± 23.85 에서 54.31 ± 25.43 으로($p=0.022$), 협진 재활치료군은 52.94 ± 18.15 에서 57.70 ± 17.52 로($p<0.001$) 두 군 모두 치료 전과 비교하여 치료 후 유의한 향상을 보였다. 또한 K-MBI 점수 변화는 일반 재활치료군에서 3.00 ± 4.12 점, 협진 재활치료군에서 4.76 ± 5.84 점만큼 증가해 협진 재활치료군에서 더 많은 폭의 점수 상승이 이루어졌으나 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.533$)(Table III, Figs. 5A, 6).

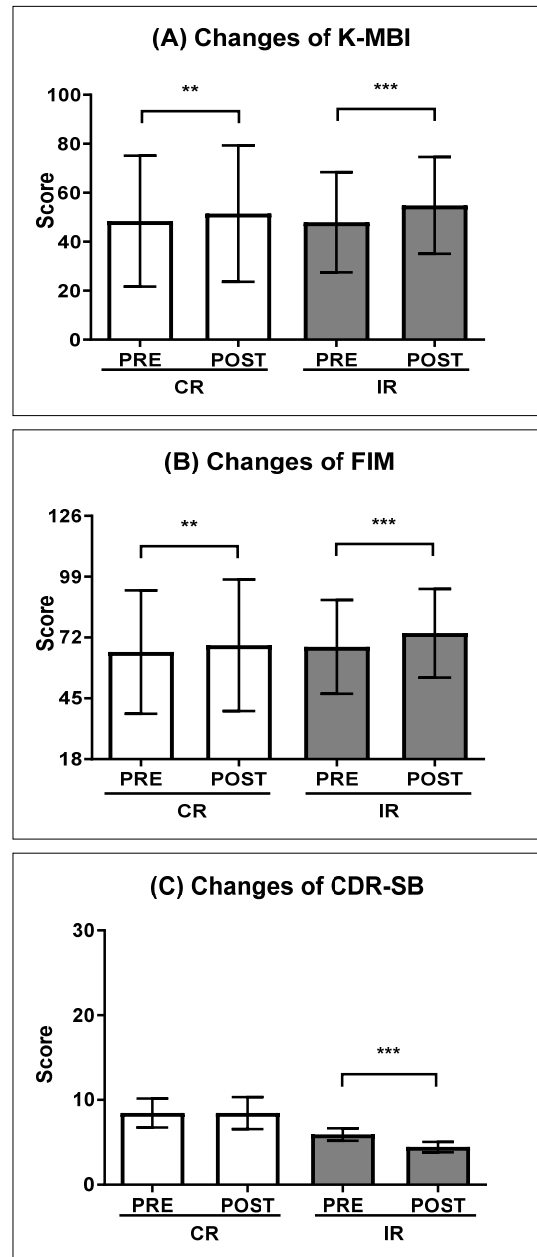


Fig. 3. Changes of parameters in CR and IR group. K-MBI: Korean version of modified Barthel index, CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

FIM은 일반 재활치료군은 66.31 ± 26.04 에서 68.38 ± 28.05 로($p=0.190$), 협진 재활치료군은 72.96 ± 17.42 에서 76.28 ± 17.73 으로 협진 재활치료군에서만 치료 후 모두 유의한 증가를 보였다($p<0.001$). FIM 점수 변화는 일반 재활치료군에서 2.08 ± 5.39 점, 협진 재활치료군에서 3.31 ± 6.59 점만

Table II Changes of Parameters in CR and IR Group

Parameter		CR (n=23)	IR (n=83)	p-value
K-MBI	Pre.	48.35±26.76	47.89±20.44	
	Post.	51.48±27.84	54.83±19.80	
	Diff.	3.13±3.88	6.94±7.84	0.041*
	p-value	0.001**	<0.001***	
FIM	Pre.	65.57±27.39	67.83±20.84	
	Post.	68.57±29.20	73.92±19.65	
	Diff.	3.00±4.91	6.08±8.79	0.106
	p-value	0.005**	<0.001***	
CDR-SB	Pre.	8.46±8.17	5.93±6.69	
	Post.	8.46±9.06	4.45±5.65	
	Diff.	0.00±2.00	1.48±2.82	0.024*
	p-value	0.916	<0.001***	

Values are mean±standard deviation.

CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes, Pre.: pre-therapy score, Post.: post-therapy score, Diff.: difference value.

*p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

p-values of Diff. of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by Mann-Whitney test.

p-values of Pre. and Post. of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by paired T-test or Wilcoxon signed rank test.

Table III Changes of Parameters in Chronic Patients of CR and IR Group

Parameter		CR (Chronic) (n=13)	IR (Chronic) (n=54)	p-value
K-MBI	Pre.	51.31±23.85	52.94±18.15	
	Post.	54.31±25.43	57.70±17.52	
	Diff.	3.00±4.12	4.76±5.84	0.533
	p-value	0.022*	<0.001***	
FIM	Pre.	66.31±26.04	72.96±17.42	
	Post.	68.38±28.05	76.28±17.73	
	Diff.	2.08±5.39	3.31±6.59	0.359
	p-value	0.190	0.001**	
CDR-SB	Pre.	8.85±9.38	4.60±5.86	
	Post.	9.46±10.36	3.55±4.95	
	Diff.	-0.62±2.05	1.06±2.37	0.024*
	p-value	0.301	0.002*	

Values are mean±standard deviation.

CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes, Pre.: pre-therapy score, Post.: post-therapy score, Diff.: difference value.

*p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

p-values of Diff. of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by independent T-test or Mann-Whitney test.

p-values of Pre. and Post. of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by paired T-test or Wilcoxon signed rank test.

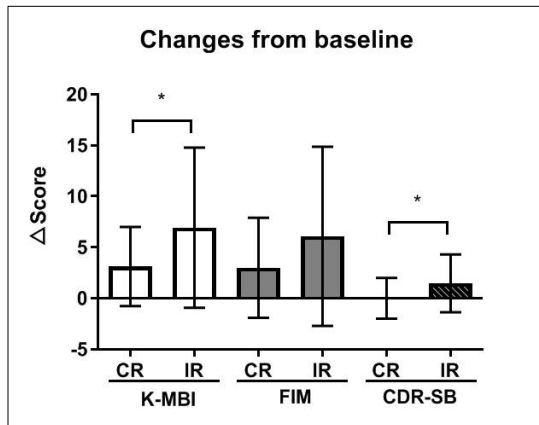


Fig. 4. Value changes from baseline within CR and IR group. CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. *p-value<0.05.

점 증가해 협진 재활치료군에서 더 많은 폭의 점수 상승이 이루어졌으나 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p=0.359) (Table III, Figs. 5B, 6).

CDR-SB는 일반 재활치료군은 8.85±9.38에서 9.46±10.36으로(p=0.301), 협진 재활치료군에서 4.60±5.686에서 3.55±4.95로(p=0.002) 협진 재활치료군에서만 통계적으로 유의한 호전을 보였으며, 점수 변화 폭을 비교했을 때 일반 재활치료군에서 -0.62±2.05점, 협진 재활치료군에서 1.06 ±2.37점으로 협진 재활치료군에서만 개선을 보였으며 통계적으로 유의미하였다(p=0.024)(Table III, Figs. 5C, 6).

3. 치료 효과에 영향을 줄 수 있는 인자에 따른 평가 지표의 변화

1) 치료 시작 시기

치료 효과에 영향을 줄 수 있는 인자로 치료 시작 시기와 평가지표 개선정도의 상관관계를 분석하였다(Table IV). 치료 시작 시기가 느려질수록 평가지표 변화량의 값이 음의 기울기를 나타내는 것으로 보아 치료 시작 시기가 빠를수록 K-MBI, FIM, CDR-SB의 개선정도는 양의 상관관계로 더 큰 호전을 보일 것임을 예상할 수 있었으며, K-MBI (p<0.01)와 FIM (p<0.001)에서는 통계적으로 유의한 선형의 상관관계를 보였다.

특히 치료 시작 시기로 발병 후 2년 이내에 협진 재활치

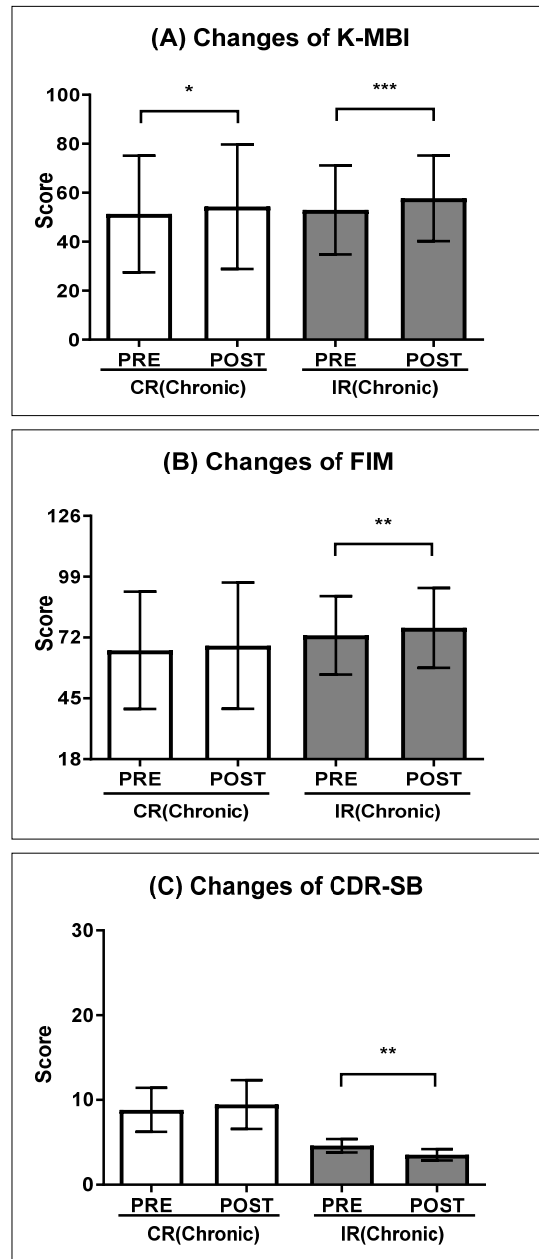


Fig. 5. Changes of parameters in chronic patients of CR and IR group. K-MBI: Korean version of modified Barthel index, CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. *p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

료를 받기 시작한 환자군에서 K-MBI, FIM, CDR-SB가 각각 47.40±20.78에서 55.10±19.97로(p<0.001), 67.19±21.19에서 74.61±19.96으로(p<0.001), 5.81±6.52에서 4.19±5.26으로(p<0.001) 치료 후 유의하게 개선되었으며, 2년 이

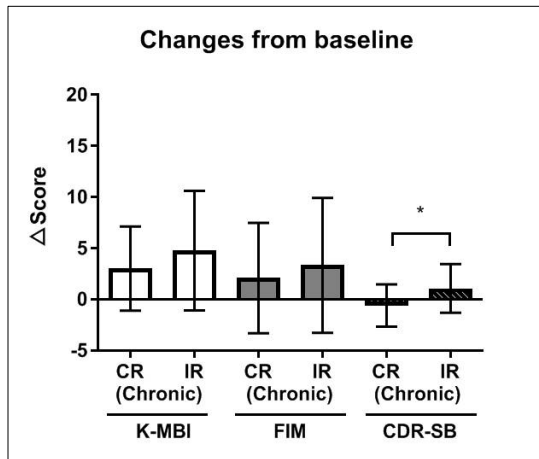


Fig. 6. Value changes from baseline within chronic patients of CR and IR group. CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. *p-value<0.05.

Table IV. Correlation between Treatment Initiation Time and Therapeutic Effects

Parameter		Treatment initiation time
K-MBI Diff.	Coefficient of correation	-0.299
	p-value	0.006**
FIM Diff.	Coefficient of correation	-0.457
	p-value	<0.001***
CDR-SB Diff.	Coefficient of correation	-0.113
	p-value	0.038

CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, Diff.: difference value, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes.

*p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001 p-values were calculated by Pearson correlation analysis.

내에 일반 재활치료만을 받은 환자군과 비교하였을 때 K-MBI (p=0.009), FIM (p=0.022), CDR-SB (p=0.039)에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table V, Figs. 7, 8).

2) 협진 중재 수준

협진 중재 수준에 따라 연구 대상자들을 의과 단독 재활치료만 받은 환자군, 협진 재활치료 중 침 치료 또는 침 치료를 받은 환자군 그리고 침 치료와 PEMT 치료를 받은 환자군 3개 군으로 분류하였다.

K-MBI, FIM, CDR-SB 점수는 침 치료와 PEMT 치료

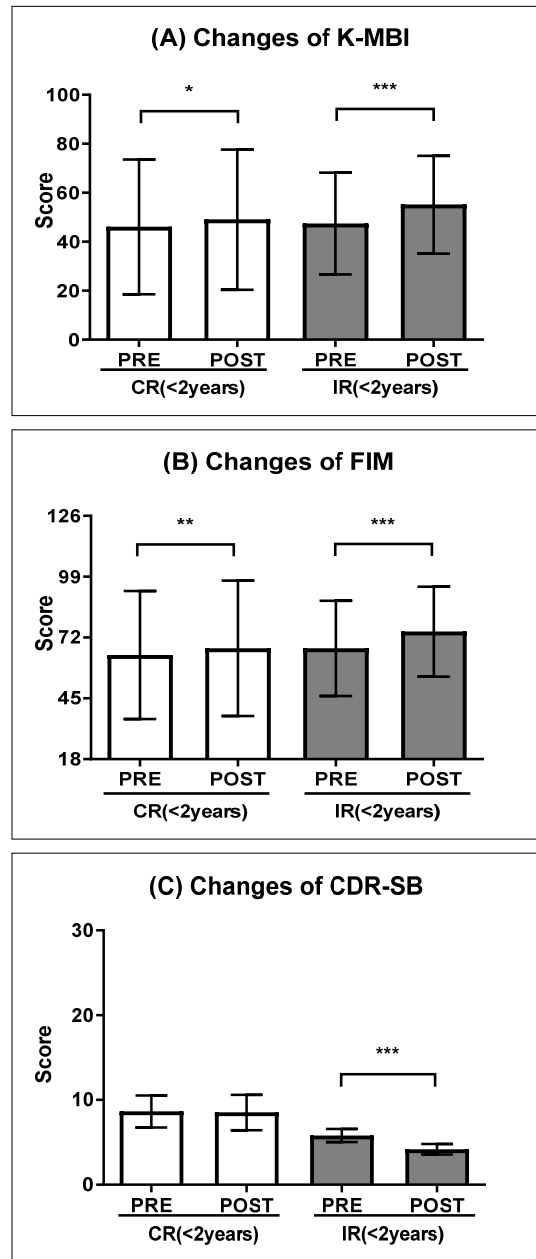


Fig. 7. Changes of parameters in CR and IR group within 2 years. K-MBI: Korean version of modified Barthel index, CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. *p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

를 받은 환자군에서만 각각 52.47±17.59에서 59.91±15.35로(p<0.001), 72.15±18.00에서 79.27±15.56으로(p<0.001), 5.02±6.07에서 3.37±4.90으로(p<0.001) 변화하여 세 가지 지표 모두에서 유의한 개선을 보였다(Table VI, Fig. 9).

Table V. Changes of Parameters in CR and IR Group treatment initiation time within 2 years

Parameter		CR (<2 years) (n=20)	IR (<2 years) (n=72)	p-value
K-MBI	Pre.	46.05±27.51	47.40±20.78	
	Post.	49.00±28.63	55.10±19.97	
	Diff.	2.95±4.11	7.69±8.05	0.009**
	p-value	0.004**	<0.001***	
FIM	Pre.	64.25±28.39	67.19±21.19	
	Post.	67.20±30.03	74.61±19.96	
	Diff.	2.95±5.01	7.42±8.42	0.022*
	p-value	0.016*	<0.001***	
CDR-SB	Pre.	8.65±8.45	5.81±6.52	
	Post.	8.56±9.30	4.19±5.26	
	Diff.	0.13±2.03	1.62±2.90	0.039*
	p-value	0.859	<0.001***	

Values are mean±standard deviation.

CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, Pre.: pre-therapy score, Post.: post-therapy score, Diff.: difference value, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes.

*p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

p-value of Diff. of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by Mann-Whitney test.

p-value of Pre. and Post of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by paired T-test or Wilcoxon signed rank test.

Table VI. Relationship Between Treatment Contents and Therapeutic Effects

Parameter		CR (n=23)	IR (Acup, Eletro) (n=28)	IR (Acup, PEMT) (n=55)	p-value
K-MBI	Pre.	48.35±26.76	38.89±22.89	52.47±17.59	
	Post.	51.48±27.84	44.86±23.75	59.91±15.35	
	Diff.	3.13±3.88	5.96±7.12	7.44±8.20	0.101
	p-value	0.001**	<0.009***	<0.001***	
FIM	Pre.	65.57±27.39	59.36±23.63	72.15±18.00	
	Post.	68.57±29.20	63.39±22.70	79.27±15.56	
	Diff.	3.00±4.91	4.04±7.54	7.13±9.25	0.067
	p-value	0.005**	<0.001***	<0.001***	
CDR-SB	Pre.	8.46±8.17	7.73±7.57	5.02±6.07	
	Post.	8.46±9.08	6.57±6.48	3.37±4.90	
	Diff.	0.00±2.00	1.16±3.12	1.65±2.67	0.02*
	p-value	0.916	0.121	<0.001***	

Values are mean±standard deviation.

CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, Acup: acupuncture therapy, Eletro: electroacupuncture therapy, PEMT: pulsed electromagnetic therapy, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, Pre.: pre-therapy score, Post.: post-therapy score, Diff.: difference value, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes.

*p-value<0.05, **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

p-values of Diff. of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by Kruskal-Wallis test.

p-values of Pre. and Post of MBI, FIM, CDR-SB were calculated by paired T-test or Wilcoxon signed rank test.

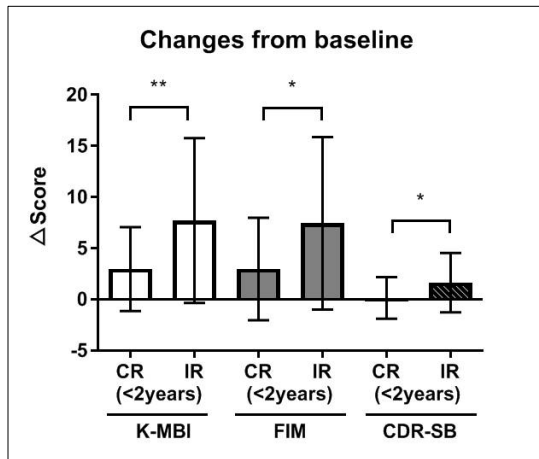


Fig. 8. Value changes from baseline in CR and IR group treatment initiation time within 2 years. CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. *p-value<0.05, **p-value<0.01.

또한 3개 군의 치료 전후 점수 변화 폭을 비교하였을 때 침 치료와 PEMT 치료를 받은 환자군의 점수 변화 폭이 모든 지표에서 제일 크게 나타났으며, 뒤이어 침 치료 또는 전침 치료를 받은 환자군, 의과 단독 재활치료만 받은 환자군 순으로 점수 변화량의 차이를 보였다 (Table VI). 특히 CDR-SB의 변화량은 의과 단독 재활치료군에 비해 침 치료와 PEMT 치료를 받은 환자군에서 유의한 차이를 보였다($p=0.006$)(Fig. 10).

4. 교란변수 및 협진의 유무가 평가지표에 미친 영향 분석

재활치료 전 양 군 간에 차이가 있었던 교란변수인 환자의 당뇨병 과거력이 실제 운동기능 및 인지기능 회복에 영향을 주는 요인인지 확인하기 위하여 협진의 유무와 함께 다변량 회귀분석을 통한 사후검정을 시행하였다(Table VII).

검정 결과 K-MBI의 점수변화는 협진의 유무 및 당뇨병 과거력과 유의한 관련이 있었으며($R^2=0.087$, $p=0.009$) 표준화 회귀계수의 절대값을 비교하였을 때 협진의 유무($|\beta|=0.257$)가 당뇨병 과거력($|\beta|=0.205$)보다 점수변화에 더 영향력 있는 변수임을 확인하였다.

FIM과 CDR-SB의 점수변화는 교란 변수인 당뇨병

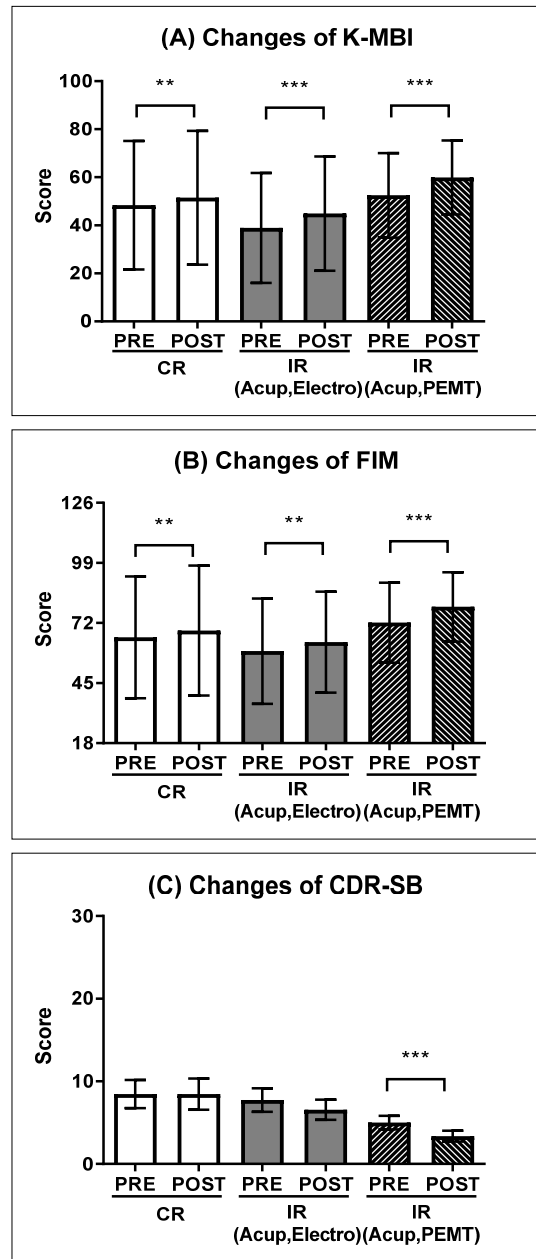


Fig. 9. Changes of Parameters in CR, IR (Acup, Electro) and IR (Acup, PEMT). K-MBI: Korean version of modified Barthel index, CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, Acup: acupuncture therapy, Electro: electroacupuncture therapy, PEMT: pulsed electromagnetic therapy, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. **p-value<0.01, ***p-value<0.001.

과거력과는 유의한 관련이 없으며 CDR-SB의 경우 협진 여부와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다($R^2=0.051$, $p=0.020$).

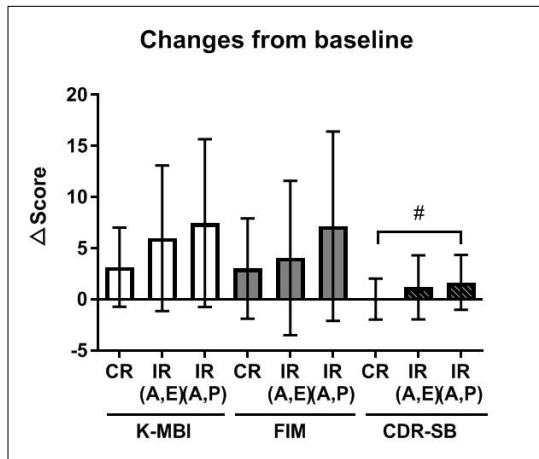


Fig. 10. Value changes from baseline in CR and IR group by treatment contents. CR: conventional rehabilitation, IR: integrative rehabilitation, A: acupuncture therapy, E: electroacupuncture therapy, P: pulsed electromagnetic therapy, K-MBI: Korean version of modified Barthel index, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes. #p-value<0.017.

Table VII Correlation between Parameters and Confounder Factors

Factors	R square	Standardized beta coefficient	p-value
K-MBI Diff.	0.087		0.009**
Integrative care		0.257	0.009**
Diabetes		-0.205	0.036*
FIM Diff.	0.030		0.211
Integrative care		0.171	0.087
Diabetes		-0.075	0.449
CDR-SB Diff.	0.051		0.020*
Integrative care		0.225	0.020*
Diabetes		0.026	0.790

K-MBI: Korean version of modified Barthel index, Diff.: difference value, FIM: functional independence measure, CDR-SB: clinical dementia rating-sum of boxes.

*p-value<0.05, **p-value<0.01.

p-values were calculated by multiple regression analysis.

고찰

뇌졸중 환자 수는 급성기 사망률이 감소하고 고령화에 따른 발생률이 증가하면서 지속적으로 늘어나고 있는 추세이며 발병 후 완전히 회복되거나 사망에 이르는 경우를 제외하면 환자의 60% 이상이 신체기능과 일상

생활에서 장애를 가지게 되기 때문에 뇌졸중 재활치료에 대한 수요는 점차 증가할 것으로 예상된다^{2,3,20}. 국민건강보험공단 데이터베이스에 따르면 2015년 뇌졸중으로 발생한 직접 비용은 약 1조 6,840억 원으로, 지속적으로 증가하고 있으며²) 특히 의료비 중 환자가 직접 부담해야 하는 비용은 재원기간에 의해 가장 크게 결정되는데²¹), 이러한 경제적 관점에서 볼 때 한정된 의료자원을 효과적으로 활용하여 비교적 짧은 입원기간 내 최대한 독립적인 기능회복을 할 수 있도록 재활치료 방향을 설정하는 것이 개인 및 사회적 부담을 최소화하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

뇌졸중 재활에 관한 최근 메타분석을 고찰한 연구^{22,23})에서는 체계화된 뇌졸중 재활치료가 덜 조직화된 치료를 받은 대조군과 비교하여 사망률과 입원율, 그리고 의존성을 모두 낮추었다고 보고하였다. 이에 Park 등²⁴)은 국내 뇌졸중센터에서 적용 가능한 통합 의학 모델로서의 의·한의 협진을 기본으로 하여 급성 단계에서는 의과 내 신경과 위주의 치료를, 급성기 이후에는 침 치료를 포함한 한방과 치료 위주의 재활프로그램으로 각 전문분야 간의 역할이 교환되는 방식을 제안하며 우리나라 의료서비스의 장점 중 하나인 의·한 협진을 적극적으로 이용할 가치가 있음을 주장하였다.

의·한의 협진은 의과와 한의과가 상호보완 관계를 통하여 환자에게 다양하고 질 높은 의료서비스를 제공하여 진료의 효과를 높이기 위한 진료체계이다²⁵). 우리나라에서는 2009년도 1월 의료법이 개정되면서 병원급 의료기관에서 이종(異種) 간에 의료인을 고용할 수 있게 됨에 따라 협진체계에 대한 제도적인 기틀이 마련되었다^{26,27}). 협진에 관한 인식도 조사에서는 의료 전공자들의 60% 이상에서 의·한 협진을 권유할 의사가 있으며²⁸), 의·한 협진의 필요성에 관해 한의사의 90%, 의사의 60%가 필요하다고 응답하였다²⁹). 특히 뇌졸중 분야의 협진진료 의향에 대해 80% 이상의 환자가 긍정적으로 답하여 그 수요가 높았으며^{30,31}), Lim 등³¹)의 연구에 따르면 실제로 협진병원 내 뇌졸중 환자들의 협진치료 만족도 역시 높은 것으로 나타났다.

하지만 이러한 수요와 긍정적인 인식에도 불구하고 뇌졸중 환자들을 대상으로 의·한의 협진 재활치료의 임상적인 효과 자체에 대한 객관적인 검증자료는 아직까지 부족한 실정이다. Fang 등^{7,8})이 무작위대조군실험

을 통해 뇌졸중 환자들을 대상으로 침과 한약을 병행한 포괄적인 협진치료의 효과에 대해 보고한 바가 있고, 최근 Kim과 Youn⁴⁾, Kim과 Moon⁹⁾이 의·한 협진 재활치료 후 보행기능, 일상생활기능 및 삶의 질 개선을 보고한 연구가 있다. 하지만 이들은 모두 아급성기 뇌졸중 환자들만을 대상으로 한 연구로 실제적으로 재활치료의 수요가 높은 만성기를 포함한 뇌졸중 환자들에 대한 협진치료의 효과를 파악하기에는 한계가 있었으며, 연구의 대부분은 운동기능 위주의 회복에 초점을 맞추고 있어 기능적 회복에 중요한 영향을 끼치는 인지기능에 대한 효과 파악 또한 어려웠다.

인지기능의 회복은 재활에서 중요한 요소로 작용하는데 운동기능의 회복이 가능한 환자에서도 인지기능의 손상은 재활을 어렵게 하는 요소가 되며, 일상생활 동작을 계획하고 수행하는 과정에서 장애를 초래하게 된다³²⁾. 이에 최근 신체적 기능과 인지기능을 동시에 개선하기 위한 치료 프로그램으로 전산화 인지재활, 과제지향 연구^{33,34)}들이 보고되고 있으며 의·한 협진 치료를 적용한 모델에서는 Heo 등¹⁰⁾이 뇌질환 재활 통합 등록체계 자료에 등록된 자료의 분석을 통해 치료 전후 일상생활기능과 인지기능의 호전도를 함께 비교 분석한 바 있지만 통계적 유의성을 확인하지 못하였는데, 이는 다기관·광역의 광범위한 자료를 분석함으로써 환자군을 추정 분류하였기 때문에 데이터 왜곡의 가능성이 있다는 한계점이 있었다.

이에 본 연구는 앞선 선행 연구들에서 뇌졸중 재활의 협진치료 후 효과를 객관적으로 분석한 논문의 수가 부족하다는 점, 연구의 대부분이 아급성기 환자를 대상으로 하여 만성기 뇌졸중을 포함한 환자들에게서 적극적인 의·한의 협진 치료의 효과를 파악하기에는 무리가 있다는 점, 재활치료의 궁극적인 목표인 독립성 회복³⁵⁾에 중요한 영향을 끼치는 일상생활동작 및 인지기능의 호전을 함께 분석하여 유의한 개선을 확인한 연구가 없다는 점 등 여러 한계점을 파악한 바 2017년 1월 1일부터 2019년 2월 28일까지 단일기관에서 뇌졸중을 주소로 재활치료를 받은 입원환자들의 의무기록을 발병일에 제한을 두지 않고 모두 분석하여 의·한의 협진 재활치료를 받은 환자들과 의과 단독의 일반적인 재활치료를 받은 환자들로 나눈 뒤 치료 후 일상생활 및 인지기능 개선 회복 정도에 대해 통계적으로 분석하였다.

본 연구에서는 일상생활동작 수행능력을 평가하는 도구로 K-MBI와 FIM을, 인지기능을 평가하는 도구로 CDR-SB를 사용하였다. K-MBI와 FIM은 현재 가장 많이 이용하고 있는 기능적 독립성평가 도구로 신뢰도와 타당도가 검증된 평가지표이다^{6,15,16)}. 특히 FIM의 경우 기능평가 6가지 항목 중 2가지가 인지기능 영역을 포함하고 있어^{15,16)} 인지기능에 대한 개선을 일부 확인할 수 있는 장점이 있다. 또한 뇌졸중 후 인지장애는 기억력, 계획성, 판단력 등의 항목에서 저하를 나타내는 경도인지장애의 범주에 속하는데³⁶⁾ 경미한 인지장애인 경우 CDR-SB가 이러한 인지기능의 변화를 민감하게 반영하는 장점이 있으며¹⁸⁾ 실제로 O'Bryant 등³⁷⁾의 연구에서는 경미한 인지장애를 판단하는 기준으로 CDR-SB 점수를 사용할 것을 주장한 바 있다. 따라서 본 연구에서는 상기 언급된 평가지표 3가지를 선정하여 치료 전후의 점수 변화를 비교하였다.

연구 결과 의과 단독의 일반적인 재활치료군에서는 치료 후 K-MBI, FIM만이 유의하게 증가하였고 CDR-SB는 유의한 증가를 보이지 않은데 반해 의·한의 협진 재활치료군에서는 치료 후 K-MBI, FIM, CDR-SB가 치료 후 모두 유의하게 증가하였다. 또한 점수 변화량을 비교하였을 때 일반 재활치료군에 비해 협진 재활치료군에서 K-MBI, FIM, CDR-SB 점수 변화량이 모두 높았으며 특히 K-MBI와 CDR-SB 점수 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

따라서 위의 연구결과 뇌졸중 환자에서 의·한의 협진 재활치료를 받은 환자군이 의과 단독의 일반적인 재활치료를 받은 환자군보다 일상생활 및 인지기능의 유의한 회복을 보였음을 확인할 수 있었다.

이는 최근 중국에서 뇌졸중 환자를 대상으로 표준 재활치료와 함께 침과 한약치료를 병행한 포괄적인 재활치료를 받은 군과 표준 재활치료만을 시행한 군의 치료성적을 비교한 무작위 대조군 연구^{7,8)}에서 포괄치료를 받은 군에서 일상생활기능, 인지기능, 우울 정도 등이 모두 유의한 개선을 보였다는 연구결과와 일치한다. 하지만 해당 연구는 아급성기 환자들만을 대상으로 한 연구로서 만성기 환자들에 대한 효과를 확인할 수는 없었다.

뇌졸중은 발병 후부터 약 1~2주 정도까지를 급성기, 1~2주 이후부터 6개월까지를 아급성기, 6개월 이상인 경우 만성기로 나눌 수 있는데¹⁹⁾, 발병 3개월 이내에 대

부분의 회복이 이루어지고, 6개월 이후부터는 안정화된다는 개념에 기초하여 만성기 뇌졸중 환자에게 지속적인 재활 치료가 이득이 있는가에 대해서는 아직 합의된 결론이 없다^{22,37)}.

이에 본 연구는 연구대상자의 60% 이상이 발병 6개월 이상 경과된 만성기 환자들로 만성기 환자들만을 선정하여 회복의 정도를 한번 더 비교할 수 있었다. 그 결과, 만성기 일반 재활치료군에서는 일상생활기능만이 치료 후 유의하게 개선된 데 반해 의·한 협진 재활치료군에서는 일상생활기능 뿐만 아니라 인지능력 정도가 모두 유의하게 개선되었다. 특히 CDR-SB로 평가한 인지능력의 경우에는 회복의 정도가 미미하여 점수 변화 폭이 크지 않을 것으로 추정되는 만성기 환자들만을 선정한 비교에서도 통계적인 유의성을 확인할 수 있을 만큼 의·한 협진 재활치료군에서 유의미한 점수변화량 차이를 나타내었다. 이를 통해 협진치료가 만성기 환자들의 인지능력 회복에 유효한 치료가 될 수 있음을 확인할 수 있었다.

또한 환자 전체를 대상으로 하였을 때는 일반 재활치료군에 비해 협진 재활치료군에서 MBI와 CDR-SB 점수 변화 폭이 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 만성기 환자에서는 CDR-SB 점수 변화량에서만 유의성 있는 차이를 보였는데, 치료 시작 시기가 치료효과에 미치는 영향을 분석하였을 때 치료 시작 시기가 빠를수록 개선정도가 크게 나타났으며, 특히 발병 후 2년 이내에 협진 재활치료를 받기 시작한 환자군에서 K-MBI, FIM, CDR-SB 점수 변화량이 모두 유의성 있는 차이를 보였다. 이를 통해 만성기를 포함한 뇌졸중 환자들에서 지속적인 재활치료 후 기능의 개선을 기대할 수 있으나 치료 시기가 빠를수록 치료 효과가 큰 것으로 나타났으며, 본 연구에서는 발병 2년 이내에 협진 재활치료를 시작한 환자들에게서 좀 더 많은 유의성을 발견할 수 있었고 이는 뇌 손상 후 1년에서 2년까지는 뇌신경의 재활이 일어나는 것³⁸⁾으로 알려져 있는 것과 일치한다.

치료 효과에 영향을 줄 수 있는 인자로 협진 중재 수준에 따른 효과를 분석하기 위해 연구 대상자들을 다시 3개의 군으로 나누었다. 먼저 협진치료로 침과 PEMT 치료를 받은 환자군과 PEMT 치료를 받을 수 없어 한방 재활의학과 전공의 및 전문의가 판단하여 침 또는 전침 치료만을 받은 환자군, 그리고 협진치료 없이 의과 단

독의 일반적인 재활치료만 받은 환자군으로 분류하였다. 분석 결과 침 치료와 PEMT 치료를 받은 환자군에서만 치료 전후 K-MBI, FIM, 그리고 CDR-SB 지표에서 모두 유의한 개선을 보였다. 또한 3개 군 간의 치료 전후 점수 변화 폭을 비교하였을 때 한의과 협진 치료로서 침 치료와 PEMT 치료를 받은 환자군의 점수 변화 폭이 모든 지표에서 제일 크게 나타났으며 뒤이어 침 치료 또는 전침 치료를 받은 환자군, 의과 단독 재활치료만 받은 환자군 순으로 점수 변화량의 차이를 보였다.

2016년도 코크란 리뷰³⁹⁾에서 침 치료는 아급성기와 만성기 뇌졸중 환자에서 일상생활 독립성 및 신경학적 결손, 운동기능, 인지기능 우울 정도, 연하기능, 통증과 강직에 대해 긍정적인 효과를 가지며 뇌졸중 환자의 회복기에 적용할 수 있는 심각한 부작용이 없는 치료라고 보고되었다. 본 연구에서는 침 치료로 뇌졸중 후에 나타나는 상지의 굴곡패턴 강직과 하지의 신전패턴 강직을 감소시키기 위해^{40,41)} 환측 상지의 신전근군 상에 위치하는 曲池穴(LI11), 外關穴(TE05), 合谷穴(LI04), 上廉穴(LI9), 下廉穴(LI5), 환측 하지의 굴곡근군 상에 위치하는 陽陵泉穴(GB34), 足三里穴(ST36), 三陰交穴(SP06) 등을 취혈하여 자극하였으며 해부학적 체성감각에 일치하는 두개골의 영역에 자극을 주기 위해⁴²⁾ 환측 두부의 神庭穴(GV24), 眉衝穴(BL3), 曲差穴(BL4), 頭維穴(ST8), 曲鬢穴(GB7)을 취혈하였다. 또한 건측 사지를 활성화시키는 것은 마비측 사지의 수의적인 근육 수축을 증가시킬 가능성을 높일 수 있다는 점에 근거하여²²⁾ 건측 사지의 太白穴(SP03), 太淵穴(LU09), 少府穴(HT08), 魚際穴(LU10) 등을 취혈하였으며 치료 효과를 높이기 위해 침 치료와 동시에 PEMT 치료와 전침 치료를 병행하였다.

중풍환자에 대한 일차 한의임상진료 가이드라인⁴³⁾에 따르면 중풍 후 경직성 편마비 환자에게 근육이완과 관절가동력 향상을 위하여 침 치료를 할 때 팔다리의 굴곡과 신전부위에 시술하는 것이 바람직하며⁴⁴⁾, 마비측의 기능을 개선시키고 병변측의 운동 피질 활성도를 증가시킬 목적으로 두침을 시행하고 체침 혈위에 전침을 병행하는 것을 고려할 수 있다고 하였다⁴⁵⁾. 또한 뇌경색 편마비 환자에서 인지능력 회복과 일상생활동작 능력의 향상을 목적으로 침 치료를 할 때는 측두 부위, 손 부위, 발 부위 등 세 곳에 치료하는 것이 바람직하다고 보고⁴⁶⁾하여 본 연구의 치료방향과 일치하는 소견을 보

였다.

또한 환자에게 추가적으로 전침 치료를 시행할 것을 권고하였는데⁴⁷⁻⁴⁹⁾, 전침자극은 골격근계에서는 근육에 대한 고유수용성 감각 자극으로 감각인지 영역과 대뇌 피질 영역의 활성화로 근육의 감각정보 전달 및 통합을 도와 효율적으로 운동수행이 이루어지게 하고⁵⁰⁾, 병리 조직학적으로 근섬유의 변성과 염증반응을 호전시켜 근위축을 방지하는 효과가 있으며 신경계에서는 신경 보호 효과 및 신경계 가소성을 유도하는 신경영양인자인 brain derived neurotrophic factor 및 HSP70의 발현을 조절하여 신경재생과 뇌조직의 형태학적인 회복을 유도할 수 있다는 점이 보고되었다⁵¹⁾.

침 치료 시행 시 동시에 병행한 PEMT 치료는 비침습적으로 자극을 전달하는 치료법 중 하나로서 자기장 파동의 변동 에너지⁵²⁾를 통해 신경세포의 탈분극을 유도하고 해마(hippocampus), 겉질(cortex), 줄무늬체(corpus striatum), 척수(spinal cord) 등의 중추와 말초신경계에 폭넓게 분포하는 신경 성장인자를 자극하여 신경학적 기능을 촉진하고, 체표 및 심부온도의 상승을 유발하여 혈관확장과 혈관수축을 조절하는 등의 효과가 보고된 치료^{53,54)}로서 현재 뇌졸중 후 운동기능 장애 및 인지장애 환자들에게 다용되고 있는 치료이다^{11-13,55-57)}. Lee 등¹³⁾은 PEMT 치료 효과를 비교하기 위해 편마비군을 대상으로 침 치료, 전침 치료 그리고 침 치료를 병행한 PEMT 치료를 시행하였으며 침 치료를 병행한 PEMT 치료를 시행한 편마비군의 체표 온도변화에 제일 큰 폭의 온도 변화를 만들었다는 점을 보고하여 단독 침 치료, 전침 치료와 비교하여 자기장 치료의 효과에 대해 보고한 바 있고 이는 본 연구에서 침과 PEMT 치료를 병행한 군에서 치료 전후 그 개선의 폭이 제일 큰 것과 일치하는 결과이다.

본 연구는 단일 기관에서 의·한의 협진 재활치료를 받은 뇌졸중 환자와 의과 단독의 일반적인 재활치료를 받은 환자들을 비교하여 뇌졸중 후 일상생활 및 인지기능에 대해 의·한의 협진이 갖는 효과를 통계적으로 확인한 연구이다. 본 연구는 뇌졸중 협진 재활치료에 대해 만성기를 포함한 뇌졸중 환자에게도 재활치료가 기능개선에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있음을 확인하였으며, 일상생활활동기능과 인지기능의 개선을 함께 확인하여 재활치료의 궁극적인 목표인 독립성 회복에 의·

한의 협진 재활치료가 미치는 효과를 확인하였으며, 협진 시에 실시된 한방치료가 권고되는 임상적 가이드라인과 일치하는 비교적 통일된 치료 프로토콜을 적용하여 일정한 치료 효과를 확인하였다는 의의를 가진다.

이에 본 연구는 뇌졸중 협진치료의 임상적인 효과를 증명한 과학적 근거자료로 활용이 가능하며 장기적이고 체계적인 재활치료가 요구되는 뇌졸중 재활분야에서 효율적인 치료의 방향설정에 도움이 될 수 있을 것이라 생각된다. 또한 적극적인 협진 재활치료는 환자들에게 양질의 의료서비스를 제공함과 동시에 입원기간 감소를 기대할 수 있게 됨으로서 가계가 부담하는 의료비가 감소할 수 있으며, 한정된 의료자원을 효과적으로 활용할 수 있으므로 이는 사회적 경제적 효과로도 이어질 수 있을 것으로 기대하는 바이다.

하지만 본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 의무기록 분석을 통한 후향적 연구로 연구대상자의 선정 치우침의 가능성이 있으며 기능 회복에 추가적으로 영향을 미칠 수 있는 우울증, 경직 등 여러 가지 변수를 통제하지 못한 단점이 있다. 둘째, 단일 기관의 조사자료로 협진병원 전체를 대표하기에는 어려움이 있다. 셋째, 재활치료 기간이 짧아 충분한 재활치료 기간을 확보하지 못했으며 넷째, PEMT를 사용하지 못하는 환자의 경우 전침 사용군 여부를 의료진이 판단하여 배정하였기 때문에 치료방법의 선정에 있어 선택 비뮌림의 가능성이 있다. 마지막으로 일반 재활치료군과 협진 재활치료군의 대상자 수에 차이가 있어 양 군 간에 유의한 차이를 보인 항목을 교란변수로 보정하여 협진의 유무가 평가지표의 개선에 보다 더 유의한 영향을 끼쳤다는 것을 증명했음에도 불구하고, 이는 한계점이 될 수 있다. 따라서 추후 이를 보완하여 대상 선정 시 성별, 연령 및 대상자 수 등 그룹간 최대한 동등성이 확보된 상태에서 분석을 진행하여 더욱 신뢰성 있는 결과를 도출함과 동시에 적절한 재활치료 기간이 확보된 다기관을 충분한 샘플수를 가진 잘 설계된 다양한 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

2017년 1월 1일부터 2019년 2월 28일까지 동국대학교

분당한방병원 재활의학과에 뇌졸중을 주소로 입원한 환자들의 의무기록 검토를 통해 선정기준을 만족하고 제외 기준에 부합되지 않은 106명의 환자를 선별하여 일반 재활치료군과 협진 재활치료군으로 나눈 뒤 양 군의 일반적인 특징을 파악하고 치료 전후의 일상생활 및 인지 기능 회복 효과를 통계적으로 비교 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전체 환자 106명 중 일반 재활치료군은 23명이었으며 협진 재활치료군은 83명이었다. 양 군 간에 성별, 나이, 고혈압, 이상지질혈증 또는 심장질환의 위험인자를 가진 환자의 비율, 뇌졸중 종류, 급성·아급성·만성 환자의 비율, 치료 기간 그리고 초기 K-MBI, FIM, CDR-SB 점수에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 당뇨병 환자의 비율에서는 두 군 간에 유의한 차이가 관찰되었다($p < 0.05$).
2. 일반 재활치료군에서 치료 후 K-MBI ($p < 0.01$), FIM ($p < 0.01$)가 유의하게 증가하였고 CDR-SB는 유의한 증가를 보이지 않았으며, 협진 재활치료군에서는 치료 후 K-MBI ($p < 0.001$), FIM ($p < 0.001$), CDR-SB ($p < 0.001$)가 모두 유의하게 증가하였다. 점수 변화량을 비교하였을 때 협진 재활치료군의 K-MBI, FIM, CDR-SB 점수 변화량이 모두 높은 경향성을 보였고 특히 K-MBI ($p < 0.05$)와 CDR-SB 점수 변화량($p < 0.05$)은 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 만성기 환자들만을 선정하여 비교하였을 때 협진 재활치료군에서만 치료 전과 비교하여 치료 후 K-MBI ($p < 0.001$), FIM ($p < 0.01$), CDR-SB ($p < 0.001$)가 모두 유의하게 증가였고 특히 CDR-SB의 점수변화량은 일반 재활치료군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).
3. 치료 효과에 영향을 줄 수 있는 인자로서 치료 시작 시기가 빠를수록 기능개선의 정도가 크게 나타났으며 특히 발병 2년 이내에 협진 재활치료를 받기 시작한 환자군에서 치료 후 K-MBI ($p < 0.001$), FIM ($p < 0.001$), CDR-SB ($p < 0.001$)가 모두 유의하게 증가하고, 점수 변화량 또한 발병 2년 이내의 일반 재활치료군에 비해 모든 지표에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 또한 협진치료의 중재 수준에 따라 분류하였을 때 침과 PEMT 치료를 받은 환자군에서 치료 후 K-MBI ($p < 0.001$), FIM ($p < 0.001$), CDR-SB

($p < 0.001$)이 모두 유의하게 증가하였으며 점수 변화의 폭이 모든 지표에서 제일 크게 나타났다.

4. 일반 재활치료군과 협진 재활치료군의 재활치료 전 두 군 간의 차이가 있었던 교란변수인 당뇨병과 거력의 유무를 포함하여 분석하였을 때 K-MBI의 점수 변화는 협진의 유무 ($| \beta | = 0.257$)가 당뇨병과 거력($| \beta | = 0.205$)보다 더 유효한 영향을 끼치는 인자로 나타났으며 FIM, CDR-SB의 점수 변화는 당뇨병과 거력과는 유의한 관련이 없었다. 특히 CDR-SB 평가지표의 개선은 협진의 유무와만 유의한 상관관계를 보였다($p < 0.01$).

이상을 종합하였을 때 의·한의 협진 재활치료군이 의과 단독의 일반적인 재활치료군에 비해 뇌졸중 환자의 일상생활과 인지 기능 향상에 우수한 효과를 보여 주었음을 확인하였으며 이는 뇌졸중 환자들의 적극적이고 효과적인 재활치료 방향을 설정하는데 도움이 될 수 있으리라 생각된다.

References >>>>

1. Statistics Korea Social Statistics Bureau Population Trends Division. 2017 cause of death statistics. Daejeon: Statistics Korea. 2018:7.
2. Kim JY, Kang K, Kang J, Koo J, Kim DH, Kim BJ, Kim WJ, Kim EG, Kim JG, Kim JM, Kim JT, Kim C, Nah HW, Park KP, Park MS, Park JM, Park JH, Park TH, Park HK, Seo WK, Seo JH, Song TJ, Ahn SH, Oh MS, Oh HG, Yu S, Lee KJ, Lee KB, Lee K, Lee SH, Lee SJ, Jang MU, Chung JW, Cho YJ, Choi KH, Choi JC, Hong KS, Hwang YH, Kim SE, Lee JS, Choi J, Kim MS, Kim YJ, Seok J, Jang S, Han S, Han HW, Hong JH, Yun H, Lee J, Bae HJ. Executive summary of stroke statistics in Korea 2018: a report from the epidemiology research. *Journal of Stroke*. 2019;21(1):42-59.
3. Crichton SL, Bray BD, McKevitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2016;87(10):1091-9.
4. Kim MS, Yun JM. Comparison of the functional recovery of stroke patients treated with eastern-western integrative medical care and western single rehabilitation therapy. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2016; 37(4):645-52.

5. Department of Oriental Medicine Policy, Ministry of Health and Welfare. 2017 oriental medical use survey basic report. Gyeongsan:Nikom. 2018:43.
6. Clarke DJ, Forster A. Improving post-stroke recovery: the role of the multidisciplinary health care team. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2015;8:433-42.
7. Fang J, Chen L, Ma R. Comprehensive rehabilitation with integrative medicine for subacute stroke: a multi-center randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1-11.
8. Fang J, Keeler CL, Chen L, Ma R, Wang C, Xu S. Effect of acupuncture and Chinese herbal medicine on subacute stroke outcomes: a single center randomized controlled trial. *Acupuncture in Medicine*. 2017;0:1-9.
9. Kim MS, Moon BS. Effect of comprehensive Korean medicine with rehabilitation in stroke patients: a retrospective study. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2016;30(5):355-9.
10. Heo KH, Hwang EH, Cho HW, Lee I, Hong JW, Shin YI, Kim SY, Shin BC. An analysis of the effectiveness of stroke between east-west integrative medicine hospital and western medicine hospital by the data of brain rehabilitation registry. *J Korean Med Rehabil*. 2013; 23(3):117-24.
11. Moon SR, Park SH, An SJ, Keum DH. Pathological laughing and crying following midbrain infarction: case report and literature review. *J Korean Med Rehabil*. 2018;28(4):103-12.
12. Park SH, Kwon JG, Park JW, Keum DH. Treatment of Wallenberg's syndrome following selective nerve root block: a case report. *J Korean Med Rehabil*. 2016;26(4): 107-15.
13. Lee JH, Song MY, Keum DH. Thermographic study on effectiveness of acupuncture, electro-acupuncture and acupuncture with pulsed electromagnetic therapy on upper extremity of healthy and hemiplegic group. *J Korean Med Rehabil*. 2016;26(2):85-96.
14. Jung HY, Park BK, Shin HS, Kang YK, Pyun SB, Paik NJ, Kim SH, Kim TH, Han TR. Development of the Korean version of modified Bathel index (K-MBI): multi-center study for subjects with stroke. *J Korean Acad Rehab Med*. 2007;31(3):283-97.
15. Kang JW, Park JH. A systematic review of assessment tools of activities of daily living for stroke patients. *Therapeutic Science for Neurorehabilitaion*. 2017;6(2): 11-28.
16. Stineman MG, Shea JA, Jette A, Tassoni CJ, Ottenbacher KJ, Fiedler R, Granger CV. The functional independence measure: tests of scaling assumptions, structure, and reliability across 20 diverse impairment categories. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1996;77(11): 1101-8.
17. Choi SH, Na DR, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Yoon SJ, Yoo KH, Ha CK. Estimating the validity of the Korean version of expanded clinical dementia rating (CDR) scale. *J Korean Neurol Assoc*. 2001;19(6):585-91.
18. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen RF, Walsh JB, Lawlor BA. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2006;21(1):40-3.
19. Kim YS, Moon SG, Park SU, Han CH. Integrated clinical approach to stroke. Seoul:Jeong Dam. 2007:270.
20. Sturm JW, Dewey HM, Donnan GA, Macdonnell RAL, McNeil JJ, Thrift AG. Handicap after stroke: How does it relate to disability, perception of recovery, and stroke subtype. *Stroke*. 2002;33(3):762-70.
21. Dennis M, Langhome P. So stroke units save lives: Where do we go from here? *BMJ*. 1994;309(6964):1273-7.
22. Lim JY, Paik NJ. A review of recent meta-analyses in stroke rehabilitation. *Journal of Stroke*. 2009;11(1):10-8.
23. Stroke Unit Trialists Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000197.
24. Park SU, Cho SY, Park JM, Ko CN, Park HJ, Walls BL, Cotter SC, Park JJ. Integrative treatment modalities for stroke victims in Korea. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2014;20(1):37-41.
25. Lee YH. A study on the medical policy of western and eastern medicine. *Social Welfare Policy*. 2000;11(1):83-103.
26. Medical law [enforcement 2010.1.31] [Law 9386, 2009. 1.30, Partial revision] available from:<http://www.law.go.kr/lsRvsRsnListP.do?lsiSeqs>.
27. Legislative Office, National Legal Information Center. Ministry of Health and Welfare. Medical law[enforcement 2012.8.5] [Law 11005] available from:<http://www.law.go.kr/LSW>.
28. Jung IS, Lim BM, Lee YC. Attitude of western medicine, Korean medicine, and nursing students toward the east-west collaborative medical practices. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2010;14(1):25-35.
29. Kwon YK, Lee HJ. Attitudes of medical professions towards the cooperated medical treatments of Korean oriental medicine and western medicine. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2006; 20(1):10-4.
30. Min HJ, Ryu JS. Changes in the attitudes of doctors toward cooperative practices between western medicine and traditional Korean medicine - a systematic review in Korean literature. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2012;16(1):15-29.
31. Lim SM, Song SE. The survey about the recognition and demand on cooperative system between western

- and oriental medicine of stroke patients in National Rehabilitation Center. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2011;15(1):131-43.
32. Yoon JA, Lee HS, Kim HK, Kwon HC. Effect of basic IQ and executive IQ on ADL in stroke patients. *Journal of Korean Society of Occupational Therapy*. 2012;20(2): 27-39.
 33. Bae WJ, Park YK, Choi YW, Han SH, Kam KY. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on the cognitive function and ADL performance in patients after a chronic stroke according to age. *Journal of Korean Society of Occupational Therapy*. 2013;21(2):75-89.
 34. Jung SW, Kin HY, Kim TH. The effects of a way-finding exercise using a map on the cognitive function and performance of activities of daily living in patients with a stroke. *The Journal of the Korea Contents Association*. 2013;13(10):434-43.
 35. Park KA, Eun SJ, Lee MJ, Hong JR. The effect of functional improvement of upper limb on the performance of activities of daily livings in stroke patients. *Journal of Occupational Therapy for the Aged and Dementia*. 2010;4(1):29-38.
 36. Jin SL, Yun JM, Moon BS. A study of clinical research acupuncture treatment on post-stroke cognitive disorder. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2018;39(3):389-404.
 37. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum M, Hall J, Lacritz LH, Massman PJ, Reisch JS, Doody R. Staging dementia using clinical dementia rating scale sum of boxes scores. *Arch Neurol*. 2008;65:1091-4.
 38. Lee KM. 3 hours between stroke life and death. Seoul: Korean Broadcasting. 2011:194-8.
 39. Yang A, Wu HM, Tang JL. Acupuncture for stroke rehabilitation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;8:1-152.
 40. Hefter H, Jost WH, Reissig A, Zakine B, Bakheit AM, Wissel J. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *International Journal of Rehabilitation Research*. 2012;35(3):227-33.
 41. Jo MK, Hong JW. Antispastic effect of electroacupuncture on upper extremity in stroke patients by T-reflex study: a randomized controlled trial. The Graduate School, Pusan National University. 2015.
 42. Koo ST, Kin DW, Jang DH. Acupuncture points learned from pictures and photos by WHO standard acupoints. Seoul:Hansol Medicine. 2011:334-9.
 43. Han CH. Clinical practice guideline of Korean medicine for stroke: preliminary guideline and recommendation. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2012;33(4): 347-66.
 44. Lou BD, Zhang W, Liu Z, Lan H, Li JR, Wang JJ. Clinical evaluation on balanced muscular tension needling method for improving disabled function of stroke patients. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2010;30(2):691-5.
 45. Schaechter JD, Connell BD, Stason WB, Kaptchuk TJ, Krebs DE, Macklin EA, Schnyer RN, Stein J, Scarborough DM, Parker SW, McGibbon CA, Wayne PM. Correlated change in upper limb function and motor cortex activation after verum and sham acupuncture in patients with chronic stroke. *Journal of Medicinal Food*. 2007;13(5):527-59.
 46. Xu SF, Zhunag LX, Jia C, Chen XH, Wu SP, Jiang GM, Zhu BC, Xu DJ, Pan CA. Effect of "Jin three-needle therapy" on cognitive function and activity of daily living in patients of hemiplegia after stroke: a multi-central randomized controlled study. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2009;29(9):689-94.
 47. Wong AM, Su TY, Tang FT, Cheng PT, Liaw MY. Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegia stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999;78(2):117-22.
 48. Moon SK, Whang YK, Park SU, Ko CN, Kim YS, Bae HS, Cho KH. Antispastic effect of electroacupuncture and moxibation in stroke patients. *Am J Chin Med*. 2003;31(3):467-74.
 49. Chou P, Chu H, Lin JG. Effects of electroacupuncture treatment on impaired cognition and quality of life in Taiwanese stroke patients. *J Altern Complement Med*. 2009;15(10):1067-73.
 50. Yoo YD, Kim SY, Min SG. Effects of electroacupuncture and therapeutic exercise on skeletal muscle in the ischemic stroke rats. *J Kor Soc Phy Ther*. 2006;18(3):9-21.
 51. Yoo YD, Kim GD, Chun JS, Kim GY, Jeong HW. Effects of electro-acupuncture and therapeutic exercise on nervous system in the ischemic stroke rats. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2006;20(4):1014-20.
 52. Heo KH, Hwang HJ, Park YH, Keum DH. Effects of pulsed electromagnetic therapy for cervicogenic headaches: Randomised clinical trial. *J Korean Med Rehabil*. 2007;17(3):147-59.
 53. Kim EJ, Sim KC. The neuro-regeneration effect of peripheral nerve stimulation and rTMS in SCI induced rats. *J Korean Health and Fundamental Med Sci*. 2013; 6(2):53-9.
 54. Kanai S, Taniguchi N, Okano H. Effect of magnetotherapeutic device on pain associated with neck and shoulder stiffness. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2011;17(6):44-8.
 55. Won JH, Kim YE, Choi YG, Chang MY. The effect of rTMS on stroke patient cognition and activity daily living. *The Journal of Korean Society of Cognitive Rehabilitation*. 2018;7(2):57-74.

56. Kim DY, Jung KJ, Ohn SH, Park KD. Improvement of chronic post-stroke hemiparetic upper limb function after 2 week transcranial direct current stimulation. *Journal of Korean Academy of Rehabilitation Medicine*. 2009;33(1):5-11.
57. Lee SM. The effect of motor function recovery by bilateral coordination training with rTMS for chronic stroke patients. *Korean Journal of Sports Psychology*. 2015;26(3):125-38.

경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형분석 결과와의 상관성 연구

박주성* · 임형호[†] · 송윤경*

가천대학교 한의과대학 한방재활의학과교실*, 진단학교실[†]

Correlation Study between Cervical X-ray Sagittal Parameters and Chuna Posture Analysis Results

Joo-Sung Park, K.M.D.*, Hyung-Ho Lim, K.M.D.[†], Yun-Kyung Song, K.M.D.*

Departments of Korean Rehabilitation Medicine* and Diagnosis[†], College of Korean Medicine, Gachon University

This work was supported by the Gachon University research fund of 2019 (GCU-2019-0311) 2020년 가천대학교 제1저자의 박사학위 논문임.

RECEIVED March 16, 2020
REVISED April 3, 2020
ACCEPTED April 9, 2020

CORRESPONDING TO

Yun-Kyung Song, Department of Korean Rehabilitation Medicine, College of Korean Medicine, Gachon University, 21 Keunumul-ro, Jung-gu, Incheon 22318, Korea

TEL (032) 770-1298
FAX (032) 468-4033
E-mail lyricsong@naver.com

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The purpose of this study was to examine how changes in the cervical spine correlate with body posture changes in the whole body, and to find out the significance of complementary clinical application X-ray and Chuna posture analysis.

Methods From January 1, 2019 to October 31, 2019, the results of 27 patients with pain in the vertebral region were analysed in accordance with the results of cervical X-ray and Chuna posture analysis. In order to confirm the significance of Chuna posture analysis results, the survey of 187 Chuna standard curriculum instruction qualification certifiers was conducted and the responses of 47 of them were analyzed.

Results The occiput-atlas cline angle increases in both hypolordosis/hyperlordosis groups based on cervical lordosis angle, and increases further than in the hyperlordosis group. There were significant correlations between the changes in the cervical spine and the body posture changes in the whole body. There were no significant differences between cervical X-ray sagittal parameters and the body posture analysis parameters based on the patient's major disease codes.

Conclusions As a result of conducting a survey on the clinical importance of the body posture analysis parameters, the importance of cervical parameters was verified. Changes in the cervical spine may not only cause other changes in the cervical region, but also affect the body posture changes in the whole body. The complementary application of X-ray and Chuna posture analysis results is helpful in clinical diagnosis and treatment of musculoskeletal disorders. (J Korean Med Rehabil 2020;30(2):125-137)

Key words Cervical vertebrae, X-rays, Chuna, Posture

서론»»»»

추나요법은 환자의 관절, 근육, 인대 및 신경 체계를 조절하거나 왜곡된 골격구조를 교정함으로써 질병을 치료하고 예방하는 한의학 치료기술로서 기능과 구조라는 두 가지 요소 간의 계통적 상호 관련성에 따라 근골격계의 구조적 균형을 유지함으로써 기능적 균형도

함께 이루어지도록 하는 것을 목표로 한다¹⁾.

추나요법의 정확하고 안전한 시술을 위해서는 전체적인 불균형 상태와 구조적 질병에 대한 정확한 진단과 평가가 필수적인 요소이며¹⁾, 국소부위의 변화를 관찰하는 것 이외에도 전체 근골격계 시스템 안에서의 유기적인 관계를 고려해서 이루어질 필요성이 있다.

여기에는 기본적인 한의학적 진단방법 이외에도 이

학적 검사, 영상진단 등의 다양한 방법을 활용하고 있으며, 최근에는 척추변위 진단에 X-ray를 활용하여 기준을 제시한 연구도 보고된 바 있다²⁾.

그러나 이들 진단방법 및 연구는 대부분 국소적인 변화에 대한 관찰이라는 한계점을 가지고 있는데, 전신적인 근골격계 시스템 안에서의 유기적인 변화를 관찰하기 위해서 새로운 분석시스템의 도입이 필요하지만 그에 대한 근거 및 연구는 미비한 실정이다.

본 연구에서는 이러한 분석시스템 중 하나로 추나체형분석 시스템을 활용하고자 하였는데, 추나체형분석을 통해 제공되는 분석지표의 임상적 중요도에 대한 근거를 제시한 연구가 없었기 때문에 선행연구로 척추신경추나의학회 Chuna standard curriculum instruction qualification (CIQ) 인증자들을 대상으로 체형분석지표의 임상적 중요성에 대한 설문을 시행하였다. 총 187명 중 47명의 응답으로 체형분석 중 전방머리자세, 경추 기울기, posterior cervical muscle tension (PCMT) 등의 경추부 지표가 의미있는 지표라는 결과를 얻을 수 있었다.

경추의 X-ray 시상면 지표 중에서 잘 알려진 것으로는 경추전만각, 두개척추각 등이 있으며 이에 대해서는 경추전만각과 경향통의 연관성³⁾ 및 두개척추각과 척추만곡과의 상관관계⁴⁾ 등이 연구된 바 있다. 그러나 위의 지표로는 전체 척추의 운동성에 영향을 미치는 상부경추 변위를 알 수 없다는 한계가 있어 후두, 환추, 축추 변위에 대한 지표를 살펴보기 위하여 경추 X-ray 시상면 지표의 경추 전만각에 대한 영향을 분석한 이전의 연구⁵⁾를 참고하여 치돌기 경사각, 축추체-환추 경사각, 치돌기-환추 경사각, 후두골-환추 경사각 등의 지표를 경추부 지표에 추가 설정하였다.

경추의 X-ray 시상면 지표 및 추나체형분석 결과는 다른 전신적인 근골격계 부위에 영향을 미칠 수도 있고, 혹은 반대로 다른 부위의 지표가 경추에 영향을 미칠 수도 있다. 이에 저자는 이들 지표 간의 상호 연관성과 임상적 중요도를 확인하고, 전신역학적인 관점에서 X-ray 및 추나체형분석 검사를 상호보완적으로 응용하는 것에 대한 의의를 확인하기 위해 연구를 시행하여 약간의 지견을 얻었기에 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 대상

본 연구는 2019년 1월 1일부터 2019년 10월 31일까지 가천대학교부속 길한방병원 한방재활의학과에 척추부위의 통증을 주증상으로 하여 내원한 환자 중 X-ray 및 추나체형분석 결과가 있는 경우를 대상으로 하였으며, 대상자 중 척추 및 사지의 골절이 있는 경우, 선천적 골성 변형이 있는 경우, 급성 추간판 탈출증 및 급성 통증 등으로 인한 자세 및 보행이상인 경우, 감염성 및 염증성 관절질환 등으로 진료받은 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구에 부합되는 총 27명의 환자 결과를 분석하였다.

2. 연구 대상자 권익 보호

본 연구는 후향적 관찰연구로서 환자의 개인정보와 구체적인 병력 노출의 위험이 없는 경우로 가천대학교부속 길한방병원의 생명윤리심사위원회에서 심의면제를 받았다(심의번호: GIRB-19-106). 또한 체형분석 결과와 관련된 환자의 개인정보는 익명화 상태로 처리하여 분석을 시행하였으며 자료에 대해 연구자 내부 기준을 수립하여 이를 준수하였다.

3. X-ray 측정방법

X-ray 촬영은 동인천 길병원에 진료 의뢰하였으며, 모든 영상은 기립위에서 촬영하였고, 각종 지표의 측정은 의료 영상저장전송시스템(picture archiving and communication system)를 통해 저장된 영상으로 시행하였다. 경추부 측면 촬영 영상을 활용하여 경추의 일반적인 지표로서 경추전만각, 두개척추각을 측정하였으며, 상부 경추에 대한 지표로는 Kim 등⁵⁾의 연구에서 활용한 지표인 치돌기 경사각, 축추체-환추 경사각, 치돌기-환추 경사각, 후두골-환추 경사각을 측정하였다. 측정은 동일한 한의사가 시행하였으며 정확성을 높이기 위해 총 2회 측정하였고 평균을 지표값으로 하였다. 연구에 활용한 지표 및 각각의 측정 방법은 다음과 같다.

1) 경추전만각의 측정방법⁶⁾

- (1) 환추의 전방결절 중간 지점을 표시한다.
- (2) 환추 후궁 중간의 가장 좁은 부위, 또는 2개의 후궁의 중간 지점을 표시한다.
- (3) 두 지점을 잇는 수평연장선을 후방으로 그린다.
- (4) 경추 7번의 추체 하연에서 수평연장선을 후방으로 그린다.
- (5) 3, 4의 연장선에서 각각 수직선을 그린다.
- (6) 5의 두 수직선이 교차할 때의 각도를 측정한다 (Fig. 1A).

2) 두개척추각의 측정방법⁷⁾

- (1) 경추 7번의 극돌기 끝을 통과하는 수평연장선을 그린다.
- (2) 경추 7번의 극돌기와 외이도를 연결하는 연장선을 그린다.
- (3) 1, 2의 연장선이 교차할 때의 각도를 측정한다 (Fig. 1B).

3) 치돌기 경사각의 측정방법^{8,9)}

- (1) 축추의 추체 하연에서 수평연장선을 후방으로 그린다.
- (2) 치돌기 상부와 하부에서 각각의 중간 지점을 하방으로 잇는 수직연장선을 그린다.
- (3) 1, 2의 연장선이 교차할 때의 각도를 측정한다 (Fig. 1C).

4) 축추체-환추 경사각의 측정방법⁸⁾

- (1) 환추의 전방결절 중간과 후궁 중간의 가장 좁은 부위를 잇는 수평연장선, 또는 2개의 후궁 중간 지점을 잇는 수평연장선을 그린다.
- (2) 축추의 추체하연에서 후방으로 수평연장선을 그린다.
- (3) 2의 연장선을 상방으로 이동하여, 1의 연장선과 교차할 때의 각도를 측정한다(Fig. 1D).

5) 치돌기-환추 경사각의 측정방법⁹⁾

- (1) 환추의 전방결절 중간과 후궁 중간의 가장 좁은 부위를 잇는 수평연장선, 또는 2개의 후궁 중간

지점을 잇는 수평연장선을 그린다.

- (2) 치돌기 상부와 하부에서 각각의 중간 지점을 하방으로 잇는 수직연장선을 그린다.
- (3) 2의 연장선에 다시 수직으로 교차하는 수평연장선을 그린다.
- (4) 3의 연장선을 상방으로 이동하여, 1의 연장선과 교차할 때의 각도를 측정한다(Fig. 1E).

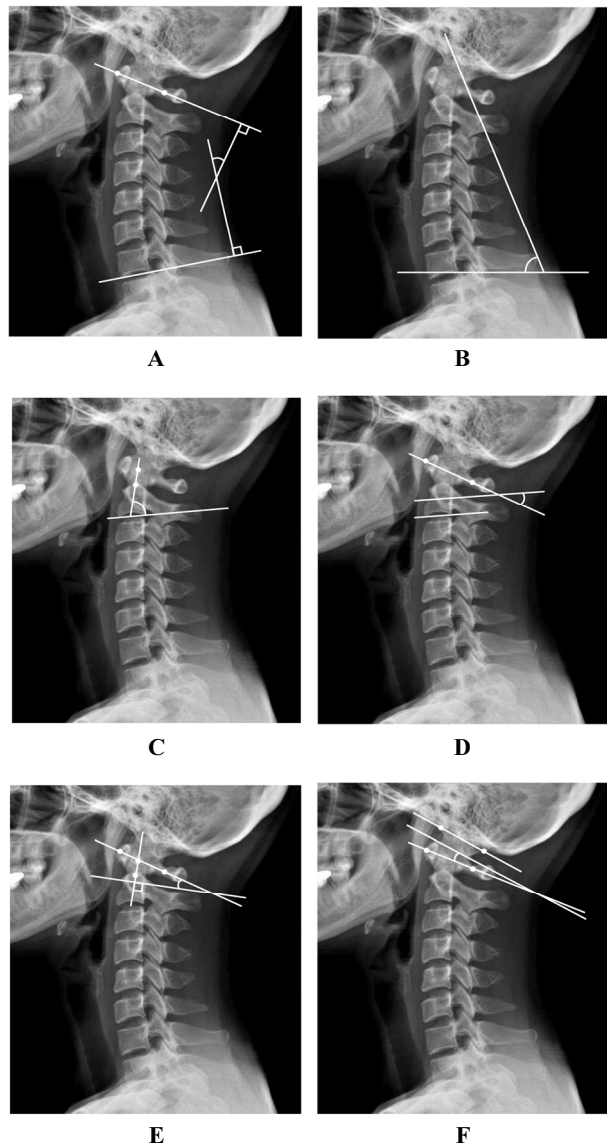


Fig. 1. X-ray sagittal parameters. A: cervical lordosis angle, B: craniovertebral angle, C: odontoid process cline angle, D: axis body-atlas cline angle, E: odontoid process-atlas cline angle, F: occiput-atlas cline angle.

6) 후두골-환추 경사각의 측정방법¹⁰⁾

- (1) 환추의 전방결절 중간 지점과 후궁 중간의 가장 좁은 부위를 잇는 수평연장선, 또는 2개의 후궁 중간 지점을 잇는 수평연장선을 전방으로 긋는다.
- (2) 후두골과의 전방과 후방 지점을 잇는 수평연장선을 긋는다.
- (3) 2의 연장선을 하방으로 이동하여, 1의 수평연장선과 교차할 때의 각도를 측정한다(Fig. 1F).

4. 추나체형분석기를 이용한 신체지표 측정

의료용측각도계인 exbody 체형분석시스템(PA7202; exbody Inc., Seoul, Korea)을 활용하여 신체 지표를 측정하였다. 본 의료용측각도계는 적외선 카메라를 통한 자동관절인식기술로 신체의 움직임을 1초에 30프레임을 촬영한 데이터의 평균값을 자동으로 산출하여 신체 관절을 감지한다. 자동관절인식기술은 적외선 카메라를 통하여 피검사자를 3차원(X-Y-Z)으로 인식하여 30 fps/1s 촬영한 다음, machine learning 기술을 통해 미리 학습된 관절인식 알고리즘을 결합하여 신체부위를 인식하고, 인식된 관절을 기준으로 하여 자동으로 측정하는 것이다.

피검사자에게 관절부위 및 신체지표가 잘 드러나는

얇은 소재로 만들어진 몸에 붙는 검사복을 입고 그 외 착용물을 제거하도록 하며, 촬영 시에는 피검사자에게 촬영 프레임 안으로 들어오는 동작을 지시하여 의료용 측각도계가 자동으로 신체관절을 감지하도록 하였다.

중심선이 눈금판 전면부와 일치하도록 지면에 발판을 설치한 뒤 기립자세상태에서 피검사자는 전방 2 m 앞에 시선을 두게 하였으며, 피검사자가 가장 편안하게 느끼는 자세가 만들어진 상태에서 전면부 및 측면부 순서로 촬영하였다. 측면부 촬영에서는 팔이 골반을 가리지 않도록 자연스럽게 굴곡한 자세로 촬영하였다. 전면부 촬영에서는 신체 균형을 검사하기 위하여 머리 회전 방향, 머리 좌우 기울기, 어깨 좌우 기울기, 골반 좌우 기울기, 무릎 좌우 기울기 등에 대하여 자동관절인식기술로 측정하였으며, 측면부 촬영에서는 신체 정렬을 검사하기 위하여 어깨 기울기, 전방머리자세, PCMT, 골반 경사, 무릎 굴곡 등에 대하여 자동관절인식기술로 측정하였다(Fig. 2).

1) 전면부

머리 좌우 기울기는 양측 귓볼을 이은 선과 수평선이 이루는 각도(°)와 어깨 중앙 관절을 기준으로 목 중앙 관절의 좌우 움직임 거리(mm)를 측정하였다. 어깨 좌우 기울기는 양측 어깨뼈봉우리를 이은 선과 수평선이 이루는 각도(°)와 어깨 좌우 관절 간의 상하 거리(mm)



Fig. 2. Exbody posture analysis.

를 측정하였다. 골반 좌우 기울기는 양측 전상장골극을 이은 선과 수평선이 이루는 각도(°)와 골반 좌-우 관절 간의 거리(mm)를 측정하였다. 무릎 좌우 기울기는 양측 슬개골 중앙을 이은 선과 수평선이 이루는 각도(°)와 무릎 좌-우 관절 간의 거리(mm)를 측정하였다. 각도는 좌측이 상향인 경우 양(+), 우측이 상향인 경우 음(-)의 값으로 표기하였다. Q각은 전상장골극과 슬개골 중앙을 이은 선과 슬개골 중앙과 경골 조면을 이은 선이 만나서 이루는 예각(°)을 측정하였다(Fig. 2).

2) 측면부

어깨 기울기는 복사뼈 외측앞 경계를 기준으로 한 plumb line과 상완골두 중앙과 복사뼈 외측앞 경계를 이은 선이 이루는 각도(°)와 plumb line과 어깨 관절 사이의 거리(mm)를 측정하였다. 전방머리자세는 측두하악골의 바로 뒤와 상완골두 중앙을 이은 선이 수직선과 이루는 각도(°)와 어깨 중앙 관절과 목 중앙 관절과의 거리(mm)를 측정하였다. 전방으로 기울어진 경우를 양(+), 반대의 경우를 음(-)의 값으로 표시하였다. PCMT (kg)는 경추의 전방 기울기에 의하여 경추에 부과되는 하중을 의미하며 목의 전방경사 거리를 인치(inch)로 환산하고 1인치당 가중무게를 가산하여 산출하였다. 골반 경사는 대전자를 기준점으로 생성된 plumb line과 대전자와 장골능 결절이 이루는 각도(°) 및 거리(mm)를 측정하였다. 전방으로 기울어진 경우를 양(+), 반대의 경우를 음(-)의 값으로 표시하였다. 무릎 굴곡은 고관절의 대전자와 비골두를 이은 선과 비골두와 외측 복사뼈 앞 경계를 이은 선이 이루는 각도(°) 및 거리(mm)를 측정하였다. 무릎관절이 전방으로 돌출된 경우를 양(+), 반대의 경우를 음(-)의 값으로 표시하였다(Fig. 2).

5. 연구항목 개발을 위한 설문

체형진단기기의 검사지표 중 본 연구에서 분석에 활용할 지표를 선별하고 영상진단과의 비교분석을 시행하기 위하여 설문조사를 시행하였다. 본 설문의 결과는 향후 한의 체형진단 평가항목을 표준화하는데 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

현재 국내에서 많이 활용되고 있는 체형진단기기 중

임의로 선정한 A사, B사의 검사기기 결과화면에서 수치로 표현이 가능한 데이터값을 기준으로 평가항목을 나열하고, 각 설문 항목에 대하여 임상적으로 아주 의미있다(10점)~보통이다(5점)~전혀 의미없다(1점)에 해당하는 10단계 스코어를 기준으로 결과를 수집하였다.

설문 대상은 체형진단을 임상에서 활용하는 데 있어 중요도를 판단할 수 있는 추나임상전문가로서 전문학회인 척추신경추나의학회의 추나의학아카데미 정규워크숍 표준교과과정 강의자격 인증시험(CIQ) 인증자를 대상으로 2019년 9월 20일부터 9월 27일까지 7일간 실시하였으며, 대상자 187명 중 총 47명의 대상자가 응답하였다.

응답 결과를 분석한 결과 전체 체형진단 검사항목 중 임상 진료에서 활용도가 높다고 평가한 항목 1위는 ‘전방머리자세/경추기울기’로 나타났으며, 다음으로는 ‘어깨기울기’, ‘좌우신체균형’ 등의 순서로 나타났다(Table I).

전체 평가항목을 유사항목별로 다시 분류하여 임상 진료에서 가장 의미있다고 생각하는 3가지 분류를 복수로 선택한 결과 ‘경추/어깨/견갑/상체/골반 기울기’ 41명(87.2%), ‘전방머리자세/PCMT’ 22명(46.8%), ‘좌우신체균형/다리길이차이’ 21명(44.7%) 등의 순으로 나타났다(Table II).

6. 통계분석

수집된 자료는 연속형 변수의 경우 n, median (q1, q3)로 나타내었고, 범주형 변수의 경우 n (%)로 나타내었다. 대상의 일반적 특성, 체형진단, 영상진단에 대해 기술통계량을 사용하였고, 정규성 만족 여부를 확인하기 위해 Shapiro-Wilk test를 실시하였다. 대부분 정규성 가정을 만족하지 않았고, 그룹 간 대상자 수가 적어 비모수적인 방법으로 분석하는 것을 원칙으로 하였다. 비교하고자 하는 변수에 대해 그룹별 정규성 만족 여부를, 두 그룹에 대한 비교에서 연속형 변수의 경우 Wilcoxon rank sum test를, 세 그룹에 대한 비교에서 연속형 변수는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 변수들 간의 상관성 분석은 Spearman's rank correlation coefficient를 이용하여 분석하였다. 모든 자료분석은 SAS (SAS 9.4 for windows; SAS Inc., Cary, NC, USA)를 활용하였다. 유의수준은 p<0.05을 기준으로 통계적 유의성을 판단하였다.

Table I. Survey Results on the Clinical Importance of Posture Analysis Parameters (1)

Rank	Parameters	Score*
1	Forward head posture/cervical inclination	8.61
2	Shoulder inclination	8.49
2	Body balance	8.49
4	Foot internal/external rotation	8.32
5	Pelvic inclination	8.19
6	Lumbar flexion	8.15
7	Posterior cervical muscle tension	8.09
8	Q angle/leg flexion	8.06
9	Lumbar extension	8.04
10	Shoulder abduction	7.83
11	Static knee flexion	7.74
11	Leg length discrepancy	7.74
13	Shoulder flexion	7.70
14	Upper body inclination	7.53
14	Vertebral torsion (rotation) of Moire measurement	7.53
16	Static plantar pressure-forefoot/midfoot/hindfoot proportion (%)	7.28
17	Static plantar pressure-posture balance (%)	7.21
18	Dynamic plantar pressure-posture balance (%)	7.19
19	Dynamic knee flexion	7.74
19	Dynamic plantar pressure-forefoot/midfoot/hindfoot proportion (%)	7.74
21	Scapular inclination	7.02
22	Pelvic rotation of Moire measurement	7.02
23	Round back of Moire measurement	7.00
24	Static plantar pressure-static posture balance score	6.94
25	Total musculoskeletal score	6.74
26	Round back evaluation with Manual marker attachment	6.66
27	Vertebral tortion evaluation with manual marker attachment	6.60
28	Height loss evaluation	6.53

*Score assessed on a 10-point scale on clinical importance.

결과»»»»

1. 환자의 일반적 특성

총 27명의 대상자를 분석한 결과 연령은 중간값이 30세로, 성별은 남성이 10명으로 약 37.04%였으며 여성이 17명으로 약 62.96%였다.

대상자의 주요 상병명을 기준으로 분석한 결과 척추 부위 주/부상병으로 요추부만을 갖는 15명과 복합 부위를 갖는 12명으로 구분되었다. 이들 중 요추부만을 갖는 군에서는 M511 (신경뿌리병증을 동반한 요추 및 기

타 추간판장애)이 6건으로 약 22.23%를 차지했으며, 다음으로는 M5446 (좌골신경통을 동반한 요통, 요추부)이 5건(18.52%), S3350 (요추의 염좌 및 긴장)이 1건(3.7%) 등으로 나타났다. 한편 복합 부위를 갖는 군에서는 S134 (경추의 염좌 및 긴장)와 M5446을 동시에 가지는 경우가 3건으로 약 11.1%를 차지했으며, 다음으로는 M501 (신경뿌리병증을 동반한 경추간판장애)과 M511을 동시에 가지는 경우가 2건(7.4%), M4039 (편평등증 후군, 상세불명의 부위)가 1건(3.7%) 등으로 나타났다 (Table III).

대상자의 X-ray 영상에서 지표값을 측정된 결과 두

Table II. Survey Results on the Clinical Importance of Posture Analysis Parameters (2)

Rank	Parameters	N* (%)
1	Cervical/shoulder/scapular/upper body/pelvic inclination	41 (87.2)
2	Forward head posture/ posterior cervical muscle tension	22 (46.8)
2	Body balance/leg length discrepancy	21 (44.7)
4	Q angle	11 (23.4)
5	Pelvic inclination	11 (23.4)
6	Dynamic plantar pressure-forefoot/midfoot/hindfoot proportion (%)	8 (17.0)
7	Total musculoskeletal score	7 (14.9)
8	Lumbar flexion/extension	7 (14.9)
9	Round back of Moire measurement	4 (8.5)
10	Vertebral torsion (rotation) of Moire measurement	4 (8.5)
11	Shoulder abduction/flexion	4 (8.5)
11	Dynamic plantar pressure-posture balance (%)	4 (8.5)
13	Height loss evaluation	3 (6.4)
14	Static plantar pressure- forefoot/midfoot/hindfoot proportion (%)	3 (6.4)
14	Knee flexion/leg flexion	2 (4.3)
16	Static plantar pressure-posture balance (%)	1 (2.1)

*The number of Korean medicine doctors who responded, multiple answers.

Table III. Characteristics and Major KCD Code of Patients

Variables	Median (Q1, Q3) or n (%)
Age (years)	30 (18, 48)
Sex	
Male	10 (37.04)
Female	17 (62.96)
Major KCD Code (disease)	
Lumbar region only group (n=15)	
M511 (Lumbar and other intervertebral disc disorders with radiculopathy)	6 (22.2)
M5446 (Lumbago with sciatica, lumbar region)	5 (18.5)
S3350 (Sprain and strain of lumbar spine)	1 (3.7)
M4126 (Other idiopathic scoliosis, lumbar region)	1 (3.7)
M5447 (Lumbago with sciatica, lumbosacral region)	1 (3.7)
M9995 (Biomechanical lesion, unspecified, pelvic region)	1 (3.7)
Spine multi region group (n=12)	
S134 (Sprain and strain of cervical spine), M5446	3 (11.1)
M501 (Cervical disc disorder with radiculopathy), M511	2 (7.4)
M4039 (Flatback syndrome, site unspecified)	1 (3.7)
M4024 (Other and unspecified kyphosis, thoracic region)	1 (3.7)
M5300 (Cervicocranial syndrome, multiple sites in spine)	1 (3.7)
M5420 (Cervicalgia, multiple sites in spine), M5446	1 (3.7)
M9991 (Biomechanical lesion, unspecified, cervical region), M5446	1 (3.7)
M4025 (Other and unspecified kyphosis, thoracolumbar region)	1 (3.7)
M4125 (Other idiopathic scoliosis, thoracolumbar region)	1 (3.7)

KCD: Korean Standard Classification of Diseases.

개척추각의 중간값은 64.8, 경추전만각의 중간값은 37.9, 치돌기경사각의 중간값은 70으로 나타났다(Table IV). 27명의 대상자 중 X-ray 영상이 없는 환자 4명을 제외하고 23명을 기준으로 X-ray 지표를 분석하였다.

대상자의 체형진단 검사를 시행한 결과 머리 각도의 중간값은 0, 머리 거리의 중간값은 0, 어깨 각도의 중간값은 2로 나타났다(Table V).

2. 경추 전만의 정도와 경추 X-ray 시상면 지표와의 비교

경추 전만의 정도가 경추 X-ray 시상면 상의 다른 지표에 영향을 미치는지 알아보기 위하여 먼저 경추전만각을 측정된 결과에 따라 정상범위군과 전만감소군, 전만증가군의 3개 환자군으로 나눈 다음 3군 간의 경추 시상면 지표(두개척추각, 치돌기경사각, 축추체-환추경사각, 치돌기-환추경사각, 후두골-환추경사각) 차이를 알아보았다.

대상자에 대한 경추 전만각을 측정한 결과, 35~45° 사이의 정상범위군은 7명으로 30.43%였으며, 35° 이하의 감소군은 10명으로 43.48%였고, 45° 이상의 증가군은 6명으로 26.09%이었다.

경추전만각 정상범위군에서 후두골-환추경사각의 중

간값은 2.0이었으며, 전만감소군에서 중간값은 5.0이었고, 전만증가군에서 중간값은 7.0으로 각 환자군에서 유의한 차이가 있었다(p=0.0055).

이를 통해 경추 전만각 감소군과 증가군 모두에서 후두골-환추경사각이 증가하였으며, 전만각 감소군보다 전만각 증가군에서 상대적으로 더욱 증가한 것을 관찰할 수 있었다(Table VI).

Table V. Result of Chuna Posture Analysis (n=27)

Variables	Median (Q1, Q3)
Head angle	0 (0, 2)
Head distance	0 (-2, 0)
Shoulder angle	2 (1, 3)
Shoulder distance	-4 (-10, 6)
Pelvic angle	2 (1, 3)
Pelvic distance	-2 (-6, 4)
Knee angle	1 (1, 2)
Knee distance	-2 (-4, 0)
Height loss distance	0.3 (0.2, 0.6)
Shoulder inclination angle	1 (1, 2)
Shoulder inclination distance	-20 (-42, 32)
Head forward posture angle	3 (1, 6)
Head forward posture distance	2 (-6, 16)
Head forward posture weight	1.4 (0.7, 2.9)
Pelvic tilt angle	-1 (-1, -1)
Pelvic tilt distance	-16 (-34, 28)
Knee flexion angle	177 (176, 180)
Knee flexion distance	12 (-10, 16)
Q angle left angle	12 (6, 18)
Q angle right angle	16 (13, 20)
Musculoskeletal malalignment deviation index	11 (7, 13)
Musculoskeletal unbalance deviation index	15 (9, 19)
Total musculoskeletal index	27 (17, 32)

Table IV. Result of X-ray Measurement (n=23)

Variables	Median (Q1, Q3)
Craniovertebral angle	64.8 (61.3, 67.5)
Cervical lordosis angle	37.9 (29.2, 46.0)
Odontoid process cline angle	70.0 (64.6, 76.6)
Axis body-atlas cline angle	29.5 (20.8, 38.0)
Odontoid process-atlas cline angle	78.8 (75.2, 87.2)
Occiput-atlas cline angle	4.0 (2.0, 7.0)

Table VI. Differences in Cervical X-ray Sagittal Parameters According to Cervical Lordosis Angle

Variables	Median (Q1, Q3)			p-value
	Normal 35~45° (n=7)	Hypolordosis <35° (n=10)	Hyperlordosis 45°<(n=6)	
Craniovertebral angle	64.8 (61.3, 69.1)	64.0 (62.5, 66.0)	65.0 (59.4, 66.5)	0.8429
Odontoid process cline angle	68.7 (64.6, 71.8)	73.0 (63.6, 76.8)	71.6 (65.1, 76.1)	0.7825
Axis body-atlas cline angle	31.0 (18.3, 39.9)	27.3 (20.8, 33.1)	32.5 (25.2, 38.0)	0.7200
Odontoid process-atlas cline angle	76.8 (75.2, 90.0)	78.7 (78.0, 84.1)	84.8 (75.1, 87.2)	0.9475
Occiput-atlas cline angle	2.0 (0.5, 3.0)	5.0 (3.0, 5.0)	7.0 (6.0, 8.0)	0.0055

3. 경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형진단 결과와의 상관성

경추 X-ray 시상면 상의 지표와 추나체형진단 결과와의 상관성을 분석한 결과는 다음과 같았다(Table VII).

두개척추각은 골반 거리와 음의 상관관계(-0.444), 좌측 Q각과 양의 상관관계(0.492), 어깨 경사 거리와 양의 상관관계(0.432), 골반 경사 거리와 양의 상관관계(0.419)가 관찰되었다.

경추전만각은 어깨 거리와 양의 상관관계(0.414), 좌측/우측 Q각과 양의 상관관계(0.446/0.439)가 관찰되었다.

치돌기 경사각은 머리 거리와 양의 상관관계(0.448), 어깨 경사 거리와 음의 상관관계(-0.438)가 관찰되었다.

축추체-환추경사각은 어깨 각도와 음의 상관관계(-0.525), 골반 각도와 음의 상관관계(-0.446)가 관찰되었다.

치돌기-환추경사각은 골반 각도와 양의 상관관계(0.479)가 관찰되었다.

후두골-환추경사각은 머리 거리와 양의 상관관계(0.440), 골반 각도와 양의 상관관계(0.458), 어깨 경사 각도와 음의 상관관계(-0.459), 무릎 굴곡 각도와 음의 상관관계(-0.495)가 관찰되었다.

4. 척추부 주상병 부위에 따른 경추 X-ray 시상면 지표 및 추나체형진단 결과의 차이

환자의 주요 상병명을 기준으로 척추부위 주/부상병으로 요추부만을 갖는 군과 복합 부위를 갖는 군으로 나누어 두 환자군에서 경추 X-ray 시상면 지표 및 추나체형진단 결과의 차이가 나타나는지 분석하였다.

경추 X-ray 시상면 지표에 대하여 두 군의 차이를 분석한 결과 특별한 유의성이 관찰되지 않았다(Table VIII).

추나체형진단 결과에 대하여 두 군의 차이를 분석한 결과에서도 특별한 유의성이 관찰되지 않았다(Table IX).

고찰»»»»

현대 사회에는 컴퓨터나 스마트폰의 과사용 등으로 인해 다양한 근골격계 질환과 통증이 유발되고 있으며, 척추 및 근골격계에 대한 자세 변형과 고유수용성 감각

Table VII. Correlation between Cervical X-ray Sagittal Parameters and Chuna Posture Analysis Results

Variables	Front view						Lateral view											
	Head		Shoulder		Pelvis		Knee		Shoulder inclination		Forward head posture		Pelvic inclination		Knee flexion			
	Angle	Distance	Angle	Distance	Angle	Distance	Angle	Distance	Angle	Distance	Angle	Distance	Angle	Distance	Angle	Distance		
Craniovertebral angle	-0.343	-0.207	-0.034	0.143	0.040	-0.444*	0.027	0.157	0.492*	0.261	-0.147	0.432*	-0.137	0.103	-0.212	0.419*	-0.120	0.360
Cervical lordosis angle	0.047	0.131	-0.173	0.414*	-0.028	0.060	0.042	-0.316	0.446*	0.439*	0.202	-0.179	0.302	-0.259	0.340	-0.170	-0.157	-0.289
Odontoid process cline angle	0.054	0.448*	0.278	0.143	0.202	0.043	0.309	0.163	0.051	0.293	0.010	-0.438*	0.014	-0.280	0.047	-0.384	-0.286	-0.213
Axis body-atlas cline angle	-0.063	-0.181	-0.525*	0.014	-0.446*	0.409	-0.267	0.142	-0.109	-0.111	-0.071	0.068	0.107	-0.039	0.190	0.064	0.368	-0.225
Odontoid process-atlas cline angle	0.234	0.104	0.253	-0.048	0.479*	-0.440	0.145	-0.389	0.061	-0.213	0.079	0.153	-0.070	0.212	-0.154	0.090	-0.265	0.224
Occiput-atlas cline angle	0.317	0.440*	-0.075	0.179	0.458*	0.075	0.253	-0.159	0.236	-0.126	-0.459*	-0.148	-0.007	-0.303	0.052	-0.203	-0.495*	0.026

Statistics were analyzed by Spearman's rank correlation coefficient, N=23 person.
*p<0.05.

Table VIII. Comparison of Cervical X-ray Sagittal Parameters between Group Divided into Major Pain Region of Patients

Variables	Median (Q1, Q3)		p-value
	Lumbar region only group (n=11)	Spine multi region group (n=12)	
Craniovertebral angle	66.0 (63.5, 67.5)	62.2 (60.3, 66.9)	0.0647
Cervical lordosis angle	38.7 (25.6, 46.0)	34.3 (30.1, 44.0)	0.6665
Odontoid process cline angle	67.5 (63.6, 76.1)	73.3 (65.4, 76.7)	0.3721
Axis body-atlas cline angle	27.1 (18.3, 39.9)	30.7 (24.7, 36.8)	0.5382
Odontoid process -atlas cline angle	82.8 (75.2, 90.0)	78.7 (75.4, 84.8)	0.5177
Occiput-atlas cline angle	4.0 (3.0, 5.0)	5.0 (1.5, 8.0)	0.4961

Table IX. Comparison of Chuna Posture Analysis Results between Group Divided into Major Pain Region of Patients

Variables	Median (Q1, Q3)		p-value
	Lumbar region only group (n=15)	Spine multi region group (n=12)	
Head angle	1.0 (0, 2.0)	0 (0, 2.0)	0.8548
Head distance	0 (-2.0, 0)	0 (0, 2.0)	0.3096
Shoulder angle	2.5 (1.5, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	0.7260
Shoulder distance	-6.0 (-11.0, 4.0)	-4.0 (-10.0, 6.0)	0.8436
Pelvic angle	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)	0.4482
Pelvic distance	-2.0 (-4.0, -2.0)	2.0 (-8.0, 4.0)	0.3488
Knee angle	1.0 (0, 1.5)	1.0 (1.0, 2.0)	0.1922
Knee distance	-2.0 (-2.0, 0)	-2.0 (-6.0, 2.0)	0.9401
Shoulder inclination angle	1.0 (0.5, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	0.8772
Shoulder inclination angle distance	9.0 (-37.0, 34.0)	-34.0 (-42.0, 22.0)	0.4060
Forward head posture angle	3.0 (1.0, 4.5)	4.0 (2.0, 7.0)	0.5711
Forward head posture distance	2.0 (-6.0, 8.0)	2.0 (-6.0, 16.0)	0.7317
Forward head posture weight	1.3 (0.6, 2.0)	1.8 (0.7, 3.9)	0.4918
Pelvic inclination angle	-1.0 (-1.0, -1.0)	-1.0 (-1.0, -1.0)	1.0000
Pelvic inclination distance	7.0 (-29.0, 34.0)	-24.0 (-34.0, 20.0)	0.2493
Knee flexion angle	177.5 (176.5, 180.0)	177.0 (176.0, 180.0)	0.7679
Knee flexion distance	14.0 (-9.0, 16.0)	4.0 (-10.0, 16.0)	0.6420
Q angle left angle	13.5 (8.5, 19.0)	7.0 (4.0, 18.0)	0.2820
Q angle right angle	16.0 (13.5, 20.0)	17.0 (12.0, 20.0)	0.9415

의 손상이 보고되고 있다¹¹⁾.

추나요법은 척추 및 근골격계의 구조적 변위에 의하여 발생하는 병리적 현상을 다양한 추나수기법을 통하여 자극을 주거나 변위를 바르게 교정해 줌으로써 정상적인 상태로 회복시키는 방법¹⁾, 효과적인 치료를 위해서는 먼저 정확한 진단 및 평가방법이 제시되어야 한다.

추나의학적 진단과정에는 시진, 촉진, 이학적 검사 이외에도 X-ray 검사 등 골격구조에 대한 해부학적 정보와 객관적인 자세 이상에 대한 정보가 필요한데¹²⁾, 이와 관련하여 경향통 및 요통 환자에 있어서 X-ray 검사와의 연관성을 분석한 연구^{13,14)}가 있었다. 그러나 통증을 X-ray 소견과 직접적으로 연관짓기 어려운 경우도 있기 때문에¹⁵⁾ 단순한 해부학적 지표 이외에 전신적이며 생

체역학적인 관점에서의 진단 및 평가를 위한 새로운 분석시스템의 도입이 필요한 실정이다.

본 연구에서는 이러한 분석시스템 중 하나로서 추나체형분석 시스템을 활용하고자 하였는데, 추나체형분석을 통해서 제공되는 신체지표를 기존 X-ray 등의 검사결과와 동시에 활용하는 것은 근골격계 질환의 진단과 평가에 있어서 유용한 도구가 될 수 있다고 생각된다.

체형분석지표들의 임상적 중요도에 대한 근거를 제시한 이전의 연구가 없었기 때문에 선행연구로 체형분석지표의 임상적 중요성에 대한 설문을 시행하였다. 본 설문 결과의 결과는 향후 추나체형분석 평가항목을 표준화하는데 활용될 수 있을 것으로 생각된다. 설문은 추나요법 전문가그룹으로 척추신경추나의학회 CIQ인증자를 대상으로 하였으며, CIQ 인증자는 척추신경추나의학회에서 정규교육과정을 수료하고, 추나기법 표준강사자격 인증시험(CIQ)을 통과한 자이며, 추나기법 시술과 표준화에 대한 전문가 그룹으로서의 의미가 있을 것으로 생각하여 설정하였다. 설문 결과 총 187명 중 47명이 응답하였으며, 응답률은 약 25%로 응답률이 높은 편이라고 보기는 어려우나 대상자 그룹의 균질성이 확보된 집단이므로 응답에 참여한 사람과 그렇지 않은 사람 사이의 성격에 큰 차이가 없을 것으로 생각되어 응답률이 조사의 객관성에 크게 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

전체 체형분석 검사항목 중 임상 진료에서 활용도가 높다고 평가한 항목은 ‘전방머리자세/경추 기울기’, ‘어깨 기울기’, ‘좌우신체균형’ 등의 순서로 나타났다. 또한 전체 평가항목을 유사항목별로 다시 분류하여 임상 진료에서 가장 의미가 있다고 생각하는 3가지 분류를 복수로 선택하도록 한 결과는 ‘경추/어깨/견갑/상체/골반 기울기’, ‘전방머리자세/PCMT’, ‘좌우신체균형/다리길이차이’ 등의 순서로 나타났다. 이를 통해 한의임상진료에서 전방머리자세, 경추 기울기, PCMT 등의 경추부 지표에 대해 상대적으로 높은 중요도와 관심을 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

따라서 본 연구에서는 척추 부위의 통증을 주증상으로 하는 환자군을 대상으로 특히 경추의 X-ray 시상면 지표와 추나체형분석 결과 사이의 상관성을 연구하였다. 시상면 지표로는 경추전만각, 두개척추각 등의 잘 알려진 것을 비롯하여 상부경추에 대하여 치돌기 경사

각, 축추체-환추 경사각, 치돌기-환추 경사각, 후두골-환추 경사각 등을 연구대상으로 설정하였는데, 이전의 연구에서 경추전만각과 상부경추의 상관성 및 하부경추와 상부경추의 보완적인 관계에 대해서 언급한 바 있다⁵⁾.

경추 전만각의 정상군, 감소군, 증가군에 대하여 나머지 X-ray 시상면 지표에 대한 비교분석을 시행한 결과 감소군과 증가군 모두에서 후두골-환추경사각이 증가된 것을 관찰할 수 있었는데, 경추 전만각의 감소군보다 증가군에서 후두골-환추경사각이 상대적으로 더욱 증가하는 경향이 나타났다. 이전의 연구⁵⁾에서도 경추 전만각에 대한 후두골-환추 경사각의 통계적인 유의성이 나타났으며 두 지표 사이에는 비례적인 관계를 형성함이 확인된 바 있다.

경추 전만각을 상부/하부 경추 전만각으로 세분화하여 경추 시상면 정렬에 대해서 분석한 연구⁶⁾에 따르면 전체 전만에 대해서 상부/하부 경추는 약 77:23의 비율을 차지한다. 즉 상부 경추가 차지하는 전만 비율이 약 3배 이상 높는데 이러한 특징으로 인해 경추 전만각의 증가 및 감소가 특히 환추후두관절에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

또한 환추후두관절은 굴곡과 신전 중에서 1:2의 비율로 신전측 운동범위가 큰 관절이므로 경추 전만각의 증가가 환추후두관절의 운동성을 증가시키는 것으로 생각할 수 있으나, 한편 경추 전만각의 감소군에서도 후두골-환추경사각이 증가한 것은 전만각에 대한 보상기전으로 설명할 수 있지만 향후 연구가 더 진행되어야 할 것으로 판단된다.

경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형분석 결과의 상관성을 분석한 결과, 상관관계의 절대값이 가장 높았던 지표는 축추체-환추경사각과 어깨 각도(-0.525), 후두골-환추경사각과 무릎 굴곡 각도(-0.495), 두개척추각과 좌측 Q각(0.492) 등의 순서로 나타났다.

양의 상관관계를 나타낸 지표 중에서는 두개척추각과 좌측 Q각(0.492), 치돌기-환추경사각과 골반 각도(0.479), 후두골-환추경사각과 골반 각도(0.458) 등의 순서로 나타났으며, 음의 상관관계를 나타낸 지표 중에서는 축추체-환추경사각과 어깨 각도(-0.525), 후두골-환추경사각과 무릎 굴곡 각도(-0.495), 후두골-환추경사각과 어깨 경사 각도(-0.459) 등의 순서로 나타났다.

전체 경추 X-ray 시상면 지표에 대하여 유의한 상관성

을 나타낸($p < 0.05$) 추나체형분석 결과를 상체/하체로 나누어 단순비교하면, 머리/어깨 등 상체부위가 7건(43.8%), 골반/무릎/Q각 등 하체부위가 9건(56.3%)으로 큰 차이가 없었다.

이처럼 경추에서 나타난 변화가 상체부위뿐만 아니라 하체부위의 체형변화에도 유의한 상관성을 나타내었기 때문에 전신적인 부위에서 발생하는 체형변화와 유의한 상관성을 가지고 있음을 알 수 있다. 다만 각각의 경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형분석 결과 사이에는 양의 상관관계 및 음의 상관관계가 일정하지 않은 형태로 나타났기 때문에 특정 부위에 대한 경향성을 입증하기에는 어려움이 있다. 이는 대상자 수의 한계로 인한 것으로 생각되며, 향후 더 자세한 상관관계를 밝혀내기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

관련된 이전의 연구를 살펴보면 골반 입사각의 크기에 따라 제7경추의 수직선이 전방으로 전이됨이 관찰된 바 있으나¹⁷⁾, Q각/무릎 등 하체부위에 대해서는 Q각이 증가함에 따라 무릎의 근력 및 토크 각도가 감소했으며¹⁸⁾, 발목 염좌 환자군에서 Q각 범위가 증가하였다¹⁹⁾는 등 인접한 관절에 대한 상관성을 밝힌 연구는 찾아볼 수 있으나 경추부와 다른 신체부위와의 관련성을 살펴본 연구는 찾기 어려웠다.

환자의 주요 상병명을 기준으로 척추부위 주/부상병으로 요추부만을 갖는 군과 복합 부위를 갖는 군으로 나누어 경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형진단 결과의 차이를 분석하였으나 유의한 차이가 나타나지 않았다.

앞에서 전체 환자군을 대상으로 경추 시상면 지표와 추나체형분석 결과를 비교분석하여 유의한 상관관계를 관찰할 수 있었는데, 환자의 주상병 부위에 따라서 유의한 차이가 나타나지 않은 것은 한 부위의 증상이 시간이 경과할수록 다른 부위에 생체역학적 병변을 유발하게 되는 척추질환의 특성으로 인한 것으로 생각된다.

이와 같은 연구결과를 종합해보면, 경추에서 나타나는 변화가 경추 자체에서의 다른 변화를 유발하는 것은 물론 전신적인 부위에서의 자세 및 체형변화에 영향을 미칠 수 있다는 결론을 얻을 수 있었고, 이에 X-ray 및 추나체형분석 결과를 상호보완하여 응용하는 것은 근골격계 질환의 임상적인 진단과 치료에 있어서 도움이 된다고 생각된다.

본 연구는 경추 X-ray 및 추나체형분석 결과를 동시

에 분석할 수 있는 대상자의 수가 적었으며, 또한 후향적 분석이라는 한계점을 가지고 있다. 이후 보다 많은 대상자를 대상으로 체계적으로 설계된 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 상병명을 기준으로 분석한 내용은 단일 기관 데이터에 한정된 연구로서 임상에서의 상병명 사용 현실을 비추어보면 연구 데이터를 사용함에 있어 비뚤림이 발생할 가능성이 매우 높다. 향후 보다 많은 기관 데이터를 이용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

2019년 1월 1일부터 2019년 10월 31일까지 가천대학교부속 길한방병원 한방재활의학과에 척추 부위의 통증을 주증상으로 하여 내원한 환자 중 X-ray 및 추나체형진단 결과가 있는 경우를 대상으로 경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형분석 결과와의 상관성을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 선행연구로 척추신경추나의학회 CIQ 인증자들을 대상으로 체형분석지표의 임상적 중요성에 대한 설문을 시행한 결과 총 187명 중 47명의 응답으로 전방머리자세, 경추 기울기, PCMT 등의 경추부 지표에 대한 중요도를 확인하였다.
2. 경추 전만각의 감소군과 증가군 모두에서 후두골-환추경사각이 증가되었으며, 전만각 감소군에서도 다 전만각 증가군에서 더욱 증가하였다.
3. 경추 X-ray 시상면 지표와 추나체형진단 결과와의 상관성을 분석한 결과, 경추에서 나타난 변화와 전신적인 부위에서 발생하는 체형변화 사이에 유의한 상관성이 나타났다. 상관관계의 절대값이 가장 높았던 지표는 축추체-환추경사각과 어깨 각도(-0.525), 후두골-환추경사각과 무릎 굴곡 각도(-0.495), 두개 척추각과 좌측 Q각(0.492) 등의 순서로 나타났다.
4. 환자의 주요 상병명을 기준으로 경추 X-ray 시상면 지표 및 추나체형진단 결과의 차이를 분석한 결과에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다.
5. 경추에서 나타나는 변화는 경추 자체의 다른 변화를 유발하는 것은 물론 전신적인 부위의 자세 및 체형변화에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 X-ray 및

추나체형분석 결과를 상호보완하여 응용하는 것은 근골격계 질환의 임상적인 진단과 치료에 있어서 도움이 된다.

References>>>>

1. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. Chuna manual medicine. Seoul:The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2011:4-71.
2. Lee JH, Kim CG, Jo DC, Moon SJ, Park TY, Ko YS, Nam HW, Lee JH. Diagnostic X-ray from the perspective of Chuna manual medicine, based on the listing system of spinal and pelvic subluxation. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2014;9(1):1-14.
3. Lee JS, Lee SJ, Kim ES, Han KW, Woo JH, Kim SJ, Lee H, Kim CY. Correlation Analysis between cervical hypolordosis and radiological result in neck pain. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2010;5(2):1-8.
4. Jung HW, Shin WS, Kim DH, Park WH, Cha YY, Ko YS, Lee JH, Chung WS, Shin BC, Song YK, Go HY, Sun SH, Jeon CY, Jang BH, Ko SG. The study on correlation between the forward head posture and spinal alignment. J Korean Med Rehabil. 2013;23(4):195-202.
5. Kim GS, Kim HS, Yang IS, Lee YS, Lee CH, Jung JH, Kim WS. Analysis of related factors on cervical angle with kyphosis observed by X-ray. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2017;12(1):57-70.
6. Herbst RW. Gonstead chiropractic science & art. USA: Sci-Chi Publications. 1980:191.
7. Yip CH, Chiu TT, Poon AT. The relationship between head posture and severity and disability of patients with neck pain. Manual Therapy. 2008;13(2):148-54.
8. Barge FH. Torticollis, the cervical slipped disc syndrome. 2nd ed. Davenport:Bawden Bros. 1979:40-5.
9. Israel JC. Cervical X-ray line analysis. Davenport: Palmer College of Chiropractic. 1992:22-3.
10. Johnson MR. Palmer upper cervical specific X-ray Analysis. 4th ed. Davenport:Palmer College of Chiropractic. 1992:15, 17-8.
11. Moon GS. The study for the potential injury of spinal column on using the smart phone with the postures. The Korea Journal of Sports Science. 2016;25(4):1529-40.
12. Park JS, Park CH, Song YK. Research of body parameters characteristics from posture analysis of musculoskeletal problem patient. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2015;10(1):47-61.
13. Han KW, Kim ES, Woo JH, Kim HJ, Lee MJ. Correlation analysis between radiological result and radiating pain in neck pain. J Korean Med Rehabil. 2010;20(4):139-46.
14. Kim HK, Kim S, Bahn HJ, Yoon HS, Yeom SK, Hong SS. Correlation analysis between radiological result and radiating pain in lumbosacral pain. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2009; 4(1):95-102.
15. Dillingham T. Evaluation and management of low back pain: and overview. State of the Art Reviews. 1995;9(3): 559-74.
16. Seo EM. The analysis of sagittal balance between cranium, cervical spine, and thoracic inlet in asymptomatic adult. Kangwon:Kangwon Graduate School. 2012:1-23.
17. Kang KB, Kim YB, Ahn YJ, KIM YJ, Park SC. Changes in sagittal spinopelvic parameters according to pelvic incidence in asymptomatic old Korean men. Journal of Korean Society of Spine Surgery. 2011;18(4):223-9.
18. Saç A, Taşmektepligil MY. Correlation between the Q angle and the isokinetic knee strength and muscle activity. Turk J Phys Med Rehabil. 2018;64(4):308-13.
19. Zamani Moghadam H, Hoseini ST, Hashemian AM, Sharifi MD. The relation of Q angle and anthropometric measures with ankle sprain; a case-control study. Emerg (Tehran). 2017;5(1):e9.

교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발을 위한 환자의 의료이용 경험과 의료체계 인식도 설문조사 연구

박선영* · 이상현* · 허인[†] · 황만석[‡] · 김고운[‡] · 조재흥[‡] · 박경선[§] · 하인혁[§] · 신병철*^{,†}
부산대학교한방병원 한방재활의학과*, 부산대학교 한의학전문대학원 임상의학 3부[‡], 경희대학교 한의과대학 한방재활의학과교실[‡], 자생의료재단 척추관절연구소[§]

A Survey on Patient's Experience on Health Care Utilization and Perception of Health Care System for Developing of a Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Traffic Injuries

Sun-Young Park, K.M.D.*, Sang-Hyun Lee, K.M.D.*, In Heo, K.M.D.[†], Man-Suk Hwang, K.M.D.[†], Koh-Woon Kim, K.M.D.[‡], Jae-Heung Cho, K.M.D.[‡], Kyoung Sun Park, K.M.D.[§], In Hyuk Ha, K.M.D.[§], Byung-Cheul Shin, K.M.D.*^{,†}

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Pusan National University Korean Medicine Hospital*, The 3rd Division of Clinical Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University[†], Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University[‡], Jaseng Spine and Joint Research Institute, Jaseng Medical Foundation[§]

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 number: HB16C0013).

RECEIVED March 17, 2020

REVISED March 26, 2020

ACCEPTED March 30, 2020

CORRESPONDING TO

Byung-Cheul Shin, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Pusan National University Korean Medicine Hospital, 20, Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan, 50612, Korea

TEL (055) 360-5945

FAX (055) 360-5519

E-mail drshinbc@pusan.ac.kr

Objectives To explore the traffic injury patients' experience on health care utilization of Korean Medicine (KM) practice and perception of health care system for developing a Korean medicine clinical practice guideline (CPG) of traffic injuries by survey method.

Methods Two hundred ten patients in suffering from traffic injuries were surveyed from September 1st, 2019 to January 31th, 2020 at 2 University Hospitals (Pusan National Korean Medicine Hospital and Kyung Hee Korean Medicine Hospital at Gangdong) and 1 Spine Specialty Hospital (Jaseng Hospital of Korean Medicine). A structured questionnaire of experience on health care utilization of KM practice and perception of health care system of was distributed to responders by visits and all data were statistically analysed.

Results Survey results showed high satisfaction of patients with the experience of KM treatments in order of daoyin exercise (7.8±2.3), chuna manual therapy (7.7±4.0), pharmacoacupuncture (7.4±3.0) etc. Safety concerns were reported in 9.1% subjects and 205 (97.6%) patients answered that collaboration with KM and western medicine is necessary for patients with traffic injuries. For the patients' requirement for extending insurance coverage, the most required therapy was chuna manual therapy (57.5%) and pharmacoacupuncture (42.0%).

Conclusions This study presented the realistic patient-centered perception of KM practice and health care system in Korea. These results will provide basic data to be reflected in the process of adaptation for the revision of Korean Medicine CPG for traffic injuries. (J Korean Med Rehabil 2020;30(2):139-152)

Key words Traffic accidents, Korean medicine Clinical Practice Guideline, Surveys and questionnaires, Perception, Utilization

서론»»»»

현대 산업의 발달과 경제성장으로 인해 국내 자동차 보급수가 증가함에 따라 전체적으로 교통사고 건수와 부상자가 증가하고 있으며, 이에 수반하여 자동차보험 진료비도 2016년 1조 6,586억원, 2017년 1조 7,698억원, 2018년 1조 9,762억원으로 꾸준히 증가하는 추세이다¹⁾. 1999년 자동차손해배상보장법 개정으로 교통사고에 대한 한방자동차보험이 적용된 이후 전체 자동차보험 총 진료비 중 한방진료비의 비율이 2015년 23%, 2016년 27.7%, 2017년 31.3%, 2018년 36.1%, 2019년 상반기는 41%로 점점 증가하고 있는 추세이다²⁾.

교통사고상해증후군은 각종 교통사고 후 발생하는 연조직 손상, 내상 타박, 골격 손상, 정신적 고통 등의 전신적 증후를 의미하며³⁾, 해당 환자는 복합적인 신체적 또는 정신적 증상을 호소하고 다양한 후유증이 나타날 수 있다⁴⁾. 타 병원에서 치료받은 후에도 통증이 지속되어 한의치료를 선택하는 환자가 증가함에 따라 교통사고에서 한의치료의 중요성이 커지고 있음을 확인할 수 있다. 특히 교통사고 시 급박한 상태로 인한 응급 처치나 장기적인 고정술 등 외과적 처치가 필요치 않은 환자군에서 침, 한약, 추나치료 등 한의 의료에 대한 만족도가 높아 한방병원에 내원하는 교통사고상해 환자가 증가하고 있다⁵⁾.

임상진료지침이란 특정 임상상황에서 보건의료 제공자와 환자 사이의 의사결정을 돕기 위해 과학적으로 근거를 검토하여 체계적으로 개발된 권고를 기술한 것으로 국제적으로도 임상진료지침 개발은 의료 질 향상이라는 목표 아래 대부분의 선진국에서는 이를 주요 정책 과제로 삼고 진행하고 있다⁶⁾. 국내 한의학에서도 의료 질 향상과 환자에게 합리적인 일차의료로 다가서고 한의약의 과학화를 실현하기 위한 하나의 방법으로 한의표준임상진료지침의 필요성이 대두됨에 따라 2008년부터 연구가 진행되었으며 이후 2016년부터는 국가주도의 한의표준임상진료지침 개발사업의 일환으로 30개 질환을 선정한 뒤 근거기반 한의표준임상진료지침 개발 및 예비인증 과정 중에 있다⁶⁾.

최근까지 연구에서 교통사고 환자에 대한 한의의료 기관의 우수한 후유증 관리와 높은 환자 만족도를 보고하는 연구가 있었다⁷⁾. 환자의 관점과 의견을 반영하는

것은 임상진료지침 개발 과정 단계 중에서 핵심적인 과정으로 알려져 있으나⁸⁾ 현재까지 교통사고상해증후군 한의치료를 대한 한의표준임상진료지침 개발 및 그 내용과 관련된 환자의 인식을 조사한 연구는 보고되지 않았다. 한의표준임상진료지침 개발 초기 과정에서 진료의 한 당사자인 환자의 관점과 인식을 진료지침의 핵심 질문 구성과 결과 지표 선정에 반영하기 위한 조사는 한의표준임상진료지침을 통해 의사와 환자 간에 원활한 의사소통이 이루어지는 바탕이 될 것이다^{9,10)}.

이에 저자들은 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발('18~'20)에 참여하고 있으며, 한의사들을 대상으로 한의학적 치료에 관련한 1차, 2차 설문^{11,12)}을 시행하였다. 환자의 관점에서 보다 보완하고, 자세한 결과를 얻고자 환자 대상 3차 설문을 시행하였으며, 그 설문 결과를 토대로 교통사고상해증후군의 한의 임상 치료 현황을 파악하고, 궁극적으로 한의표준임상진료지침 개발의 근거자료로 활용하고자 설문분석 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구대상

2019년 9월 1일부터 2020년 1월 31일까지 2개 대학병원(부산대학교한방병원, 강동경희대학교 한방병원)과 1개 척추전문병원(자생한방병원)에 교통사고상해증후군으로 내원(입원 또는 외래)한 성인(20세 이상 70세 이하) 환자를 대상으로 기관당 각 70명씩 3개 기관에서 총 210명을 대상으로 설문조사를 진행하였다. 환자들에게 본 설문조사의 목적 및 방법에 대해서 간단히 설명한 후 설문 참여를 동의하는 환자를 대상으로 설문을 시행하였다.

2. 윤리적 검토

본 연구는 부산대학교한방병원 생명윤리위원회(PNUKH-IRB 2019007), 자생한방병원 생명윤리위원회(JASENG 2019-08-010), 강동경희대학교 한방병원 생명윤리위원회(KHNMCOH 2019-08-001)의 승인과정(심의면제; 중재

연구가 아닌 위험성이 낮은 연구)을 거쳐 진행되었다.

3. 설문조사 내용 및 방법

본 설문은 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발의 일환으로 한의사 대상 1차 및 2차 설문지^{11,12)}에 대해 보다 심화된 내용을 위주로 환자 대상 3차 설문을 연구진의 개발, 검토, 수정을 통해 개발 및 시행하였다. 먼저 한방재활의학과 전문의들의 회의를 통해 설문지를 1차적으로 구조화한 후 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발위원회, 전문가가문위원 및 개원의협의회의 의견을 수용하여 2차적으로 수정·보완하였다.

개발된 설문문항은 응답자의 기본정보 및 환자 특성(인구사회학적 조사 ‘2문항’, 병력조사 ‘2문항’), 교통사고상해증후군 환자의 치료 및 안전성에 대한 경험(치료 경험 ‘4문항’, 중요시하는 치료 효과의 평가요소 ‘2문항’, 치료법에 따른 부작용 경험 유무 ‘1문항’), 자동차보험 의료체계에 대한 교통사고상해증후군 환자 인식도(의한 협진체계에 관한 문항 ‘1문항’, 보장성 강화 ‘2문항’), 예후 ‘2문항’인 총 16개의 문항으로 구성되었다. 이분형 답변으로 응답할 수 없는 문항의 경우는 복수응답을 활용하여 최대한 답변을 얻고자 하였다. 환자 대상 설문지이므로 환자들이 이해할 수 있는 부연설명을 추가하여 이해를 돕고자 했다.

피험자 설문지의 배포와 설문조사는 교육과 실습과정을 결친 임상시험 담당자를 통해 교통사고상해증후군 환자를 대상으로 자기기입식으로 진행하였고 환자가 설문작성에 도움을 필요로 할 경우 최대한 중립적으로 보조할 수 있도록 사전훈련을 받은 임상시험담당자의 보조를 받아 작성하였다.

4. 통계분석 방법

본 연구는 탐색적 단면조사로서 측정된 자료에 대한 서술적 통계분석을 수행하였다. 범주형 자료는 빈도(%)로, 연속형 자료는 평균(표준편차)으로 자료를 요약하였다. 표본 자체의 속성을 파악하는 것이 중요하므로 기술통계량을 사용하였고 증상 및 치료 등 복수응답에 해당하는 문항은 복수로 처리하여 분석하였다. Microsoft

Excel (version 14.0; Microsoft, Redmond, WA, USA)을 사용하여 그 결과를 정리하고 분석하였다.

결과»»»»

1. 응답자의 기본정보 및 환자 특성

총 3개 기관에 내원한 교통사고상해증후군 환자 210명의 설문조사 결과는 다음과 같다. 여성(131명, 62.4%)이 남성(79명, 37.6%)보다 많았으며, 연령은 30대가 60명(28.6%)으로 가장 많았다. 설문조사 당시 응답한 사고 후 경과일수는 2주에서 3개월 사이가 101명(48.1%)으로 가장 많았다. 증상과 부위(복수응답)에서 증상은 근골격계 증상 196명(93.3%), 신경정신계 증상 93명(44.3%), 신경계 증상 61명(29.0%) 순으로 많았고, 부위는 경향부(164명, 78.1%), 요배부(163명, 77.6%), 견부(135명, 64.3%) 순으로 많았다. 응답한 환자의 일반적인 특성분포는 Table I과 같다.

2. 교통사고상해증후군 환자의 치료 및 안전성에 대한 경험

1) 환자의 치료 경험 및 만족도

교통사고 발생 후 이용한 의료기관은 한방병원(151명, 71.9%)이 가장 많았고, 중소병원(79명, 37.6%), 3차 대학병원(58명, 27.6%), 한의원(51명, 24.3%), 의원(35명, 16.7%) 순이었다. 환자가 받은 치료의 유형은 외래 치료만 받은 경우가 89명(42.4%)으로 가장 많았고, 입원치료 후 외래치료(64명, 30.5%), 입원치료만 받은 경우(35명, 16.7%), 외래치료 후 입원치료(20명, 9.5%) 순으로 응답하였다.

교통사고 발생 후 치료를 위해 받은 한의치료(복수응답) 종류에는 침치료(201명, 95.7%) 경험이 가장 많았고, 그 뒤를 이어 약침(186명, 88.6%), 부항(145명, 69.0%), 한약(138명, 65.7%), 추나요법(131명, 62.4%), 한방물리요법(112명, 53.3%), 뜸(99명, 47.1%), 도인운동요법(19명, 9.0%) 순이었다. 반면 치료받은 각 행위에 대한 만족도(0-10점 표시)는 도인운동요법(7.8±2.3), 추나치료(7.7±4.0), 약침(7.4±3.0) 순으로 높았다. 해당 질환의 치료

Table I. General Characteristics and Histories of the Responders (n=210)

Variables	N	%
Gender		
Male/Female	79/131	37.6/62.4
Age (years)		
20s	33	15.7
30s	60	28.6
40s	44	21.0
50s	45	21.4
≥60s	28	13.3
Time on survey after traffic injuries onset (days)		
<2 weeks	61	29.0
≥2 weeks~<3 months	101	48.1
≥3 months~<6 months	18	8.6
≥6 months	30	14.3
Diseases/symptoms*		
Musculoskeletal - pain, range of motion restriction	196	93.3
Musculoskeletal - fracture (regardless of part of body)	18	8.6
Neurologic - dizziness, vomiting	61	29.0
Neurologic - traumatic brain hemorrhage	5	2.4
Neuropsychiatric - post traumatic stress disorder	93	44.3
Others	8	3.8
Regions*		
Head/neck	70/164	33.3/78.1
Shoulder	135	64.3
Thoracic/lumbar region	26/163	12.4/77.6
Hip	54	25.7
Upper/lower limb	51/76	24.3/36.2
Others	3	1.4

*Multiple responses were allowed.

를 위해 받은 의과치료 종류로는 물리치료(128명, 61.0%), 약물치료(96명, 45.7%), 주사치료(77명, 36.7%), 도수치료(17명, 8.1%), 수술(12명, 5.7%), 기타(3명, 1.4%)로 받은 치료는 시술(감핵시술, 신경차단술)에 해당되었으며, 한방병원에 의과치료 없이 내원한 환자도 210명 환자 중 61명(29.0%)으로 높은 비율을 차지하였다(Table II).

설문에 응답한 210명의 환자 중 단일항목에 응답하지 않은 6명의 대상자를 제외한 204명은 치료 효과를 평가할 때 중요하다고 생각하는 것은 통증 경감(115명, 56.3%), 일상생활 기능회복(63명, 30.9%), 삶의 질 호전(15명, 7.4%), 안전성(이상반응 및 부작용; 5명, 2.5%),

경제적 비용(3명, 1.5%), 기타(3명, 1.5%)로 조사되었고, 기타 3명은 향후 부작용 경감, 심적 평온, 후유증 재발 방지로 응답하였다.

교통사고 발생 후 가장 효과적이고 만족도가 높은 치료법(복수응답)은 약침(111명, 52.9%), 침(110명, 52.4%), 추나요법(85명, 40.5%), 한방물리요법(28명, 13.3%), 부항요법(22명, 10.5%), 한약치료(19명, 9.0%) 등의 순으로 조사되었다(Table II).

2) 안전성에 관한 질문

교통사고 발생 이후 받은 한의치료 중 부작용 발생 여

Table II Utilization of KM Practice of Patients Visiting KM Hospital after Traffic Injuries

Variables	N	% or mean±SD
Where treated after traffic injuries *		
KM clinic	51	24.3
KM hospital	151	71.9
WM clinic	35	16.7
WM hospital	79	37.6
Tertiary WM hospital	58	27.6
Type of in- or out-patients treatment after traffic injuries		
In-patients treatment only	35	16.7
Out-patients treatment only	89	42.4
Out-patients treatment after administration	64	30.5
Administration after out-patients treatment	20	9.5
Examination only	1	0.5
No answer	1	0.5
Type of experience and satisfaction degree of KM treatments *		
Acupuncture	201	7.1±2.4
Pharmacoacupuncture	186	7.4±3.0
Chuna manual therapy	131	7.7±4.0
Moxibustion	99	6.1±3.4
Cupping	145	6.5±3.5
Physiotherapy of KM	112	6.7±3.7
Herbal medicine	138	6.4±3.6
Daoyin exercise	19	7.8±2.3
Other (consultation)	1	8.0±0.6
Satisfaction degree on the experience in WM treatments *		
Drugs	96	5.2±3.1
Injections	77	5.8±3.2
Physical therapies	128	5.1±3.1
Surgery	12	9.0±2.1
Manual therapy	17	7.4±2.1
Others	3	7.0±0.9
None	61	-
Patient's thinking on the effective KM treatments for their traffic injuries *		
Acupuncture	110	52.4
Pharmacoacupuncture	111	52.9
Chuna manual therapy	85	40.5
Moxibustion	5	2.4
Cupping therapy	22	10.5
Physiotherapy of KM	28	13.3
Herbal medicine	19	9.0
Daoyin exercise	6	2.9
Experience of traffic injuries patients on adverse events		
Yes	19	9.0
No	180	85.7
Not sure	11	5.2

Table II. Continued

Variables	N	% or mean±SD
Type of treatments lead to adverse events* (n=19)		
Acupuncture	4	18.2
Pharmacopuncture	9	40.9
Chuna manual therapy	0	0.0
Moxibustion	1	4.5
Cupping	4	18.2
Physiotherapy of KM	0	0.0
Herbal medicine	4	18.2
Daoyin exercise	0	0.0
Other	0	0.0

*Multiple responses were allowed.

KM: Korean medicine, WM: Western medicine.

부를 묻는 질문에서 ‘없었다’(180명, 85.7%), ‘잘 모르겠다’(11명, 5.2%), ‘있었다’(19명, 9.0%)로 답하였고, 부작용이 있었다고 응답한 19명의 환자 중 어떤 치료에 어떤 부작용이 있었는지(복수응답)에 대한 답변으로 침치료(4명, 18.2%) 중 1명은 두통, 현훈, 오심, 호흡곤란 통증 발생 항목에 응답하였고, 기타에 응답한 2명은 각각 기력저하감 발생, 통증 발생, 1명은 두드러기, 가려움증 등의 피부질환이 발생했다.

약침치료(9명, 40.9%)가 가장 많았으며, 9명중 6명에서 두드러기 및 가려움증 등의 피부질환을 호소하였고, 3명은 기타에 응답하였으며, 사유는 통증, 명, 기력저하감 발생이었다. 부항치료(4명, 18.2%)와 뜸치료(1명, 4.5%)는 모두 두드러기 및 가려움증에 관련된 피부질환 발생으로 응답하였다. 한약치료(4명, 18.1%)의 경우 소화기 관련 질환 1명, 피부질환 2명, 기타 항목에 1명이 응답하였으나 정확한 사유는 보고되지 않았다. 한방물리요법, 추나요법, 도인운동요법은 부작용이 발생했다고 응답한 환자가 없었다(Table II).

3. 자동차보험 의료체계에 대한 교통사고상해증후군 환자 인식도

1) 의과, 한의과 협진체계

교통사고 발생 시 의과와 한의과의 협력진료 필요성에 관한 문항(복수응답)에서 치료효과를 높이기 위해서 협진이 필요하다(169명, 80.5%), 정밀한 진단을 위해서

필요하다(123명, 58.6%), 수술 및 약물 등의 의과치료 후 한의치료가 필요하다(62명, 29.5%), 필요하긴 하지만 현실적 장애 등으로 실제 협력은 불가능하다(9명, 4.3%), 협진이 필요하지 않다고 생각한다(5명, 2.4%), 기타 3명(1.4%)로 응답하였으며, 기타로 응답한 환자는 협진이 의과적 치료 후 일상생활복귀를 위한 기력회복 측면에서 한의학적 치료가 훨씬 효과적이라는 답변 1명, 무조건 필요하다 1명, 미응답이 1명이었다(Table III).

2) 보장성 강화

교통사고상해증후군 환자의 보장성 강화에 대한 질문에서는 210명 중 누락된 1명의 응답자를 제외한 209명의 응답자 중 교통사고 환자들의 치료 횟수, 내원 횟수, 한약처방량에 대한 제한이 있다는 것을 알고 있다(45명, 21.4%)고 응답했고, 137명(65.2%)은 알지 못한다고 응답했으며, 27명(12.9%)은 치료제한에 대해서 잘 모르겠다고 응답했다.

현재 한의치료 중 제한이 있어서 환자들이 받지 못하고 있는 항목 혹은 추가로 치료횟수 증가가 필요하다고 생각하는 치료는 무엇인지에 대한 질문(복수응답)에 3명 미응답자를 제외하고 추나요법(119명, 57.5%), 약침치료(87명, 42.0%), 한방물리요법(67명, 32.4%), 침치료(66명, 31.9%), 한약(64명, 30.9%), 부항, 뜸치료 순으로 응답하였으며, 기타는 10명이 응답하였다. 기타로 응답한 10명 중 추가로 필요한 치료에 대해서 모르겠다 2명, 없다 3명, 일상생활복귀를 위한 재활훈련 1명, 도수치

Table III Patient's Perception of Health Care or Insurance System on Traffic Injuries

Variables	N	%
Is collaboration between KM and WM is necessary?*		
Necessary to enhance the therapeutic effects	169	80.5
Necessary for precise diagnosis	123	58.6
KM treatment is necessary after WM treatment such as surgery, drugs	62	29.5
Impossible due to real obstacles, though it is necessary	9	4.3
Not necessary	5	2.4
Others	3	1.4
Patient's perception on the restriction of traffic insurance coverage		
Be aware of restriction	45	21.4
Be unaware of any restriction	137	65.2
Not sure	27	12.9
No response	1	0.5
Patient's demand on the expansion of insurance restriction* (n=207)		
More acupuncture sessions are required	66	31.9
More pharmacopuncture sessions are required	87	42.0
More chuna manual therapy sessions are required	119	57.5
More moxibustion sessions are required	19	9.2
More cupping therapy sessions are required	25	12.1
More physiotherapy of KM sessions are required	67	32.4
More herbal medicine sessions are required	64	30.9
More daoyin exercise sessions are required	31	15.0
Others	10	4.8

*Multiple responses were allowed.

KM: Korean medicine, WM: Western medicine.

료 1명이 있었으며, 추가적인 의견으로는 입원일수 제한 2명, 치료 횟수 제한의 경우 의사의 소견에 맡겨야 한다고 생각하는 의견이 1명 있었다(Table III).

4. 예후

교통사고상해증후군 환자의 예후 판단에 영향을 주는 요인에 대한 질문(복수응답)에 사고의 경중(138명, 65.7%), 스트레스 요인(109명, 52.0%), 충돌과 관련된 변수(안전벨트 착용 여부, 충돌방향 등)(79명, 37.6%), 환자의 개인적 요인(나이 또는 관련 기왕력의 여부)(50명, 23.8%), 자동차보험 소송문제(47명, 22.4%), 사회적 요인(직장, 가족 등)(45명, 21.4%), 기타(3명, 1.4%)로 응답하였다.

210명의 대상자중 22명이 합의를 했으며, 188명은 합

의를 하지 않았다. 합의를 한 22명의 환자 중 15명의 환자는 몸의 호전상태에 만족하지 못한다고 응답하였으며, 7명의 환자는 만족한다고 응답하였다. 만족하지 못하는 환자를 대상으로 그 사유에 대한 질문(복수응답)에 아직 호전이 덜 되었어도 바빠서 치료받을 시간이 없었다(9명), 아직 호전이 덜 되었어도 보험사와 적절한 합의금을 받고 종결하였다(4명), 자동차보험으로 받을 수 있는 치료가 불만족스러웠기 때문이다(1명), 더 치료를 받아도 증상이 고정된 상태라 종결하였다(2명), 기타 2명이었으며, 그 중 1명은 자동차 사고를 처음 겪어서 그냥 모르고 합의하였다고 응답했으며, 1명은 지속적으로 호전 시까지 다닐 계획이나 만족스럽지 않다고 응답하였다.

고찰»»»»

산업과 경제가 발달함에 따라 교통수단과 교통량이 증가하고 있으며 이와 함께 교통사고 발생건수도 2017년도 216,335건, 2018년도 217,148건으로 매년 증가하고 있는 추세이다¹³⁾. 한의 의료기관을 방문하는 교통사고상해증후군 환자 수도 매년 꾸준히 증가하고 있다. 이런 환자의 한의치료 만족도는 높은 비율을 차지하고 있다는 보고가 있으나¹⁴⁾ 지속적으로 증가하는 한의 의료기관의 환자 수요에 따른 인식의 반영이 필요하다.

한국한의약진흥원 주도 아래 2016년부터 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발이 진행 중이며, 궁극적으로 임상현장에서 의사결정을 지원하는 역할을 하며 환자 진료의 질을 향상시키는데 목표가 있다^{15,16)}. 교통사고 환자들의 치료 만족도에 대한 설문조사연구도 여러 차례 진행되었지만¹⁷⁾, 임상진료지침 수용개작단계에서 환자들의 관점을 반영하기 위해 진행된 연구는 거의 없었다는 점에서 본 논문의 의의가 있다. 이번 설문조사 문항들은 기존에 교통사고 환자들에게 시행되었던 만족도 측면보다는 한의학 치료에 대한 인식, 협진체계에 대한 인식, 안전성, 보장성 강화에 관한 질문들을 추가로 구성한 심층설문이었다. 저자들은 기존에 시행했던 2차례의 1차, 2차 한의사대상 설문조사^{11,12)} 결과와 더불어 교통사고상해증후군 환자의 한의치료에 대한 인식도, 만족도, 효과의 안전성의 근거자료를 얻기 위해 보다 체계화된 설문조사를 수행하였다.

1, 2차 한의사대상 설문^{11,12)}에서는 교통사고상해증후군 환자에 대한 보장성 강화를 위한 치료로 침약기간 연장, 내원횟수 연장에 대한 의견이 많았던 반면, 이번에 시행한 환자 대상 연구에서는 추나치료 57.5%, 약침 42.0%가 추가로 필요하다고 응답하였다. 치료 만족도 항목에서 높은 비율을 보였던 치료가 보장성 강화 항목에서도 높게 연결되는 경향이 보였다. 의과, 한의과의 협진체계 필요성에 대한 항목에서는 한의사 대상 설문 연구(78.3%)에서와 같이 본 연구에서도 210명 중 5명의 환자만 필요하지 않다고 대답한 것을 볼 때 환자, 한의사 모두 협진이 필요하다는 의견으로 일맥상통하였다. 교통사고 환자의 예후 판단에 영향을 주는 인자를 묻는 질문에서는 환자(65.7%), 한의사(31.4%) 모두 사고의 경중을 가장 높게 선택하였다. 특이점은 한의사들은 15.1%

의 응답률로 스트레스 요인이 예후에 영향을 크게 끼칠 것이라고 하지 않는 반면, 환자들은 52.0%의 응답률로 스트레스 요인이 예후에 영향을 끼친다고 응답해 단면적인 연구지만 환자의 의견과 진료하는 한의사의 입장 모두를 수용개작된 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침에 반영하여 객관적인 판단에 도움이 될 수 있도록 할 예정이다.

본 연구의 의의는 교통사고상해증후군을 대상으로 연구의 지속적 과정을 통해 1차, 2차 한의사 대상 설문과 연계한 3차 환자 대상 설문을 수행하여 연속성있는 심층설문이 진행되었다는 점이다. 하지만 그 제한점으로는 외래, 입원환자 모두 대상으로 포함하기는 했지만 실시한 기관이 한방병원이었다는 점에서 교통사고상해증후군 환자 집단 일반을 대표하지 못하며, 이로 인해 선택 비뮴림의 위험이 있다¹⁸⁾. 이를 극복하기 위해 추후 연구에는 한의원도 포함한 다기관 설문조사와 더불어 의과 의료기관을 포함하여 설문조사가 이루어져야 할 것으로 판단된다. 또한 응답자들의 한의치료 효과 및 만족도는 높은 편이었으나, 한방병원 치료를 받고 있는 대상자이기 때문에 한의치료 및 효과에 대해 우호적인 답변을 줄 가능성도 배제할 수 없다고 생각한다.

향후 설문조사 형식과 더불어 환자 인터뷰도 함께 진행하여 적극적으로 환자 개개인의 의견을 수용하여 임상진료지침 개작에 필요한 정보를 수록할 수 있도록 하여야 한다. 또한 추후에는 전국적 장기간, 다기관 연구를 시행하는 것이 환자의 의견수렴 목적에서 좋은 방법이 될 것이라고 생각한다. 본 설문조사는 일선 교통사고상해증후군 환자들의 한의치료에 대한 의견을 보다 적극적인 방법으로 청취·수렴함에 의미가 있으며, 더 나아가 교통사고 상해에 대한 한의치료의 표준화와 한의치료 보장성 강화에 기초자료를 제공함으로써 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

결론»»»»

본 연구는 치료 주체로서의 환자의 관점을 종합하여 교통사고상해증후군 한의임상진료지침 수용개작단계에 함께 반영하고자 시행하였다. 교통사고 후 내원한 환자 210명에 대한 설문조사를 통해 교통사고상해증후

군 환자의 치료에 대한 경험과 보장성, 협진 의료체계에 대한 인식을 적극적으로 파악하였다. 이를 통해 현실적인 환자중심 근거를 구축한 후 한의임상진료지침에 반영하여 향후 한의치료 표준화와 보장성 강화의 초석을 마련할 기반을 만들 수 있을 것이라 생각한다.

References>>>>

1. Health Insurance Review and Assessment Service. 2018 automobile insurance medical expense statistic. Health Insurance Review and Assessment Service. 2019:6.
2. Automobile Insurance Medical Expense Statistics [Internet] 2017 [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/selectAdscDamtStcSvcInfo.do>.
3. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean Rehabilitation Medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:236-9.
4. Kim SJ, Kang JH, Park JW, Hong SY, Heo DS, Yoon IJ, Oh MS. The characteristics of traffic accident admission patients in oriental medicine hospital. *Journal of Pharmacopuncture*. 2007;10(2):133-7.
5. Park JO, Jung H, Heo DS. Clinical study of the effects of gwibi-tang and danggwisusan on traffic accident patients with acute cervicolumbar disorder. *J Korean Med Rehabil*. 2015;25(3):81-90.
6. National Clearinghouse for Korean Medicine [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <http://www.nckm.or.kr/>.
7. Shin HR, Park KT, Yang MH, Kim YB, Yeom SR, Kwon YD. A survey on satisfaction for Korean medicine treatments in 237 traffic injury patients. *J Korean Med Rehabil*. 2018;28(3):67-78.
8. Cho SW. Survey on expectation of Korean medicine treatment in 39 cases by traffic accident. *J Korean Med Rehabil*. 2013;23(3):187-99.
9. Armstrong MJ, Mullins CD, Gronseth GS, Gagliardi AR. Impact of patient involvement on clinical practice guideline development: a parallel group study. *Implementation Science*. 2018;13(1):55.
10. Boivin A, Currie K, Fervers B, Gracia J, James M, Marshall C, Sakala C, Sanger S, Strid J, Thomas V, Weijden T, Grol R, Burgers J. Patient and public involvement in clinical guidelines: international experiences and future perspectives. *Quality and Safety in Health Care*. 2010;19:e22.
11. Park IH, Hwang EH, Hwang MS, Heo I, Kim BJ, Shin BC. A web-based survey on clinical practice patterns of Korean medicine treatment for traffic injuries. *J Korean Med Rehabil*. 2017;27(4):131-45.
12. Lim KT, Hwang EH, Hwang MS, Park IH, Park SY, Shin BC. A survey on Korean medicine treatment for traffic injuries: a second on-line in-depth survey. *J Korean Med Rehabil*. 2018;28(4):89-101.
13. Traffic Accident Analysis System. Comparison of traffic accidents [Internet] 2016-2018 [cited 2020 Mar 11]. Available from: http://taas.koroad.or.kr/sta/acs/exs/typical.do?menuId=WEB_KMP_OVT_UAS_ASA.
14. Bae KJ, Jeong JW, Song MY, Choi JB, Kim ST, Kwon MG, Sul JU, Na SY, Kim SJ. Survey on satisfaction of Korean medicine treatment in 103 cases by traffic accident. *J Korean Med Rehabil*. 2016;25(3):65-79.
15. Ji SM, Kim SY, Sheen SS, Heo DS, Kim NS. Consensus on definition and quality standard of clinical practice guideline using RAND method. *Health Policy and Management*. 2010;20(2):1-16.
16. Choi JA, Choi TY, Lee JA, Yun KJ, Lim HJ, Lee MS. Perceptions on developing clinical practice guidelines for traditional medicine in Korea: results of a web-based survey. *Eur J Integr Med*. 2014;6(2):156-63.
17. Chiang SY, Park JW, Shin HG, Shin JH, Lee SY, Koh YJ, Youn HJ, Ryu HS, Sul JU. Survey on satisfaction of Korean medicine treatment in 131 cases by traffic accident. *J Korean Acupunct Moxib Soc*. 2012;29(3):67-79.
18. Kahan BC, Rehal S, Cro S. Risk of selection bias in randomised trials. *Trials*. 2015;16:405-11.

Appendix 1. 교통사고상해증후군 한의표준임상진료지침 개발을 위한 환자의 의료이용 경험과 의료체계 인식도 설문조사 연구

A. 인구학적/사회학적 조사

1. 귀하의 성별은 어떻게 되십니까?

- ① 남 ② 여

2. 귀하의 나이는 어떻게 되십니까?

- ① 20대 이하 ② 30대 ③ 40대 ④ 50대 ⑤ 60대 이상

B. 병력조사

3. 귀하의 교통사고는 발생일로부터 얼마나 경과되었습니까?

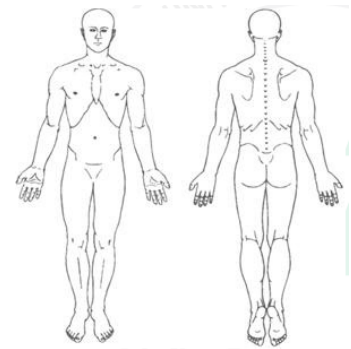
- ① 2주 이내(급성기) ② 2주 이상-3개월 미만(아급성기)
③ 3개월 이상-6개월 미만(만성기) ④ 6개월 이상(만성기-증상 유지기)

4. 교통사고 후 발생한 증상은 어떤 것이 있습니까?(중복응답 가능)

- ① 근골격계 증상(국소부위 통증, 관절가동 장애)
② 신경계 증상(오심, 구토, 상하지 감각저하 등)
③ 골절(부위와 상관없는)
④ 뇌출혈(편마비 또는 사지마비 등)
⑤ 신경정신계 증상(외상 후 스트레스, 불안, 불면, 심계 등)
⑥ 기타(구체적 서술,)

4-1 국소 부위 통증 혹은 불편감이 발생하였다면, 그 부위는 어디입니까?(중복응답 가능)(우측의 그림에도 함께 표시)

- ① 두부(머리)
② 경항부(목)
③ 견부(어깨)
④ 흉협부(가슴)
⑤ 요배부(허리)
⑥ 둔부(엉덩이)
⑦ 상지(팔)
⑧ 하지(다리)
⑨ 기타(구체적으로 명시,)



C. 해당 질환과 관련된 치료 경험

5. 교통사고 발생 후 어떤 의료기관을 이용하셨습니다?(중복응답 가능)

- ① 한의원 ② 한방병원 ③ 의원 ④ 중·소병원 ⑤ 대학병원(3차)

6. 교통사고 발생 후 어떤 유형의 치료를 받으셨습니까?

- ① 입원치료만 받음 ② 외래치료만 받음 ③ 입원치료 후 외래 통원치료
④ 외래통원치료 후 입원치료 ⑤ 검사만 수행

7. 교통사고로 인해 발생한 증상을 치료하기 위해 받아본 한의 치료에 대한 질문입니다.

한의치료	7-1. 받아보신 치료를 모두 선택하여 주십시오(✓ 표시)	7-2. 받아보신 한의 치료가 증상 개선에 어느 정도 도움이 되셨습니까? (도움이 전혀 되지 않는 경우 0점, 도움이 매우 많이 되는 경우 10점이라고 했을 때)(✓ 표시)										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
① 침												
② 약침												
③ 추나												
④ 뜸												
⑤ 부항												
⑥ 한방물리요법												
⑦ 한약												
⑧ 도인운동요법												
⑨ 기타()												

8. 교통사고로 인해 발생한 증상을 치료하기 위해 받아본 의과 치료에 대한 질문입니다.

의과치료	8-1. 받아보신 치료를 모두 선택하여 주십시오(✓ 표시)	8-2. 받아보신 의과 치료가 증상 개선에 어느 정도 도움이 되셨습니까? (도움이 전혀 되지 않는 경우 0점, 도움이 매우 많이 되는 경우 10점이라고 했을 때)										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
① 양약(신약)												
② 주사												
③ 물리치료												
④ 수술												
⑤ 도수치료												
⑥ 기타 ()												
⑦ 없음												

D. 중요시하는 치료 효과의 평가 요소

9. 치료 효과를 평가할 때 중요하다고 생각하는 것은 무엇입니까?

- ① 통증 경감 ② 일상생활 기능 회복 ③ 삶의 질 호전 ④ 경제적 비용
⑤ 안전성(이상 반응 및 부작용) ⑥ 기타 ()

10. 교통사고 발생 후 통증경감에 있어 가장 효과적인 치료법(효과를 본 치료법, 가장 만족도가 높은)은 무엇이라고 생각합니까? (1~2개 선정)

- ① 침 ② 약침 ③ 추나 ④ 뜸 ⑤ 부항 ⑥ 한방물리요법 ⑦ 한약 ⑧ 도인운동요법 ⑨ 기타

E. 안전성에 관한 질문

11. 교통사고 발생 이후 한의치료를 받으면서 부작용이 발생한 적이 있습니까?

- ① 있었다(11-1로 이동). ② 없었다. ③ 잘 모르겠다.

11-1. 교통사고 발생 이후 한의치료를 받으면서 부작용이 발생한 적이 있다면, 어떤 치료 때문이었습니까? (✓ 표시)		11-2. 치료로 인해 발생한 부작용은 무엇이었습니까?
① 침	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 두드러기 · 가려움증 등의 피부질환 ② 마비, 저림 등 신경계 질환 ③ 두통, 현훈, 오심, 호흡곤란 ④ 기타()
② 약침	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 두드러기 · 가려움증 등의 피부질환 ② 마비, 저림 등 신경계 질환 ③ 두통, 현훈, 오심, 호흡곤란 ④ 기타()
③ 추나	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 두드러기 · 가려움증 등의 피부질환 ② 마비, 저림 등 신경계 질환 ③ 기타()
④ 뜸	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 두드러기 · 가려움증, 화상 등의 피부질환 ② 두통, 현훈, 오심, 호흡곤란 ③ 기타()
⑤ 부항	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 두드러기 · 가려움증 수포 등의 피부질환 ② 기타()
⑥ 한방물리요법	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 두드러기 · 가려움증 등의 피부질환 ② 마비, 저림 등 신경계 질환 ③ 기타()
⑦ 한약	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 배탈 · 설사 등의 소화기 질환 ② 두드러기 · 가려움증 등의 피부질환 ③ 간 기능 이상 예: 황달 ④ 신장 기능 이상 예: 얼굴 및 손발 부종 ⑤ 기타()
⑧ 도인운동요법	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	① 마비, 저림 등 신경계 질환 ② 기타()
⑨ 기타	부작용이 있었다. <input type="checkbox"/> 없었다. <input type="checkbox"/>	있었다면 기술해 주세요. ()

F. 의 한 협진체계

12. 교통사고 발생 시 의과와 한의과의 협력진료 필요성에 대한 질문입니다.

해당하는 의견에 응답해 주세요.(중복응답 가능)

- ① 치료효과를 높이기 위하여 필요하다(시너지 효과)
 ② 정밀한 진단을 위해 필요하다(진단적 측면)
 ③ 수술 및 약물 등의 의과 처치 후 한의치료가 필요하다(상보적 측면)
 ④ 필요하긴 하나 현실적인 장애 등으로 실제 협력은 불가능하다고 생각한다(현실적 측면).
 ⑤ 협진이 필요하지 않다고 생각한다.(무용론)
 ⑥ 기타 (구체적으로 서술,)

G. 예후

13. 교통사고 발생 후 예후(병이 나은 뒤의 경과)에 영향을 미칠 수 있는 것은 무엇이라고 생각합니까? (복수응답 가능)

- ① 사고의 경중
- ② 충돌과 관련된 변수(안전벨트 착용 여부, 충돌방향 등)
- ③ 자동차보험, 소송 문제 등
- ④ 스트레스 요인(스트레스, 불면 등)
- ⑤ 사회적 요인(직장, 가족 등)
- ⑥ 환자의 개인적 요인(나이 또는 관련 기왕력(과거에 앓았던 질병)의 여부)
- ⑦ 기타 (구체적으로 서술,)

14. 교통사고 사고 후 합의하셨습니다습니까?

- ① 그렇다(14-1로 이동) ② 아니다

(위 질문에서 ‘그렇다’를 선택하신 분만 답하여 주십시오)

14-1 합의 후 몸의 호전 상태에 만족하셨습니다습니까?

- ① 만족한다. ② 만족스럽지 못하다(14-2로 이동)

(위 질문에서 ‘만족스럽지 못하다’를 선택하신 분만 답하여 주십시오)

14-2 “만족스럽지 못하다”라고 대답하셨다면 몸의 호전 상태에 만족하지 않은 상태에서 합의 종결한 이유는 무엇입니까?(복수응답 가능)

- ① 아직 호전이 덜 되었어도 바빠서 치료받을 시간이 없었다.
- ② 아직 호전이 덜 되었어도 보험사와 적절한 합의금을 받고 종결하였다.
- ③ 자동차 보험으로 받을 수 있는 치료가 불만족스러웠기 때문이다.
- ④ 통증이 자동차 사고와 큰 관련성이 없고 이전의 질병에 의한 것이라고 생각했다.
- ⑤ 더 치료를 받아도 증상이 고정된 상태라 종결하였다.
- ⑥ 기타()

H. 보장성 강화에 대한 질문

15. 교통사고로 인해 발생한 상해의 조건에 따라 환자분이 받을 수 있는 치료에 제한 (치료항목횟수, 내원횟수, 처방횟수(한약처방량) 등)이 있는지 알고 계셨습니까?

- ① 알고 있다. ② 알지 못하였다. ③ 잘 모르겠다.

<자동차 보험 치료 범위의 예>

사고일 경과후	1주	2-3주	4-11주	12주-6개월	6개월이상
침	매일		주3회	주2회	주1회
뜸					
부항					
물리치료					
약침	매일	주3회	4-10주 주2회 10주 이후 주1회		
추나	사고당 20회				
한약	기본42첩 골절56첩				

16. 현재 한의 치료 중 제한이 있어서 더 치료를 받고 싶은데, 받지 못하는 항목 혹은 추가로 치료 횟수 증가가 필요하다고 생각하는 치료는 무엇이라고 생각합니까? (중복응답 가능)

- ① 침 ② 약침 ③ 추나 ④ 뜸 ⑤ 부항 ⑥ 한방물리요법 ⑦ 한약 ⑧ 도인운동요법 ⑨ 기타

소시호탕연조엑스의 단회 경구투여 후 안전성 평가에 대한 단일기관 연구

안성후* · 박경태* · 염승룡* · 권영달* · 조혜영†
원광대학교 한의과대학 광주한방병원 한방재활의학과*, 차의과학대학교 약학과†

Safety of Soshihotang Soft Extract after Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers, Single Center Study

Sung-Hu An, K.M.D.*, Kyungtae Park, K.M.D.*, Seung-Ryong Yeom, K.M.D.*,
Young-Dal Kwon, K.M.D.*, Hea-Young Cho, Ph.D.†

Department of Korean Rehabilitation Medicine, Gwangju Medical Center, College of Korean Medicine, Wonkwang University*,
College of Pharmacy, CHA University†

본 연구는 보건복지부와 전라남도의 지원을 받아 대한한약진흥원에서 수행한 '한약제제 약효표준화' 사업의 결과임.

RECEIVED March 16, 2020
REVISED April 1, 2020
ACCEPTED April 11, 2020

CORRESPONDING TO

Young-Dal Kwon, Department of Korean Rehabilitation Medicine, Gwangju Medical Center, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 1140-23, Hoejae-ro, Nam-gu, Gwangju 61729, Korea

TEL (062) 670-6452
FAX (062) 673-6452
E-mail kwonyd@wonkwang.ac.kr

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study is designed to evaluate the safety of Soshihotang soft extract in healthy male volunteers.

Methods 12 healthy male volunteers were recruited and this study was carried out by a single center. Laboratory test results, vital signs of the volunteers were collected to evaluate safety. According to registration order, the 12 subjects were allocated by serial number. To evaluate safety, blood samples were taken and vital signs were checked 4 times—screening, pre administration, post administration and follow up—during the whole trial. The incidence of all adverse effects are shown in percentage. The mean and standard deviation were used to describe and summarize continuous data. To evaluate the effectiveness of the intervention, data of blood tests was analyzed by Wilcoxon signed rank test or paired T-test ($p < 0.05$).

Results In the case of red blood cell, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, protein, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase values, the normality test result of the variable for the difference value before and after the dosing has a significance level < 0.05 . But most of values did not deviate from the normal range, and the deviation from the normal range could not be regarded as the significance associated with this clinical trial. And adverse event wasn't observed associated with the clinical trial drug.

Conclusions Soshihotang soft extract were considered to be safe for healthy male volunteers. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):153-164)

Key words Soshihotang soft extract, Herbal medicine, Drug compounding, Safety evaluation

서론»»»»

모든 의약품은 질병 치료의 유효성뿐 아니라 안전성

도 중요하게 검토되어야 한다. 약물의 부작용이란 의약품 등을 정상적인 용량에 따라 사용할 경우 발생하는 모든 의도치 않은 효과를 말하며, 의도하지 않은 바람

직한 효과를 포함한다. 탕약 제제의 한약은 알려진 유효 성분뿐 아니라 명확히 밝혀지지 않은 다양한 성분을 포함하고 있다. 그로 인해 주된 치료목표뿐 아니라 목표하지 않은 증상까지 개선하는 약물이라는 점에서 한약은 인체에서 다양한 반응이 나타날 수 있다. 그러나 이는 탕약 제제의 약리학적, 독성학적 특성이 잘 밝혀져 있지 않기 때문에 한약을 복용한 환자에게 한의사가 예측하지 않은 신체 반응이 나타났을 때 이것이 질병 치료 과정에 필요한 명현 반응인지 약물유해반응(adverse drug reaction)인지 미리 판단하기 어려움을 의미하기도 한다¹⁾.

한편 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원은 지난 2017년 10월 6일 ‘한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인-품질분야’를 개정했다. 개정된 가이드라인은 의약품 국제공통기술문서(common technical document) 적용 대상 확대로 제출자료 요건이 강화됨에 따라 한약(생약)제제 품목허가에 필요한 자료를 상세하게 안내했다. 개정 가이드라인에는 잔류·오염물질(벤조피렌 등)에 대한 안전성 자료, 한약(생약)제제의 성분프로파일 설정, 유럽 등 해외규정의 개정 사항 반영, 그리고 생약 및 생약추출물의 품질관리 규격에 대한 사례 등이 포함되어 있다²⁾.

또한 2019년 ‘한의약 정책포럼: 첩약급여화 시범사업 대비, 한약 전주기 안전성 확보를 위한 정책포럼’에서 한약제 안전성에 대해 단계별로 나누어 설명하였다. 그 중 허가심사단계에 해당하는 문제로는 실험실, 급성 독성 이외 임상 독성자료의 부재, 전통적 사용례 이외의 실제 복용량 자료 부족으로 인한 안전사용 용량 정보 부재 등이 있었다. 또한 임상 독성, 임상 용량 파악 방법론 개발, 방법론에 기초한 연구 진행 등을 해결과제로 삼았다³⁾.

이와 같이 한약의 안전성 및 유효성에 대한 연구의 중요성이 강조되고 있는 상황이나 현재 우리나라에서는 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정 제24조 1항 4호에 따르면 동의보감, 방약합편 등 10종의 지정된 한약서에 수재된 처방에 해당하는 품목의 경우 안전성 및 유효성 심사 대상에서 제외하고 있다. 또한 해당하는 품목과 투여경로는 동일하나 제형을 달리한 품목의 경우에도 심사 대상에서 제외하고 있는 상황이다⁴⁾.

傷寒論에 언급된 小柴胡湯은 少陽病의 주된 처방으로

알려져 있으며, 대표적으로 반표반리증(半表半裏證)을 치료하는 和解 治法의 方劑이다. 小柴胡湯의 適應證은 매우 다양하고 그중에서는 表裏, 虛實, 寒熱 등 서로 다른 특성이 혼재되어 그 발병기전을 정확히 인식해 치료 방향을 설정하기가 매우 어려웠다. 이러한 어려움에도 불구하고 傷寒論에서 小柴胡湯을 제시한 이래로 小柴胡湯證이라는 카테고리에 속하는 많은 病證들의 치료에 본 처방이 활용되었으며 후대에 많은 變方들이 이로부터 파생되었다⁵⁾.

소시호탕은 국민건강보험 한약제제에 속하며 환자의 편리한 복용, 한약제제의 보장성 확대 및 활성화를 위해 다양한 제형으로 한약제제들이 개발되었으며, 현재 소시호탕은 소시호탕혼합단미엑스산, 소시호탕연조엑스, 소시호탕정 3품목으로 한방건강보험용으로 처방되고 있다. 또한 2019년 12월 24일 공개된 건강보험심사평가원의 보건 의료 빅데이터 개방시스템의 ‘급여한약제제 사용 정보⁶⁾’ 공공데이터 자료에 따르면 2015년 약 82,000건, 2016년 약 87,000건, 2017년 약 96,000건, 2018년에는 약 105,000건으로 소시호탕의 처방건수는 매년 증가하는 추세이며 그 건수 또한 적지 않았다.

소시호탕의 처방건수는 매년 증가하였지만 소시호탕과 관련된 연구로는 『상한론(傷寒論)』 변병진단체계(辨病診斷體系)에 근거하여 소시호탕(小柴胡湯) 투여 후 호전된 부종 증례 1례⁷⁾, cervical spondylotic myelopathy 환자에게 소시호탕(小柴胡湯) 투여 후 발생한 약물유해 반응에 관한 임상 보고¹⁾, 小柴胡湯의 複合의 效能에 대한 考察⁵⁾, 발효소시호탕의 마우스에 대한 단회투여 경구독성시험⁸⁾ 등 동물실험 및 증례보고에 그쳤으며 소시호탕연조엑스 복용 후 인체에 대한 안전성 보고는 드물다. 이에 저자는 소시호탕연조엑스의 안전성 연구 목적으로 임상시험 대상자의 검체를 수집한 단일기관 임상 시험을 진행하여 그 과정에서 얻어진 평가 변수 분석을 통해 소시호탕연조엑스의 안전성을 확인하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

본 연구는 2018년 9월 6일 Clinical Research Information Service에 등록하였다(등록번호: KCT0003164).

1. 윤리적 검토

본 시험은 2018년 7월 17일 원광대학교 원광한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다(IRB No: WKIRB 2018/12). 의약품 임상시험 관리기준(Korea Good Clinical Practice) 규정을 준수하며 생명윤리 및 안전에 관한 법률 등 관련 법규를 준수하고, 헬싱키 선언에 따라 진행하였으며 피험자의 권익과 안전을 보호하였다.

2. 연구 대상

모집공고문을 통해 지원자를 모집하였으며, 지원자는 시험 목적과 방법에 대해 제대로 이해한 후 참여에 동의하였다. 혈액의 제공 및 사용, 개인정보의 수집·이용 및 제공에 동의한 지원자 중 선정기준에 부합하는 건강한 성인 남성 지원자를 선정하는 것을 원칙으로 하였으며, 건강상태 및 연령 등을 고려하여 담당 의사가 시험에 적합하다고 판단한 자를 임상시험 대상자로 선정하였고, 총 15명이 본 시험에 등록되었다(대상자 외 대기자 3명 포함). 선정기준, 제외기준 원칙은 다음과 같다.

1) 선정기준

- (1) 스크리닝 검사 당시 연령은 만 20세 이상 55세 이하로 건강한 성인 지원자
- (2) 체중이 55 kg 이상이면서 이상체중(ideal body weight, iBW)의 $\pm 20\%$ 이내에 해당하는 자

$$IBW (kg) = \{신장(cm) - 100\} * 0.9$$
- (3) 선천성 질환 또는 만성질환이 없는 자
- (4) 내과적인 진찰결과 이상소견 또는 병적증상이 없는 자(필요한 경우 위 내시경 및 흉부 또는 위장 방사선 검사, 뇌파 검사 포함)
- (5) 담당의사에 의해 의약품 특성에 따라 설정·실시한 혈액병리 및 화학 검사, 뇨 검사 등을 포함한 임상병리 검사 결과 상 임상시험 대상자로 적합하다고 판정된 자
- (6) 본 임상시험에 대하여 자세한 설명을 듣고 이해한 후 자의로 참여를 결정해 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
- (7) 과거 고혈압 병력, 항고혈압제 투약 경력이 없고 본원에서 측정된 휴식(3분 이상) 후 앉은 자세에서

측정한 수축기혈압 <140 mmHg, 이완기혈압 <90 mmHg인 자

2) 제외기준

- (1) 임상적으로 유의한 간, 신장, 신경계, 면역계, 호흡기계, 근골격계, 내분비계 등에 해당하는 질환 또는 중앙·혈액질환, 심혈관계 질환, 정신질환(기분장애 등)이 있거나 과거력이 있는 자(간질환의 경우, B형 간염 항원이나 C형 간염 항체 양성을 나타낸 자도 포함). 특히, 포도당-갈락토오스 흡수장애, 갈락토오스 불내성 또는 Lapp 유당분해효소 결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자
- (2) 시험약 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장관계 질환(궤양, 크론씨병, 급성 또는 만성 췌장염 등) 또는 위장관계 수술(단, 단순 탈장이나 맹장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
- (3) 휴식(3분 이상) 후 좌위에서 측정된 활력징후에서 수축기혈압 ≥ 140 mmHg 또는 이완기혈압 ≥ 90 mmHg에 해당하는 수치를 보인 자
- (4) 음주량이 알코올 30 g/day 이상인 자 또는 임상시험 중(투약 1일 전부터) 금주할 수 없는 자
- (5) Xanthine (차, 커피 등)을 포함한 음료를 4 cups/일 이상 섭취하는 자
- (6) 하루에 담배를 20개피 이상 피우거나 그 미만으로 피우나 투약 및 채혈기간 중 금연할 수 없는 자
- (7) 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 또는 억제약물의 복용이나 과도한 음주를 임상시험약 투약 전 30일 이내에 경험한 자
- (8) 신체검진 및 문진 상 오남용 우려 약물(cocaine, opioids, amphetamine, barbiturates, benzodiazepines 등) 복용으로 의심되거나 약물남용 과거력이 있는 자
- (9) 임상시험약 첫 투약 전 30일 이내에 한약 또는 14일 이내에 전문의약품 혹은 10일 이내에 일반의약품을 복용한 경험이 있는 자(단, 담당 시험자의 판단에 따라 다른 조건이 합당한 경우 임상시험 대상자로 선정할 수 있음)
- (10) 타 생동성시험 또는 기타 임상시험을 임상시험약 첫 투약 전 90일 이내 참여한 경험이 있는 경우
- (11) 원광대학교 원광한방병원·원광병원에서 제공되는 표준 식사를 할 수 없는 경우

- (12) 임상실험실검사 결과 및 기타 사유로 인해 담당 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자
- (13) 심한 간기능 장애가 있는 경우(Alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase [ALP] ≥ 정상 상한치의 2.5배)
- (14) 심한 신기능 장애가 있는 경우(SCr > 2.0 mg/dL)
- (15) 인터페론 제제(인터페론 알파, 인터페론 베타)를 복용 중인 자
- (16) 임상시험용의약품의 구성 성분 및 유사 약물에 대한 과민반응을 가진 자
- (17) 첫 투약일 전 1개월 이내에 수혈을 받았거나, 첫 투약일 전 2개월 이내 전혈 헌혈 또는 1개월 이내에 성분헌혈을 한 자

3. 연구 설계

1) 대상자 배정 및 시험례수

대조군을 두지 않고 맹검에 의해 영향을 받지 않는 안전성 검사를 위해 활력징후, 혈액검사 결과를 평가하기 때문에 맹검을 실시하지 않았으며, 지원자는 등록 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여하였다. 의약품 동등성 시험 기준으로 식품의약품 안전처 고시 제 2014-188호 제 13조 시험례수의 최소조건인 임상시험 대상자 수는 최소 12명 이상을 확보하였으며, 스크리닝을 통과한 후 임상시험 대상자번호를 부여하였고, 대기자 3명과 임상시험 대상자 12명을 선정하였다. 대상자는 입원 익일 오전 8시경 소시호탕연조엑스를 복용한 후 정해진 시간에 채혈을 진행하였고, 총 4회, 스크리닝 시, 투약 전과 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 안전성 평가를 위한 건강검진을 시행하였다(Table 1).

2) 임상시험 의약품 및 투약

시험약으로 소시호탕연조엑스(단미엑스혼합제, 정우신약(주), 서울, 한국)를 투여하였다. 투약량은 ‘효능효과, 용법용량’에 나온 1회 투약량에 근거하여 1일 최대 용량인 단미엑스혼합제 27 g으로 정하였다. 임상시험 대상자 12명에게 1일 최대 용량으로 단회 경구투약하였으며, 시험자의 감독 하에 이루어지도록 하였다. 시험 당일 오전 8시경에 임상시험 대상자 12명은 공복상태로 임상시험약 1회 투약량으로 경구 투약하였으며 대

상자 간의 투약시간 차이는 채혈시간의 영향으로 인해 2분 간격으로 하였다. 연구자는 대상자들에게 복용방법에 대해서 교육하였으며, 연구자가 복용과정 및 결과를 확인하였다.

3) 채혈

약 3 mL 정도의 용량을 채혈하여 안전성 평가 결과 변수 분석을 위해 총 4회에 걸쳐(스크리닝, 투약 전과 후 각 1회, 건강검진) 채혈이 이루어졌다. 채혈 후 혈액은 SST-tube에 넣고, 4°C 냉장 원심분리기에서 3,000 rpm으로 10분 간 원심분리 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

임상시험약의 안전성에 대해 평가하기 위해 스크리닝 검사 시, 투약 전과 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 건강검진 총 네 번에 걸쳐 고막채운, 맥박, 좌위혈압 등의 활력징후를 측정하였다. 이때 측정시점, 체위 및 개체 내 차이로 인해 발생할 수 있는 활력징후 측정 변이를 줄이기 위해 한 자세에서 3분 간 휴식 후 측정하였다. 신장기능 및 간기능 검사, 기타 혈액검사를 진행하기 위해 스크리닝 시, 투약 전과 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 건강검진 총 4회에 걸쳐 진단검사 의학과 검사(hemoglobin, hematocrit, red blood cell [RBC], white blood cell [WBC], neutrophils, granulocytes, lymphocytes, total protein, albumin, platelet, blood urea nitrogen [BUN], creatinine, AST, ALT, ALP, γ -glutamyl transpeptidase [γ -GTP])를 실시하였다. 임상시험 중 발생한 이상반응은 모두 기록하였다. 이상반응은 가급적 의학용어로 기록하였으며 불가능한 경우 시험책임자 또는 담당자가 관찰 및 보고한 증상 및 징후에 대한 용어로 기록하였다. 증례 기록서에 이상반응의 징후 및 증상, 지속시간(시작/종료), 중증도(경증, 중증), 시험약과의 인과관계, 결과, 이상반응에 대한 조치 및 중대한 이상반응의 여부(예/아니오) 등에 대해 기록하였다.

4. 통계 분석

실험자료의 통계분석은 Windows SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 각 자료의 특성에 따라 구분하여 적절한 통계적 기법을 사용하여

Table I. Progress of Study

Item	Screening period		Medication & blood sample collection				Check-up
	Visit 1		Visit 2				Visit 3
Visit number No.	Visit 1		Visit 2				Visit 3
Visit day			0 day	1 day	2 day	3 day	10 day
Window period	-30 days ~ -1 day		-				±3 days
Demographic data and history taking	●						
Acquisition of consent	●						
Electrocardiogram	●						
Laboratory test*	●		●		●		●
Randomization	●						
Admission [†]			●				
Administration of medicine [†]			●				
Blood collection [§]			●		●		
Vital sign	●		●		●		●
Physical examination**	●		●		●		●
Discharge [†]							●
Monitoring for adverse events ^{††}	●		●		●		●

*Blood pathology test, blood chemistry test, urinary test, serologic test will be performed at screening, before medication (0 hr), after medication (48 hr), and check-up period.

[†]Admission until 22:00 on the day before medication (0 day), and discharge after the end of the schedule.

[†]Subjects should be administrated the medicine at day 1 AM 8 on a fasting condition of 10 hours or more, and the time of administration should be set to 1 day 0 hr.

[§]Pharmacokinetic blood collection for 15 times; 0, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 (h)

^{||}Blood pressure, pulse, body temperature were measured at the time of screening, before medication (0 hr), after medication (48 hr) and check-up period.

**Physical examination was performed at the time of screening, before medication (0 hr), after medication (48 hr) and check-up period.

^{††}Monitoring for adverse events was performed at screening, the day before medication (0 day), the time of before medication (0 hr), after medication (24 hr, 48 hr) and check-up period.

분석하였다.

1) 인구학적 자료

대상자의 연령, 몸무게, 키는 평균 및 표준편차로 요약하였고 흡연 및 음주 섭취 여부는 빈도와 백분율로 요약하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 활력징후

이완기 혈압, 수축기 혈압, 고막체온, 맥박은 평균과 표준편차로 요약하였다. 결과값도 평균과 표준편차로 요약하였고, 자료의 투약 전과 후의 비교는 대응표본 T검정 또는 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 유의수준은 p<0.05로 하였다.

(2) 진단검사

혈액검사 및 신장기능, 간기능의 이상변화를 살피기 위해 RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet, renal function test (RFT; BUN, creatinine), liver function test (LFT; AST, ALT, ALP, γ-GTP, total protein, albumin)에 대한 자료를 분석하였고, 결과값은 평균과 표준편차로 요약하였으며, 투약 전과 후의 비교는 대응표본 T검정 또는 비모수 검정인 Wilcoxon signed rank test을 시행하였다. 유의수준은 p<0.05로 하였다.

(3) 이상반응

임상시험 중 발생한 모든 이상반응에 대해 기록하려 했으며 이상반응의 발현율, 중대한 이상반응의 발현율 및 중도탈락의 원인이 된 이상반응의 발현율을 각각 요약하였다. 이상반응의 발현율은 임상시험과 관련있는

이상반응의 발현율과 모든 이상반응의 발현율을 제시하고 이를 비율과 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

총 15명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 12명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 35.75±21.32세, 체중은 73.59±8.57 kg, 신장은 177.18±5.80 cm이었다. 대상자들의 현재 및 과거 병력을 문진한 결과 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 질환을 앓거나 과거력이 있는 경우는 없었다(Table II).

Table II Demographic Characteristics of Subjects

Variables	Values
Age (year)	35.75±21.32
Height (cm)	177.18±5.80
Weight (kg)	73.59±8.57
Tobacco	4/12 (33.3)
Drink	9/12 (75.0)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Table III Comparison of Pre and Post-administration

No.	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		PR (BPM)		BT (°C)		WBC (10 ³ /ul)		RBC (10 ⁶ /u)		Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	120.00	125.00	88.00	90.00	70.00	77.00	36.50	36.40	8.10	7.20	5.61	5.26	13.00	16.50	54.20	50.50
2	125.00	123.00	80.00	88.00	75.00	82.00	36.60	36.40	6.30	4.50	4.45	4.32	14.30	13.90	43.30	41.90
3	117.00	116.00	79.00	78.00	80.00	72.00	36.60	36.70	5.80	6.50	4.93	4.82	15.50	15.30	46.90	45.70
4	115.00	121.00	68.00	80.00	72.00	70.00	36.40	36.60	7.90	7.70	5.42	5.24	18.20	17.30	52.50	51.00
5	121.00	117.00	90.00	71.00	65.00	85.00	36.70	36.50	7.50	7.30	5.09	4.72	16.50	15.30	50.40	46.80
6	123.00	115.00	80.00	67.00	80.00	79.00	36.50	36.40	8.30	8.00	4.78	4.10	15.00	13.30	45.20	39.10
7	125.00	120.00	88.00	82.00	88.00	88.00	36.60	36.60	10.10	6.90	5.33	4.79	16.90	15.10	51.80	46.50
8	118.00	121.00	79.00	85.00	66.00	75.00	36.40	36.70	8.00	6.00	4.93	4.39	16.30	14.50	49.60	44.40
9	119.00	125.00	82.00	80.00	68.00	88.00	36.70	36.60	7.30	7.30	4.84	4.66	15.60	15.10	48.00	46.20
10	121.00	122.00	77.00	84.00	77.00	67.00	36.50	36.40	5.30	4.60	4.89	4.54	15.90	14.90	46.50	43.10
11	111.00	119.00	79.00	75.00	69.00	69.00	36.80	36.50	7.30	7.20	4.69	4.42	15.70	14.70	46.50	43.70
12	125.00	125.00	88.00	89.00	72.00	74.00	36.60	36.60	7.40	7.90	5.72	5.28	17.10	15.80	50.80	47.20

2. 안전성 평가 결과 변수에 대한 분석

1) 진단검사 및 활력징후

활력징후(맥박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 고막체온)와 혈액검사(RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet) 및 RFT (BUN, creatinine), LFT (AST, ALT, ALP, γ -GTP, total protein, albumin) 자료를 분석하고, 결과값은 평균과 표준편차로 요약하였으며, 투약 전과 후의 비교는 대응표본 T검정 또는 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다(Table III).

Hemoglobin, monocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, ALP, ALT, γ -GTP의 경우 투약 전과 후의 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 정규성이 만족되지 않아서 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 이외 변수들에 대해서는 대응표본 T검정을 시행하였다(Table IV).

RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, protein, albumin, ALP, AST, ALT, γ -GTP 수치의 경우 투약 전후 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이는 있었으나 대부분 정상범위를 벗어나지 않았고, 정상범위를 소차 벗어난 경우도 본 임상시험과 관련된 유의성으로 볼 수 없었다.

RBC는 투약 후 한 임상대상자에서 $4.10 \times 10^6/u$ 의 수

Table III Continued

No.	PLT (10 ³ /ul)		Lymphocytes (10 ³ /ul)		Monocytes (10 ³ /ul)		Neutrophils (10 ³ /ul)		Eosinophils (10 ³ /ul)		Basophils (10 ³ /ul)		Protein (g/dL)		Albumin (g/dL)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	263.00	233.00	2.50	2.10	0.60	0.50	4.20	4.00	0.60	0.50	0.10	0.10	7.90	7.40	4.80	4.80
2	309.00	270.00	1.80	1.60	0.60	0.50	3.10	1.90	0.70	0.50	0.10	0.10	7.40	7.40	4.50	4.40
3	244.00	234.00	2.00	2.10	0.40	0.60	3.00	3.50	0.30	0.30	0.10	0.10	7.50	7.60	4.50	4.70
4	133.00	185.00	2.30	2.30	0.30	0.40	4.90	4.60	0.30	0.30	0.00	0.10	8.10	7.40	4.90	4.60
5	275.00	254.00	1.60	1.40	0.40	0.40	4.50	4.40	1.00	1.00	0.00	0.10	7.80	7.40	4.70	4.50
6	269.00	247.00	2.40	2.20	0.60	0.60	4.80	4.80	0.40	0.40	0.10	0.10	8.10	7.40	4.90	4.60
7	272.00	254.00	2.40	1.90	0.50	0.40	6.60	4.00	0.50	0.50	0.10	0.10	7.80	6.80	4.80	4.20
8	204.00	180.00	1.70	1.70	0.60	0.50	5.20	3.40	0.40	0.50	0.10	0.10	8.00	7.30	5.10	4.70
9	300.00	330.00	1.60	1.60	0.60	0.70	4.60	4.50	0.40	0.40	0.10	0.10	6.50	6.70	4.20	4.30
10	245.00	204.00	1.60	1.40	0.50	0.40	2.90	2.60	0.20	0.10	0.10	0.10	7.50	6.90	4.60	4.50
11	235.00	235.00	2.40	2.80	0.80	0.70	3.40	3.10	0.50	0.50	0.10	0.10	8.10	7.70	4.30	4.30
12	287.00	278.00	1.80	1.30	0.70	0.80	5.60	4.60	0.30	0.20	0.10	0.10	8.10	7.60	4.60	4.50

No.	ALP (IU/L)		AST (IU/L)		ALT (IU/L)		γ-GTP (IU/L)		BUN (mg/dL)		Creatinine (mg/dL)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	189.00	172.00	17.00	15.00	14.00	13.00	59.00	48.00	14.33	12.63	1.14	1.11
2	155.00	153.00	30.00	22.00	19.00	17.00	26.00	26.00	10.43	8.77	0.96	0.92
3	251.00	241.00	19.00	19.00	19.00	17.00	39.00	37.00	19.04	21.09	1.20	1.15
4	174.00	154.00	31.00	17.00	25.00	21.00	20.00	19.00	12.62	12.29	0.97	1.02
5	256.00	248.00	22.00	18.00	27.00	22.00	57.00	54.00	13.82	13.27	1.01	1.10
6	178.00	153.00	17.00	15.00	10.00	11.00	17.00	16.00	13.13	10.68	0.89	0.81
7	496.00	478.00	30.00	20.00	36.00	22.00	30.00	28.00	19.67	17.14	1.18	1.00
8	241.00	209.00	29.00	20.00	51.00	33.00	77.00	61.00	12.69	11.25	0.88	0.85
9	195.00	236.00	14.00	15.00	9.00	8.00	21.00	20.00	13.96	12.04	0.93	0.92
10	270.00	258.00	21.00	17.00	25.00	19.00	26.00	22.00	11.69	10.85	0.89	0.86
11	203.00	195.00	29.00	36.00	36.00	55.00	29.00	27.00	11.54	12.86	0.94	0.97
12	222.00	215.00	24.00	22.00	41.00	37.00	51.00	43.00	12.13	12.81	0.97	1.06

SBP: systolic blood pressure, Pre.: pre-administration, Post.: post-administration, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BT: body temperature, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, PLT: platelets, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

치를 보여 정상범위(4.20~6.30×10⁶/u)에서 소차 감소함을 보였으나 혈액량의 감소를 의미할 정도는 아니었다.

Hemoglobin은 투약 전 18.20 g/dL, 17.10 g/dL로 정상범위(13.0~17.0 g/dL)보다 소차 높은 경우가 있으나 오히려 투약 후 각각 17.30 g/dL, 15.80 g/dL로 상한치에 가깝게 감소하였다.

Hematocrit은 투약 전 54.20%, 52.50%로 정상범위(39~52%)에 비해 소차 벗어났으나 오히려 투약 후 각각 50.50%, 51.00%로 정상범위로 감소하였다.

Neutrophils은 한 임상시험자에서 투약 전 3.10×10³/ul에서 투약 후 1.90×10³/ul로 정상범위(2.0~8.0×10³/ul)보다 소차 감소하였으나 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

Protein은 투약 전 6.50 g/dL로 정상범위(6.7~8.3 g/dL)보다 소차 낮았으나 투약 후 오히려 6.70 g/dL로 정상범위로 증가하였다.

Albumin은 투약 전후 모두 정상범위(3.8~5.3 g/dL) 내에서 측정되었다.

Table IV. Comparison of Safety Evaluation Variables in Pre and Post-administration

Variables	Mean difference (Mean±SD)*	p-value [†]
SBP (mmHg)	0.75±4.99	0.613
DBP (mmHg)	-0.75±8.94	0.777
PR (BPM)	3.67±9.49	0.208
BT (°C)	-0.04±0.17	0.422
WBC (10 ³ /ul)	-0.68±1.13	0.061
RBC (10 ⁶ /u)	-0.35±0.18	0.000
Hemoglobin (g/dL)	-0.69±1.42	0.034
Hematocrit (%)	-3.3±1.64	0.000
PLT (10 ³ /ul)	-11±27.40	0.192
Lymphocytes (10 ³ /UL)	-0.14±0.26	0.087
Monocytes (10 ³ /UL)	-0.008±0.108	0.782
Neutrophils (10 ³ /UL)	-0.61±0.88	0.020
Eosinophils (10 ³ /UL)	-0.03±0.08	0.157
Basophils (10 ³ /UL)	0.02±0.04	0.157
Protein (g/dL)	-0.43±0.36	0.002
Albumin (g/dL)	-0.15±0.22	0.040
ALP (IU/L)	-9.83±18.11	0.034
AST (IU/L)	-3.92±5.65	0.035
ALT (IU/L)	-3.08±8.90	0.049
γ-GTP (IU/L)	-4.25±4.90	0.003
BUN (mg/dL)	-0.78±1.48	0.094
Creatinine (mg/dL)	-0.02±0.08	0.481

*The difference between pre and post-administration variables was summarized as mean±standard deviation. The normality test was performed using the kolmogorov-smirnov test and shapiro-wilk test.

[†]When the normality is satisfied, the paired T test is applied. Otherwise, the non-parametric method, Wilcoxon signed rank test is applied. The significance level was p<0.05 (In the case of using the Wilcoxon signed rank test, italicized).

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BT: body temperature, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, PLT: platelets, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

ALP는 한 대상자에서 투약 전 496 IU/L, 투약 후 478 IU/L의 수치를 보였으나 이는 간 또는 골질환을 의미하는 것으로 보기는 어려웠다.

AST의 경우 투약 전후 모두 정상범위(8~38 IU/L) 내의 수치를 보였다.

ALT는 한 임상대상자에서 투약 전 51.00 IU/L으로

Table V. Incidence of Adverse Events

Variables	Frequency (percentage)
Incidence of AE	0/12 (0)
Incidence of AE caused dropout	0/12 (0)
Incidence of SAE	0/12 (0)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.

정상범위(4~44 IU/L)보다 높았으나 투약 후 33.00 IU/L으로 오히려 정상범위로의 감소를 보였고, 다른 한 대상자에서 투약 후 55.00 IU/L으로 정상범위보다 상승을 보였으나 이는 임상적으로 간질환 등을 의미하지는 않았다.

γ-GTP의 경우 투약 전 59.00 IU/L, 57.00 IU/L, 77.00 IU/L, 51.00 IU/L으로 정상범위(9~40 IU/L)보다 높았으나 이는 상한치의 2.5배 이내에 해당하였고 투약 후 각각 48.00 IU/L, 54.00 IU/L, 61.00 IU/L, 43.00 IU/L로 수치의 감소를 보였다.

또한 퇴원 일주일 경과 후 안전성 평가를 위해 시행한 건강검진 결과 임상시험자 모두 정상범위 내로 측정되었다.

2) 이상반응

임상시험 대상자 모두에서 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 이상반응, 중대한 이상반응, 중도탈락의 원인이 된 이상반응은 발견되지 않았다(Table V).

고찰»»»»

현재 보건복지부의 제3차 한의약 육성 발전 종합 계획(2016-2020년)은 한의약의 과학화·표준화를 위해 R&D 등을 통해 한의학계의 진료행위와 기기, 약제 등에 대해 근거(evidence)를 키우고 정리하는 과정을 발전시키려고 하고 있다. 또한 이를 위해 한의약 정책의 정부 견인 필요성을 역설하고 정부가 추진하는 보장성 강화에 한의약이 포함되기 위해서는 안전성·유효성에 대한 과학적인 근거가 가장 먼저 확보되어야 할 것이다.

현재 소위 양약이라고 불리는 의약품의 경우 신약의 임상시험 과정에서 부작용의 발현에 대해 시판 후까지도 엄밀한 평가를 하고 있다⁹⁾. 하지만 임상시험이 면제

된 과거부터 계속 사용되어 온 한약에 대해서는 부작용의 관찰 및 보고 체계가 제대로 구축되어 있지 않다.

이에 본 연구는 소시호탕연조엑스의 안전성에 대한 연구 목적으로 단일기관에서 임상시험을 진행하였다.

본 연구에서는 임상시험 대상자의 인구학적 특성을 정리하였고, 안전성 평가 결과 변수로 진단검사의학과 검사 결과, 활력징후 및 이상반응 발현율에 대하여 자료를 분석하였다. 총 15명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 12명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 35.75 ± 21.32 세, 체중은 73.59 ± 8.57 kg, 신장은 177.18 ± 5.80 cm이었다. 대상자들의 과거력 및 현재 병력을 문진한 결과, 본 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 질환을 앓거나 과거력이 있는 대상자는 없었다.

안전성 평가 변수에 대한 분석 결과 RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, protein, albumin, ALP, AST, ALT, γ -GTP 수치의 경우 투약 전과 후의 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이는 있었으나, 정상범위를 크게 벗어나지 않은 경우가 대부분이고, 정상범위를 소차 벗어난 경우도 본 임상시험과 관련된 유의성으로 판단할 수 없었다.

RBC의 경우 급성 또는 만성 출혈에 의해 감소하는데 급성 출혈은 혈액량을 급격히 감소시키며 만성 출혈은 여러 다양한 원인으로 발생해서 빈혈을 야기한다. 지속적인 소량의 출혈, 적혈구의 물리적인 파괴, 적혈구 형성을 감소시키는 생리적 요인 등이 만성빈혈의 원인이 된다. 적혈구 수의 증가는 탈수, 선천성 심장병, 폐질환 및 조직저산소증을 유발하는 상황 등에서 보일 수 있다¹⁰⁾. 본 임상시험에서 RBC의 경우 한 임상대상자에서 $4.10 \times 10^6/\mu$ 의 수치를 보여 정상범위보다 소차 낮았으나 이는 급성 또는 만성 출혈 등을 의미할 정도로 보이지는 않았다.

Hemoglobin의 경우 탈수증, 골수에서의 적혈구 과다생산, 심각한 폐질환 등에서 증가하고 철분 또는 비타민B12와 엽산 결핍, 효소 결핍같은 다른 유전성 질환, 간경변증, 과다 출혈, 과도한 적혈구 파괴, 신장질환 등 기타 만성질환에서 감소한다¹⁰⁾. 본 임상시험에서 hemoglobin의 경우 투약 전 정상범위보다 높은 경우가 있었으나 탈수증이나 심각한 폐질환 등을 의미한다고 보기 어려웠고 투약 후 정상범위로 감소하였다.

Hematocrit이 감소하면 철 결핍이나 다른 결핍증에

의해 초래될 수 있는 빈혈을 의미한다. Hematocrit을 증가시키는 가장 흔한 원인은 탈수증이고 적절한 수액 섭취로 정상치로 회복이 가능하다. 이외에 골수 문제 때문일 수도 있고, 더 흔하게는 불충분한 폐기능에 대한 보상 때문에 증가할 수 있다¹⁰⁾. Hematocrit 또한 본 시험에서는 빈혈이나 탈수증 등을 의미할 정도의 감소나 증가를 보이지 않았다.

본 시험에서 투약 전과 후의 결과 차이값 평균 및 표준편차는 RBC -0.35 ± 0.18 ($p=0.000$), hemoglobin -0.69 ± 1.42 ($p=0.034$), hematocrit -3.3 ± 1.64 ($p=0.000$)로 투약 전과 후 차이값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 있었으나 위에서 저술한 바와 같이 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

정상인의 호중구는 순환 백혈구의 반 이상을 차지하고, 이들은 화농 세균감염에 대해 체내의 주된 방어 작용을 한다. 호중구가 $1.5 \times 10^9/L$ 미만으로 감소할 경우 호중구감소증이라고 한다. 호중구 수치가 $0.5 \sim 1.0 \times 10^9/L$ 인 경우에는 발열을 동반한 감염 위험성을 의미하는데 $0.5 \times 10^9/L$ 미만의 경우 심각한 감염성 합병증이 발생할 가능성이 높고, 이런 위험에 반복 노출되면 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 반면 호중구증가증은 골수에서 생성이 증가하거나 성숙과정에서 말초혈액으로 조기에 방출이 증가하는 경우 또는 말초혈액의 장애가 있는 경우에 발생한다. 호중구 증가의 흔한 원인 중 가장 주된 것은 감염이다. 급성 감염에 의한 경우 골수에서 생성이 증가할 뿐 아니라 말초혈액으로 방출이 증가하기 때문에 발생한다. 또 한 가지 원인은 스테로이드를 포함한 약물 사용이고, 과도한 운동 또는 스트레스를 경험한 경우에도 마찬가지로 호중구증가증이 발생할 수 있고, 흡연도 정상 범위를 벗어나는 호중구 증가를 유도할 수 있다. 일반적으로 호중구 증가는 감염 또는 염증반응 후 수치가 $10 \sim 25 \times 10^9/L$ 까지 증가할 수 있다¹¹⁾. 본 시험결과 호중구감소증을 의미할 정도로 감소를 보이지 않았고 발열 등 기타 전신증상도 보이지 않아 감염의 위험성으로 보기 어려웠다. 본 시험에서 투약 전과 후 neutrophils 차이 값의 평균 및 표준편차는 -0.61 ± 0.88 ($p=0.020$)으로 투약 전후 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 있었으나 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

Protein의 결과는 신장과 간 기능과 같은 주요 기관과

관련된 상태 또는 영양과 관련된 일반적인 건강 상태에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다. 낮은 수치의 검사 결과는 간질환, 신질환, 단백질 적절히 소화 또는 흡수되지 않는 질환들이 있음을 의미할 수 있다. 또한 낮은 수치는 심한 영양결핍과 셀리악병 또는 염증성 장질환과 같은 영양 결핍의 원인이 되는 상황에서도 보일 수 있다. 높은 수치의 결과는 만성 염증이나 바이러스성 간염 또는 human immunodeficiency virus와 같은 감염에서 보일 수 있다¹²⁾. 본 임상대상자에서 보였던 수치는 간질환 및 영양결핍 등의 상황을 나타내는 것으로 보기는 어려웠다. 본 임상시험 결과 protein의 투약 전후 차이 값 평균 및 표준편차는 -0.43 ± 0.36 ($p=0.002$)으로 투약 전후 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 있었으나 투약 전과 후 변화 차이가 경미하여 임상시험약과의 연관성으로 보기 어려웠다.

간기능검사라 불리는 생화학 검사는 보통 AST, ALT, ALP, 총단백 및 알부민을 포함하며, 간 손상을 반영하는 아미노전이효소, 알칼리성 포스파제 등의 간내 효소 및 간의 합성능을 반영하는 알부민 등으로 나누어 볼 수 있다. AST와 ALT는 전신 세포에 분포하며, ALT가 주로 간세포의 세포질에 존재하는데 비해 AST는 미토콘드리아와 심장, 간, 횡문근, 신장, 적혈구의 세포질에 분포한다. AST와 ALT는 각각 간 내에 혈청의 7,000배 및 3,000배 많이 존재하며 간 손상 시 혈청 내로 배출되며, ALT가 AST에 비해 간 손상에 더 특이적이다. 아미노전이효소는 체질량 지수와 비례하여 증가하고 남성이 여성보다 높다. 아미노전이효소의 상승 정도로 기저 질환을 추정할 수 있는데 20배 이상 현저히 상승한 경우 급성 바이러스 감염, 독성 간손상 등을 감별해야 한다. 또한 간질환 이외에 근육손상, 용혈성 질환, 심근 경색 등에서도 AST가 단독으로 상승하거나 ALT보다 현저히 상승할 수 있다¹³⁾.

ALP는 세포막을 통한 대사물(metabolite)의 운송에 관여하는 효소로서 담관 상피세포(bile duct epithelium)의 표면에 존재할 뿐만 아니라, 뼈, 태반, 신장, 장, 백혈구 등에도 분포하기 때문에 ALP 상승이 항상 간질환을 암시하는 것은 아니다. 즉, 가장 흔한 병적 ALP의 상승 원인은 간 또는 골질환이지만 임신 3기 혹은 청소년기에도 생리적으로 정상의 3배까지 상승할 수 있으므로

해석에 주의를 요한다. 담즙 정체 시 담관 세포에서 ALP의 합성과 분비가 증가하고 담즙산의 축적 역시 ALP의 분비를 촉진한다. ALP는 비교적 반감기가 약 1주로 담도 폐쇄의 후반기에 상승하고, 폐쇄가 해결되고 난 후 서서히 감소한다. 생화학 검사에서 ALP가 상승했을 때 어느 장기에서 분비된 것인지를 파악하는 것이 필요하며, 간단하게는 혈청 GGT 농도를 검사하는 것이고 다른 하나는 ALP isoenzyme을 검사하는 방법으로 확인할 수 있다. 흔한 담즙 정체성 간질환은 담도 폐쇄, 원발성 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 특발성 성인성 담관감소증(adult bile ductopenia), 스테로이드 등 약제에 의한 담즙 정체 등이 있다. 침윤성 간질환으로는 유육종증(sarcoidosis), 이외 다른 종류의 육아종증, 악성 종양의 간침윤 등이 있다¹⁴⁾. γ -GTP는 간 외에도 신장, 비장, 심장 등의 여러 기관에 분포하지만 혈청 γ -GTP의 대부분은 간과 담관 상피세포에서 유래한다. γ -GTP는 미세소체(microsome) 효소로서 알코올이나 항경련제(anticonvulsant), warfarin 등의 약물에 의해 유도된다. γ -GTP는 담즙정체 시 주로 증가하고 알칼리성 포스파제 증가가 간질환으로 인한 것인지 감별하는데 유용한 정보를 준다¹³⁾. 본 임상시험에서 시행한 간기능 검사의 결과로 대상자에서 심각한 간질환을 의심할 상황은 없었으며 정상범위보다 소차 높았던 경우도 오히려 투약 후 수치 감소를 보여 간기능검사 항목에 대해서 안전성이 확인되었다. 본 임상검사에서는 투약 전과 후 결과값의 평균 및 표준편차는 ALP -9.83 ± 18.11 ($p=0.034$), AST -3.92 ± 5.65 ($p=0.035$), ALT -3.08 ± 8.90 ($p=0.049$), γ -GTP -4.25 ± 4.90 ($p=0.003$)으로 투약 전후 비교시 차이가 있었으나 임상적으로 저명한 특이소견은 관찰되지 않았다.

Albumin은 간세포에서 합성된다. 간기능 부전 등의 문제가 있는 환자에서는 알부민 합성이 감소하고 저알부민혈증이 초래된다. 그러나 영양결핍상황이나 장 또는 신장으로 알부민이 소실되는 경우에 저알부민혈증이 초래되므로 간질환에 특이하지는 않다. 알부민의 반감기는 약 20일로 급성 간질환에서 간기능 이상의 지표로 사용하기에 적절하지 않지만 만성간질환에서 예후인자로서 유용하다¹³⁾. 본 시험에서 측정된 albumin은 투약 전후 모두 정상범위 내에서 측정되었으며 투약 전과 후

결과값의 평균 및 표준편차는 -0.15 ± 0.22 ($p=0.040$)로 투약 전후 비교시 차이가 있었으나 임상적으로 저명한 특이소견은 보이지 않았다.

임상시험 대상자 모두 퇴원 일주일 후 시행한 건강검진에서 정상범위의 결과 수치로 측정되었으며 중도탈락의 원인이 된 이상반응, 임상적으로 의미있는 이상반응, 중대한 이상반응의 소견은 관찰되지 않았다.

결국 양한방 병용요법이 상시로 발생하는 국내 현실을 감안하여 양한방 약물의 병용투여가 치료의 중심이 되는 표준진료지침의 수립을 위해서 반드시 확립되어야 하는 영역이 바로 한약에 의해 유발될 수 있는 약물 이상반응, 즉 한약 부작용에 대한 구체적 근거 설정이라고 할 수 있다. 그동안 한약은 부작용이 거의 없고 오랫동안 사용되어온 경험을 바탕으로 처방된다는 것을 강조해왔다. 하지만 일반의약품으로 빈용되는 양약에서도 수십 년간 알려지지 않았던 부작용이 나중에 치명적인 것으로 밝혀지면짐에 따라 전문의약품으로 변경되거나 아예 의약품 시장에서 퇴출되는 것을 볼 때에도 더 객관적인 근거가 요구되는 상황이다⁹⁾.

본 임상시험에서는 1일 최대 용량을 단회에 투여한 급성반응 연구로서 임상에서 다용되는 건강보험제도의 안전성을 평가하였다. 이와 같은 연구가 바탕이 되어 앞으로 한약의 부작용을 명확히 평가할 수 있다면 그동안 한의학계에서 주장되어오던 한약이 부작용으로부터 상대적으로 안전하다는 논리가 입증될 수 있는 것이다. 따라서 앞으로 더 나아가 여러 제형의 약효 동등성 및 안전성에 대해 더욱 진보된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

안전성 평가를 위해 진행한 신체검진, 실험실적 검사 결과 및 임상시험 중 발생한 이상반응 등을 확인한 결과, 임상시험약과의 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응은 관찰되지 않았으며, 실험실적 검사 결과를 종합해보면 투약 전후로의 유의미한 차이가 없었기에 소시호탕연조엑스 투여 시의 안전성은 양호하다고 판단하였다.

References»»»»

1. Park JK. Adverse drug reactions of patient with cervical spondylotic myelopathy treated by Soshiho-tang. The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe. 2017;9(1):47-58.
2. Ministry of Food and Drug Safety. Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal product. [Internet] 2017 [cited 2020 Mar 2]. Available from: URL:https://www.mfds.go.kr/brd/m_210/view.do?seq=14468.
3. The National Assembly of The Republic of Korea. Traditional Korean Medicine Policy Forum. [Internet] 2019 [cited 2019 Dec 19]. Available from: URL:http://dl.nanet.go.kr/SearchDetailView.do?cn=PAMP1000063708_1&resultPage=.
4. Ministry of Food and Drug Safety. Regulations on The Approval and Notification of Ingredients such as Herbal Medicines. [Internet] 2019 [cited 2019 Dec 30]. Available from: URL:https://www.mfds.go.kr/brd/m_211/view.do?seq=14414.
5. Baik YS. A study on the complex efficacy of Sosihotang. Journal of Korean Medical Classics. 2014;27(2):137-52.
6. Health Insurance Review and Evaluation Center. Information on the use of insurance herbal medicine. [Internet] 2018 [cited 2019 Dec 24]. Available from: URL:https://www.data.go.kr/dataset/15034220/fileData.do.
7. Park SY, Lee SJ. A case report of pitting edema treated by Soshiho-tang based on shanghanlun provisions. The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe. 2017;9(1):37-45.
8. Seo SH, Hwang YH, Lee JH, Oh SY, Kim TS, Ma JY. Single dose oral toxicity study of fermented Soshiho-tang extract in mice. Korean Journal Oriental Physiology & Pathology. 2012;26(1):47-52.
9. Choi HJ. The internal current status and prospect of reports of adverse drug reactions of herbal medicine: the necessity of report of adverse drug reactions of herbal medicine and henceforth task. Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Managemnet. 2018; 10(1):1-8.
10. The Korean Society for Laboratory Medicine. An interpretation of CBC test. [Internet] 2012 [cited 2020 Jan 10]. Available from: URL:https://labtestsonline.kr/tests/cbc.
11. Park SK. An interpretation on abnormal finding of CBC. Department of Interanal Medicine. 2010;78(5):531-9.
12. The Korean Society for Laboratory Medicine. Total protein and Albumin · Globulin ratio(A/G ratio). [Internet] 2009 [cited 2017 Dec 8]. Available from: URL:https://la

btestsonline.kr/tests/totalprotein.

13. Kim KA. Understanding and application of liver function tests. Department of Internal Medicine. 2009;76(2):163-8.

14. Kim SE. Optimal evaluation of the results of liver function tests. The Korean Association of Internal Medicine. 2019;94(1):89-95.

성인의 발달성 고관절 이형성증에 대한 한방치료: 증례보고

김의별* · 강기완[†] · 김민우* · 조동찬* · 고연석*

우석대학교 한의과대학 한방재활의학교실*, 한방내과학교실[†]

Korean Medicine Treatment for Developmental Dysplasia of the Hip in Adults: A Case Report

Euibyeol Kim, K.M.D.*, Kiwan Kang, K.M.D.[†], Minwoo Kim, K.M.D.*, Dongchan Jo, K.M.D., Ph.D.*,
Younseok Ko, K.M.D., Ph.D.*

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University*, Department
of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University[†]

RECEIVED March 13, 2020

REVISED March 26, 2020

ACCEPTED March 30, 2020

CORRESPONDING TO

Younseok Ko, Department of
Rehabilitation Medicine of Korean
Medicine, College of Korean
Medicine, Woosuk University,
Junghwasandong 2-ga,
Wansan-gu, Jeonju 54987, Korea

TEL (063) 220-8626

FAX (063) 227-6234

E-mail koyan@hanmail.net

Copyright © 2020 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

The purpose of this study is to report the effect of Korean medicine treatment for developmental dysplasia of the hip (DDH) in adults. A patient diagnosed with DDH had been treated with acupuncture, electroacupuncture, cupping therapy and chuna manual therapy for 8 weeks. The patient was evaluated by using range of motion (ROM) of hip joint, muscle strength of lower extremity, leg length, numeric rating scale (NRS) and Korean version of hip disability and osteoarthritis outcome score (K-HOOS). After the treatment, the patient had an improvement in the symptoms, pain, and activities of daily living of K-HOOS, especially the quality of life. In addition, NRS decreased from 7 to 4 points, and ROM and muscle strength also improved. The results of this study show that Korean medicine treatment is effective and meaningful as one of the conservative treatment for DDH in adults. (*J Korean Med Rehabil* 2020;30(2):165-171)

Key words Hip dysplasia, Korean traditional medicine, Conservative treatment, Case reports

서론»»»»

발달성 고관절 이형성증(developmental dysplasia of the hip, DDH)은 활동적인 성인에서 발생하는 고관절 통증의 잠재적 원인 중 하나로¹⁾ 비구(acetabulum)가 대퇴골두(femoral head)를 충분히 감싸지 못하여 발생하는 구조적 질환이다. 고관절의 이형성 정도가 심하면 일찍이 소아기에 병변이 확인될 수 있지만, 일생동안 인지하지 못하다가 성인기에 문득 발생한 통증으로 확인되는 경우도 많다²⁾. 유병률은 연구마다 다소 차이가 있으나 덴마크의 한 설문조사에 따르면 남성의 4.3%,

여성의 3.6%에서 발생한다고 하였다³⁾.

비구가 대퇴골두를 충분히 감싸지 못하는 고관절의 이형성 상태는 관절의 불안정을 야기하고 단위면적당 가해지는 관절의 부하를 증가시킨다. 이에 따라 초기증상으로 점진적인 사타구니 통증이 흔하게 나타나고 관절 염발음 및 절뚝거림이 발생하며 장시간 서 있거나 활동 시에 증상이 악화하는 경향을 보인다⁴⁾. 아울러 이러한 증상들은 일생에 걸쳐 지속되고 시간이 지남에 따라 만성적인 고관절 퇴행과 조기 골관절염으로 진행할 확률이 높다⁵⁾.

성인의 DDH에 대한 현대 의학적 치료로는 증상 초

기에 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 물리치료, 관절 내 스테로이드 주사 등이 적용될 수 있고, 비수술적 치료에도 증상이 조절되지 않으면 관절경(arthroscopy) 치료, 비구주위 절골술(periacetabular osteotomy, PAO)같은 외과적 처치가 시행된다⁶⁾. 이 중 PAO는 비구의 형태를 직접적으로 교정하는 수술적 치료법으로 현재까지 대표되는 DDH의 치료법이지만 불안정이 심하지 않은 환자에게는 적합하지 않고 수술로 인한 다양한 합병증이 동반될 수 있는 문제점이 있다⁷⁾. 그리고 비교적 가벼운 이형성을 가진 환자에게 관절경 치료가 시행되는데 그 치료 효과에 대해서는 아직까지 논란이 있으며^{8,9)}, 이외 보존적 치료 방법들에서도 선택의 폭이 넓지 않은 편이다.

DDH는 환자의 생애 전반에 걸쳐 영향을 미치는 질환으로 초기 증상 시 수술적 처치 이전에 보존적 치료를 통해 증상 조절을 시도해보는 것이 의미가 있다. 그동안 한의학에서는 고관절 질환에 대하여 대퇴골두 무혈성 괴사에 대한 보존적 치료, 고관절 수술 후 재활 치료 등 다양한 접근을 시도하였으나^{10,11)} DDH와 관련된 연구는 아직 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 DDH로 진단된 환자의 고관절 통증 및 기능저하에 대하여 약 8주간 보존적인 한방치료를 통해 증상 개선을 확인하였기에 보고하고자 한다.

증례 »»»»

1. 환자

2019년 12월 6일부터 2020년 2월 1일까지 우석대학교 한방병원 한방재활의학과에서 통원치료한 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 후향적 진료기록 분석에 해당하며 우석대학교 한방병원 기관생명윤리위원회의 심의를 거쳐 승인을 받은 후 진행되었다(WSOH IRB H2003-01).

2. 초진 소견

36세 여자 환자로 2017년 8월경 문득 좌측 고관절이 느슨한 느낌이 들었고, 2018년 9월경 다시 좌측 고관절에 통증이 발생하였으나 치료받지는 않았다. 이후 2019

년 1월경 다시 통증이 심해져 일반병원에서 물리치료와 약물치료를 시행하였으나 특별히 호전은 없었다. 이에 2019년 12월 6일 좌측 고관절 통증 및 불안감, 보행 시 절뚝거림과 염발음, 좌측 하지부에 간헐적으로 힘이 빠지는 증상을 주소로 본원을 방문하였다. 특별한 가족력이나 과거력 및 복용 중인 약은 없었다.

3. 검사소견

내원 첫날 본원 영상의학과 단순방사선 검사에서 ‘Insufficient cover of femoral head, dysplasia in both hip joints’ 소견이 있었고 이학적 검사 및 병력청취를 통해 최종적으로 DDH로 진단되었다(Fig. 1).

4. 치료방법

1) 침 치료 및 전침 치료

침 치료는 일회용 호침(Stainless steel, 0.25×40 mm; Dongbang Medical Co., Boryeong, Korea)을 사용하였고 유침 시간은 15분을 기본으로 하였다. 내원 시마다 1일 1회로 치료기간에 총 5회의 침 치료를 시행하였다. 자침 부위는 양측 고관절 및 둔부 주위의 環跳(GB30), 巨膠(GB29), 胞肓(BL53), 秩邊(BL54) 등의 혈자리와 요천부의 大腸俞(BL25), 關元俞(BL26), 小腸俞(BL27) 및 하지부의 足三里(ST36), 陽陵泉(GB34), 委中(BL40), 崑崙(BL60), 太衝(LR3) 등을 선혈하여 자침하였다.

자침 깊이는 부위에 따라 달리하였는데 環跳穴을 비롯한 고관절 및 둔부의 혈자리에는 2~3.5 cm, 이외 요

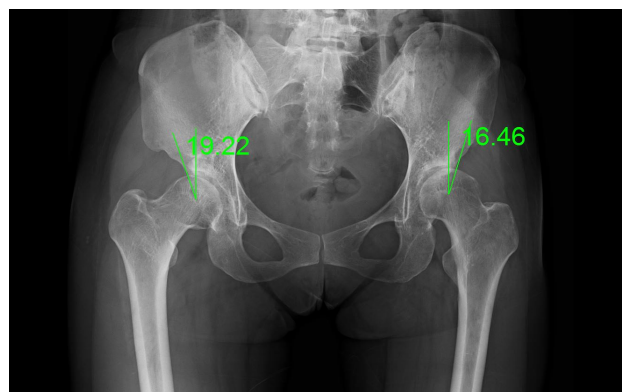


Fig. 1. Anteroposterior view of pelvis X-ray, December 6, 2019. Drawing shows center edge angle.

천부 및 하지부 혈자리에는 1~1.5 cm를 적용하였다. 침 치료 이후 고관절 및 둔부의 자침 부위 중 4곳을 선별하여 침전기자극기(HA-306; Hanil-TM Co., Ltd., Wonju, Korea)로 10 Hz의 전기 자극을 주었다. 아울러 침 치료 및 전침 치료 이후에 해당 부위에 대하여 적외선 조사기(Infralux-300; Daekyung Electro Medical Co., Ltd., Pochun, Korea)를 이용한 경피적외선 조사요법을 15분간 병행하였다.

2) 부항치료

부항치료는 내원 시마다 1일 1회로 치료기간에 총 5회 시행하였다. 환자의 통증을 고려하여 足少陽經, 足陽明經, 足太陽經을 따라 요천부, 고관절 부위 및 둔부, 하지부에 건식부항을 시행하였고, 과도한 울혈 및 수포의 방지를 위하여 7분 이내로 유지하였다. 또한 때에 따라 압통처에 자락 후 일회용 부항컵 2~3개를 사용하여 습식부항을 추가 시행하였다.

3) 추나치료

추나치료는 내원 시마다 1일 1회로 치료기간에 총 5회 시행하였고, 시술 시간은 20분 내외로 하였다. 시행한 추나 기법은 다음과 같다.

(1) 고관절 관절가동기법

환자를 앙와위에서 고관절 및 슬관절 90도 굴곡 상태를 취하게 한 후, 시술자는 환자의 대퇴부를 잡고 하방으로 견인하면서 고관절에 대해 관절 가동 기법을 시행하였다. 동작을 용이하게 하기 위해 때에 따라 환자의 대퇴와 의사의 골반에 벨트를 걸고 시행하였다. 시행하는 동안 환자의 통증 정도를 살피며 힘의 강도와 방향을 조절하였다¹²⁾.

(2) 근막기법

이상근에 대하여 이완/강화 기법을 시행하였다. 환자를 앙와위에서 고관절 60° 이하로 굴곡, 슬관절의 굴곡 상태를 취하게 하고, 시술자의 한 손으로는 골반을 고정하고 다른 한 손으로는 슬관절 외측을 접촉한 후, 고관절 내전 방향으로 힘을 주어 이상근을 신장시키면서 제한장벽을 확인하였다. 제한장벽의 끝에서 다시 중간 범위로 되돌아간 후, 환자에게 숨을 들이마시게 하고 등척성 수축을 유도하여 6~7초간 유지하였고, 이후 숨을 내쉬게 하여 이완시키고 10초간 새로운 제한장벽에

도달할 때까지 근육을 신장시켰다. 이 과정을 1회로 하여, 1회 시술 당 3~4회 반복하여 시행하였다.

또한 둔근에 대하여 압박/이완 기법을 시행하였다. 환자를 복와위를 취하게 하고, 둔근의 압통점을 찾아 촉진한 채로 고관절을 신전, 약간 외전시키면서 압통점이 소실되는 위치를 찾았다. 최적의 위치를 유지한 상태에서 호흡을 편하게 하도록 한 후 호기 상태에서 4~5초 유지한 후 흡기시키고, 압통점이 소실되면 수동적으로 중립 위치로 복귀시켰다. 이 과정을 1회로 하여 1회 시술 당 3~4회 반복하여 시행하였다¹²⁾.

(3) 복와위 천골 측굴 회전 변위 교정기법

환자를 복와위를 취하게 하고 천골의 변위를 검사하여 천골의 좌측굴 우회전 변위가 있음을 확인하였다. 환자의 좌측 발을 우측 발목 위에 올려놓아 천골 교정을 위한 공간을 확보하고, 시술자는 환자의 좌측에 서서 한 손은 우측 천골 기저부에 다른 한 손은 우측의 천골 절흔에 접촉하였다. 이후 교차시키듯 힘을 주어 저항 가동점까지 이동하고 테이블의 낙차를 이용하여 순간 교정을 시행하였다. 이 과정을 1회로 하여 1회 시술 당 10회 가량 반복하여 시행하였다¹²⁾.

5. 평가방법

1) 숫자 평가 척도(numeric rating scale, NRS)

NRS는 환자가 느끼는 통증 정도를 0부터 10까지의 숫자로 표현하는 도구로 측정이 쉽고 반응성이 뛰어나다는 장점이 있다. 내원 시마다 환자가 느끼는 현재의 고관절 통증 정도를 표현하도록 하였다.

2) 이학적 검사

환자의 고관절 기능을 평가하기 위해 관절가동범위(range of motion, ROM)와 하지 근력 및 하지 길이를 측정하였다. 동일한 평가자가 내원 첫날과 마지막 방문에 시행하였다.

(1) 고관절 ROM 평가

ROM은 각도계와 경사계(baseline bubble inclinometer; Fabrication Enterprises, Inc., White Plains, NY, USA)를 이용하여 측정하였고 굴곡, 신전, 외전, 내전, 외회전, 내회전의 움직임의 평가지었다. 고관절의 굴곡은 앙와위에서 무릎을 굴곡한 채로 최대한 가슴 쪽으로 굽히도

록 하였고, 신전은 복와위에서 무릎을 굴곡한 채로 바닥으로부터 대퇴를 들어 올리도록 하였다. 외전은 양와위에서 한쪽 다리를 반대쪽 다리로부터 바깥으로 벌리도록 하였고, 내전은 반대쪽 다리를 들어 올리고 한쪽 다리를 안으로 모으도록 하였다. 외회전과 내회전은 양와위에서 고관절과 슬관절을 90도 굴곡한 상태로 족관절을 잡고 안팎으로 회전시켜 측정하였다. 각각의 움직임은 3회 측정 후 평균값을 기록하였고, 동작 시 통증 및 불안감이 있는지 확인하였다. 고관절의 정상 관절 가동범위는 굴곡 120°, 신전 30°, 외전 45~50°, 내전 20~30°, 외회전 45°, 내회전 35°로 하였다¹³⁾.

(2) 하지 근력 평가

환자의 하지 근력을 평가하기 위해 medical research council (MRC) scale에 따라 고관절 굴곡, 무릎의 신전, 발목의 족배 굴곡 및 족저 굴곡, 발가락 전체 신전 시의 근력을 측정하였다.

(3) 하지 길이 평가

환자의 하지 길이를 평가하기 위해 줄자를 이용하여 환자의 양측 전상장골극(anterior superior iliac spine)에서 내과(medial malleolus)에 이르는 길이를 측정하였고 지속적으로 보행 상태를 관찰하였다.

3) Korean version of hip disability and osteoarthritis outcome score (K-HOOS)

Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)는 고관절의 문제로 인한 통증 및 기능장애와 일상생활 불편감 등을 평가하기 위한 도구로 주로 젊은 성인의 고관절을 평가하기 적당하다. 하지 질환 평가에 광범위하게 사용되는 Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC)의 문항을 포함하고, WOMAC보다 더욱 향상된 응답성을 갖는 특징이 있다. HOOS는 총 40문항으로 symptoms 5문항, pain 10문항, activities of daily living (ADL) 17문항, sport and recreation (Sport/Rec) 4문항, quality of life (QOL) 4문항으로 구성되어 있다. 각 문항에 대한 답변은 증상의 정도에 따라 0-4점으로 평가되고 항목별로 합산된다. 각 항목마다 0~100점으로 평가될 수 있으며 점수가 높을수록 고관절의 상태가 양호한 것이다¹⁴⁾. 본 증례에서는 HOOS LK 2.0 version을 한국어로 개작한 K-HOOS를 사용하였고¹⁵⁾ 내원 첫 날과 마지막 날에 평가를 시행하였다.

6. 치료경과

내원 첫날(2019년 12월 6일) 고관절을 평가하였을 때 NRS는 7점, K-HOOS는 symptoms 70점, pain 62.5점, ADL 69.1점, Sport/Rec 62.5점, QOL 37.5점이었다. 능동 관절가동범위는 고관절 굴곡 100°/95°, 신전 30°/25°, 외전 50°/50°, 내전 25°/25°, 외회전 40°/45°, 내회전 35°/25°로 확인되었고, 특히 좌측 고관절 굴곡 및 내회전 동작 시 환자가 불안감을 호소하여 긴장하는 모습을 보였다. 하지 근력 검사는 고관절 굴곡 5/4+, 무릎 신전 5/5, 발목 족배굴곡 5/5, 발목 족저굴곡 5/5, 발가락 신전 5/4로 우측에 비해 좌측 하지부에서 경도 근력저하가 나타났다. 양측 다리길이는 89 cm로 같았다.

두 번째 내원(2019년 12월 21일), 세 번째 내원(2020년 1월 4일), 네 번째 내원(2020년 1월 18일) 시에는 NRS만 측정하였고, 각각 6점, 5점, 4점으로 고관절 통증이 경감되는 양상을 보였다. 마지막 내원(2020년 2월 1일) 시 고관절을 평가하였을 때 NRS는 4점이었고, K-HOOS는 symptoms 75점, pain 67.5점, ADL 73.52점, Sport/Rec 62.5점, QOL 50점으로 지난 평가에 비해 증상, 통증, 일상생활 부분에서 경도 호전이 있었고 삶의 질 부분에서는 큰 상승이 있었다. 한편 능동 관절가동범위는 고관절 굴곡 120°/115°, 신전 30°/25°, 외전 50°/50°, 내전 25°/25°, 외회전 40°/45°, 내회전 35°/30°로 지난 평가에 비해 굴곡 및 내회전 가동범위가 증가하였다. 또한 동작 시에 약간의 긴장감은 지속되나 이전보다 경감되었다. 하지 근력 검사에서는 고관절 굴곡 5/5, 무릎 신전 5/5, 발목 족배굴곡 5/5, 발목 족저굴곡 5/5, 발가락 신전 5/5로 지난 평가에 비해 양측 근력이 균등해졌음을 확인하였다. 다리길이는 양측 모두 89 cm로 변화가 없었다. 약 8주 동안 치료 및 관찰 시에 별다른 이상반응은 나타나지 않았다(Fig. 2, Table I).

고찰»»»»»

성인에서 발달성 고관절 이형성증(DDH)은 고관절의 구조적 취약으로 서서히 통증이 진행되고 오랜 시간 일상생활에 악영향을 미친다. 또한 증상이 가중됨에 따라 요통이나 우울증 등이 흔하게 동반되고 지속적으로 삶

Table 1. The Change of K-HOOS and Physical Examination

	December 6, 2019	February 1, 2020
K-HOOS		
Symptoms	70.0	75.0
Pain	62.5	67.5
ADL	69.1	73.5
Sport/Rec	62.5	62.5
QOL	37.5	50.0
ROM (active) (°)		
Flexion	100/95	120/115
Extension	30/25	30/25
Abduction	50/50	50/50
Adduction	25/25	25/25
External rotation	40/45	40/45
Internal rotation	35/25	35/30
MRC scale		
Hip flexion	5/4+	5/5
Knee extension	5/5	5/5
Ankle dorsiflexion	5/5	5/5
Ankle plantarflexion	5/5	5/5
Toe extension	5/4	5/5
Leg length (cm)	89/89	89/89

K-HOOS: Korean version of hip disability and osteoarthritis outcome score, ADL: activities of daily living, Sport/Rec: sport and recreation, QOL: quality of life, ROM: range of motion, MRC scale: medical research council scale.

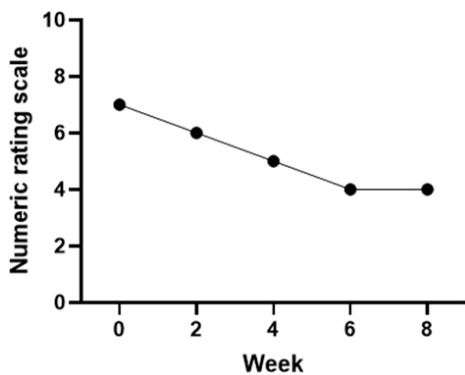


Fig. 2. The change of numeric rating scale.

의 질을 떨어뜨린다¹⁶⁾. 현재까지의 치료는 PAO와 같은 수술적 처치가 일반적이데 DDH의 초기 증상이 가벼운 통증 및 기능 저하로 시작되고 그 시기가 보통 활동적인 젊은 나이임을 고려했을 때 수술적 치료를 곧바로

적용하는데 어려움이 있다. 그러므로 성인의 DDH 치료는 환자의 일상을 유지시키면서 동시에 증상 조절을 시도하는 것이 초기 치료의 목표가 될 수 있으며, 이에 따라 효과적이고 지속가능한 보존적 치료법이 환자에게 제시될 필요가 있다.

본 증례는 성인의 DDH로 진단된 환자에게 한방 복합치료를 시행하여 고관절의 통증 경감 및 기능 개선을 관찰한 사례이다. 기존의 보존적 치료에 반응이 없던 환자가 다른 치료의 개입 없이 한방치료만으로 증상 호전을 나타내었고 삶의 질이 상승하였다. 또한 약 8주 동안의 치료 및 관찰 기간을 통하여 일정수준 호전된 상태가 유지되고 별다른 이상반응이 나타나지 않았음을 확인하였다.

본 증례의 환자는 병력청취와 이학적 검사 및 단순방사선 검사를 통해 본원에서 DDH로 진단 되었다. 단순방사선 영상에서 DDH를 진단할 때는 center edge angle (CEA), tonnis angle 등을 사용하는데, 임상적으로 널리 쓰이는 방법은 CEA를 이용한 측정이다²⁾. CEA는 pelvis AP view에서 대퇴골두의 중심을 지나는 수직선과 대퇴골두의 중심으로부터 비구 위 테두리까지를 이은 직선과의 사이를 이루는 각으로 그 크기가 25도보다 작을 경우 DDH로 판단한다. 본 증례의 환자는 양측 CEA 각이 모두 25도 미만으로 확인되었다(Fig. 1).

환자는 약 2주 간격으로 총 5회 내원하였으며 약 8주 간 경과를 관찰하였다. 매회 내원 때마다 침 치료 및 전침 치료, 부항치료, 추나치료를 시행하였다. 침 치료는 만성통증질환에 대하여 광범위하게 사용되는 치료법으로 척수와 뇌의 통증 조절, 국소 혈류 순환, 염증 기전 등에 관여한다¹⁷⁾. 본 증례에서 고관절 부위의 통증 경감 및 기능 개선을 목적으로 고관절 및 둔부, 요천부, 하지부 혈자리에 침 치료를 시행하였다. 또한 부항치료는 병변부위나 경혈에 관(罐)을 흡착하고 음압을 발생시켜 물리적 자극을 주는 치료법으로 체액의 전신순환을 통한 통증제어 및 기능회복을 목적으로 요천부, 고관절 부위 및 둔부, 하지부에 시행하였다¹³⁾.

한편 추나 치료는 한의사가 신체의 일부나 도구를 사용하여 환자에게 유효한 자극을 가하는 한방 수기요법으로 근골격계의 기능상 불균형과 부정렬을 바로잡는 효과가 있다¹²⁾. 요추-골반-고관절은 기능면에서 하나의 복합체를 이루고, 고관절의 문제는 요추 및 천장관절과

주변 조직의 문제를 야기하여 종합적인 증상이 나타날 수 있다¹⁸⁾. 이에 본 증례에서는 고관절에 대한 관절가동기법, 이상근과 둔근에 대한 근막기법, 복와위 천골 교정기법을 사용하여 고관절뿐만 아니라 주변 관절과 조직의 병변을 함께 치료함으로써 전체적인 증상 개선을 도모하였다.

본 증례의 경과를 평가하기 위하여 내원 첫날과 마지막 날에 고관절 ROM, 하지 근력, 하지 길이를 포함하는 이학적 검사와 K-HOOS 설문지를 시행하였다. 또한 매회 내원 시마다 NRS를 확인하였다. ROM으로 고관절의 능동 움직임의 범위를 측정하였는데 내원 첫날 검사 시 고관절 굴곡 100°/95°, 내회전 35°/25°로 가동범위의 정도 제한을 확인하였다. 일반적으로 DDH 환자에서는 증가된 ROM이 관찰되기도 하는데⁶⁾, 본 증례에서는 통증 및 불안정으로 환자가 긴장감을 느껴 가동범위 제한을 보인 것으로 추측된다. 마지막 방문 시에는 굴곡 120°/115°, 내회전 35°/30°로 지난 평가에 비해 향상되었고 환자 또한 관절 움직임이 부드러워졌다고 표현하였다.

하지 근력은 내원 첫날 MRC scale을 이용하여 평가하였을 때 대부분 5/5로 전체적으로 양호하였으나 고관절 굴곡 시 5/4+, 발가락 신전 시 5/4로 우측에 비해 좌측에서 정도 근력 저하를 보였다. 그러나 마지막 방문 시에는 모두 5/5로 회복되어 양측 근력이 균등해졌음을 확인하였고, 환자 또한 하지부로 힘 빠지는 느낌이 줄었다고 표현하였다.

본 증례에서 내원 첫날의 K-HOOS 점수는 DDH로 인한 초기 고관절의 상태를 반영하는 것으로 symptoms 70점, pain 62.5점, ADL 69.1점, Sport/Rec 62.5점, QOL 37.5점이었고, 마지막 방문 시에는 symptoms 75점, pain 67.5점, ADL 73.52점, Sport/Rec 62.5점, QOL 50점으로 일부 개선되었다. 인공 고관절 전치환술(total hip replacement)과 같은 수술요법 전후로 평가를 시행한 다른 연구들과 비교하면 점수 변화가 작아 보일 수 있으나¹⁴⁾, 본 증례는 환자가 일상생활을 유지하며 진행한 통원치료임을 감안할 필요가 있다. 보존적 한방치료를 통해 DDH로 인한 고관절 증상 및 통증, 그리고 일상생활 부분에서 호전을 보였으며, 삶의 질 점수가 크게 개선되었다는 점에서 의의가 있다고 생각된다. 아울러 NRS는 내원 첫날 7점이었다가 마지막 방문 시에는 4점

으로 점차 줄어드는 양상을 보였는데 이는 환자가 느끼는 고관절 통증 및 불편감이 감소하였음을 나타낸다. 상기 결과를 종합해보면 보존적 치료로서 한방 복합치료가 환자의 고관절 증상 호전에 대체적으로 긍정적인 영향을 주었음을 유추할 수 있다.

한편 본 증례에서는 약 2주 간격으로 내원한 외래환자를 대상으로 하였기 때문에 짧은 간격의 평가가 이루어지지 못하였고 방문 사이의 상태를 확인할 수 없었다. 향후 시행될 연구에서는 더 높은 빈도로 치료를 적용하고 환자 상태를 평가하여 그 결과를 확인할 필요가 있을 것으로 생각한다. 또한 해당 치료가 고관절의 구조를 직접적으로 개선할 수 없기 때문에 DDH의 자연사(natural history)에 따른 조기 골관절염으로의 진행을 막거나 예방할 수 없다. 이는 모든 보존적 치료가 갖는 공통적인 한계점인데 궁극적으로 치료의 지속에 한계가 존재할 수 있다. 끝으로 본 증례는 단일보고로 DDH 환자에서 한방치료가 갖는 효과를 명확하게 규명할 수 없고, 복합치료를 시행하였으므로 개별 치료에 대한 효과 또한 확인하기 어렵다. 향후 동일 질환에 대해 다수의 환자를 대상으로 더욱 확대된 설계의 임상 연구를 통하여 그 치료적 효과와 의의를 재확인할 필요가 있을 것으로 생각한다.

결론»»»»

본 증례에서는 DDH로 진단받은 성인 환자를 대상으로 약 8주간 한방복합치료를 시행하였다. 그 결과 고관절의 제반 증상 및 통증, 가동범위, 하지 근력, 일상생활 수행 부분에서 일부 호전을 보였고 삶의 질 부분에서 큰 향상을 나타내었다. 또한 치료기간에 증상의 경감 상태가 지속되고 별다른 이상반응이 나타나지 않았음을 확인하였다. 여러 가지 한계점에도 불구하고, 본 증례는 성인의 DDH에 대한 보존적 치료 중 하나로서 한방치료의 가능성을 살펴보았다는 점에서 가치를 갖는다. 향후 더 많은 양질의 연구를 통해 DDH에 대한 한방치료의 유효성이 검토될 필요가 있을 것으로 생각된다.

References>>>>

1. Frank JS, Gambacorta PL, Eisner EA. Hip pathology in the adolescent athlete. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(11):665-74.
2. Beltran LS, Rosenberg ZS, Mayo JD, De Tuesta MD, Martin O, Neto LP, Bencardino JT. Imaging evaluation of developmental hip dysplasia in the young adult. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(5):1077-88.
3. Gosvig KK, Jacobsen S, Sonne-Holm S, Palm H, Troelsen A. Prevalence of malformations of the hip joint and their relationship to sex, groin pain, and risk of osteoarthritis: a population-based survey. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(5):1162-9.
4. Nunley RM, Prather H, Hunt D, Schoenecker PL, Clohisy JC. Clinical presentation of symptomatic acetabular dysplasia in skeletally mature patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(Suppl 2):17-21.
5. Murphy SB, Ganz R, Müller ME. The prognosis in untreated dysplasia of the hip. A study of radiographic factors that predict the outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(7):985-9.
6. Schmitz MR, Murtha AS, Clohisy JC. Developmental dysplasia of the hip in adolescents and young adults. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(3):91-101.
7. Zaltz I, Baca G, Kim YJ, Schoenecker P, Trousdale R, Sierra R, Sucato D, Sink E, Beaulé P, Millis MB, Podeszwa D, Clohisy JC. Complications associated with the periacetabular osteotomy: a prospective multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(23):1967-74.
8. Parvizi J, Bican O, Bender B, Mortazavi SM, Purtill JJ, Erickson J, Peters C. Arthroscopy for labral tears in patients with developmental dysplasia of the hip: a cautionary note. *J Arthroplast.* 2009;24(Suppl 6):110-3.
9. Mei-Dan O, McConkey MO, Brick M. Catastrophic failure of hip arthroscopy due to iatrogenic instability: can partial division of the ligamentum teres and iliofemoral ligament cause subluxation? *Arthroscopy.* 2012;28(3):440-5.
10. Park JH, Oh EY, Park SA, Shin YB, Kim YJ. A case report on a patient of bilateral avascular necrosis of femur head, treated with Korean medicine and hip joint fascia chuna therapy. *The Journal of Korea Chuna Manual Medicine for Spine & Nerves.* 2014;9(1):115-24.
11. Ha WB, Lee JH, Ko YS, Lee JH. A rehabilitation for total hip replacement in Korean medicine: a report of three cases. *J Korean Med Rehabil.* 2016;26(3):153-64.
12. Korean Society of Chuna Manual Medicine for Spine & Nerves. *Chuna manual medicine.* 2nd ed. Seoul:Korean Society of Chuna Manual Medicine for Spine & Nerves. 2015:4-5, 98-100, 184-5, 289-91.
13. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. *Korean rehabilitation medicine.* 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:100, 413-5.
14. Nilsson AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) --validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003;4:10.
15. Lee YK, Chung CY, Koo KH, Lee KM, Lee DJ, Lee SC, Park MS. Transcultural adaptation and testing of psychometric properties of the Korean version of the hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS). *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(7):853-7.
16. Sankar WN, Duncan ST, Baca GR, Beaulé PE, Millis MB, Kim YJ, Peters CL, Podeszwa DA, Schoenecker PL, Sierra RJ, Sink EL, Sucato DJ, Trousdale RT, Zaltz I, Clohisy JC. Descriptive epidemiology of acetabular dysplasia: the academic network of conservational hip outcomes research (ANCHOR) periacetabular osteotomy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(2):150-9.
17. Jacqueline F, Adrian W, Mike C. *Medical acupuncture: a western scientific approach.* 2nd ed. Seoul:Hanmi Medical Publishing Co.. 2019:307-33.
18. Schamberger W. *The malalignment syndrome.* 2nd ed. Seoul:Elsevier Korea. 2013:7.

전침 및 봉약침 치료로 호전된 특발성 말초신경병증의 증례보고

안선주 · 최성환 · 강신우 · 박서현 · 금동호
동국대학교 분당한방병원 한방재활의학과

A Case of Idiopathic Peripheral Neuropathy Improved by Combined with Electroacupuncture and Bee Venom Acupuncture

SunJoo An, K.M.D., Seonghwan Choi, K.M.D., Shinwoo Kang, K.M.D., Seohyun Park, K.M.D., Dongho Keum, K.M.D.

Department of Korean Rehabilitation Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Hospital

RECEIVED March 17, 2020
REVISED March 30, 2020
ACCEPTED March 31, 2020

CORRESPONDING TO

Dongho Keum, Department of Korean Rehabilitation Medicine, Dongguk University Bundang Oriental Hospital, 268, Buljeong-ro, Bundang-gu, Seongnam 13601, Korea

TEL (031) 710-3728
FAX (031) 710-3780
E-mail keumdh660@naver.com

The purpose of this study is to report the effects of electroacupuncture and bee venom (BV) acupuncture for a patient suffering with idiopathic peripheral neuropathy. There was a one patient who was diagnosed as idiopathic peroneal neuropathy and tibial neuropathy received electroacupuncture and BV acupuncture at acupoints on peroneal and tibial nerve pathway. The evaluation of clinical outcome was done by range of motion (ROM), manual muscle test (MMT), perimeter of lower leg, neuropathy pain scale (NPS). After treatment, the patient showed improvement in ROM and MMT. The patient's perimeter of lower leg was increased, NPS was decreased. This study suggests that the treatment of acupoints on the damaged nerve pathways could be an effective treatment for peripheral neuropathy, although further studies will be needed. (**J Korean Med Rehabil 2020;30(2):173-181**)

Key words Peripheral neuropathy, Neuropathic pain, Bee venom, Electroacupuncture

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

서론»»»»

말초신경병증(peripheral neuropathy)은 원발성 또는 기능 장애로 인한 말초 신경계의 손상으로 광범위하게 정의되며 전 인구의 3% 내외로 보고되고 있다¹⁾. 원인은 대사성, 독성, 염증성, 결체조직 질환, 종양성, 유전성 등 매우 다양하나 약 30%에서는 원인을 알 수 없는 특발성(idiopathic)으로 발생한다²⁾.

증상은 침범받는 신경의 종류에 따라 다르게 나타나는데 감각신경 손상 시 신경성 통증(neuropathic pain)이 유발되며 그 임상 양상은 음성 혹은 양성 감각 증상을

보인다²⁻⁴⁾. 음성 감각 증상은 감각 소실로서, 손상된 신경의 굵기에 따라 온도, 위치 감각 등의 소실이 나타난다²⁾. 양성 감각 증상으로는 무감각(numbsness), 아린감(tingling), 따끔거림(prickling), 날카롭고(sharp), 불에 타는 듯한 통증(burning pain) 등의 이상감각(paresthesia)이 원위부에서 점차적으로 나타나며, 이 밖에 비통각 자극에 의하여 유발되는 통증을 느끼는 이질통(allodynia), 통각에 예민한 통각 과민(hyperalgesia) 등이 있을 수 있다³⁾. 이러한 양성 증상들이 말초신경병증의 첫 증상인 경우가 많다⁴⁾. 운동신경 손상이 동반되는 경우는 근력 약화를 보이며 손상이 진행되었을 경우 근위축이 관찰

될 수 있다^{2,3)}.

말초신경병증의 치료는 근본적인 질병 과정을 통제하고 증상 완화를 일차 목표로 하며, 항발작 약물, 항우울제 등의 경구 복용, 국소 패치 및 스프레이, 캡사이신과 리도카인 등의 외용제 적용 등의 약물 요법이 사용된다⁴⁾. 한방치료로는 말초신경병증에 침 치료, 약침 치료 등을 시도한 선행연구가 보고된 바 있으나⁵⁻¹⁰⁾ 당뇨병성 신경병증을 대상으로 한 연구들이 대부분이다^{5,6)}. 알코올 및 약물 유발로 인한 말초신경병증에 대한 치료 효과는 보고된 바 있으나 특별성으로 발생한 말초신경병증에 대한 보고는 매우 적고 감각 증상을 동반하지 않은 운동신경 손상에만 국한되어 있다⁷⁻¹⁰⁾.

이에 본 증례는 신경성 통증을 동반한 특별성 말초신경병증을 호소하는 환자를 대상으로 침 치료, 봉약침 치료, 전침 치료를 시행한 후 근력 회복 및 신경성 통증 감소 등의 일정한 치료효과를 얻었으므로 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 대상

우측 측두-두정엽 부위의 뇌내출혈 진단을 받은 후 타병원 입원 치료를 받던 중 특별성으로 발생한 우측 하지 근력 저하 및 신경성 통증을 호소하며 본원에 입원한 환자로 French Neuropathic Pain Group이 개발한 신경성 통증 진단 기준 Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)¹¹⁾를 만족하고 말초신경병증의 임상 징후를 만족하는 26세 환자를 대상으로 하였다(Table I). 본 연구는 동국대학교 분당한방병원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board)에서 후향적 의무기록 분석을 통한 증례 보고 연구로 연구승인을 받았다(DUBOH 2020-0002).

2. 치료 방법

1) 침 치료

침 치료는 1회용 호침(stainless steel 0.20×30 mm, 동방침구제작소, 서울, 한국)을 사용하였고 유침시간을 20분으로 하여 입원기간에 매일 시술하였다. 혈위는 우측

陽陵泉穴(GB34), 足三里穴(ST36), 좌측 陽陵泉穴(GB34), 三陰交穴(SP06), 臨泣穴(GB41), 合谷穴(LI04), 外關穴(TE05), 曲池穴(LI11), 우측 두부의 神庭穴(GV24), 眉衝穴(BL3), 曲差穴(BL4), 頭維穴(ST8), 翳風穴(TE17) 등을 취혈하였다.

2) 봉약침 치료

환자가 측와위를 취하게 한 후 L3, L4, L5, S1의 극돌기 사이에 봉약침액(B1-BV, 자생원외탕전원, 남양주, 한국) 총 1.0 cc를 일회용 인슐린 주사기(U-100 insulin syringe; 신아양행, 공주, 한국)를 사용하여 피하로 주입하였고, 양와위에서 우측 陽陵泉穴(GB34), 足三里穴(ST36)에 총 0.5 cc를 피하로 주 2회 주입하였다.

3) 전침 치료

침 치료 시행 시 병행하여 시행하였으며, 저주파 전기치료기(STN-110; (주)스트라텍, 안양, 한국)을 사용하여 우측 陽陵泉穴(GB34)에 양극, 足三里穴(ST36)에 음극을 연결하여 1 Hz의 이상성 연속파로 육안적 근육수축이 일어날 정도의 강도로 20분간 자극하였다.

3. 평가방법

1) Range of motion (ROM)

관절 가동 범위는 관절각도측정기(Baseline 12-1006 Rulongmeter Goniometer w/ 360° Head-7" Arms; Fabrication Enterprises, Inc., Elmsford, NY, USA)를 사용하여 발목 관절의 족배굴곡과 족저굴곡을 측정하였다. 바로 누운 자세에서 발목의 외측과를 축으로 하여 고정자를 비골과 평행한 선상에 두고 가동자는 5번째 중족골과 평행하게 일치시킨 후 측정하였다(Fig. 1). 입원과 퇴원 시 총 2회 측정하였으며, 측정 시 3회 반복 측정 후 평균값을 사용하였다.

2) Manual muscle test (MMT)¹²⁾

환자는 바로 누워 발을 침대 끝에 위치시킨 후 평가자는 환자의 하퇴에 손을 위치시키고 환자에게 족배굴곡, 족저굴곡 및 족모지신전 동작을 능동적으로 수행하게 하여 근 수축 여부를 평가 했다. 능동적인 관절 움직임이 관찰되면 평가자의 한 손은 하퇴를 고정하고 다른

Table I. Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)

DN4 questionnaire		
Interview of the patient		
Question 1: Does the pain have one or more of the following characteristics?		
1) Burning	Yes	No
2) Painful cold	Yes	No
3) Electric shocks	Yes	No
Question 2: Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area?		
4) Tingling	Yes	No
5) Pins and needles	Yes	No
6) Numbness	Yes	No
7) Itching	Yes	No
Examination of the patient		
Question 3: Is the pain located in an area where the physical examination may reveal one or more of the following characteristics?		
8) Hypoesthesia to touch	Yes	No
9) Hypoesthesia to prick	Yes	No
Question 4: In the painful area, can the pain be cause or increased by:		
10) Brushing	Yes	No

*Cut off value for the diagnosis of neuropathic pain is a total score of 4/10.



Fig. 1. Measurement of ankle joint range of motion.

한 손은 평가하고자 하는 움직임에 따라 환자의 중족부, 족저면 및 족모지에 위치시켜 저항을 주면서 근력을 평가했다. 평가결과는 Medical Research Council에서 제안한 0에서 5까지의 숫자 표기방식으로 표기하였다.

3) 하지 둘레 측정

대퇴사두근(quadriceps femoris muscle) 위축 평가를

위해 환자가 바로 누운 상태에서 무릎뼈 바닥 안쪽 끝에서 위쪽으로 2寸 부위에 해당하는 血海穴(SP10)에서 띠 줄자(조이자수, 인천, 한국)를 사용하여 둘레를 측정하였다. 비복근(gastrocnemius muscle) 및 가자미근(soleus muscle)의 위축 평가를 위해 환자의 무릎을 굽힌 상태에서 종아리 뒤쪽면 비복근의 가쪽갈래와 안쪽갈래 두 힘살들과 종골건(calcaneal tendon)이 연결되는 오목한 곳인 承山穴(BL57)에서 하퇴의 둘레를 측정하였다.

4) Neuropathy pain scale (NPS)¹³⁾

NPS는 Galer와 Jensen이 개발한 척도로 신경병증에서 흔하게 나타나는 다양한 양상의 통증의 정도를 평가하는 지표이다. 각 항목의 점수는 통증 강도 질문에 대한 환자의 반응을 기반으로 한다(Table II). 0은 통증이 없음을 나타내며 10은 상상할 수 있는 가장 큰 고통을 나타낸다. 각 통증의 양상에 대해 환자가 느끼는 정도를 표시하도록 했다.

Table II Neuropathy Pain Scale (NPS)

Questions for different aspects of pain
1. Tell us how intense your pain is. Place an "X" through the number that best describes the intensity of your pain.
2. Tell us how sharp your pain feels. Words used to describe "sharp" feelings include "like a knife", "like a spike", "jabbing" or "like jolts".
3. Tell us how hot your pain feels. Words used to describe very hot pain include "burning" and "on fire"
4. Tell us how dull your pain feels. Words used to describe very dull pain include "like a dull toothache", "dull pain", "aching" and "like a bruise".
5. Tell us how cold your pain feels. Words used to describe very cold pain include "like ice" and "freezing".
6. Tell us how sensitive your skin is to light touch or clothing. Words used to describe sensitive skin include "like sunburned skin" and "raw skin".
7. Tell us how itchy your pain feels. Words used to describe itchy pain include "like poison oak" and "like a mosquito bite".
8. Which of the following best describes the time quality of your pain? <input type="checkbox"/> I feel a background pain all of the time and occasional flare-ups (break-through pain) some of the time. Describe the background pain: Describe the flare-ups (break-through pain): <input type="checkbox"/> I feel a single type of pain all the time. Describe this pain: <input type="checkbox"/> I feel a single type of pain only sometimes. Other times, I am pain free Describe this occasional pain:
9. Please tell us how unpleasant your pain feels. Words used to describe very unpleasant pain include "miserable" and "intolerable".
10. Lastly, we want you give us an estimate of the severity of your deep versus surface pain. How intense is your pain deep pain? How intense is your pain surface pain?

증례 >>>>

26세 남성 환자로 특이한 과거력이 없으며 2018년 5월경 좌반신의 위약감 및 두통으로 분당소재 병원을 방문하여 자기공명영상검사서 우측 측두-두정엽 부위의 뇌내출혈 진단을 받았다. 해당 병원 입원 치료 중 2018년 7월경 우측 하지 위약감 및 이상감각을 호소하였으며 육안적인 근 위축이 관찰되었다. 요추부 단순방사선검사와 컴퓨터단층촬영검사에서 특이한 소견은 없었으며 뇌 컴퓨터단층촬영검사와 자기공명영상 검사에서 추가적인 병변은 없었다. 이후 시행한 신경전도 검사와 근전도 검사에서 특발성 경골 신경병증 및 비골 신경병증으로 진단받았다(Figs. 2, 3). 이후 아미트리프틸린정 10 mg, 심발타캡슐 60 mg의 약물을 하루에 한번 복용하였으나 통증의 경감이 없어 약물 치료를 중단한 채로 2019년 7월 31일 본원에 입원하여 2019년 10월 12일까지 약 10주간 치료받았다.

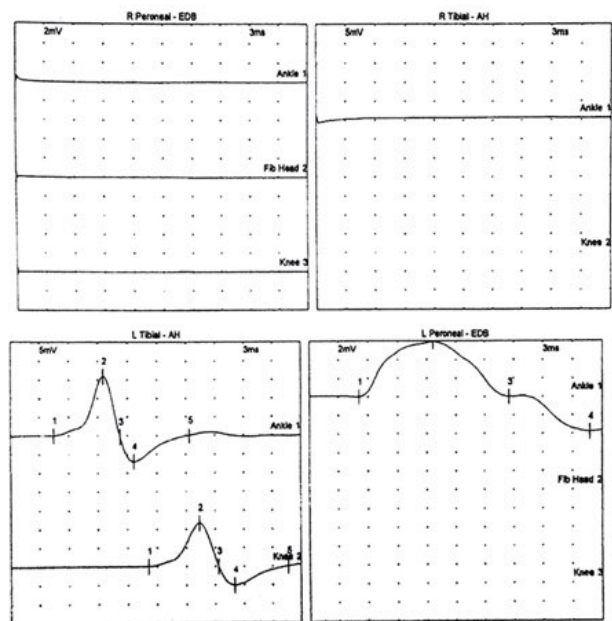


Fig. 2. Motor Nerve Conduction Study. Findings were unremarkable in 2 nerves: right peroneal, right tibial. There were no results outside the specified normal range.

입원 시 환자는 좌측 반신부전으로 좌측 상지 및 하지의 자의적 움직임이 불가능하였으며, 양측 하지의 운동 기능 실조로 보조자 도움 없이는 거동이 불가능하였다. 의식수준은 명료한 상태로 야간 시 신경성 통증 및 빈뇨로 인한 각성으로 수면 상태는 불량하였으나 그 외 문진소견은 양호하였다. 환자의 우측 족관절은 근력이 완전히 소실된 상태로 이완되어 있었고 대퇴부 및 하퇴의 근위축이 관찰되었다. 또한 비통각 자극에 의하여 하퇴부와 족부의 이질통을 호소하였으며 따끔거리고, 날카롭고, 불에 타는 듯한 양상의 통증 등 이상감각을 호소하였다. 입원 시 시행한 DN4 검사에서 10점 만점에 6점으로 신경성 통증이 있는 것으로 확인되었다.

총 10주간의 입원 기간에 약물치료는 병행하지 않았으며 침 치료, 봉약침 치료, 전침 치료만을 시행하였고, 근력 회복과 통증 정도의 평가를 위해 입원 시와 퇴원 시 총 2번 ROM, MMT, 하지 둘레, NPS를 측정하였다.

2019년 7월 31일 입원 당시 ROM은 족배굴곡 및 족저굴곡 0°, MMT는 족배굴곡, 족저굴곡, 족모지신전에

서 grade 1이었다. NPS 항목인 통증의 양상 중 날카로운(sharp), 열감(hot), 민감함(sensitive), 표재통의 강도(intensity of surface pain)에서 10점, 강도(intense), 둔함(dull), 가려움(itchy), 불쾌함(unpleasant)에서 9점, 냉감(cold), 심부통의 강도(intensity of deep pain)에서 2점, 통증의 유지 시간(time) 항목은 종일 지속되는 통증으로는 아린감, 찌르는 감각 증상 및 불에 타는 듯한 통증을 답하였으며, 血海穴에서의 둘레는 41 cm, 承山穴에서의 둘레는 28 cm이었다.

10주간의 치료 후 환자는 발목 관절 움직임 및 근력 회복을 보였으며 통증 정도 역시 입원 시 대비 10% 경감을 보였다. 2019년 10월 12일 퇴원 당시 ROM은 족배굴곡 15°, 족저굴곡 10°, MMT는 족배굴곡과 족저굴곡에서 grade 2-이었고, 족모지신전에서 grade 1이었다. NPS 중 날카로운(sharp), 열감(hot), 민감함(sensitive)에서 10점, 표재통의 강도(intensity of surface pain)에서 9점, 강도(intense), 둔함(dull), 가려움(itchy), 불쾌함(unpleasant)에서 8점, 냉감(cold), 심부통의 강도(intensity of deep pain)에서 1점, 통증의 유지 시간(time) 항목은 종일 지속되는 통증으로는 아린감 및 찌르는 감각 증상, 간헐적인 돌발 통증으로는 불에 타는 듯한 통증을 답하였으며 血海穴에서의 둘레는 43 cm, 承山穴에서의 둘레는 29 cm이었다(Table III, IV).

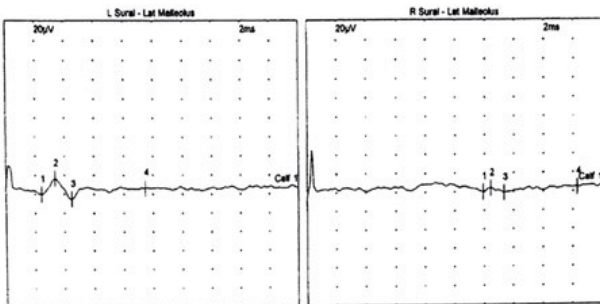


Fig. 3. Sensory Nerve Conduction Study. In the right sural - lateral malleolus study: the peak amplitude result was reduced for calf stimulation.

고찰

말초신경병증은 자율신경계, 운동신경계, 감각신경계로 구성된 말초신경계 손상으로 정의되며 국내에서만

Table III Change of Right Ankle Joint ROM, MMT and Perimeter

		Before (July 31, 2019)	After (October 12, 2019)
ROM (°)	Dorsi flexion	0	15
	Plantar flexion	0	10
MMT	Dorsi flexion	1	2-
	Plantar flexion	1	2-
	Great toe extention	1	1
Perimeter (cm)	Perimeter at SP10	41	43
	Perimeter at BL57	28	29

ROM: range of motion, MMT: manual muscle test.

Table IV. Change of Neuropathy Pain Scale at Right Lower Leg

Aspects of pain	Before (July 31, 2019)	After (October 12, 2019)
Intense	9	8
Sharp	10	10
Hot	10	10
Dull	9	8
Cold	2	1
Sensitive	10	10
Itchy	9	8
Time of pain		
Background pain all time	Pins and needles, tingling, burning pain	Pins and needles, tingling
Occasional break-through pain	·	Burning pain
Unpleasant	9	8
Intense of deep pain	2	1
Intense of surface pain	10	9

약 50만 명 이상의 환자가 보고되고 있다⁴⁾. 말초신경병 증은 신경해부학적 위치 및 임상 양상에 따라 구분하며⁷⁾, 원인으로서는 대사 장애, 약물, 감염, 혈관염, 독소 및 유전적 이상 등이 알려져 있다. 최근에는 진단기술의 발전을 토대로 원인불명으로 알려진 상당수의 말초신경병 증의 원인을 규명하게 되었지만 그럼에도 약 30% 환자에서는 원인을 발견하지 못했다⁴⁾. 말초신경병 증은 원인 및 치료 여부에 따라 말초신경의 회복 가능성 및 예후가 다양하며 자연 경과는 아직 정확하게 밝혀진 바는 없으나 발병 후 수개월 안에 호전을 보이는 경우도 있지만 일부 환자에서는 신경병증이 수년간 지속될 수 있다²⁻⁴⁾.

본 증례 환자는 특발성 말초신경병 증으로 진단받고 2018년 7월경 하지의 근력 저하, 이상 감각 및 신경성 통증이 발생한 이후 약 1년간 약물 치료를 시행하였으나 증상이 호전되지 않아 2019년 7월 31일 본원에 입원하였다. 陽陵泉穴, 足三里穴을 취혈하여 침 치료, 봉약침 치료 및 전침 치료를 시행하였고, 10주간의 치료 후 환자는 근력 약화의 개선을 보였다. 족배굴곡의 ROM이 0°에서 15°, 족저굴곡의 ROM이 0°에서 10°로 각각 호전을 보였고, 족관절에서의 MMT는 grade 1에서 2-로 1단계 상승하였다. 또한 대퇴부와 하퇴부의 근 위축 평가를 위한 하지둘레는 血海穴 위치의 둘레가 41 cm에서 43 cm, 承山穴 위치의 둘레가 28 cm에서 29 cm로 증가

하였다.

총비골신경은 제4, 5 요추 및 제1, 2 천추신경의 복측 가지(ventral ramus) 후분지(posterior divisions)에서 기시하여 슬와 부위의 상부에서 좌골신경으로부터 분리되어 비골두 후부로 내려오다가 비골의 경부를 돌아서 하퇴부 앞으로 들어가 표재 및 심부 분지로 나뉜다¹⁵⁾. 陽陵泉穴, 足三里穴은 이러한 총비골신경의 주행경로에 있으며, 陽陵泉穴은 장비골근, 단비골근에 위치하고, 足三里穴은 전경골근, 장지골근, 장무지골근에 위치한다¹⁶⁾. 이는 비골신경과 경골신경의 신경 지배를 받는 근육들로 足三里穴 자침 시 경골 신경 분지들과 후경골근의 자극을 유발한다는 점이 보고된 바 있다¹⁷⁾. 따라서 陽陵泉穴과 足三里穴은 손상 신경 지배 영역에 직접적인 영향을 줄 수 있는 치료점이라 생각된다.

본 증례에서는 신경 손상의 회복 및 재생을 목적으로 전침 치료와 봉약침 치료를 병행하여 시행하였다. 전침 자극은 고유수용성 감각 자극을 통하여 감각정보의 전달 및 통합을 증진시켜 효율적인 운동수행이 이루어지게 하고¹⁸⁾, 신경계 가소성을 유도하는 신경 성장 인자의 단백질 발현을 증가시켜 신경 재생과 회복을 유도할 수 있다는 점이 보고된 바¹⁹⁾ 있으며, 자극 부위 근육의 유발전위 검사, 운동신경 전도 속도 등의 운동 기능 평가에서도 전침 치료 후 유의하게 빠른 회복이 보고된 바 있다²⁰⁾. 봉약침은 melitin, phospholipase A2 등의 주요

성분들의 약리 작용을 통해 진통, 해열, 소염, 진경, 면역 증강 등의 효능이 있는 것으로 알려져 있는데²¹⁾, 이 밖에도 신경 회복의 지표인 neurofilament의 양성 밀도를 증가시킴으로써 손상된 신경의 축삭 재생에 도움을 준다는 점과²²⁾ 근 피로도를 저하시키고 근 회복력을 증가시킨다는 점이 보고된 바 있다²³⁾. 이상을 고려할 때 陽陵泉穴과 足三里穴에서의 전침 자극 및 봉약침 치료는 해당 신경 지배영역에서 운동 수행 능력의 회복 및 신경계 가소성을 유도함으로써 근력 회복 효과를 나타냈다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 陽陵泉穴, 足三里穴 외에 L3, L4, L5, S1의 극들기 사이에 봉약침 치료를 시행하였으며 뇌출혈의 병소가 있는 환자의 상태를 고려하여 合谷穴, 外關穴, 曲池穴, 三陰交穴, 臨泣穴, 神庭穴, 眉衝穴, 曲差穴, 頭維穴, 翳風穴 등의 혈위에 침 치료를 시행하였다. 허리 부위의 취혈점은 下極兪穴(EX-B5), 腰陽關穴(GV3), 十七椎穴(EX-B8) 등의 혈위와 유사한 부위에 위치한다. 下極兪穴과 十七椎穴은 하지마비에 사용되는 경외기혈이며²⁴⁾, 腰陽關穴에서의 저농도의 봉침 자극은 曲池穴, 足三里穴에서의 자극보다 진통 효과가 뛰어나고, 지속 시간이 길었다는 결과^{25,26)}가 보고된 바 있다. 陽陵泉穴과 함께 曲池穴, 外關穴은 뇌와 말초 사이의 운동 및 감각 영역 신호의 전달을 증가시켜 운동 조절 능력 회복에 효과가 있는 것으로 보고²⁷⁾된 바 있고, 頭維穴은 중풍 환자의 頭鍼療法에 다용된 혈자리로서 頭鍼의 刺戟區 중 運動區에 속하여 상응구에 해당하는 개선 효과를 가진다²⁸⁾.

본 증례의 환자는 신경성 통증이 생긴 시점부터 신경성 통증에서 일차적으로 선택되는 삼환계 항우울제, 항우울제 계열의 약물을 복용하였지만 통증의 경감이 없었다. 이에 약물 치료의 병행 없이 침 치료, 봉약침 치료 및 전침 치료만을 시행하여 치료 후 NPS의 감소를 확인하였다. NPS 항목 중 강도(intense), 둔함(dull), 냉감(cold), 가려움(itchy), 불쾌함(unpleasant), 심부통의 강도(intensity of deep pain)에서 각각 1점씩 감소하였으며, 통증 유지 시간(time)에 관한 항목에서는 찌르는 듯한 통증(pins and needles)은 유지 시간에서 차이가 없었으나 불에 타는 듯한 통증(burning pain)은 입원 시에는 하루 종일 지속되었던 반면, 퇴원 시에는 간헐적인 돌발 통증 양상으로 발현 빈도가 감소하였다.

신경성 통증의 병태생리학적 원인으로서는 말초의 손상정보가 척수로 전달되어 척수에서 일어나는 중추성 기전과 손상된 원위부에서 일어나는 말초성 기전에 의한다는 가설이 보고된 바 있다^{29,30)}. 중추성 기전은 신경 손상 후 발생하는 침해자극이 지속적으로 척수에 유입되어 중추성 감각을 일으켜 통증을 유발한다²⁹⁾. 말초 기전은 말초로의 역방향성 임펄스로 인해 염증과 통증 신호에 관여하는 채널 등이 활성화되고, 이러한 채널을 통해 신경전달물질들이 방출되어 말초 침해 수용체에 감각되면서 통증을 유발한다³⁰⁾.

이러한 신경성 통증 유발 기전들에 대하여 말초성 기전을 이용한 다양한 한의학적 접근이 시도되고 있는데 전침 자극이 dorsal root ganglion 뉴런에서 transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1)의 과발현을 감소시킨다는 선행 연구³¹⁾가 보고된 바 있다. TRPV1은 통각 수용 뉴런에서 발견되는 비특이적 막 양이온 채널로 활성화 시 신경성 통증으로의 활동 전위 전파와 신경전달물질의 방출로 통증 신호가 생성된다^{29,31)}. 침 치료 및 전침 치료로 이러한 TRPV1의 상향 조절을 억제함으로써 통증 신호 발현의 감소를 기대해 볼 수 있으며 본 증례에서의 신경성 통증의 감소 역시 TRPV1과 같은 통증 매개 채널의 조절 효과로 인한 것으로 생각된다. 또한 전침 치료 및 봉약침 치료는 하행성 억제를 활성화시켜 중추성 통증 유발 기전의 조절에 관여한다고 보고된 바 있다^{25,26,32)}. 전침 자극은 내인성 오피오이드계의 활성화를 통해 통증을 억제하고³²⁾, 교양질세포에서 흥분성 시냅스후 전류를 억제하거나 억제성 시냅스후 전류를 증가시켜 척수 수준에서의 통증 신호를 억제하여 진통효과를 유발한다²⁶⁾. 봉약침은 $\alpha 2$ 아드레날린 수용체를 매개로 침해성 자극을 척수로 전달하는 일차 구심성 신경세포에서 흥분성 신경전달물질의 분비를 억제하여 통증을 감소시킨다고 보고된 바 있다²⁵⁾. 이상의 효과를 고려할 때 본 연구에서 사용한 전침 및 봉약침 치료가 통증 유발기전을 하향 조절함으로써 진통 효과를 유발하였으리라 생각된다.

본 증례는 말초신경병증에 대한 선행연구가 당뇨병성 말초신경병증에 집중된 것과 달리 특발성 말초신경병증에 대해 침 치료, 봉약침 치료 및 전침 치료를 시행하여 일정한 치료 효과를 얻었다는 것에 의의가 있다. 또한, 환자의 증상 개선이 신경병증의 자연 경과를 완

전히 배재할 수는 없지만 기존 서양의학적 표준 약물 치료에 호전이 없이 발병일로부터 약 1년이 지난 시기에 약물 치료를 시행하지 않고 신경 주행 경로에 주안점을 두어 시행한 치료만으로 통증 개선 및 근력 회복의 치료효과를 보였다는 점에서 말초신경병증 치료의 새로운 접근 방법을 제시하는 의의가 있다.

하지만 본 증례는 단일 증례로 치료의 명확한 효과를 가능하게 하는 수가 적고 전침 치료와 봉약침 치료를 모두 시행하여 단일 치료에 대한 효과 비교가 어려웠던 점 등의 한계점이 있다. 또한, 뇌출혈 이후 편마비측과 대측에서 말초신경병증이 병발하였으나 중추신경계 손상과의 연관성이 배제되었다는 점에서 한계점이 있다. 따라서 추후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

본 증례는 특발성 말초신경병증으로 진단받고 근력 저하 및 신경성 통증을 호소하는 환자에게 손상된 신경 주행 경로와 연관된 혈자리에 침 치료, 봉약침 치료, 전침 치료를 시행한 결과 ROM, MMT, 하지 들레, NPS의 지표가 모두 개선됨을 확인하였다. 이에 말초신경병증에 대한 하나의 효과적인 치료점 설정 방안을 제시할 수 있을 것으로 기대되는 바이다.

현재 말초신경병증 치료의 증례 보고가 증가하고는 있으나 아직 다양한 원인에 대한 임상례는 충분치 않다. 따라서 추후 다수를 대상으로 한 증례보고 및 치료 효과 비교를 위한 임상 대조 연구 등 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References»»»»

1. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:310-8.
2. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *American Family Physician*. 2010;81(7):887-92.
3. Lindsay KW, Bone I, Fuller G. *Neurology and neurosurgery illustrated*. 5th ed. Amsterdam:Elsevier. 2015:592-8.
4. Oh JY. Peripheral neuropathy. *Korean J Med*. 2016;

- 90(5):394-401.
5. Yoo JH, Lee DE, Kim DH, Ahn SY, Lee BC, Ahn YM. A case report of diabetic neuropathy treated with Korean medicine. *Korean J Orient Int Med*. 2017;38(5):675-80.
6. Park SK, Kwon EH, Shin HC, Kang SB. One case of diabetic peripheral polyneuropathy improved by binsosan-gamibang. *Korean J Orient Int Med*. 2005;26(4):935-40.
7. Choi CW. A case of treating the paresthesia suggested from peripheral neuropathy. *Korean J Orient Int Med*. 2009;30(3):648-55.
8. Han CW, Hwang EH, Kim HJ, Shin HJ. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2014; 28(4):460-3.
9. Lee TH, Hwang HS, Chang SY, Cha JH, Jung KH, Lee EY. The clinical study on 2 cases of poly neuropathy or myopathy estimated patients. *The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves*. 2007; 2(1):59-67.
10. Son BW, Jeong HR, Hwang WD. A clinical report of polyneuropathy treated with Korean medical treatment. *J Int Korean Med*. 2016;37(5):698-703.
11. VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, Gordon A, Lynch M, Morley-Forster PK, Nathan HJ, Smyth C, Toth C, Ware MA, Moulin DE. Sensitivity of the DN4 in screening for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain*. 2018;34:30-6.
12. Noreau L, Vachon J. Comparison of three methods to assess muscular strength in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36(10):716-23.
13. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale. *Neurology*. 1997;48(2):332-8.
14. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol*. 1981;10(3):222-6.
15. Jones O. The common fibular nerve. teach me anatomy [Internet]. 2017. [cited 2018 Jun 18]. Available from: <http://www.teachmeanatomy.info/lower-limb/nerves/common-fibular-nerve>.
16. Park BM, Yang KY, Lee BR, Yim YK. Assignment of muscles in lower limb to meridians based on the location of acupoints and muscular function. *Journal of Meridian & Acupoint*. 2008;25(4):17-29.
17. Lou XF, Yang XD, Jiang SH, Sun CY, Zhang RF. Study on angle and depth of needle insertion in acupuncture at Zusanli (ST 36). *Zhongguo Zhen Jiu*. 2006;26(7):483-6.
18. Yoo YD, Kim SY, Min SG. Effects of electroacupuncture and therapeutic exercise on skeletal muscle in the ischemic stroke rats. *J Kor Soc Phy Ther*. 2006;18(3):9-21.
19. Huang SF, Ding Y, Ruan JW, Zhang W, Wu JL, He B,

- Zhang YJ, Li Y, Zeng YS. An experimental electroacupuncture study in treatment of the rat demyelinated spinal cord injury induced by ethidium bromide. *Neurosci Res.* 2011;70(3):294-304.
20. Yang MS, Kim SJ, Choi JB. Current research trend on acupuncture treatment for nerve regeneration and recovery: based on the data of PubMed. *Korean J Acupunct.* 2014;31:147-57.
 21. Kim HJ, Ji YS, Lee SM, Jeon JH, Kim YI. A systematic review of clinical study of bee venom acupuncture. *Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society.* 2013;9(4):151-9.
 22. Ostrovsky DA, Ehrlich A. Bee venom acupuncture in addition to anti-Parkinsonian medications may improve activities of daily living and motor symptoms more than medication alone in idiopathic Parkinson's disease. *Explore (NY).* 2019;15(1):71-3.
 23. Lim GM, Kim JH, Hwang EH, Yook TH, Ko YS. The effects of bee venom pharmacopuncture on muscle activity and pain reception of upper limbs muscles. *J Oriental Rehab Med.* 2011;21(3):57-69.
 24. Suh CS. *Acupuncture anatomy: regional micro-anatomy and systemic acupuncture networks.* 1st ed. New York: CRC Press. 2015:685-90.
 25. Lim BS, Moon HJ, Li DX, Gil M, Min JK, Lee G, Bae H, Kim SK, Min BI. Effect of bee venom acupuncture on oxaliplatin-induced cold allodynia in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013;2013:1-8.
 26. Kim SG. Central mechanisms of analgesic effects of electroacupuncture or bee venom acupuncture in chemotherapy-induced neuropathic pain animals [Internet]. Kyung Hee University. 2016. [cited 2018 Jan 22] Available from: <http://doi.or.kr/10.23000/TRKO201700010393>
 27. Zijing X, Fangyuan C, Yihuai Z, Lijun B. Acupuncture enhances effective connectivity between cerebellum and primary sensorimotor cortex in patients with stable recovery stroke. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2014;2014:11-9.
 28. Kin HS, Moon SG, Park SU, Han CH. *Integrated clinical approach to stroke.* 2nd ed. Seoul:Jeong Dam. 2007: 367-409.
 29. Shin JW, Hahm KD, Leem JW, Park CH, Ku SW, Choi Y, Leem JG, Lee C. The effect of blocking of antidromic impulses by capsaicin on mechanical allodynia in a rat model of peripheral neuropathic pain. *J Kor Pain Soc.* 2004;17(1):5-9.
 30. Coderre TJ, Basbaum AI, Levine JD. Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents, mast cells, and sympathetic efferents. *J Neurophysiol.* 1989;62(1):48-58.
 31. Li Y, Yin C, Li X, Liu B, Wang J, Zheng X, Shao X, Liang Y, Du J, Fang J, Liu B. Electroacupuncture alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in rats via suppressing TLR4 signaling and TRPV1 upregulation in sensory neurons. *International Journal of Molecular Science.* 2019;20(23):5917.
 32. Kim JH, Min BI, Na HS, Park DS. Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic pain model of inferior caudal trunk injury in rat: mediation by spinal opioid receptors. *Brain Res.* 2004; 998(2):230-6.

Instructions for Authors to Journal of Korean Medicine Rehabilitation

(Amended on April 1, 2016)



1. General Information

The regulations on paper submission to this journal are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* that were established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Matters that are not specified in the items below are subject to general rules in the aforementioned requirements.

1) Qualification for Submission

The basic rule is that members of The Society of Korean Medicine Rehabilitation are qualified for paper submission. However, there is an exception when the editorial board delegates or acknowledges submission of paper.

2) Type of Manuscript

This journal publishes original article, review, clinical and case report, and brief report in the field of Korean medicine.

3) Publication of Manuscript and Order of Publication

All of the manuscripts shall be examined by multiple reviewers that the editorial board appoints before the editorial board shall have deliberation to determine if the manuscripts are published. According to the basic rule, the accepted manuscripts shall be published in the order that the final manuscripts are received.

4) Redundant Publication and Unauthorized Publication

Manuscript with the same contents, which is already published in other journals or other periodicals in the same language, shall not be submitted. The manuscript published in this journal shall not be reprinted in other journals without approval.

5) Review Fee and Publication Fee

Fixed review fee and publication fee may be charged on all of the manuscripts, except requested manuscript. The fees shall be completely paid online to paper reception office before paper is printed. Actual expenses for design and special printing shall be taken by author. Moreover, when paper is printed in pull-out form, number of copies shall be rubricated in cover of manuscript or be known to the editorial board. Expense for printing in separate volume shall be taken separately by author.

6) Protection of Human Rights of Patient

If paper is a case report, patient information shall be kept confidential. Description of name, chart number, and exact data shall be avoided while attention shall be paid to prevent patient's personal information from being exposed.

7) Roles of the Editorial Board

The editorial board shall be in charge of general matters related to sending and editing of manuscript. The editorial board may ask author to make correction for format and volume of manuscript. If necessary, the editorial board may modify wording and format of manuscript as long as modification by the editorial board does not have any influence on original paper. All of the manuscripts shall not be returned after they are submitted.

8) Copyright

The Society of Korean Medicine Rehabilitation shall possess the copyright on all of the manuscripts that are published in this journal.

2. Publication of Journal and Receipt of Manuscript

This journal shall be published four times a year (April 30, July 31, October 31, and January 31). Manuscript shall be received by the editorial board all year round. Receipt

date of manuscript shall be on the day when the manuscript arrives at the editorial board. Acceptance date of manuscript shall be on the day when review is completed.

3. Instructions for Manuscript Submission

Manuscript shall be written on A4 (210×297 mm) white paper by using Hangeul word processor of "Hancm" with margin of 30 mm on the top and bottom and on the left and right and with font size of 10 points. The basic rule is to write the entirety of paper horizontally in line spacing of 160%. Adjustment of paragraph such as indentation shall never be used while page shall be numbered continuously, starting from title page. Figures shall be included in the entire manuscript and shall be included in a separate file to be submitted. Manuscript shall be submitted to the editorial board through e-mail or in the form of diskette. File name shall be designated with author's name. However, when multiple manuscripts are submitted, a simple description shall be added behind author's name.

(E.g.) Shin Hyun-taek(thermal examination).hwp, Shin Hyun-taek(fig. 1).jpg

4. Volume of Manuscript

The basic rule is that volume of manuscript does not exceed 15 pages on A4 (210×297 mm) white paper. If it exceeds the limit, additional expenses shall be taken by author.

5. Format of Paper (Original Article)

Paper shall consist of title page, abstract, key words, text, acknowledgements, and reference in this order (clinical and case report and review are exceptions). The text shall be divided to introduction, materials (subject) and methods, results, discussion, and conclusions (summary).

1) Title Page

Title page shall include 1) Korean title and English title that are simple and easy to deliver contents (the first letter of each word, except preposition and article, shall be written in upper case), 2) author's Korean name and author's full name in English, and affiliation, 3) sponsor of research expenses, etc., and 4) name, address, etc. of corresponding author (including telephone number, Fax number and e-mail address). If the title has more than 30 letters in Korean and 15 words in English, running head shall be written separately at the end of title page (less than 10 letters in Korean and less than 5 words in English).

2) Author

Authors of paper listed in manuscript shall be qualified as an author. Each author shall be a researcher who participated in the study sufficiently enough to take public responsibility for the study. Authors shall be qualified only when they 1) made a contribution to setting the basic concept of study, design of study, and analysis and interpretation of data, 2) made a significant contribution to writing the draft of paper or modifying or revising paper to reflect comments, and 3) could agree to the final version of manuscript. An editor may ask questions about roles that each author played in the study.

3) Abstract

Manuscript in Korean shall include abstract in English while manuscript in English shall include abstract in Korean. Abstract shall include title, author's name (first name and family name in this order), affiliation (e.g.: Oriental Rehabilitation Medicine Department of ○○ Oriental Medicine Hospital of ○○ University Oriental Medicine College), and contents, all of which are written in English (Korean). The contents of abstract shall be written in less than 250 words for English abstract and in less than 400 letters for Korean abstract. The abstract shall be divided to some sections that include objectives, methods, results, and conclusions. The sections shall include

the following details.

(1) Objectives: This section shall simply and clearly describe the reason why this study was conducted and the objectives that this study intended to achieve in 1~2 sentences. The objectives of study described in this section shall be consistent with title of manuscript and statement in introduction.

(2) Methods: The first paragraph of this section shall provide detailed description of things that were conducted and methods in which such things were conducted in order to achieve the aforementioned objectives. This section shall describe what data were collected, how such data were analyzed, and how bias was adjusted.

(3) Results: This section shall describe the results of observation and analysis that were conducted and made in the methods that were explained in the previous section and shall present specific data.

(4) Conclusions: This section shall describe conclusions that were drawn from the results of this study in 1~2 sentences. The conclusions shall be consistent with the objectives of study described in the first section.

The abstract shall be followed by key words of paper that contain less than six words. In this case, it is recommended to use medical subject headings (MeSH) listed in Index Medicus for key words. If a key word is name of oriental medicine prescription or name of acupuncture point, Chinese pronunciation of the key word shall be written in parenthesis.

4) Text

Text shall include introduction, subject or materials and methods, results, discussion, and conclusions in this order. If necessary, sections of the text may be merged with each other or may be omitted. Text for clinical or case report and review may be written in a different format. The section of introduction shall describe purpose of study and a brief background for study. The section of methods shall include study subject such as experimental animal, methods, experimental apparatus (including manufacturer and model), and procedures. Description shall be sufficiently

in detail so that other researchers can reenact the experiment if they follow the same methods. The section shall also include methods for statistical verification of results. The results shall be written in the same order as the one for table. Data in table or diagram in the text shall not be written repeatedly while important observation results only shall be emphasized and summarized. The discussion section shall focus on new and important aspects of study and conclusions drawn from such aspects. Literature review shall be avoided if the review is not related to the results.

(1) Term: Academic term shall be written in Korean as much as possible. If it is difficult to translate term, the term may be written in English or Chinese character.

(2) Abbreviation: Standard abbreviation only shall be allowed. Abbreviation shall not be used for paper title and abstract. When abbreviation is used for the first time in the text, official name shall be written first, which is followed by abbreviation in parenthesis. Afterward, abbreviation only may be used. It is recommended to avoid the abbreviation that is not in common use as much as possible. However, there is an exception to abbreviations of standard measurement units.

(3) Proper noun, number and measurement value: Person's name, place name, and other proper noun shall be written in the original language as much as possible. Number shall be written in Arabic number while weights and measures shall be in metric system. Temperature shall be recorded in centigrade while blood pressure shall be recorded in mmHg. Hematological and clinico-chemical measurement values shall be expressed in the metric system of International System of Units (SI). Measurement value and its unit shall be written with space between them.

(4) Drug name: The basic rule is to use generic name rather than brand name. However, brand name may be used only when the brand name is important to evaluate results or conduct follow-up study.

① First of all, name of oriental medicine prescription shall be written in Korean pronunciation while the name

shall be written in Chinese pronunciation in parallel. The first letter only shall be written in upper case. Moreover, words that have the meaning of formulation (劑型) such as 湯, 散 and 丸 shall be written in lower case with use of hyphen.

(E.g.) *Chungpesagan-tang (Qingfeixiegan-tang)*

② Name of oriental medicine shall not be written only in name of herbal medicine. Instead, a part in actual use or numerical method shall be written properly in English.

(E.g.) Lyquorice root (炙): Broiled root of *Glycyrrhiza uralensis* FISCH

(5) Item classification

Items in the text shall be classified in the two methods as follows.

① Arabic number is used in Korean.

(E.g.) 1, 2, 3, 1), 2), 3), (1), (2), (3), ①, ②, ③

② Roman alphabet is used in English.

(E.g.) I, II, III, A, B, C, 1, 2, 3, a, b, c

5) Figure and Table

Figure and table shall be written in English, which is the basic rule. The same rule is applied to contents of table. In the title of table, the first letters of all words except preposition and article shall be written in upper case. No vertical line shall be used for table. Thick solid lines shall be used only for the top and bottom horizontal lines of table while two thin solid lines shall be used for the line below the top row. The rest of the horizontal lines shall be transparent line or thin solid line (e.g.: written in table).

	Group A	Group B
Weight (kg)	68.5±2.53	71.0±2.38
Height (cm)	172.8±3.58	170.2±4.25
or		
	Group A	Group B
Weight (kg)	68.5±2.53	71.0±2.38
Height (cm)	172.8±3.58	170.2±4.25

Number and brief title shall be attached to table in the order of being quoted in the text. The basic rule is that abbreviation shall not be used for title. Description of items shall be provided in footnote, rather than in title. All of the non-standard abbreviations used in table shall be described in footnote. Symbols shall be used for description in footnote while they shall be used in the order of *, †, ‡, § ||, ¶, **, ††, †‡...

Description of figure shall be in English, which is the basic rule. The first letter of the first word only shall be written in upper case while the rest shall be written in lower case.

The number of tables and figures (including picture) shall be less than 10, which is the basic rule. If necessary, excess expense shall be taken by author.

6) Reference

Reference should be written in English and should not be written in Korean. Reference shall be numbered in the order of being quoted in the text. Arabic number in superscript, which is placed in parenthesis, shall be added to the end of quoted words in the text. The superscript number shall be consistent with the serial number of reference at the end of paper. Abstract shall not be used as reference. In reference, all of the co-authors shall be specified. If author has English name, the last name goes first while the rest shall be written only with initials. Furthermore, number of references shall be 40 or less for original article and 20 or less for case report, which is the basic rule (however, review paper is an exception). Reference shall be written in the format that was suggested by the Vancouver Group as follows.

(1) Journal paper: author name. title. journal name. publication year;volume:start page-end page.

(E.g.) Thomas D, Cullum D, Siahamis G, Langlois S. Infrared thermographic imaging, magnetic resonance imaging, CT scan and myelography in low back pain. *British Journal of Rheumatology*. 1990;29:268-73.

(2) Book: author name. book name. edition. publication place:publishing company. publication year:number of pages.

(E.g.) Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev. ed. London:S. Paul. 1986: 155-6.

(3) Chapter in book: author name. chapter name:editor name of book. name of book. edition. publication place: publishing company name. publication year:start page-end page.

(E.g.) Foster DW. Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Harrison's textbook of medicine. 14th ed. New York:McGraw-Hill. 1998:2060-81.

(4) Materials from electronic media

(E.g.) Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar[cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

6. Manuscript Other than Original Article

General matters are in accordance with the rules for original article.

1) Review

Review is discussion that focuses on a specific title. The review shall be published on the request by the editorial board.

2) Case Report

(1) The total volume shall be less than 10 pages on A4 paper.

(2) The paper shall include title, author (affiliation and name), English abstract and key words (two to five words), introduction, case, discussion, summary, acknowledgements, and reference in this order.

(3) English abstract and summary shall include objectives, methods, results, and conclusions that are not

itemized and shall be written in less than 150 words.

(4) Case shall include patient, main complaint, date of onset, past history, history of present illness, findings in the first medical examination, and findings in examination that are not itemized. The case shall be described in the perspective of time or incident.

(5) Discussion shall focus on a specific point that is emphasized in the case. It is recommended to avoid verbose literature review.

(6) Number of references shall be less than 20.

3) Clinical Image

Clinical image sends message through picture and its description. The main purpose of clinical image is to provide education with use of picture, which is different from the case with original article. Manuscript shall be written in less than 1/2 page of A4 paper while number of figures and pictures shall be less than 4 with less than 5 items of reference.

4) Commentary

Commentary covers matters of general concern among oriental medical doctors and their personal opinions on a certain trend in the health-related field. Manuscript shall be written in less than 4 pages on A4 paper with less than 5 items of reference.

5) Editorial

Editorial covers comments on a specific paper published in the journal, which shall be written on request. The editorial does not reflect opinions of the academy. Manuscript shall be written in less than 4 pages on A4 paper with less than 10 items of reference.

6) Medical Lecture

Medical lecture shall be written at the request by the editorial board and on the subject that was determined by the editorial board. Manuscript shall be written in less than 4 pages on A4 paper with less than 5 items of reference.

7) Letter to the Editor

Letter to the editor covers criticism or opinions on a specific paper that was published in the journal within 6 months. Manuscript shall be written in less than 1 page on A4 paper with less than 5 items of reference.

Ethical Policies of The Society of Korean Medicine Rehabilitation

(Amended on April 1, 2016)



Chapter 1. General Provisions

Article 1 (Purpose) The purpose of these regulations and guidelines is to provide the basic rules and direction regarding to roles and responsibilities that are necessary to prevent research misconduct and secure research ethics among members and researchers of The Society of Korean Medicine Rehabilitation. These regulations and guidelines are established based on the Education, Science and Technology Minister's directive on ethics guidelines.

Article 2 (Ethics of Paper) Paper submitted to this journal shall be written in compliance with ethics as follows.

1. If study targets human being, patients or their guardians shall be sufficiently explained the purpose of study and the mental and physical harm that may occur while they participate in the study based on the Declaration of Helsinki (www.wma.net/e/policy/b3.htm). Then, it shall be made clear that their consents are obtained, which shall be considered as the basic rule.
2. If study targeted animal, paper shall explain the measures that were taken to reduce pain and inconvenience of experimental animal. It shall be made clear that experiment processes are not against the ethics committee regulations of research institute or the *NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/readingroom/books/labrats/index.html), which shall be considered as the basic rule.
3. Study shall be conducted in compliance with the ethics committee regulations of relevant hospital. If necessary, the editorial board may ask for submission of written consent and certificate of approval by the ethics committee.

Article 3 (Authorship) All authors must meet the authorship criteria of 'Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals(Dec. 2019)' listed on www.icmje.org.

The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors. All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged.

Article 4 (Research Misconduct) An act that corresponds to one of the items as follows shall be considered as misconduct.

1. Forgery: An act of creating data or study results that do not exist and recording or reporting of them
2. Falsification: An act of falsifying study data, equipment or process, or changing or omitting data or study results so that study records run against truth

3. Plagiarism: An act of stealing and using others' idea, process, results or records without any legitimate right

4. Redundant publication: An act of submitting or publishing the manuscript, which was published in or submitted to other journal, to or in this journal

Article 5 (Measures against Misconduct) When study related to this society and paper published in this journal are found to be act of research misconduct, measures shall be taken according to the procedures as below.

1. An independent investigation committee shall be formed to examine misconduct and violation of research ethics before notifying the investigation results to the society.

2. If research misconduct is confirmed based on the results of investigation by the committee, the examinee shall be deleted from the paper list of the journal, the person who submitted the paper shall be prohibited from submitting paper in the future (at least for three years or more), the information on misconduct shall be posted on the website, and the details shall be notified to the National Research Foundation of Korea.

Chapter 2. Roles and Responsibilities of This Society

Article 6 (Education on Research Ethics) This Society shall provide those affiliated to the society who submit paper with education on research ethics regulations that persons who conduct study and submit paper are required to comply with, on scope of misconduct, on methods to cope with misconduct, and on procedures to investigate misconduct.

Article 7 (Establishment of Self-investigation System by This Society) This Society shall establish and

implement its own regulations related to investigation of research integrity, including the items mentioned below, based on these regulations and guidelines.

1. Scope of research misconduct (article 3)

2. Organization, department or person in charge of receiving report on research misconduct and conducting investigation

3. Rules to form an organization for investigation such as a committee for main investigation (hereafter referred to as "investigation committee"), procedures for investigation, and period of investigation

4. Type and standards for sanctions against misconduct

5. Measures to protect informant and examinee

Article 8 (Authority and Roles of This Society)

1. This Society shall install a place to receive report on misconduct related to research and submitted paper, examine if verification and investigation of research integrity were conducted impartially and reasonably by this society, and take follow-up measures based on the results of examination.

2. This society may begin re-investigation to verify research integrity in the following cases (article 15).

1) The case where necessity of re-investigation was acknowledged because there existed a reasonable reason for the formal objection that informant or examinee raised against the results of preliminary investigation or judgment by this society

2) The case where necessity of re-investigation was acknowledged because a significant flaw was found in the results of judgment by this society

3) The case where it is determined that This Society is unable to conduct investigation in an impartial and reasonable way

Article 9 (Protection of Informant's Right)

1. Informant means a person who informs this society of the fact or relevant evidence that misconduct was recognized.
2. Informant shall be allowed to report in all of the possible methods such as oral statement, written document, telephone, and e-mail. The basic rule is that a report shall be filed in real name. However, despite an anonymous report, if the report was filed to include research subject, name of relevant paper, and specific details and evidence of misconduct in written document or e-mail, the society shall consider the report as the one filed in real name.
3. This society shall be obliged to protect informant from disadvantage to the informant's status such as disciplinary action, discrimination in working conditions, and undue pressure or harm, all of which are attributable to report on misconduct. The society shall take necessary measures.
4. Matters on informant's identity shall not be subject to disclosure of information. If informant's identity is disclosed against the will of informant for the reason that the informant filed a report, this society along with the organization that the informant belongs to shall take responsibility for receipt and verification of the report.
5. If informant is willing to know the procedures and schedule of investigation that is conducted after misconduct is reported, the informant shall sincerely accede to the investigation.
6. If informant filed a report even though the informant knew or could know that the report was false, the informant's identity shall not be protected.

Article 10 (Protection of Examinee's Right)

1. Examinee means a person that is the target of investigation on misconduct due to a report or recognition by this society or the target of investigation as the investigation indicates that the person is presumed to be involved in misconduct. Testifier or witness in the process of investigation shall not be considered as examinee.
2. This society shall be careful not to infringe on honor or right of examinee unduly in the process of verification.
3. Suspicion of misconduct shall not be made public until the results of judgment are determined.
4. Examinee may make a request of being informed of procedures and schedule of misconduct investigation and processing. The examinee shall sincerely accede to the investigation.

Chapter 3. Procedures of and Standards for Verification of Research Integrity

Article 11 (Time Limit for Verification of Integrity)

1. The basic rule is not to process a report on misconduct even though the report was filed if the misconduct was committed full five years ago from the receipt date of the report.
2. Even though the misconduct was committed five years ago, the misconduct report shall be processed in the case where examinee directly quoted the results of such misconduct to use them for report and presentation of study results within five years or the case where there is a risk or a concern about risk to public welfare or safety.

Article 12 (Rules on Verification of Integrity)

1. This society and the investigation committee shall take responsibility for substantiation of

misconduct. However, if examinee damaged the data on purpose that were requested by the investigation committee or refused to submit such data, the examinee shall be responsible for verification of integrity of the contents that are acknowledged to be included in the requested data.

2. The investigation committee shall guarantee that informant and examinee have the equal right and opportunity to state opinions, raise objection and defend themselves. The committee shall inform them of relevant procedures in advance.
3. The president of this society shall make an effort to ensure that the investigation committee is able to maintain independence and fairness without any undue pressure or inference.

Article 13 (Procedures for Verification of Integrity)

1. Verification procedures for misconduct shall consist of preliminary investigation stage, main investigation stage and judgment stage in this order.
2. This society may include the procedures that are deemed to be necessary, which are other than the verification procedures mentioned in the paragraph 1, to conduct investigation.

Article 14 (Preliminary Investigation)

1. Preliminary investigation means procedures to determine if it is necessary to conduct investigation on suspicion of misconduct. The preliminary investigation shall begin within 30 days from the receipt date of report. This Society voluntarily determines the format of preliminary investigation unit.
2. If the results of preliminary investigation fully acknowledge that examinee committed misconduct, it shall be allowed to make judgment without going through procedures for main investigation. If it is deemed that

there is a possibility of significant damage to evidential materials, it shall be allowed to take measures to secure the evidential materials under the approval by the president of this society even before the investigation committee is formed.

3. If decision in preliminary investigation is made not to conduct main investigation, specific reasons for such decision shall be notified to informant in written form within ten days from the date of such decision. However, this is not applied to anonymous report.
4. If informant protests against the results of preliminary investigation, the informant shall be allowed to raise objection to this society within 30 days from the receipt date of notification.

Article 15 (Main Investigation)

1. Main investigation means procedures to substantiate misconduct. The main investigation shall be conducted after investigation committee is formed in accordance with regulations.
2. According to regulations, the investigation committee shall provide informant and examinee with an opportunity to state opinions. Before the committee determines the results of main investigation, it shall provide informant and examinee with an opportunity to raise objection and defend themselves. If informant or examinee does not accept such opportunity, it is deemed that the informant or examinee has no objection.
3. Report on investigation results shall include the details on objection or argument by informant and examinee and the results of handling of the objection or argument.

Article 16 (Judgment)

1. Judgment means procedures to determine the results of main investigation and notify in-

formant and examinee of the results in written form.

2. All of the investigative activities from beginning of preliminary investigation to judgment shall be finished within six months. However, if it is deemed to be difficult to complete investigation in such period, this society may announce the reason before extending the period for investigation.
3. If informant or examinee protests against the results of judgment, the informant or examinee shall be allowed to file an objection in This Society within 30 days from the receipt date of notification. If this society finds that the objection is reasonable and valid, it shall conduct re-investigation firsthand.

Article 17 (Rules to Form Investigation Committee)

1. The basic rule is to form investigation committee that has five or more members.
2. The investigation committee shall include experts in relevant research field and outsiders, other than persons who belong to this society, in relevant field as follows.
 - 1) 50% or more for experts in relevant research field
 - 2) 20% or more for outsiders who do not belong to this society
3. This society shall notify informant of the list of investigation committee members pursuant to regulations in the paragraph 1 before main investigation begins. If the informant raises a valid objection in regard to avoidance of investigation committee member, the society shall accept the objection.

Article 18 (Authority of Investigation Committee)

1. Investigation committee may request that informant, examinee, witness and testifier appear to make a statement in the process of investigation. In this case, the examinee shall accept the request.

2. The investigation committee may call on examinee to submit materials. In order to secure evidential materials, the committee may restrict any person involved in misconduct from entering laboratory and confiscate and keep relevant materials for research and paper submission under the approval by the president of this society.
3. The investigation committee may suggest that the president of this society should take proper sanctions against any person involved in the misconduct that is found out to be true.

Article 19 (Disclosure of Investigation Records and Information)

1. Investigation committee shall keep all of the records in the investigation process that are in the form of audio, video or document for five years or more. This society shall also keep report on investigation results for 10 years or more.
2. The report on investigation results and the list of investigation committee members may be made public after judgment is completed.
3. The list of investigation committee members, witness, testifier, and person involved in consultation may not be made public if there is a possibility that the disclose is disadvantageous to any person concerned.

Article 20 (Report of Investigation Results)

1. Investigation committee shall report the results and details of preliminary investigation and main investigation to this society within 10 days after the end of preliminary investigation and after the completion of judgment respectively. However, this is not applied to the case where this society is responsible for direct investigation in accordance with regulations.
2. The report on the results of preliminary investigation and main investigation shall in-

clude the matters on the following items.

- 1) Contents of report
- 2) Misconduct that is the target of investigation
- 3) List of investigation committee members (limited to main investigation)
- 4) Decision on whether or not main investigation should be conducted and reason for such decision (limited to preliminary investigation)
- 5) Roles of examinee in relevant research and truth about committing misconduct (limited to main investigation)
- 6) Relevant evidence and witness (limited to main investigation)
- 7) Details on objection or argument by informant and examinee and the results of handling of such objection or argument (limited to main investigation)

Article 21 (Measures against Dishonest Act in Research)

1. If any accusation is made of dishonest act in the research related to the society or the research paper published in the journal, the committee shall conduct appropriate investigation and handling of the accusation.
2. Investigation of dishonest act in research shall be conducted under confidentiality. The investigation shall not run against interest of the society or research order organization.
3. Anyone who is under suspicion of dishonest act in research shall have the right to make an objection to the results of investigation conducted by the committee. The committee shall guarantee such right in a proper manner.
4. The results of investigation on dishonest act in research shall be reported to the society. The records of investigation results shall be kept at the society for five years from the day when the case was closed.
5. If necessary, the committee may ask for attendance of the person who is under suspi-

cion of dishonest act in research and provide the person with the opportunity to defend himself or herself and make a counter-argument.

6. If the investigation results are determined to prove dishonest act in research, this shall be announced before the follow-up measures as below may be taken based on the decision by the standing board of directors.
 - 1) Sending a letter of reprimand by the society
 - 2) Demand on cancellation or modification of the relevant research results
 - 3) Replacement of the person involved in the relevant research project
 - 4) Disqualification of membership for a reasonable period of time
 - 5) Expulsion
 - 6) Prohibition of paper submission in the future (for at least three years or more)
 - 7) Posting of information on the relevant wrongdoing on homepage
 - 8) Notification of information on the relevant wrongdoing to the National Research Foundation of Korea
 - 9) Making an accusation to legal institution, etc.
- 10) If the investigation results are determined to prove that there was no dishonest act in research, the committee may take proper follow-up measures to restore honor of the accused or suspect.

Article 22 (Follow-up Measures and Follow-up Management Plan for Report on Investigation Results)

1. This society may conduct re-investigation firsthand in accordance with regulations if it is deemed that details and results of the reported investigation have some problems in rationality and validity.
2. This society shall take follow-up measures based on the results of judgment and inves-

tigation before notifying them to examinee.

3. This society shall provide its members on a regular basis with education on research ethics regulations that researchers and persons who submit paper should comply with, on scope of misconduct, on methods to cope with misconduct, and on procedures for verification.

Addendum

1. (Enforcement Date) These regulations and guidelines come into effect on November 1, 2007 as they are established to be used as the research ethics regulations of The Society of Korean Medicine Rehabilitation.
2. These are amended on March 14, 2020.

Copyright Transfer Agreement & Manuscript Submission Checklist



Attention: The Editorial Board of the Journal of Korean Medicine Rehabilitation
E-mail: korm2006@hanmail.net

- It is recommended to download the agreement document on the website of The Society of Korean Medicine Rehabilitation and attach the document without fail when paper is submitted.

Paper Title	Korean: English:
Author	First Author: Corresponding Author: Co-author:
Affiliation	
Contact Point (Lead Author)	Telephone: E-mail:

Item	Details	Yes • No
General Rules	File name of manuscript was designated as author's name.hwp. When multiple manuscripts were submitted, file name was designated as author's name (brief note).hwp.	
	In principle, paper was written with exclusive use of Korean alphabet.	
	Manuscript was printed on A4 paper in two-line spacing (Korean 160%), which included not only text but also English abstract, reference, table, figure, and caption.	
	Manuscript was written to consist of title, English abstract, key words, text, acknowledgements (if necessary), reference, table, and figure and its caption in this order.	
	Cover of manuscript was set as page 1 while each page was numbered in order.	
	Abbreviation was used at the least. No abbreviation was used for title. If a word appeared for the first time in the text of manuscript, its abbreviation was written in parenthesis. Abbreviations of table and figure caption were explained at the bottom of them.	
	Affiliation and name of author were not written in any page but cover page.	
	Name of medicine or herbal formula was italicized (only in English).	
Cover Page	Cover page included the following items: paper title in Korean and English, name of author in Korean and English, name of author's affiliation in Korean and English, contact point of corresponding author (address, numbers of telephone and Fax, and e-mail address), and sponsor organization for research expenses	
English Abstract	English abstract of the original article was written to consist of objectives, methods, results, conclusions, and key words in this order that were the titles of paragraphs.	
	Abstract was written in less than 250 words for the original article and less than 150 words for case report or brief report.	
	Key words were attached as the number of such key words was in the range of 3 to 6.	
Reference	Research was conducted for all of the recent papers and domestic journals such as the Journal of Korean Medicine Rehabilitation and the Journal of Korean Medicine, which were related to the contents of manuscript.	
	Reference was also written in two-line spacing (Korean 160%) and numbered in the order of being cited in the text.	
	All of the references were cited in the text and marked with superscript numbers in the text.	
	Journal title was written based on Index Medicus abbreviation.	
	It was checked if reference was written in compliance with regulations on paper submission such as notation method and punctuation.	
	All of the names of co-authors were written in the reference. Family name came first while first name was written only in initial letter, which was the method to spell English name of author.	
Table	Table was written in two-line spacing (Korean 160%) in English.	
	Title of table was simple and descriptive and was located at the top of table.	
	Abbreviations used in table were explained separately at the bottom of table.	
	Table was sufficiently comprehensible in itself while data from the text or figure were not enumerated in duplication.	

Item	Details	Yes • No
Table	Numbers in table were checked again for accuracy and examined to confirm if they were identical to the numbers in the text.	
	The first letter of each word in the title was written in upper case, except words of preposition and article.	
Figure	Figure or picture was large and clear enough to be free from influence when it was reduced in the printing process. Files of figures or pictures, which were separate copies of the ones used in the text, were submitted. Name of file was designated in the form of author's name(fig. 1).jpg.	
	When the original copy of figure was directly submitted, pencil was used to number the copy on its back side and mark the top and bottom of the copy.	
Figure Caption	Figure caption was written in two-line spacing (Korean 160%) in English. The caption was located right below the figure. The first letter only of the first word was written in upper case while the rest were written in lower case with a period put at the end of the sentence.	
	Figure caption was not written simply for title. Instead, description of figure was included to help understand the figure sufficiently.	

■ I make a request for publication of this paper (original article, case report, review, etc.).

If this paper is published in the Journal of Korean Medicine Rehabilitation, the authors transfer the copyright of this paper to The Society of Korean Medicine Rehabilitation. The authors possess all of the rights, excluding the copyright, such as the right to apply for patent and the right to use some parts or entirety of this paper to write another paper in the future. If the authors obtain the written approval by The Society of Korean Medicine Rehabilitation, they are allowed to use the data from this paper to write another paper. In this case, the authors are required to clarify the original paper where the data were made public.

All of the authors have made a specific and important contribution to writing this paper and take public responsibility for contents of the manuscript. They are aware of the possibility that if the aforementioned matters are not complied with, this paper may not be reviewed and may be returned immediately. In addition, this paper has never been published and is currently not under any consideration for publication in other journals.

As I, the researcher, submit the aforementioned paper to The Society of Korean Medicine Rehabilitation, I have been well-informed of regulations on paper submission to this journal and ethics related to paper publication. I hereby declare that nothing was confirmed to be against such regulations and ethics and that the regulations and ethics were complied with.

Date:

Name and signature of lead author:

_____ (signature) _____ (signature)

Aims and scope

Journal of Korean Medicine Rehabilitation is an official journal of The Society of Korean Medicine Rehabilitation. It was launched in 1996, and accepts original research articles, reviews, short communications, case reports in the fields of Korean Medicine Rehabilitation Research. The Journal is published in January, April, July and October each year.

The official title of the journal is Journal of Korean Medicine Rehabilitation and the abbreviated title is 'J Korean Med Rehabil'. All submitted manuscripts are peer-reviewed by three reviewers. The text and references may be written in Korean or English. The abstract should be written in English. This journal is indexed in the Korea Citation Index (KCI). For subscription, submission and all other information visit our website.

Journal of Korean Medicine Rehabilitation

Vol. 30 No. 2 April 2020
Published on 30 April 2020 (Quarterly)
Published since 1991
Publisher Young-Dal Kwon

The Rehabilitation Medicine of Korean Medicine Society

Wonkwang Korean Medical Hospital, 1140-23, Hoejae-ro, Nam-gu, Gwangju, Korea
Tel: 062-670-6461, Fax: 062-670-6767
e-mail: orm1983@hanmail.net
Homepage: <http://www.ormkorea.org>

Editorial office of the Journal of Korean Medicine Rehabilitation

Dongshin university korean medicine hospital , 313, Baengnyeong-daero, Mokpo-si, Republic of Korea.
Tel: 061-280-7921
e-mail: korm2006@hanmail.net
Journal Homepage: <http://www.e-jkmr.org>

Printed by KYOBOBOOK Centre

Printed by KYOBOBOOK Centre Co., Ltd.
4F, Doosung Bldg. 226, Gwanginsa-gil, Paju-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea
Tel: +82-70-8854-5572, Fax: +82-502-987-5728, E-mail: korsci98@gmail.com

Subscription Info.

This journal is indexed in KCI
This e-journal is open access
This journal was supported by the Korean Federation of Science and Technology Societies (KOFST) Grant funded by the Korean Government.
Copyright © 2020, by Journal of Korean Medicine Rehabilitation Society

Editorial Committee

Editor-in-Chief

Yung-Sun Song, *Won Kwang University, Korea*

Managing Editor

Seon-Jong Kim, *Dong Shin University, Korea*

Associate Editor

Min-Seok Oh, *Dae Jeon University, Korea*

Yun-Yeop Cha, *Sang Ji University, Korea*

Byung-Cheul Shin, *Pusan University, Korea*

Hyung-Ho Lim, *Gachon University, Korea*

Soon-Joong Kim, *Semyung University, Korea*

Ho-Jun Kim, *Dong Guk University, Korea*

English Editing Consultant

Michael J. Berry, *Far East University, Korea*

Statistics Consultant

Wee-Chang Kang, *Dae Jeon University, Korea*

Manuscript Editor

Ji-Min Choi, *Dong shin University, Korea*

Ji-Hoon Kim, *Dong shin University, Korea*