

Original Article

## Loperamide로 억제된 위장관 운동에 대한 사관혈의 자침효과: 무작위배정, 단일눈가림, 교차설계, 대조 임상시험

오달석<sup>1</sup>, 정소영<sup>1</sup>, 김애란<sup>1</sup>, 강위창<sup>2</sup>, 박지은<sup>1</sup>, 구창모<sup>1</sup>, 최준용<sup>1</sup>, 정희정<sup>1</sup>, 최선미<sup>1</sup>, 손창규<sup>3</sup>

<sup>1</sup>한국한의학회연구원 의료연구부 침구경락연구거점기반구축사업팀, <sup>2</sup>대전대학교 통계학과, <sup>3</sup>대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

### A Crossover Clinical Trial to Determine the Effect of *Siguan*(Four Gates) Points on Gastrointestinal Motility Suppressed by Loperamide Administration

Dal-Seok Oh<sup>1</sup>, So-Young Jung<sup>1</sup>, Ae-Ran Kim<sup>1</sup>, Wee-Chang Kang<sup>2</sup>, Ji-Eun Park<sup>1</sup>,  
Chang-Mo Koo<sup>1</sup>, Jun-Yong Choi<sup>1</sup>, Hee-Jung Jung<sup>1</sup>, Sun-Mi Choi<sup>1</sup>, Chang-Gue Son<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acupuncture Moxibustion & Meridian Research Team,  
Department of Medical Research, Korean Institute of Oriental Medicine,

<sup>2</sup>Dept. of Information & Statistics, Daejeon University,

<sup>3</sup>East-West Cancer Center, Dunsan Hospital of Oriental Medical College, Daejeon University

**Objective :** To investigate the therapeutic effect of manual acupuncture at *Siguan* (four gates, bilateral LI4 and LR3) on suppression of gastrointestinal motility.

**Methods :** A single blind, randomized, sham-acupuncture controlled, crossover study was conducted. Twenty healthy male subjects were admitted at hospital, and gastrointestinal motility suppression was induced by loperamide administration. Just after intake of 20 radio-markers, four gates or sham acupoint treatments were administered every 12 hours, 4 times over 48 hours. Gastrointestinal motility was evaluated by radiographic distribution of the radio-markers at stomach or ileum, ascending, transverse, descending colon, sigmoid/rectum, and outside body at serial time points (0, 6, 12, 24, and 48 h).

**Results :** Four gates acupuncture activated gastrointestinal movement as evidenced by significantly changed distribution of radio-makers at 6, 12, and 48 hours ( $P < 0.0001$ ,  $P = 0.001$ , and  $P = 0.03$ , respectively) in Cochran-Mantel-Haenszel statistics. No serious adverse events occurred in either group.

**Conclusions :** This study showed a scientific clinical relevance of four gates acupuncture to gastrointestinal disorders.

**Key Words :** *Siguan* (four gates), acupuncture, LI4, LR3, gastrointestinal motility

## 서론

합곡(LI-4)과 태충(LR-3)으로 구성된 사관혈은 음양이나 기혈 및 장부의 기의 소통과 균형과 관련하여 가장 중요한 침구혈로 인식되어서 고�혈압이나 두통, 현훈 및 통증성 질환 등에 다양하게 적용되어왔다<sup>1)</sup>. 특히, 임상에서 소화장애, 오심, 구토, 복부팽만, 복통, 설사 및 변비 등의 거의 모

· 접수 : 2007년 10월 17일  
· 채택 : 2007년 11월 23일  
· 교신저자 : 손창규, 대전대학교 둔산한방병원 9 진료실  
(Tel:+82-42-470-9481, Fax:+82-42-470-9005,  
E-mail:ckson@dju.ac.kr)  
· 본 연구는 한국한의학회연구원 기관고유사업인 침구경락연구거점기반구축사업(K06070) 지원으로 이루어진 연구임

든 위장관 질환에 매우 중요한 혈자리로 응용되어왔다. 그럼에도 불구하고 아직까지 사관혈의 효능과 기전에 대한 과학적인 연구는 매우 부족한 실정이다.

한편, 위장관 운동은 소화관의 정상적인 기능에 영향을 줄 뿐만이 아니라 병리적 상태의 원인과 치료기전에도 매우 밀접한 관련을 갖는 것이 매우 잘 알려졌다<sup>2)</sup>. 따라서 사관혈의 위장관 질환에 대한 치료의 효능은 아마도 위장관 운동의 조절과 기전적인 관련성이 있을 것으로 추측되어왔다. 저자의 선행 연구는 사관혈의 자극이 정상 상태에서는 위장관 운동에 영향을 미치지 않고 지나치게 흥분되거나 억제된 병리적 상태에서는 정상화 하는 쪽으로 작용을 한다는 동물 실험결과를 얻었다<sup>3)</sup>.

동일한 자극이 병리적 상태에 따라서 치료를 하는 방향으로 서로 다른 효능을 나타낸다는 결과는 매우 흥미로운 것으로서, 침의 과학적 치료 효능의 기전을 밝히는 데에도 기여할 것으로 여겨진다. 따라서 저자들은 이러한 기전을 임상연구를 통하여 밝히고자 시도하였으며, 일차적으로 정상 상태에서의 임상시험을 보고하였다<sup>4)</sup>.

그동안 위장관 운동과 관련된 임상연구는 다양하면서도 가변적인 증상 및 여러 기질적인 원인들로 인해 균질한 환자 집단의 모집이나 평가방법이 복잡하고 어려웠으나, 최근에는 건강한 참여자에게서 허가된 의약품을 이용하여 균질하게 위장관 운동을 억제하거나 항진시켜 연구하게 되었다<sup>5)</sup>.

본 연구는 사관혈의 치료작용을 자연적 질병 상태의 환자에서 평가하지 않고 정상인에게 억제된 위장관 상태를 유도하여 평가한 탐색적인 임상시험으로서 많은 복합적인 요소를 가지고 있는 위장관 질환에 대하여 통제된 환경하에서 접근한 연구이다. 임상에서 일어나는 복잡다단한 요소를 배제한 연구이므로 사관혈 침치료의 작용 원리에 대한 근거를 제공하는 탐색적인 연구(exploratory clinical trial) 이기도 하다. 세 번째로는 IRB의 윤

리적인 검토 후에 정상인을 대상으로 병리적인 상태를 유도하여 안전성, 유효성을 탐색하는 조작적인 연구이다.

본 연구는 사관혈이 위장관의 운동에 미치는 영향에 대한 과학적 증거와 기전 연구의 기초자료를 얻기 위하여, 건강한 참여자에게 약물로서 위장관 운동 억제를 유발시킨 후 사관혈 침치료 후 48시간 동안 방사능 표지인자의 이동 양상을 추적하여 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

특별한 과거 질환이 없고 평소 다른 약물을 복용하지 않으며 이상체중의 10% 이내인 20-40세의 건강한 성인 남성의 자원자 중 문진, 혈압, 심전도 검사와 혈액, 요검사 등을 실시하여 정상인 20명을 대상으로 하였다. 대전대학교 둔산한방병원 임상시험심사위원회의 심사이후 승인(승인번호: 2006-014)을 득하여 개시되었고, 참여자들은 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자의에 의해 참여 결정하였고, 임상시험의 전 과정이 헬싱키 선언 및 임상시험관리기준(KGCP)의 규정에 따라 수행되었다. 참여자는 시험 개시 전날부터 대전대학교 둔산한방병원에 시험 종료일 까지 3일간 입원하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 연구설계 및 배정

본 연구는 사관혈 처치와 가짜 침 처치를 단회 교차 투여하는 교차시험설계(crossover trial design)였으며 단일 눈가림(single-blind), 가짜 침 대조(sham-acupuncture controlled), 무작위배정(randomized) 설계로 진행하였다. 즉, 20명의 참여자는 무작위로 사관혈 처치군 또는 가짜 침 처치군에 배정되었으며, 2주 후 두 그룹은 바꾸어 반대로

배정되어 참여하였다. 임상연구 기간 동안에는 음주, 흡연, 카페인함유 음료, 심한 운동 등을 금지하였으며, 2회의 입원 치료기간 동안 동일한 식단에 위한 표준 식사를 제공하였다.

2) 장운동 억제 유도과 침치료

시험일과 다음날 침치료 전에 위장관 억제제인 loperamide (Arestal®, Janssen) 1정(4 mg)을 복용하고 사관혈 혹은 위혈에 12시간 간격으로 총 4차례 자침하였다. 사관혈은 국제경혈위치 표준에 따라 양측 LI-4와 Liv-3에 10 mm 직자(동방침, 30 × 0.3 mm)로 20 분간 유치하였고 특별한 수기법은 실시하지 않았다. 가짜침의 위치는 양측 제3중수골과 유두골 사이, 제3족근골과 외측계상골 간사이로 정하여, 5 mm 횡자(橫刺)였다. 침치료 순서는 우측 합곡(合谷), 좌측 합곡, 우측 태충(太衝), 좌측 태충 순서로 실시하였다.

3) 장운동의 측정

시험 첫날 loperamide 복용 후 약 5분 뒤에 방사능표지인자(Kolomaker™, 가이아메디칼, 한국) 1 캡슐(20개 표지인자)을 복용하였으며, 복부 와

위 X-선 사진을 시험 시작 전(0), 자침 후 6, 12, 24, 48 시간 뒤에, 총 5번 촬영하였다. 두 명의 반사선 전문가가 독립적으로 위와 소장, 상행결장, 횡행결장, 하행결장, S자결장 및 직장, 체외로 배출된 방사능표지인자의 개수(총합 20개)를 계산하였다. 이상의 시험 과정은 (Fig. 1)에 요약하였다.

4) 통계분석

방사능표지인자 개수의 시간별 위치별 분포에 대한 군간 분석은 Cochran-Mantel-Haenszel 통계량을 이용하여 비모수적(nonparametric)으로 분석하였다. 시간별 군간 장관 운동성 분석의 경우 반복측정 분산분석(Repeated measure ANOVA)을 이용하여 분석하였다. 통계 검정은 SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC)을 사용하여 분석하였다. 한편 시간대별 이동 속도를 정량적으로 합산하여 분석하기 위하여 소장, 상행결장, 횡행결장, 하행결장, S자결장 및 직장, 체외의 radiomarker 숫자에 각각 1, 2, 3, 4, 5, 6 씩을 곱하여 총합을 구하고 20으로 나누었다.

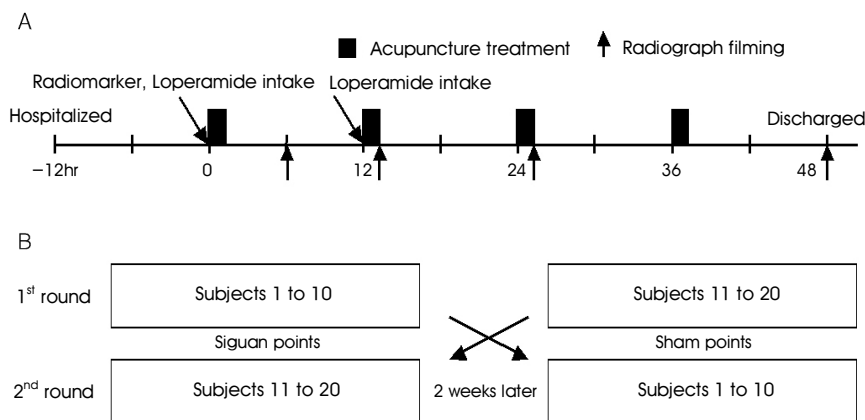


Fig. 1. Study Scheme

A: Subjects took radio-markers and loperamide just before the first acupuncture treatment. Radiographs were taken 0, 6, 12, 24, and 48 h after radio-marker intake. Acupuncture was administered 0, 12, 24, 36 h total four times in each session. B: Subjects were assigned to one of two groups. Each group underwent crossover sessions, Treatment then Sham acupuncture or Sham acupuncture then Treatment, with a 2-week washout period.

**Table 1.** Demographics of Study Participants

	Tx-Sham group (N=10)	Sham-Tx group (N=10)	Total (N=20)	P-value <sup>‡</sup>
Age (years)	23.8±1.4	24.0±3.5	23.9±2.3	.114
Height (cm)	175.0±4.3	174.7±5.5	174.8±5.3	.405
Weight (kg)	68.3±4.6	64.4±6.7	66.5±7.0	.165

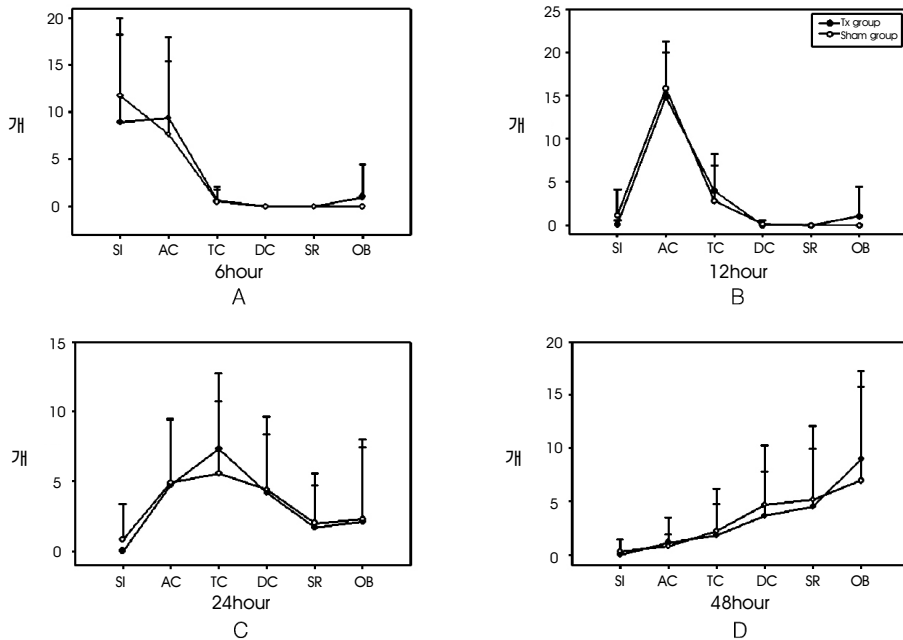
Results are reported as mean ± SD

<sup>‡</sup> P-values by Student t-test

### 결과 및 고찰

일반적으로 위장관 운동은 개인에 따라 매우 다르며, 생활환경이나 음식, 생리적 주기, 수면상태나 정신적 상태 등에 매우 밀접한 있는 것으로 알려졌다. 따라서 본 연구에서는 개인차에서 발생하는 결과치의 신뢰의 저하를 극복하기 위하여 교차설계를 하였으며, 대상자들 모두를 병원에 입원

하여 2회의 교차시험 동안에 동일한 음식과 생활 패턴을 갖도록 하였다. 본 시험에서 사용한 loperamide는 하루에 2-16 mg 가 기본 권장량이고 반감기가 9-14시간 이므로<sup>6)</sup>, 여기서는 4mg 씩 12시간 간격으로 복용시켰다. 예상한대로 이전의 시험에서 얻은 건강한 사람의 정상 위장관 속도와 비교하여 약 40% 정도를 감소시켰음을 알 수 있어서, 사관혈의 효능을 검증하기에 적절한 수준으로



**Fig. 2.** Distribution of radimakers at four different time points.

The numbers of radio-markers in the stomach or small intestine (SI), ascending colon (AC), transverse colon (TC), descending colon (DC), and sigmoid colon and rectum (SR) were counted at A) 6 h, B) 12 h, C) 24 h, and D) 48 h after intake. The number of radio-markers defecated (outside body, OB) was calculated by deducting the number of radio-markers in the SI, AC, TC, DC, and SR from 20. Solid circle/ Emotv circle is four aates / placebo acupuncture group. In Cochran-Mantel-Haenszel statistics,  $P < .0001$ ,  $P < .0001$ ,  $P = .6925$  and  $P = .0304$ , as of 6, 12, 24, and 48 hours, respectively.

억제되어 있었다.

먼저 사관혈은 총 4회에 걸쳐서 12시간 간격으로 자침을 하였으며, 위장관의 이동속도에 대한 영향은 처음엔 6시간 이후에, 다음엔 12시간 뒤, 마지막으론 24시간 뒤에 촬영하였는데, 이는 위장관의 이동속도가 위와 소장엔 매우 빠르게 진행되고 대장에선 점차 느린 속도로 진행함에 따른 것이었다. 이러한 패턴은 본 시험의 결과에서도 같은 양상을 보여주었다.

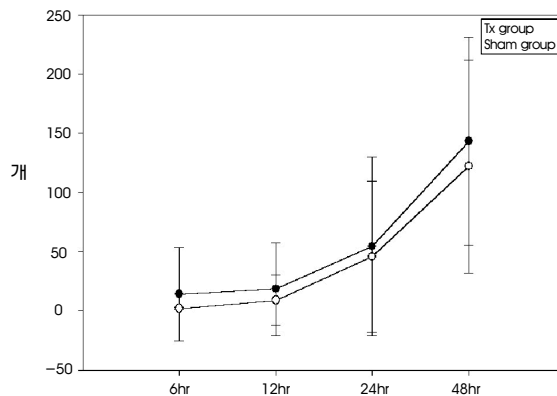
위장관 운동은 자율신경계의 지배를 받는데 loperamide는 아실콜린의 유리를 억제하여 장의 연동운동을 억제한다<sup>7)</sup>. 이러한 장의 운동의 과도한 억제는 임상적으로 복부 팽만이나 변비 등의 원인이 되며, 이러한 병태는 사관혈의 효능과 매우 밀접한 관련이 있어왔다. 시험에서 매번 방사선의 촬영 시간마다 사관혈을 자침한 그룹에서 거짓 침을 맞은 그룹보다 체외를 향해서 더 멀리 이동한 radio-maker의 숫자가 더 많았다.

20명의 대상자가 2회의 교차시험에서 얻어진 개별 방사능표지인자(20개)의 분포(평균값)는 (Fig. 2)와 같았다. 분포 양상에 대한 통계분석은 순위형 변수의 비모수적 통계 분석 방법인 Cochran-Mantel-

Haenszel 통계량을 이용하여 분석한 결과, 사관혈 처치군이 6시간( $P < 0.0001$ ), 12시간( $P < 0.0001$ ), 그리고 48시간( $P = 0.03$ )에 보다 오른쪽으로 치우친 분포 즉, 위장관에서 방사능표지인자의 운동이 더 활발했던 결과를 나타내었다.

한편, 이러한 결과를 전체적으로 평가하기 위하여 시간대별 위장관의 위치에 따른 의미값을 달리하여, 위와 소장에는 1점, 상행결장엔 2점, 횡행결장엔 3점, 하행결장엔 4점, S자결장 및 직장엔 5점을 부여하고 체외로 배출된 radio-maker엔 6점을 부여하여 총합을 그룹 간 비교하였더니, (Fig. 3)과 같이 관찰 24시간 내내 사관혈의 자침은 대조군에 비하여 높은 값을 보여주었다. 그러나, 통계적으로는 유의하지 않은 결과를 나타내었다( $P = 0.19$ ).

과거의 연구는 실험 동물을 이용한 것이 많았으며<sup>3)</sup>, 위장관 운동을 숫 등의 지표로 평가하였으나 최근의 연구 동향은 임상연구쪽으로 발전하고 있으나 위장관 운동의 다양성, 즉, 한 환자에서 위장관 운동의 활성화, 즉, 설사 경향과 억제화, 즉, 변비 경향이 지속적으로 나타나거나 때로는 시시각각 변하며 나타나므로 제한적인 결과를 얻



**Fig. 3.** Intestinal motility analyzed using exponential weighted-score method

Radio-markers were given the following scores according to their location: small intestine.  $e^0$ ; ascending colon.  $e^1$ (=2.7182818...); transverse colon.  $e^2$ ; descending colon.  $e^3$ ; sigmoid colon /rectum.  $e^4$ ; defecated.  $e^5$ . All the points were summed and divided by 20 to obtain the final score of GI motility. Solid circle/ Empty circle is four gates / sham acupuncture group. In repeated measure analysis of variance,  $P = .1883$ .

는 경우가 많았다<sup>8)</sup>. 그러므로 동질한 병리상태 및 증상을 나타내는 환자를 모집하여 연구가 필요로 하며 이에 본 연구의 취지가 있다.

본 연구에서 나타난 이상의 결과들은 사관혈의 자침이 억제된 위장관의 운동을 개선시키는 효과가 있다는 것을 증명한다고 하겠다. 이러한 데이터는 향후 항진된 위장관 운동 상태에서의 사관혈의 효과를 입증할 임상시험 데이터들과 함께 사관혈 및 침치료의 과학적 효과를 규명하는 데에 일조할 것으로 기대된다.

### 참고문헌

1. 이종석, 고희균, 김창환. 사관혈에 대한 근거 및 임상적 의의. *대한침구학*, 1992;9:109-17.
2. Xing and Chen. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res* 2004;12:1723-32.
3. Jang-Woo Shin, Jin-Young Son, Yun-Kyoung Yim, Sun Mi Choi, Sung-Tae Koo, Chang-Gue Son. Acupuncture on Siguan points (LI4 and LR3) restores Loperamide/Scopolamine-induced intestinal immotility in mice. *Korean J of Orient Med* 2006;27:146-54.
4. Yim YK, Kang WC, Cho JH, Shin JW, Lee NH, Choi SM, Koo ST, Park KS, Son CG. Crossover clinical trial to determine the effect of manual acupuncture at Siguan points (bilateral LI4 and LR3) on intestinal motility in healthy subjects. *Am J Chin Med* 2007;35:209-18.
5. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000;118:7-13.
6. Available at <http://www.janssenkorea.com/product/data/arestal.pdf>
7. Cohen LD, Levitt MD. A comparison of the effect of loperamide in oral or suppository form vs placebo in patients with ileo-anal pouches. *Colorectal Dis.* 2001;3:95-9.
8. Xu S, Hou X, Zha H, Gao Z, Zhang Y, Chen JD. Electroacupuncture accelerates solid gastric emptying and improves dyspeptic symptoms in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2006;51:2154-9.