Review Article

만성피로증후군의 증상관리를 위한 추나요법의 유용성: 체계적인 문헌고찰과 메타분석

송정윤, 김준열, 남동현*

상지대학교 한의과대학 진단·생기능의학교실

Benefit of chuna for managing symptoms in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review and meta-analysis

Jeongyun Song, Junyeol Kim, Donghyun Nam

Department of Biofunctional Medicine and Diagnosis, College of Korean Medicine, Sangji University

Objectives: The aim of this review is to assess the clinical benefit of chuna for managing symptoms in chronic fatigue syndrome (CFS)

Methods: We searched eligible studies from the following 11 databases with no language restriction: Pubmed, CENTRAL, Embase, CNKI, CQVIP, Wanfang, CiNii, OASIS, RISS and Koreamed. We selected randomized controlled trial (RCT), quasi-randomized controlled trial (Quasi-RCT) and controlled clinical trial (CCT) in which patients with chronic fatigue syndrome were treated with chuna. The results of the included studies were synthesized through meta-analysis, and their risk of bias were also assessed.

Results: We searched 914 potentially relevant studies, and only 20 studies were selected for this systematic review. Meta-analysis showed that chuna was more effective in improving general symptoms ($n=291$, RR 0.19 [95% CI 0.11 to 0.32], $Z=6.08$, $p<0.00001$, $I^2=0\%$), fatigue ($n=487$, SMD -0.95 [95% CI -1.19 to -0.71], $Z=7.76$, $p<0.00001$, $I^2=37\%$) and sleep disorder ($n=139$, SMD -0.58 [95% CI -0.92 to -0.24], $Z=3.36$, $p=0.0008$, $I^2=0\%$) compared to health supplements or usual care. When chuna was used as an added intervention, it was more effective in improving general symptoms ($n=729$, RR 0.25 [95% CI 0.15 to 0.42], $Z=5.19$, $p<0.00001$, $I^2=0\%$) and fatigue severity alone ($n=217$, SMD -1.21 [95% CI -1.53 to -0.89], $Z=7.45$, $p<0.00001$, $I^2=15\%$) compared to control.

Conclusion: We found that chuna was beneficial for improving severity of general symptoms and fatigue at post treatment in CFS patients.

Key Words : Tuina, Chuna, Chronic fatigue syndrome, Meta-analysis, Systematic review

• Received : 16 June 2020

• Revised : 29 July 2020

• Accepted : 4 August 2020

• 이 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업 한의표준임상진료지침개발사업(HB16C0055)의 지원에 의하여 이루어졌습니다. This work was supported by the Traditional Korean Medicine R&D Program, which was funded by the Ministry of Health and Welfare, Korea, through the National Development Institute of Korean Medicine (HB16C0055).

• Correspondence to : Donghyun Nam

Department of Biofunctional Medicine & Diagnostics, College of Korean Medicine, Sangji University

83 Sangjidae-gil Wonju-si Gangwon-do, Republic of Korean, #26339

Tel : +82-33-738-7504, Fax : +82-33-730-0653, E-mail : omdnam@sangji.ac.kr

서론

만성피로증후군은 의학적으로 설명되지 않는 주관적인 피로가 6개월 이상 지속되거나 재발되며, 통증, 권태감, 기억력 및 집중력 감소를 포함한 주요 진단 기준의 8가지 증상 중 4가지 이상을 만족할 때 진단될 수 있다. 특발성 만성 피로란 만성피로증후군과 같이 설명되지 않는 6개월 이상 지속되는 피로가 존재하나, 만성 피로 증후군의 8가지 진단기준 중 4가지 이상을 만족하지 않은 경우를 의미한다¹⁾. 만성 피로는 만성피로증후군과 특발성 만성 피로를 포괄하여 이르는 용어이다. 만성피로증후군의 진단기준은 1988년 Holmes등²⁾에 의해 최초로 제안되었다. 그 이후 연구가 활발하게 이루어져 다양한 진단기준이 제시되었으나, 현재 1994년 Fukuda가 제안한 진단기준이 가장 널리 사용되고 있다^{1,3)}.

만성피로증후군에 대한 세계 각국의 연구를 통해 보고된 유병률을 보면, 만성피로의 유병률은 11.1%, 만성피로증후군의 유병률은 1.2% 정도인 것으로 추정되었으며⁴⁾, 최근 이루어진 체계적인 문헌고찰에서 만성피로증후군의 유병률은 1.4%로 보고되었다⁵⁾. 한국의 경우, 만성피로증후군 유병율에 대한 Kim등⁶⁾의 조사연구에서 만성 피로의 유병률은 8.4%, 만성 피로증후군의 유병률은 0.7%로 보고된 바 있다.

만성피로증후군에 대한 생병리학적 기전은 아직 명확하지 않다. 시상하부-뇌하수체-부신축 (Hypothalamic-pituitary-Adrenal Axis; HPA axis)의 이상이 발병 기전에 일정한 역할을 할 것으로 알려져 있는데, 이는 면역기능 저하, 자율신경계 실조, 내분비 기능 장애, 스트레스 등과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다⁷⁾. 또 만성피로증후군은 환자의 삶의 질을 저하시키는데, 암, 뇌졸중, 궤양, 다발성 경화증 등과 같은 질환보다도 더 심각하게 삶의 질을 떨어뜨리는 것으로 보고되었고⁸⁾, 만성피로증후군 환자의 58.6%의 경우, 직업을 가지지 못하여 사회적 경제적으로도 큰 문제를 야기하는 것으로 보고된 바 있다⁹⁾. 이러한

심각성에도 불구하고 현재까지 만성피로증후군에 대한 검증된 치료방법은 아직까지 없으나¹⁰⁾, 추나를 포함한 보완대체의학적 접근이 만성피로증후군 환자의 증상개선에 유효한 선택지로 제시되고 있다¹¹⁾.

현재 우리나라에서 추나 요법은 2019년 4월부터 한의 건강보험급여가 적용되어, 추나 요법에 대한 환자들의 접근성이 늘어날 것으로 기대된다¹²⁾. 그러나 현재로서는 근골격계 질환에 한하여 제한적으로 보험급여가 적용되고 있으며, 2018년에 이루어진 한 연구에 따르면 우리나라 한의 임상에서 만성 피로의 치료와 관리를 위해, 추나요법을 활용하는 빈도는 4.1%에 불과하였다¹³⁾. 또한 추나 요법의 효과에 대한 기존의 연구나 체계적인 문헌고찰은 주로 근골격계 질환을 중심으로 이루어져 왔다. 따라서 본 연구에서는 만성 피로에 대한 추나 요법의 효과를 체계적으로 검증함으로써, 추나 활용의 외연을 보다 확장할 수 있는 근거를 제공하고자 하였다.

연구방법

1. 검색전략

문헌검색은 만성피로증후군의 진단기준이 처음으로 제시된 1988년부터 2019년12월까지 데이터베이스에 등록된 논문을 대상으로 한정하여 시행되었다. Pubmed, CENTRAL, Embase, CNKI, CQVIP, Wanfang, CiNii, OASIS, RISS, Koreamed에서 문헌검색이 수행되었고, Pubmed에서의 검색어는 다음과 같았다. “chronic fatigue syndrome”[MeSH] OR “myalgic encephalomyelitis” OR “postviral fatigue syndrome” OR “chronic fatigue immune deficiency syndrome” OR “idiopathic chronic fatigue”) AND (manipulation OR massage OR “manual therapy” OR chuna OR tuina OR “tui na” OR chiropractic OR osteopathic OR acupuncture). 한국과 일본의 데이터베이스의 경우, 데이터가 적어 별도의 중재에 대한 조건을 설정하지 않고, 질환명만으로 검색하였다.

검색된 문헌에 대한 선택/배제는 독립된 2명(송정운, 김준열)의 연구자에 의해 독립적으로 수행되며, 선택/배제 결과가 동일하지 않은 경우, 연구자 간의 검토 및 합의를 통해 선택/배제 기준에 해당하는지 여부를 결정하여 최종적으로 선택/배제할 문헌을 결정하였다.

2. 선택/배제 기준

1) 연구대상 및 설계

만성피로증후군으로 진단받은 만 18세 이상의 성인을 대상으로 수행된 임상연구 중 무작위 대조군 연구, 유사 무작위 대조 시험, 대조군 임상시험만을 선택하였다.

2) 실험군 중재

실험군 중재에는 원칙적으로 추나 치료만이 선택되었으나, 한의사 및 중의사에 의해 시술된 경락 및 경혈 상의 마사지도 포함되었다. 실험군 중재에 추나 치료 이외의 한의학적 치료, 서양의학적 치료 혹은 기타 중재가 병행된 경우는 제외되었다. 다만 병행된 중재가 실험군과 대조군에 동일하게 수행된 연구일 경우 포함되었다.

3) 대조군 중재

대조군 중재에는 무처치, 위약, 건강보조제, 심리상담 및 운동, 휴식, 식이에 대한 건강교육과 같은 일상적인 대증치료를 포함하였다.

3. 결과변수

1) 1차 평가지표(primary outcome)

① 유효율 (effectiveness)

만성피로증후군 환자의 주요 증상 개선 정도를 평가하기 위해 본 연구에서는 진단기준을 구성하고 있는 주요 증상중증도가 거의 개선되지 않았거나 악화된 경우를 무효한 경우로, 정도에 상관없이 개선된 경우는 유효한 경우로 보아, 재계산된 유효율을 평가

지표로 사용하였다¹⁴⁾.

2) 2차 평가지표(secondary outcome)

① 피로 중증도 (fatigue severity)

피로 중증도를 평가하기 위해Fatigue scale-14 (FS-14), Chalder's fatigue scale (FS), fatigue severity scale (FSS), fatigue assessment instrument (FAI), multidimensional fatigue inventory (MFI-20) 등이 사용되었다.

② 수면장애 (sleep disorder)

수면장애 정도를 평가하기 위해Pittsburgh sleep quality index (PSQI), visual analogue scale (VAS) 등이 사용되었다.

4. 비뚤림 위험 평가

선택/배제가 끝난 이후 선택된 문헌에 대해 Cochrane ROB 평가도구^{15,16)}에 따라 비뚤림 평가가 이루어졌다. (1) 무작위 배정순서 생성, (2) 배정순서 은폐, (3) 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림, (4) 결과 평가에 대한 눈가림, (5) 불충분한 결과자료, (6) 선택적 결과 보고, (7) 그 외 잠재적인 비뚤림 위험, 총 7가지 항목에 대해 평가하였다. 문헌의 내용에 따라 각 항목의 비뚤림 위험을 ‘높음 (high risk of bias)’, ‘낮음 (low risk of bias)’, ‘불확실 (unclear risk of bias)’로 판정하였다.

비뚤림 위험 평가는 선택/배제와 마찬가지로 독립된 2명(송정운, 김준열)의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었으며, 비뚤림 위험 평가 결과가 일치하지 않은 경우 연구자 간의 검토 및 합의를 통해 평가가 수행되었다.

5. 이상반응

만성피로증후군 환자에 대한 추나 치료의 위험성을 확인을 위해, 연구에서 보고된 이상반응을 요약하였다.

6. 자료분석과 합성

모든 자료의 합성은 Review Manager 5.3 소프트웨어 (the Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark)를 사용해 이루어졌다. 평가 지표가 연속형 자료인 경우 메타분석의 통계적 모형은 변량효과 모형(random-effects model)을 적용하였다. 이분형 자료의 경우 상대위험도(risk ratio, RR)를 95%의 신뢰구간과 함께 제시하였고, 연속형 자료의 경우 서로 다른 평가도구를 사용한 경우가 많아 표준화된 평균차 (standardized mean difference, SMD)를 사용하고 95%의 신뢰구간을 제시하였다. 선택된 문헌의 수가 10건 이상이면, 보고 비둘림 평가를 위해 funnel plot을 이용하여 비대칭성을 살펴보았다. 이질성 평가는 Higgin's I^2 를 통해 이루어졌는데, $I^2 \geq 75\%$ 인 경우 이질성이 높다고 판단하고, $I^2 \leq 40\%$ 인 경우 이질성 측면에서 중요하지 않다고 판단하였다^{15,16)}.

7. 근거수준 평가

근거수준의 평가는 GRADE 가이드라인 개발 도구¹⁷⁾에 따라 이루어졌고, GRADE 평가의 주요 항목은 연구설계, 비둘림 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성과 그 외의 고려사항으로 구성되었다. 한국보건 의료연구원에서 제공하는 체계적인 문헌고찰 매뉴얼¹⁶⁾에 제시된 평가기준에 따라 평가가 수행되었다.

연구결과

1. 선정된 문헌

검색결과 총 914개의 문헌이 검색되었고, 제목과 출판연도가 동일한 논문들을 우선 제외하면, 729개의 문헌이 남았다. 이후 제목과 초록을 통해 스크리닝하여 44개의 논문이 선택되었다. 스크리닝된 논문들의 원문을 확인하여 최종적으로 20개의 원문¹⁸⁻³⁷⁾이 남았으며, 이 과정에서 논문들을 배제시킨 이유는 다음과 같았다; 1) 전후비교연구 2) 임상연구에 해당

하지 않는 경우 3) 부적격한 증재 4) 중복문헌 5) 분절출판. 분절출판의 경우, 하나의 연구로 간주하여 분석하였으며, 문헌의 선택과정은 그림 1에 제시된 PRISMA chart를 통해 확인할 수 있다.

선택된 20개의 논문들은 모두 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial; RCT) 연구였으며, 각 연구의 대상자 수는 51-196명으로, 총 수는 1,471명이었다. 대상 논문 중 3편^{18,27,36)}은 1988년 CDC 진단기준을 적용한 연구였고, 15편^{19-25,28-35)}은 1994년 CDC 진단기준이, 나머지 2편^{26,37)}은 그 외의 기준이 적용된 연구였다. 실험군 증재의 경우 추나와 함께 마사지도 포함되어 검색이 이루어졌는데, 최종적으로 선택된 문헌들은 모두 추나에 해당하였고, 대부분의 연구에서 족태양방광경을 따라 등 부위에 시술하는 경근추나를 포함하고 있었다.

2. 비둘림 위험

비둘림 위험 평가결과에 대한 요약은 그림 2에 도시되어 있다. 선택된 20편에서 모두 무작위 배정 방법을 사용하였다고 보고하였으나 7편^{19,21,24,26,27,29, 37)}에서는 그 방법에 대해 기술하지 않아 불명확(unclear)으로 평가하였고, 4편^{23,25,33,35)}에서는 진료순서에 따라 배정하였다고 보고하여 고위험(high risk)으로 평가하였다. 배정순서 은폐에 대해서는 구체적으로 기술한 1편¹⁸⁾을 제외하고는 모두 unclear로 평가되었고, 연구참여자 및 연구자 눈가림의 경우 모두 high risk로 평가되었다. 결과 평가에 대한 눈가림의 경우 평가방법이 주관적이나 그 눈가림에 대한 언급이 없는 8편^{18,19,21,23,26,27,33,36)}에 대해 unclear로 평가하였다. 선택적 보고 항목에서는 결과값으로 피로와 같은 핵심 증상에 대한 평가가 이루어지지 않은 1편²⁸⁾에 대해서는 high risk로 처리하고, 프로토콜이 확인되지 않는 나머지 19건의 경우 모두 unclear로 평가하였다. 진단기준이 명확하지 않은 2편^{26,36)}의 연구와 분절출판이 확인된 1편²³⁾에 대해서는 기타 비둘림 항목에서 high risk로 평가하였다.

Table 1. Summary table of the included studies.

Author	Year	Diagnostic criteria	No. of case (male : female) [experimental : control]	Intervention		Duration	Outcomes	Adverse event
				Experimental	control			
E JS ⁽³⁶⁾	2005	CDC 1988	64 (46:18) [33:31]	Chuna+acupuncture	Acupuncture	2 months	Effectiveness	N.R.
Zhao XD ⁽⁸⁾	2008	CDC 1988	60 (38:22) [30:30]	Chuna	Health supplements	4 weeks	Effectiveness	N.R.
Lei W ⁽²⁰⁾	2011	CDC 1994	60 (17:43) [30:30]	Chuna+cupping	Cupping	1 month	Effectiveness, Fatigue severity	N.A.E.
Wang Y ⁽²¹⁾	2011	CDC 1994	52 (20:32) [26:26]	Chuna+SGT	SGT	30 days	Effectiveness	N.R.
Chen YQ ⁽⁹⁾	2011	CDC 1994	129 (66:63) [65:64]	Chuna+SGT+SST	SGT+SST	2 months	Effectiveness	N.R.
Yao F ⁽²²⁾	2012	CDC 1994	100 [50:50]	Chuna	Usual care	46 days	Fatigue severity	N.R.
Yao F ⁽²⁸⁾	2013	CDC 1994	60 [30:30]	Chuna	Usual care	10 days	Sleep disorder	N.R.
Xiang H ⁽²⁷⁾	2013	CDC 1988	82 [41:41]	Chuna+acupuncture	Acupuncture	2 months	Effectiveness	N.R.
Peng L ⁽²⁶⁾	2013	N.R.	120 (49:71) [60:60]	Chuna+SYS	SYS	3 months	Effectiveness	N.R.
Fan YX ⁽²³⁾	2013	CDC 1994	86 (34:52) [43:43]	Chuna+acupuncture	Acupuncture	22 days	Effectiveness	N.R.
Mao W ⁽²⁵⁾	2013	CDC 1994	60 (25:35) [30:30]	Chuna+acupuncture	Acupuncture	6 weeks	Effectiveness, Fatigue severity	N.R.
Qi L ⁽³⁰⁾	2014	CDC 1994	54 (22:32) [27:27]	Chuna+usual care	Usual care	10 days	Sleep disorder	N.R.
Chen H ⁽²⁹⁾	2014	CDC 1994	51 (18:33) [27:24]	Chuna	Usual care	2 months	Effectiveness, Fatigue severity	N.R.
Qian LF ⁽³⁷⁾	2016	CDC 2003	60 [30:30]	Chuna+usual care	Usual care	8 weeks	Fatigue severity, Sleep disorder	N.R.
Wang HG ⁽³¹⁾	2016	CDC 1994	79 (40:39) [39:40]	Chuna	Usual care	10 days	Fatigue severity, Sleep disorder	N.A.E.
He CL ⁽²⁴⁾	2013	CDC 1994	61 (23:38) [30:31]	Chuna+scrapping	Scrapping	2 weeks	Effectiveness	N.A.E.
Chen FT ⁽³²⁾	2017	CDC 1994	60 (35:25) [31:29]	Chuna	Health supplements	4 weeks	Effectiveness, Fatigue severity	N.R.
Xu YX ⁽³⁴⁾	2018	CDC 1994	73 (22:51) [37:36]	Chuna+usual care	Usual care	4 weeks	Fatigue severity, Sleep disorder	N.R.
Wang J ⁽³³⁾	2018	CDC 1994	120 (70:50) [60:60]	Chuna	Usual care	15 days	Effectiveness	N.R.
Tang XN ⁽³⁵⁾	2019	CDC 1994	40 (16:24) [20:20]	Chuna+moxibustion	moxibustion	3 weeks	Effectiveness, Fatigue severity	N.R.

SJT means seogeun-tang (舒筋湯); SGT, Sagunja-tang (四君子湯); SST, Sihosogan-tang (柴胡疏肝湯); SYS, Soyo-san (逍遙散); N.A.E., no adverse event; N.R., not reported.

Table 2. The Quality of evidence.

Outcome	Certainty assessment					Summary of findings	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certainty
Effectiveness	Chuna versus health supplements or usual care: 4 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	None ^e	RR 0.19 (0.11 ~ 0.32) ○○○○ MODERATE
	Chuna versus health supplements: 2 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Serious ^f	None ^e	RR 0.16 (0.05~ 0.52) ○○○○ LOW
	Chuna versus usual care: 2 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Serious ^f	None ^e	RR 0.19 (0.11 ~ 0.36) ○○○○ LOW
Fatigue	Chuna added to KM interventions versus KM interventions: 10 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^d	None ^e	RR 0.25 (0.15 ~ 0.42) ○○○○ MODERATE
	Chuna versus health supplements or usual care: 4 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^g	None ^e	SMD -0.73(-0.98 ~ -0.48) ○○○○ MODERATE
	Chuna versus health supplements: 1 study						
	RCT	Serious ^a	Serious ^h	Not serious ^c	Serious ⁱ	None ^e	SMD -0.85 (-1.38 ~ -0.32) ○○○○ VERY LOW
Sleep disorder	Chuna versus usual care: 3 studies						
	RCT	Not serious ^j	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^g	None ^e	SMD -0.69 (-0.97 ~ -0.41) ○○○○ HIGH
	Chuna added to KM interventions or usual care versus control: 4 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Not serious ^g	None ^e	SMD -1.21 (-1.53 ~ -0.89) ○○○○ MODERATE
	Chuna added to KM interventions versus KM interventions: 3 studies						
	RCT	Serious ^a	Not serious ^b	Not serious ^c	Serious ⁱ	None ^e	SMD -1.29 (-1.70 ~ -0.87) ○○○○ LOW
Sleep disorder	Chuna added to usual care versus usual care: 1 study						
	RCT	Serious ^a	Serious ^h	Not serious ^c	Serious ⁱ	None ^e	SMD -1.02 (-1.56 ~ -0.48) ○○○○ VERY LOW
	Chuna versus usual care: 2 studies						
	RCT	Not serious ^j	Not serious ^b	Not serious ^c	Serious ⁱ	None ^e	SMD -0.58 (-0.92 ~ -0.24) ○○○○ MODERATE
	Chuna added to usual care versus usual care: 3 studies						
	RCT	Not serious ^j	Very serious ^k	Not serious ^c	Serious ⁱ	None	SMD -1.47 (-2.43 ~ -0.51) ○○○○ VERY LOW

RCT means randomized controlled trial; CI, confidence interval; RR, relative risk; SMD, standardized mean difference; KM, Korean medicine.

a: the proportion of studies assessed as low risk of bias was between 30% and 50%; b: I2 was less than 50%; c: directness was undoubted; d: total sample size was more than 200, and 95% CI of RR did not cross 1; e: publication bias was not assessed; f: total sample size was less than 200, but 95% CI of RR did not cross 1; g: total sample size was more than 200, and 95% CI of SMD did not cross zero; h: only 1 study was included; i: total sample size was less than 200, but 95% CI of SMD did not cross zero; j: the proportion of studies assessed as low risk of bias was more than 50%; k: I2 was more than 75%; l: total sample size was less than 100, and 95% CI of SMD crossed zero.

Fig. 1. PRISMA chart

3. 1차 평가변수

1) 유효율

추나 치료의 유효율에 대한 forest plot은 그림 3에서 확인할 수 있다. 추나 치료는 건강기능식품 및 일상생활관리에 비해 전반적인 증상 개선에 유의한 효과가 있음을 확인할 수 있었다 (n=291, RR 0.19 [95% CI 0.11 to 0.32], Z=6.08, p<0.00001,

I²=0%). 추나 치료와 건강보조제의 유효율 비교를 위해 2편의 연구^{18,32)}가 메타분석에 포함되었다. 사용된 건강보조제는 오리자놀, 비타민 B1이었으며, 추나 치료가 건강보조제에 비해 증상 개선에 유의한 효과가 있음이 확인되었다 (n=120, RR 0.16 [95% CI 0.05 to 0.52], Z=3.06, p=0.002, I²=0%). 대조군에 심리상담, 교육, 식이, 휴식, 운동 등 일상생활관

(A)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen FT 2017	●	?	●	●	?	?	●
Chen H 2014	?	?	●	●	●	?	●
Chen YQ 2011	?	?	●	?	?	?	●
E JS 2005	●	?	?	?	?	?	●
Fan YK 2013	●	?	●	?	?	?	●
He CL 2013	?	?	●	●	?	?	●
Lei W 2011	●	?	●	●	?	?	●
Mao W 2013	●	?	●	●	?	?	●
Peng L 2013	?	?	●	?	?	?	●
Qian LF 2016	?	?	●	●	?	?	●
Qi L 2014	●	?	●	●	?	?	●
Tang XN 2019	●	?	●	●	?	?	●
Wang HG 2016	●	?	●	●	?	?	●
Wang J 2018	●	?	●	?	?	?	●
Wang Y 2011	?	?	●	?	?	?	●
Xiang H 2013	?	?	●	?	?	?	●
Xu YK 2018	●	?	●	●	?	?	●
Yao F 2012	●	?	●	●	?	?	●
Yao F 2013	●	?	●	●	?	?	●
Zhao XD 2008	●	?	●	●	?	?	●

(B)

Fig. 2. (A) Risk of bias and (B) funnel plot for effectiveness. KM means Korea medicine.

리 교정을 증재로 한 논문은 2편^{29,33)}이었다. 일상생활 관리에 비해 추나 치료가 전반적인 증상 개선에 유의한 효과가 있음이 확인되었다 ($n=171$, RR 0.19 [95% CI 0.11 to 0.36], $Z=5.26$, $p<0.00001$, $I^2=0\%$). 두 가지의 하위 군 분석에서 모두 추나 치료가 대조군에 비해 유의한 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

공통증재를 겸하고 있는 경우를 살펴보면, 한방증재에 추나 치료를 겸하여 수행한 군과 한방증재만을 수행한 군을 비교하는 연구는 총 10편^{19-21,23-27,35,36)}이었다. 한방증재에는 침, 한약, 부항, 뜸 등이 포함되었는데, 추나를 제외한 한방증재만 사용하는 것보다

한방증재에 추나 치료를 겸하는 것이 전반적 증상 개선에 유의한 효과가 있음을 확인할 수 있었고 ($n=729$, RR 0.25 [95% CI 0.15 to 0.42], $Z=5.19$, $p<0.00001$), 그 이질성은 중요하지 않다고 평가되었다 ($I^2=0\%$).

4. 2차 평가변수

1) 피로 중증도

추나 치료의 피로 개선에 대한 forest plot을 그림 4에 도시하였다. 추나 치료는 건강기능식품과 일상 생활관리에 비해 피로 개선에 유의한 효과가 있음이 확인되었다 ($n=270$, SMD -0.73 [95% CI -0.98 to

Fig. 3. Forest plots of effectiveness. Chuna as (A) a single intervention and (B) an added intervention.

-0.48], $Z=5.71$, $p<0.00001$, $I^2=0\%$). 피로 증증도 평가에는 FS-14, FSS, MFI-20이 사용되었으며, 건강 보조제와의 피로 개선 비교에 해당하는 연구는 1편³²⁾이었고, 추나 치료가 건강보조제에 비해 피로 감소에 유의한 효과를 보였다 ($n=60$, SMD -0.85 [95% CI -1.38 to -0.32], $Z=3.15$, $p=0.002$). 3편의 연구^{22,29,31)}가 추나 치료와 일상생활관리의 피로 개선효과 비교를 위한 분석에 포함되었다. 추나 치료가 일상생활관리에 비해 피로 감소에 유의한 효과가 있음이 확인되었으며, 그 이질성은 중요하지 않았다

($n=210$, SMD -0.69 [95% CI -0.97 to -0.41], $Z=4.79$, $p<0.00001$, $I^2=0\%$).

치료군과 대조군에 공통중재를 수행한 경우는 양군에 한방중재를 수행한 경우와 일상생활관리를 한 경우로 구분되었으며, 추나치료를 추가한 치료군에서 대조군에 비해 유의한 피로 개선 효과가 확인되었다($n=217$, SMD -1.21 [95% CI -1.53 to -0.89], $Z=7.45$, $p<0.00001$, $I^2=15\%$). 동일한 한방중재에 추나치료를 추가한 경우, 3편^{20,25,35)}의 연구가 선택되었으며 한방중재는 각각 부항, 침, 뜸이었다. 단순히

Fig. 4. Forest plots of fatigue severity. Chuna as (A) a single intervention and (B) an added intervention.

한방중재만 처리하는 것 보다 한방중재에 추나 치료를 겸하는 것이 피로 개선에 더 유의한 효과가 있음이 확인되었다 ($n=157$, SMD -1.29 [95% CI -1.70 to -0.87], $Z=6.04$, $p<0.00001$, $I^2=30\%$). 양군에 일상생활관리를 시행한 1편의 연구³⁷⁾에서도 일상생활관리에 추나 치료를 겸하는 것이 피로 개선에 더 유의한 효과가 있었음을 확인할 수 있었다 ($n=60$, SMD -1.02 [95% CI -1.56 to -0.48], $Z=3.69$, $p=0.0002$).

2) 수면장애

수면장애에 대한 추나 치료의 효과를 일상생활관리와 비교하는 논문 2편^{28,31)}의 결과가 합성되었다. 추나 치료가 일상생활관리에 비해 수면 개선에 유의한 효과를 가짐이 확인되었고, 이질성은 중요하지 않았다 ($n=139$, SMD -0.58 [95% CI -0.92 to -0.24], $Z=3.36$, $p=0.0008$, $I^2=0\%$). 3편의 연구^{30,34,37)}에서는 대조군에 일상생활관리를, 실험군에는 일상생활관리와 추나 치료를 겸하여 치료하였다. 추나 치료를 겸하여 치료한 경우가 일상생활관리만 시행한 경우 보

다 수면 개선에 더 유의한 효과를 보였으나 ($n=187$, SMD -1.47 [95% CI -2.43 to -0.51], $Z=3.00$, $p=0.003$), 그 이질성은 상당히 높은 것으로 확인되었다 ($I^2=88\%$).

5. 근거수준

근거수준 평가결과는 표2에 요약하여 제시하였다. 유효율의 경우 메타분석 결과의 확실성 항목은 보통으로 평가되었고, 피로 증증도와 수면장애의 경우에는 각각 보통과 낮음으로 평가되었다. 특히 피로증증도 항목에서는 추나와 일상생활관리의 효과를 비교한 분석이 높음으로 평가되었다.

6. 안전성

총 20편의 연구 중 3편^{20,24,31)}에서 이상반응 발생 여부에 대해 보고하였으며, 나머지 17편의 연구에서는 안전성과 관련한 내용을 보고하지 않았다. 이상반응에 대해 보고한 연구 모두 이상반응이 확인되지 않았다고 보고되었는데, 실험군에 추나요법을 사용하고 공통 증재로 팔사요법, 부항 등을 사용한 문헌이었다.

고 찰

만성피로증후군은 의학적으로 설명되지 않는 주관적 피로가 6개월 이상 지속되거나 재발되는 것을 특징으로 하는 질환으로, 진단기준에 제시된 기억력 및 집중력 저하, 인후통, 경부 또는 액와부 림프선 압통, 근육통, 다발성 관절통, 새로운 두통, 상쾌하지 못한 수면, 운동 혹은 과로후의 심한 권태감과 같은 8가지 주요 증상 중 4가지 이상이 충족되는 경우에 만성피로증후군으로 진단될 수 있다.

미국 질병통제예방센터의 안내에 따르면 만성피로증후군에 대한 검증된 치료법이 없지만 일부 증상들의 완화 및 관리를 위해 한방 치료 등을 제한적으로 권고하고 있고¹⁰⁾, 추나를 포함한 보완대체의학적 접

근이 만성피로증후군 환자의 증상 개선에 유효하다는 보고가 있었다¹¹⁾. 그러나 만성피로증후군에 대한 추나의 효과를 분석한 체계적인 문헌고찰 연구는 미비한 실정이다. 2018년 Tang 등³⁸⁾이 체계적 문헌고찰을 통해 추나요법이 만성피로증후군 환자의 증상 개선에 효과적이라고 보고한 바 있으나, 최종선택된 문헌들이 대부분 추나와 다른 한의학적 치료 및 서양의학적 치료를 비교한 것으로 추나요법이 만성피로증후군의 증상 개선에 효과적이라는 결론을 도출하기에는 한계가 있었다.

만성피로증후군 환자를 대상으로 추나 치료를 시행한 연구를 검색, 분석한 결과 국내외 총 914건의 논문이 검색되었고, 최종적으로 20편의 논문이 선별되어 피험자 1,471명의 자료가 분석되었다. 대조군에 사용된 증재는 건강보조제, 일상생활관리, 한방증재로 구분되었다. 건강보조제의 경우 오리자놀, 비타민 B1이 사용된 경우가 2편^{18,32)}이었다. 일상생활관리의 경우 교육, 심리상담, 적당한 휴식, 운동 등이 포함되었다. 추나 치료 외의 한방증재로는 침, 한약, 부항, 뜸 등이 포함되었다. 검색된 논문의 치료군에 수행된 추나는 대부분 배수혈을 위주로 한 경근추나였으며, 방광경과, 양명경, 독맥 상의 경혈들이 추나 치료를 위해 선택되었다. 연구에서 사용된 경근추나를 보다 체계적으로 분류하여 각 증재 간의 이질성을 줄이고자 하였으나, 추나치료에 사용된 수기법의 순서와 시술시간 등에서 조금씩 차이가 있어 명확한 분류 기준을 설정하기는 어려웠다.

연구결과 유효율 항목에서는 총 14편의 논문이 분석되었으며, 추나 치료는 유효율에서 건강보조제, 일상생활관리보다 더 효과적이었다. 한방증재에 추나 치료를 겸하는 것은 한방증재만 처치했을 때보다 유효율이 높았으며, 유효율에 대한 분석결과의 확실성도 비교적 높았다. 유효율 항목은 만성피로증후군의 여러 증상들에 대해 종합적으로 평가한 지표이다. 중국에서는 만성피로증후군의 증상증증도를 평가하기 위한 평가방법을 1993년부터 표준화하여, 이를 기반

으로 유효율을 대부분의 임상연구의 1차 평가지표로 사용하고 있다³⁹⁾.

추나 치료의 증상 별 구체적인 효과를 확인하기 위해 피로 증증도, 수면에 대해서도 분석을 실시하였다. 그중 가장 유의한 결과를 보인 항목은 피로 증증도 항목이었는데, 유효율과 같이 추나 치료가 건강보조제, 일상생활관리보다 피로 개선에 유의한 효과를 보였고, 공통증재로 한방증재, 일상생활관리가 사용되었을 때도 마찬가지였다. 건강보조제와 비교한 경우³²⁾, 일상생활관리를 공통증재로 사용한 경우³⁷⁾는 각각 1편의 연구만 보고되었고, 피험자수도 60명, 51명, 60명으로 적은 편이었다. 그러나 모든 연구결과를 합성했을 때, 논문의 수는 8편^{20,22,25,29,31,32,35,37)}, 피험자 수는 487명으로 결론을 도출하기에 충분하였고, 이 연구결과들 사이에 이질성 또한 중요하지 않았다. 대조군에만 적용된 건강보조제, 일상생활관리가 만성피로증후군 치료에서 뚜렷한 효과를 기대하기 어렵다는 점을 고려했을 때, 서로 다른 하위군 분석 간에 낮은 이질성을 보인 것에 대해 설명할 수 있을 것이다.

수면 항목을 살펴보면, 추나 치료와 일상생활관리를 비교한 논문 2편^{28,31)}, 일상생활관리에 추나 치료를 곁했을 때와 일상생활관리만 적용했을 때를 비교한 논문 3편^{30,34,37)}으로, 두 경우에서 모두 추나 치료가 수면장애를 개선에 유의한 효과가 있는 것으로 확인되었다. 그러나 앞선 항목들과는 다르게 연구 간에 높은 이질성을 보여 수면 개선에 대한 근거가 충분하지 않다고 판단되었다. 이를 종합해보면, 추나 치료는 만성피로증후군의 전반적 증상 개선에 유의한 효과를 가지며, 추나 치료가 만성피로증후군의 증상 관리에 유용하다고 판단할 수 있다. 또 증상 별 분석을 통해 이러한 증상 개선 효과 중에서 피로와 수면장애 개선에 대한 유용성도 확인할 수 있었다.

한편 유효율 항목의 연구들에서 추나 치료의 중재 기간은 10일에서 3개월이었다. 이를 1개월 이하와 1개월 초과로 나누어 분석해 보면, 1개월 이하의 경우

추나 치료가 대조군에 비해 효과가 유의하였고 ($n=649$, RR 0.22 [95% CI 0.15 to 0.34], $Z=7.10$, $p<0.0001$, $I^2=0\%$), 1개월 초과의 경우도 마찬가지로 대조군에 비해 효과가 있었으며 ($n=484$, RR 0.17 [95% CI 0.09 to 0.36], $Z=4.84$, $p<0.00001$, $I^2=0\%$), 두 하위그룹 간의 이질성이 중요하지 않는 수준이었다 ($I^2=0\%$). 선택된 문헌들에서 증재 효과에 대한 평가가 증재 종료 직후에 이루어졌다는 점을 고려했을 때, 만성피로증후군 환자에 대한 추나 치료의 효과는 1개월 이내에 나타내며, 추나 치료를 지속한다면 그 효과는 1개월후 3개월까지 유지된다고 추정해 볼 수 있다.

본 연구 메타분석 결과에 대한 근거수준을 평가하는 과정에서, funnel plot의 대칭성이 유지되었다고 판단하여 출판 비뚤림은 확인되지 않음으로 평가하였다. 다만 최종선택된 연구들이 모두 중국에서 수행된 연구들임을 감안하여, 효과의 크기가 RR상 높음으로 평가될 수 있었음에도 근거의 등급을 높이지 않았다. 유효율과 피로의 경우 근거수준이 보통으로 평가되어 현재로서는 그 결과가 지지되며, 향후 추가적인 연구에 의해 그 효과의 크기는 수정될 수 있으나 결론의 방향성이 바뀔 가능성은 낮다고 평가되었다. 특히 피로의 경우 부족한 문헌 수로 인해 이질성이 높게 측정되었는데, 향후 관련 연구들이 추가된다면 근거 등급이 상향조정 될 수 있을 것이라 판단된다.

이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 선택된 모든 연구들이 중국에서 수행된 논문인데, 대부분의 논문에서 protocol이 보고되지 않았고, 전반적으로 short form 양식으로 보고되어 무작위배정, 은폐에 관한 내용이 누락되었으며, 그 결과 비뚤림 위험이 높아져 전반적인 근거 수준이 낮아지는 경향을 보였다. 2018년 Adams 등⁴⁰⁾은 만성피로에 대한 중약의 효과를 알아보기 위한 체계적 문헌고찰을 진행하였는데, 중국에서 수행된 연구들이 무작위배정방법을 엄격하게 적용하지 않은 방법론적 한계로 인해 어떠한 연구도 선택기준을 통과하지 못했음을 밝힌 바

있다. 둘째, 연구마다 적용된 경근추나 증재 간의 차이가 있어, 증재의 빈도, 시술시간, 구체적인 수기법에서 차이가 있었다. 따라서 보다 높은 근거수준의 결론을 도출하기 위해서는 추나시술의 표준화가 선행될 필요가 있다고 판단되었다.

결론

만성피로증후군 환자에서 전반적인 증상 완화와 관리를 위해 추나 치료를 하는 것이 유의한 효과가 있으며, 이 효과는 다른 한의학 증재나 일상적 치료를 겸하였을 때에도 유효함을 본 연구를 통해 확인할 수 있었다. 또한 만성피로증후군 환자의 피로 증 정도 및 수면장애를 개선하는데에도 추나요법이 효과적임을 확인하였다. 비뚤림 위험이 낮고, 표준화된 추나 증재가 적용된 연구들이 향후 수행된다면, 그 결과를 통해 보다 확실성이 높은 결론을 도출할 수 있을 것으로 보인다. 이 연구 결과는 만성피로증후군 환자에 대한 관리를 위해 추나 치료가 유용할 수 있다는 근거가 될 것이다.

참고문헌

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Psych M, Dobbins JG. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):953-9.
2. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Annals of Internal Medicine.* 1988;108(3):387-9.
3. Gundro BK, Sporstøl FM, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4.
4. Son CG. Review of the prevalence of chronic fatigue worldwide. *The Journal of Korean Oriental Medicine.* 2012;33(2):25-33.
5. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Sh L, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine.* 2020;18(100).
6. Kim CH, Shin HC, Won CW. Prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in Korea: community-based primary care study. *The Korean Academy of Medical Sciences.* 2005;20:529-34.
7. Tomas C, Newton J, Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neuroscience,* 2013:1-8.
8. Hvidberg MF, Brinthe LS, Olesen Av, Petersen KD, Ehlers L. The health-related quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLoS ONE.* 2015;10(7):e013242-e.
9. Castro-Marrero J, Faro M, Zaragoza MC, Aliste L, de Sevilla TF, Alegre J. Unemployment and work disability in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a community-based cross-sectional study from Spain. *BMC Public Health.* 2019;19(1):840-.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis(CFS/ME). 2019 November 19, 2019; Available from <http://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html/>.
11. Alraek TJ, Lee MS, Choi TY, Cao HJ, Liu JP.

- Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11(1):87.
12. Kim HJ, Byun DY, Gb K, Park J, Kwon YS, Yu JE. The statistics study on patients visiting a Korean medicine hospital according to the application of chuna therapy health insurance and medical benefits. *Journal of Korean Medicine*. 2019;40(3):188-97.
 13. Kim JW, Kim HJ, Jang ES, Jung H, Hwang MW, Nam DH. Survey on pattern identification and treatment of chronic fatigue in Korea medicine. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2018;32(2):126-33.
 14. Nam D, The effectiveness of Bojungikgi-tang and its modification on chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean Medicine*. 2020;41(1): 91-106.
 15. Higgins J, Green S, Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0. 2011.
 - 16) Kim SY, Park JE, Seo HJ, Jang BH, Son HJ, Suh HS, et al., NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011.
 17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;924-6.
 18. Zhao XD. Clinical evaluation of 60 cases of chronic fatigue syndrome treated by massage. Chinese medicine modern distance education of China. 2008;6(12):1494-5.
 19. Chen YQ, Yang GY, Lai YL, Yang SY. Treatment of 65 cases of chronic fatigue syndrome of spleen deficiency and liver depression by massage and Chinese medicine. *Journal of Fujian University of TCM*. 2011;21(3):62-3.
 20. W L. Massage plus cupping on the clinical efficacy and plasma tryptophan in patients with chronic fatigue syndrome. Hunan University of Chinese Medicine, 2011. Master's thesis.
 21. Wang Y. Shujin decoction with manipulation therapy for chronic fatigue syndrome. *Journal of Liaoning University of TCM*. 2011;13(10): 220-1.
 22. Yao F, Fang M, Zhu GF, Jiang SY, Ji Q. Channel points massage's effects on FS-14 and FAI evaluation for chronic fatigue syndrome. *Journal of Nanjing University of TCM*, 2012;28(3):12-30.
 23. Fan YX, Yan PF, Wu W. Clinical observation on 86 cases of fatigue syndrome treated by acupuncture and massage. *Journal of Ningxia Medical University*. 2013;35(9):1057-9.
 24. He CL. Clinical study of four-step spinal massage and scraping therapy for chronic fatigue syndrome. *Guiyang University of Traditional Chinese Medicine*. 2013. Master's thesis.
 25. Mao W. Clinical observation on treatment of chronic fatigue syndrome typed liver stagnation and spleen deficiency by acupuncture combined with massage. *Hubei University of Chinese Medicine*. 2013. Master's thesis.
 26. Peng L. Clinical observation on traditional

- Chinese medicine massage and serving xiaoyaosan modified formula for chronic fatigue syndrome. Chinese and Foreign Medical Research. 2013;11(28):172-3.
27. Xiang H. Efficacy observation of acupuncture and massage on treating chronic fatigue syndrome. Clinical Journal of Chinese Medicine. 2013;5(4):39-40.
28. Yao F, Fang M, Jiang S, Zhu Q, Liu K. Clinical effect observation of Chinese meridian point tuina on the sleep quality of chronic fatigue syndrome. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2013;28(2):559-61.
29. Chen H, Li W, Peng L, Liu XW, Wang DJ, Yang Z. Regulatory effects of health massage based on bladder meridian and gall bladder meridian points on chronic fatigue syndrome. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. 2014;35(6): 62-3.
30. Qi L. Effect of acupoint massage on sleep quality in patients with chronic fatigue syndrome. Especially Healthy. 2014;1(1):41-2.
31. Wang HG. Acupoint massage on sleep quality of patients with chronic fatigue syndrome. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2016;34(9):2298-301.
32. Chen FT. Clinical study on chronic fatigue syndrome treated with tuina of dredging meridian and regulating five-organs. Changchun University of Traditional Chinese Medicine. 2017. Master's thesis.
33. Wang J, Wang L. Effect of massage on chronic fatigue syndrome. World Latest Medicine Information. 2018;18(59):135-.
34. Xu YX. Back shu points combined with head acupoint massage in the treatment of chronic fatigue syndrome. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2018;42(6):491-3.
35. Tang XN, Liu JH, Wei GK, Han J, Xu ZW, Zhang XY. Observation on dffect of Wei's manipulation combined with tianjiu therapy on CFS patients. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine. 2019;46(2):325-7.
36. E JS, Wen BL. Observation on therapeutic effect of acupuncture and massage on chronic fatigue syndrome. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2005;23(2): 349-64.
37. Qian LF, Yao Q, Zhu GF. Effect of channel points massage combined with yijing exercising on chronic fatigue syndrome with sleep disorder. Chinese Journal of General Practice. 2016;14(11):1886-8.
38. Tang H, Wang X, Lu D, Lei L, He Y, Pang J. Systematic review of chronic fatigue syndrome treated by tuina. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2018;36(6): 1363-7.
39. Zheng YY. Guiding principles for clinical research of new drugs in traditional Chinese medicine. Beijing: China Medical Science and Technology Press. 2002.
40. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S, WITHDRAWN: Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10): CD006348-CD.

ORCID

송정윤 <https://orcid.org/0000-0002-9231-3367>

김준열 <https://orcid.org/0000-0002-8570-6170>

남동현 <https://orcid.org/0000-0002-9644-2262>