Check for updates

과민성 대장증후군 환자를 대상으로 수행된 한약 및 침구치료의 객관적 효과와 기전 연구에 대한 문헌고찰

노현덕[1#] · 김민정[1#] · 조임학[1,2] · 김소연[1,2*]

1 : 부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, 2 : 부산대학교 한방병원 한방내과

Review on the Objective Effect and Mechanism Studies of Herbal Medicine, Acupuncture and Moxibustion Treatment for Irritable Bowel Syndrome Patients

Hyun Deok Noh[1#], Min Jeong Kim[1#], Im Hak Cho[1,2], So Yeon Kim[1,2*]

1 : Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University,
2 : Department of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

The purpose of this study was to explore objective indicators(outcomes) which are used to evaluate clinical efficacy and figure out the mechanisms of herbal medicine, acupuncture and moxibustion treatment for Irritable bowel syndrome(IBS). We searched randomized controlled trials(RCTs) that mediated with herbal medicine, acupuncture and moxibustion treatment for IBS and used objective indicators for outcome from November 1, 2020 to December 31, 2020. The RCTs that were published in Korean, English and Chinese were included in this study. The selected literatures were analyzed about methods of result measurement and assessed by Cochrane's risk of bias(RoB). Total 18 RCTs were included in this study. There were lots of objective indicators for result measurement; the concentration of hormones in blood and neurotransmitters, the sensitivity of rectum, the functional assessment of central nerve and autonomic nerve system, the change of intestinal flora, the concentration of serum cytokines. Various objective indicators can be used to evaluate the clinical efficacy of with herbal medicine, acupuncture and moxibustion treatment for IBS, but due to the limitations of the quality of the included studies, systematic review and meta-analysis will be needed.

keywords : Irritable bowel syndrome, Objective indicators, Herbal medicine, Acupuncture, Literature review

서 론

오늘날 많은 사람들이 앓고 있는 기능성 위장관 질환 중 하나인 과민성 대장증후군(Irritable bowel syndrome, 이하 IBS)은 뚜렷한 원인이 아직 밝혀지지 않았으나, 호르몬계 이상, 자율신경 이상, 장관 운동 이상, 내장감각 과민 등의 많은 원인이 복합적으로 작용한다고 추정되고 있다[1].

한의학에서는 증상으로서 복통, 설사 변비에 해당하며, 변증분형으로서 肝鬱脾虛型에 해당하는 것으로 여겨진다. 병인은 情志失調, 臟腑虛衰, 飮食所傷, 感受外邪 등이 복합적으로 작용한 것으로 여겨지는데, 그 중에서 특히 情志失調, 臟腑虛衰가 가장 주요한 원인으로 파악된다[1,2].

IBS 환자에 대한 서양의학적 치료는 변비에는 장이동을 가속화하는 bulking제(psyllium, wheat bran), 삼투성완화제, 자극성완화제 등이, 설사에는 콜린 억제와 장 평활근의 활동을 감소시키는 지사제(Loperamide), 장 민감성을 감소시키는 항우울제, 내장민감도를 감소시키는 5-HT 길항작용제 등이 주로 사용되었다는 보고가 있다[3]. IBS 환자에 대한 한의학적 치료는, 침치료의 경우 足陽明胃經인 天樞(ST25), 上巨虛(ST37) 등의 혈위를 중심으로, 한약치료의 경우 증상 및 변증분형에 따라 통사요방(痛瀉要方)[4], 대

* Corresponding author
So Yeon Kim, Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, Korea
·E-mail : kimsy@pusan.ac.kr ·Tel : +82-55-360-5954
·Received : 2021/07/19 ·Revised : 2021/09/08 ·Accepted : 2021/10/22
© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine
pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2021.10.35.5.199
Available online at https://kmpath.jams.or.kr & http://jppkm.org
# Both authors contributed equally to this work

건중탕(大建中湯)[5]등이 적용되었다. 최근에는 곽향정기산(藿香正氣散)과 프로바이오틱 혼합물 병용치료 연구 등 다른 치료와의 병용치료도 보고된 바 있다[1]. 한약 및 침치료는 IBS 환자에게 높은 만족도와 치료효과를 나타내며 양약과 함께 처방되었을 때 양약의 작용에 부정적 영향을 미치지 않는다는 보고가 많이 이루어져 왔으나, 치료기전과 부작용에 대한 연구가 부족한 실정이다[6].

특히 치료 효과에 대한 보고의 경우 IBS의 진단 및 평가를 위해 로마기준(Rome criteria) 진단 만족 여부, 통증 정도를 파악하기 위한 VAS(Visual analogue scale)와 설문 평가인 Birmingham 등의 지표를 통해 주로 이루어지고 있다. 그러나 VAS와 설문 등 환자가 평가하는 증상 점수 지표의 경우 치료에 대한 기대감으로 인한 플라시보 효과, 설문지 용어에 대한 다양한 해석 가능성, 이전 상태의 회상에 대한 오류 등으로 결과의 편향이 일어날 우려가 있는 등 진단 기준으로써의 신뢰도가 부족하다[7]. 또한 한약 및 침구 치료는 임상시험 시 양약에 비해 placebo 설정이 어렵거나 placebo 효과가 높게 나타나는 경우가 많아 임상 증상의 호전 외에 객관적인 지표에서의 변화를 확인하는 것이 필요하다[6].

객관적 지표를 IBS의 진단 및 치료에 이용하고자 하는 연구는 Lembo[8] 등과 Jones[7] 등에 의해 시행되었는데 Lembo 등은 IBS의 병리적 기전 및 경제성을 고려한 10개의 serum-biomarker를, Jones 등은 이에 24개를 더한 34개의 지표를 IBS 환자의 진단 도구로 선정하였다. 연구 결과 IBS 환자 진단에 대한 민감도와 특이도는 각각 81%, 64%로 증상 진단 도구와 유사한 수치였기 때문에 경제성이 떨어지며, 임상 근거가 부족하다는 한계가 있었다. 기존 연구에서 IBS를 평가하기 위한 객관적 지표의 종류와 의미가 아직 명확하지 않기 때문에, 본 연구에서는 객관적인 검사를 통해 얻은 측정값을 객관적인 지표로 보고 혈중 호르몬 농도, 직장 압력, 중추 및 자율신경의 활성, 장내미생물 및 cytokine의 변화를 통해 한약 및 침구 치료의 효과를 평가한 18편의 무작위 배정 임상연구(randomized controlled trials, 이하 RCT)를 선별하여 각 지표들의 의미와 IBS 환자에 대한 한약 및 침구치료의 효과와 기전에 대한 근거 및 연구 동향에 대해 분석하여 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 논문 검색

과민성 대장증후군, 한약 치료, 침구치료에 대해 Table 1과 같이 검색어를 선정하여 Medline (via PubMed), EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), KoreaMed, National Digital Science Library (NDSL), Korean medical Database (KMbase), Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), Korean Studies Information Service System (KISS), China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI) 데이터베이스별로 2020년 11~12월에 검색을 시행하였다(Table 1).

2. 논문 선별

검색을 통하여 나온 논문들 중 제목을 통해 과민성 대장증후군에 대한 연구가 아니거나 한약 혹은 침구 치료가 포함되지 않은 논문, 실험연구 및 리뷰 논문을 제외하였다. 초록 내용을 검토하여 과민성 대장증후군 환자 대상으로 치료군에는 한약 혹은 침구 치료를 포함하고 대조군을 설정한 RCT 연구, 측정 결과에 객관적인 검사방법을 적용한 연구를 선정하였고, 증례 논문 및 대조군 설정이 없는 연구는 제외하였다. 원문을 검토하여 한국어, 영어, 중국어가 아닌 언어 이거나, 원문 확보가 불가능한 논문을 제외하고 최종 선정하였다(Fig. 1).

3. 자료 추출 및 분석

선별된 최종 논문들을 모두 검토한 후 객관적인 검사 방법을 종류별로 분류하여 연구 대상, 치료군과 대조군 대상자 수 및 중재 방법, 치료 기간, 평가 방법 및 결과에 대하여 연구 현황 및 결과를 분석하였다.

4. 문헌 질 평가

선별된 연구들의 질평가를 위해 코크란 비뚤림 위험도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 사용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 비뚤림 위험을 평가하였다[9]. 개별 연구들에 대하여 평가해야 할 비뚤림 항목은 선택 무작위 배정순서 생성(선택 비뚤림), 배정순서 은폐(선택 비뚤림), 참여자와 연구자의 눈가림(실행 비뚤림), 결과 평가자의 눈가림(결과 확인 비뚤림), 불완전한 결과 처리(탈락 비뚤림), 선택적 결과 보고(보고 비뚤림), 그 외 비뚤림 유발 요소로 모두 7가지이다. 각 항목의 비뚤림 정도에 대해 높음(High risk of bias), 낮음(Low rick of bias), 불확실(Unclear risk of bias)로 평가하였다.

Table 1. Keyword for Searching in Database

Term	Searching keyword
Irritable bowel syndrome	Irritable Bowel Syndrome[MH] OR "Irritable Bowel Syndrome" OR "irritable Bowel Syndromes" OR "Syndrome, Irritable Bowel" OR "Syndromes, Irritable Bowel" OR "Colon, Irritable" OR "Irritable Colon" OR "Colitis, Mucous" OR "Colitides, Mucous" OR "Mucous Colitides" OR "Mucous Colitis" OR "Colonic disease, functional" OR "Irritable Bowel" OR " Spastic colon" OR "functional bowel disease" OR "functional colonic disease" OR Colonic Diseases, Functional[mh] OR "irritable bowel syndrome"[tw] OR irritable bowel syndrome*[tw] OR IBS[tw] OR "functional abdominal pain"[tw] OR "functional gastrointestinal disorders"[tw]
Herbal medicine	((TX herbal medicine OR TX herbal therapies OR TX herbs OR TX herbal OR TX traditional chinese medicine OR TX traditional Korean medicine OR TX kampo OR TX tang OR TX decoction OR TX granule) OR (SU herbal medicine OR SU herbal therapies OR SU herbs OR SU herbal OR SU traditional chinese medicine OR SU traditional Korean medicine OR SU kampo OR SU tang OR SU decoction OR SU granule))
Acupuncture or moxibustion	((acupuncture therapy OR electroacupuncture OR pharmacoacupuncture OR acupuncture points OR meridians) OR (Moxibustion OR (Moxa))

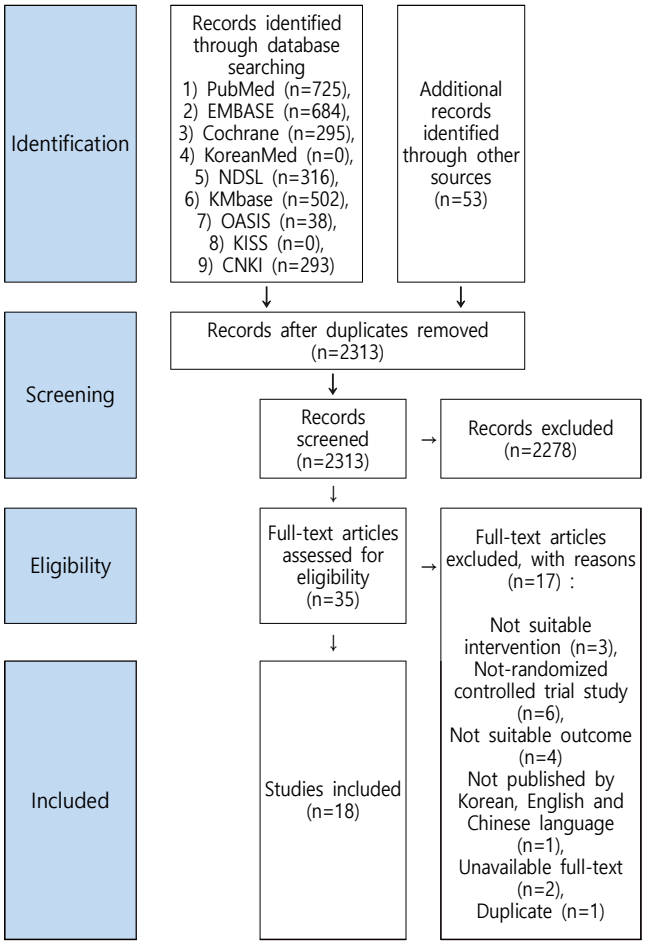

Fig. 1. Literature Search Results(Flow Chart).

결 과

1. 문헌 선정 결과

검색 및 선별을 통해 18편의 논문이 최종적으로 포함되었다. 15건의 연구가 중국에서 시행되었고, 독일, 미국, 캐나다에서 각각 1건씩 연구가 이루어졌다. 평가 도구 중 객관적인 검사들은 혈액검사를 통한 혈중 호르몬 및 신경전달물질 농도 측정, 직장 풍선검사 혹은 직장 압력검사를 통한 직장 민감도 측정, fMRI 검사를 통한 중추신경 기능 및 cortisol, 심박변화를 통한 자율신경 기능 평가, 분변 검사를 통한 장내 세균총, 혈액 검사를 통한 혈청내 cytokine 농도를 측정한 면역지표로 분류할 수 있었다.

2. 결과 분석

1) 혈중 호르몬 및 신경전달물질

혈중 호르몬 및 신경전달물질 농도 변화에 대한 연구는 모두 설사형 과민성 대장증후군(Diarrhea type IBS, 이하 D-IBS) 환자를 대상으로 수행되었으며, 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin), vasoactive intestinal peptide (VIP), calcitonin gene related peptide (CGRP), substance P (SP), cholecystokinin (CCK), ghrelin, extracellular signal-regulated kinase (ERK) mRNA가 측정지표로 사용되었다(Table 2). 총 7편의 혈중 호르몬 및 신경전달 물질 연구를 대상으로 분석하였다.

혈중 5-HT 농도 변화를 측정한 연구는 5편으로, 침, 뜸, 한약, 양약의 단독 또는 복합 치료를 시행하여 양약 대조군과 비교하였다. 침치료와 pinaverium bromide 50mg 투여군을 비교한 3편의 연구에서 침치료군의 혈중 5-HT 농도는 각각 97.71±9.02에서 46.50±10.14로, 101.03±16.75에서 94.50±16.94로, 100.35±10.31에서 60.23±7.12로 감소한 것으로 나타났으며[10-12], 양약 대조군에서는 각각 90.83±12.0에서 73.14±13.36으로, 99.04±20.26에서 86.93±28.70으로, 98.35±9.23에서 75.73±8.15로 감소한 것으로 나타났다. 이 중 침 외에 뜸 처치군을 치료군으로 설정한 1편의 연구에서 뜸치료는 89.97±8.01에서 47.33±9.43으로 감소시켰다[12]. 한약을 치료군에 적용한 두 편의 연구에서 통사요방은 혈중 5-HT 농도를 128.22±108.37에서 82.21±68.62로 감소시켰으며[4], 통사안비탕(痛瀉安脾湯)과 trimebutine maleate의 병용투여는 36.87±12.79에서 20.62±9.98로 감소시켰다[13]. 양약 단독 투여는 각각 101.63±66.42에서 89.23±59.87로, 36.83±12.34에서 29.65±10.08로 감소시켰다.

혈중 VIP의 농도를 분석한 연구는 총 4편으로, 침치료군, 통사요방 투여군, 통사요방 투여와 침치료의 병용치료군을 설정한 세 편의 연구에서 혈중 VIP는 감소하였다. 침치료는 혈중 VIP의 농도를 0.30±0.03에서 0.12±0.01로 감소시켰으며 양약 대조군은 0.29±0.02에서 0.18±0.01로 감소시켰다[11]. 통사요방 또한 109.02±74.45 에서 63.0±38.55으로 감소시켰으며 양약 대조군은 82.30±47.37에서 65.74±34.29로 감소시켰다[4]. D-IBS 환자를 대상으로 한 통사요방과 침치료의 병용치료는 10.35±4.37에서 8.95±0.63으로 감소시켰으며 한약 단독투여와 양약은 각각 11.01±5.08에서 9.48±0.85로, 9.85±4.55에서 9.55±0.58로 감소시켰다[14]. 그러나 Lee의 연구에서는 침치료가 0.27±0.02에서 0.35±0.03으로, 뜸이 0.29±0.02 에서 0.41±0.03으로, 양약이 0.29±0.06에서 0.40±0.11로 모두 VIP 농도를 증가시켰다[12].

혈중 CGRP를 분석한 연구는 3편으로, 통사요방 단독 투여를 치료군으로 설정한 두 편의 연구에서 CGRP의 혈중농도는 각각 10.46±9.60에서 4.93±5.09로[4], 22.87±10.10에서 20.10±6.43으로[14] 감소하였으며 Pinaverium Bromide을 투여한 양약 대조군에서는 각각 9.08±7.17에서 7.67±5.58으로, 24.47±9.42에서 22.41±7.63으로 감소하였다. 통사요방과 침치료의 병용치료는 23.68±9.84에서 18.51±7.10으로, 양약은 24.47±9.42에서 22.41±7.63으로 감소시켰다[14]. 통사안비탕과 trimebutine maleate의 병용투여는 78.52±8.67에서 46.72±6.85로 감소시켰으며, 양약은 78.60±8.92에서 62.35±7.95로 감소시켰다[13].

혈중 SP, CCK, Ghrelin을 측정한 연구는 각각 1편으로 SP는 침치료와 뜸치료를 각각 적용한 치료군과, pinaverium bromide을 투여한 대조군에서 측정되었으며, 치료 후 세 군에서 혈중 SP는 각각 101.30±11.46에서 41.09±19.85로, 100.73±10.17에서 44.22±18.63으로, 98.17±18.83에서 76.22±22.05로 감소하였다[12]. CCK는 통사요방을 적용한 치료군과, pinaverium bromide을 적용한 대조군에서 측정되었으며, 두 군에서 각각 56.84±35.43에서 39.65±27.74로, 53.79±37.71에서 43.74±31.14로 감소하였다[4].

Ghrelin은 반하사심탕(半夏瀉心湯)을 적용한 치료군과, pinaverium bromide을 적용한 대조군에서 측정되었으며, 각각 105.42±17.43에서 42.32±12.78으로, 110.34±16.89에서 112.28±21.23으로 변하였다[15].

혈중 Mitogen-activated protein kinase (MAPK, MAP 인산화효소) 신호 전달 농도는 1편의 연구에서 측정되었으며[14] 이는 척수 등쪽 뿔(spinal dorsal horn)의 별아교세포(astrocyte)의 신경전달물질인 glutamate의 활성을 간접적으로 파악하기 위해 측정되었다[16]. 통사요방과 침의 병행치료와 pinaverium bromide 처치는 D-IBS환자를 대상으로 ERK1와 ERK2 mRNA 혈중 농도를 각각 10.57±0.14에서 9.47±0.15로, 8.87±0.37에서 8.04±0.23으로, 또 10.65±0.20에서 9.97±0.31으로, 8.95±0.33에서 8.51±0.24로 감소시켰다.

2) 직장 민감도

직장 민감도 검사는 총 5편의 연구에서 이루어졌다(Table 3). 치료군은 침 또는 한약이 적용되었다. 침을 치료군에 적용한 1편의 연구에서 침 치료는 직장 감각 역치를 치료 전 21.62±6.2mmHg에서 치료 후 26.0±10.3mmHg로 증가시켰으며[17], 대조군에 적용된 sham침은 치료 전 26.2±10.3mmHg에서 30.1±10.6mmHg로 증가시켰다. 한약을 치료군에 적용한 연구는 총 4편으로 대건중탕[5], 사역산(四逆散)[18], 건비조간온신방(健脾助肝溫腎方)[19], 장길안구복액(肠吉安口服液 - 白朮, 白芍藥, 防風, 烏梅, 甘草)[20] 이 치료군에 적용되었다. IBS 환자를 대상으로 대건중탕을 2주간 투여 후 위약 투여군과 직장압력측정(rectal barostat) 검사를 통해 직장감각의 역치, 긴장도, 순응도와 증상 점수, 삶의 질을 비교한 결과, 두 군간 유의한 차이가 나타나지 않았다[5]. 변비형 과민성 대장증후군(Constipation type IBS, 이하 C-IBS) 환자를 대상으로 8주간 사역산 투여 후 cisapride 투여 대조군과 비교했을 때 건강 대조군에 비해 낮았던 직장 감각 역치, 참을 수 있는 최대 통증 볼륨, 직장 수용도가 두 군 모두에서 증가했으며, 사역산 치료군에서 양약 대조군보다 크게 증가하였다[18]. D-IBS 환자를 대상으로 4주간 건비조간온신방 투여 후 pinaverium bromide 대조군과 비교했을 때 두 처치 모두 직장 각감역치 등을 유의하게 증가시켰으나 두 군간 유의한 차이는 없었다[19]. D-IBS 환자를 대상으로 장길안구복액과 위약투여를 비교한 결과 한약 치료만 직장 팽창에 대한 배변감 역치 및 통증 역치를 유의하게 증가시켰다[20].

3) 중추 및 자율신경활성

중추신경계의 활성은 2편의 연구에서 측정되었으며 fMRI를 통해 이루어졌다(Table 4). 한 연구에서 장길안구복액과 위약 처치 후 뇌내 통각 영역의 활성 신호 강도를 fMRI로 측정한 결과, 섬피질(insular cortex, 이하 IC)과 시상(thalamus, 이하 THAL)영역의 신호 강도가 한약 처치군에서만 유의하게 감소한 것을 확인하였다[20]. 다른 한 편의 연구에서 전침 치료 자극이 우측 뇌도(right insula), 와 시상침(pulvinar), 내측핵(medial nucleus)을 유의하게 활성화시킨 것을 확인하였다[21]. 자율신경계의 활성은 1편의 연구에

Table 2. Studies about Blood Hormones and Neurotransmitters

Author (Year)	Type	N Intervention	N Control	Treatment Period	Outcome	Results Intervention / control (p-value)
Zhan[10] (2014)	D-IBS	29 A-tx(LR3, ST36, SP6, ST25, ST37, GV20, GV29)	28 pinaverium bromide	4 weeks	① 5-HT	① 94.50±16.94 / 86.93±28.70
Liu[11] (2015)	D-IBS	30 A-tx (CV12, ST25, CV6, ST36, ST37, ST39, SP6, SP7, GB34)	30 pinaverium bromide	4 weeks	① 5-HT ② VIP	① 60.23±7.12 / 75.73±8.15 (p<0.05) ② 0.12±0.01 / 0.18±0.01 (p<0.05)
Lee[12] (2020)	D-IBS	30 / 30 A-tx (CV12, CV5, ST25, ST36) / Moxa(ST25, CV4)	30 pinaverium bromide	4 weeks	① 5-HT ② VIP ③ SP	① 46.50±10.14 / 47.33±9.43 / 73.14±13.36 (p<0.01) ② 0.41±0.03/ 0.40±0.11 / 0.35±0.03 (p<0.01) ③ 41.09±19.85 / 44.22±18.63 / 76.22±22.05 (p<0.01)
Peng[4] (2014)	D-IBS	30 Tong Xie Yao Fang	30 pinaverium bromide	4 weeks	① 5-HT(ng/mL) ② VIP(ng /l) ③ CG R P(ng/l) ④ CCK(ng/l)	① 82.21±68.62 / 89.23±59.87 ② 63.0±38. 66 / 65.74±34.29 ③ 4.93±5.09 / 7.67±5.58 (p<0.05) ④ 39.65±27. 74 /43.74±31.14
Huang[13] (2016)	D-IBS	40 Tongxie Anpi Decoction+ control group treatment	40 trimebutine maleate	4 weeks	① 5-HT(nmol/L) ② CG R P(pmol/L)	① 20.62±9.98 / 29.65±10.08 (P<0.05) ② 46.72±6.85 / 62.35±7.95 (P<0.05)
WANG[14] (2020)	D-IBS	41 Tong Xie Yao Fang + A-tx(ST37,ST25, LR3, SP6, ST36)	41 pinaverium bromide,	4 weeks	① VIP ② CGRP ③ MAPK signal transduction pathway(ERK1 mRNA) ④ ERK2 mRNA	① 8.95±0.63 / 9.48±0.85 / 9.55±0.58 (p<0.05) ② 18.51±7.10 / 20.10±6.43 / 22.41±7.63 (p<0.05) ③ 9.47±0.15 / 9.68±0.20 / 9.97±0.31 (p<0.05) ④ 8.04±0.23 / 8.31±0.25 / 8.51±0.24 (p<0.05)
Zhan[15] (2011)	D-IBS	60 Banxia Xiexin Decoction	60 pinaverium	4 weeks	① Serum Ghrelin(ng/L) ② Colon mucosa Ghrelin(×103μm²)	① 42.32±12.78 / 112.28±21.23 (P<0.05) ② 2078.66±125.36 / 4105.63±246.24 (P<0.05)

D-IBS, diarrhea type irritable bowel syndrome; A-tx, acupuncture treatment; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; VIP, vasoactive intestinal peptide; CGRP, calcitonin gene-related peptide; SP, substance P; CCK, cholecystokinin; MAPK, mitogen-activated protein kinase1; ERK, extracellular signal-regulated kinase

서 측정되었으며 타액 내 코티솔의 농도와 tilt table 적용 후 심장박동수 변화의 측정을 통해 이루어졌다. 연구 결과, 침치료는 부교감신경 톤을 상승시켜 코티솔 농도와 심작박동수를 감소시켰으며, 그 정도는 sham침 대조군보다 크게 나타났다[22].

Table 3. Studies about Rectal Sensitivity

Author (Year)	Type	N Intervention	N Control	Treatment Period	Outcome	Results Intervention / control (p-value)
Lowe[17] (2017)	IBS	43 A-Tx(ST36, ST25 ST34, ST37, UB20, UB23, CV12, CV6)	36 Shan-A-Tx	4 weeks	barostat ①Rectal sensory threshold measurement	① 21.6±6.2 mm Hg --> 26.0±10.3 / 26.2±10.3 mm Hg --> 30.1±10.6 (p=0.89)
Acosta[5] (2016)	IBS	20 Daikenchuto(TU 100)	20 placebo	2 weeks	rectal barostat ① rectal sensation thresholds ② rectal sensation ratings at 16 mm Hg, 24 mm Hg, 32 mm Hg, 40 mm Hg	There were no significant effect of TU-100 treatment on rectal sensation threshold and rectal sensation ratings
YU[18] (2005)	IBS	24 Modified Sinisan	23 Cisapride	8 weeks	anorectal manometry ① rectum threshold feeling(ml) ② maximal tolerance volume of rectum(ml) ③ rectum compliance(ml/mmHg)	① 21.27±13.54 / 19.44±6.76 (p<0.01) ② 197.54±48.32 / 146.39±37.25 (p<0.01) ③ 4.39±3.46 / 2.88±1.91 (p<0.01)
GAO[19] (2010)	D-IBS	40 Jianpi Tiaogan Wenshen Recipe	40 Pinaverium bromide	4 weeks	① rectal sensation thresholds ② rectal sensation defecation ② maximal tolerance volume	① 72.35±18.46 / 67.32±18.54 (p>0.05) ② 126.58±26.77 / 119.78±23.49 (p>0.05) ② 183.60±30.84 / 172.71±27.61 (p>0.05)
Shen[20] (2005)	D-IBS	14 Changji' an Oral Liquid	10 placebo	4 weeks	①initial sensory threshold ②urgent defecation threshold ③pain threshold	① 39.29±6.35 / 36.50±8.38 (p>0.05) ② 97.00±28.30 / 94.64±37.15 (p<0.05) ③ 209.29±37.92 / 169.00±29.23 (p<0.05)

IBS, irritable bowel syndrome; D-IBS, diarrhea type irritable bowel syndrome; A-tx, acupuncture treatment

Table 4. Studies about Central and Autonomic Neuronal Activity

Author (Year)	Type	N Intervention	N Control	Treatment Period	Outcome	Results Intervention / control (p-value)
Shen[20] (2005)	D-IBS	14 Changji' an Oral Liquid	10 placebo	4 weeks	① ASAI in IC(90ml) ② ASAI in IC(120ml) ③ ASAI in thalamus(120ml)	① 0.413 / 0.981 (p>0.05) ② 0.375 / 2.154 (p<0.05) ③ 0.356 / 1.875 (p<0.05)
Chu[21] (2012)	D-IBS	15 EA	15 sham EA(sham needle, no EA stimulation)	1 time	cerebral activation at baseline, during EA, after EA with rectal distension, and EA without rectal distension.	EA led to significantly higher activation at right insula, as well as pulvinar and medial nucleus of the thalamus when compared to sham acupuncture
Schneider[22] (2007)	D-IBS	18 Atx(LR3, ST36, SP6, CV12, ST21, ST25, HT7, GV20)	14 Sham ATx (Streitberger needle, 2cm apart at AC point)	5 weeks	① Salavary cortisol ② HRR	① the decrease was more pronounced in the ATx group (F= 4.07; p = 0.033) ② HRR decreased during orthostatic stress in the AC group while it increased in the SAC group (F= 9.234; p = 0.005)

D-IBS, diarrhea type irritable bowel syndrome; A-tx, acupuncture treatment; ASAI, activated signal alterative intensity; IC, insular cortex; EA, electro-acupuncture; AC, acupuncture; SAC, sham acupuncture; HRR, heart rate response

Table 5. Intestinal Microorganisms after Treatment.

Author (Year)	Type	N Intervention	N Control	Treatment Period	Outcome	Results Intervention / control (p-value)
Zhang[23] (2019)	D-IBS	35 Jianpi Shugan Fomula + Atx(ST25, ST36, ST37, SP6, LR3, GV20, GV29)	35 pinaverium bromide 50mg	4 weeks	① B. bifidus ② B. acidilactici ③ Enterobacteria ④ Bacteroides ⑤ B/E	① 7.31±0.70 / 5.33±1.27 (p<0.05) ② 7.40±0.84 / 6.32±1.17 (p>0.05) ③ 6.44±0.93 / 7.82±0.30 (p<0.05) ④ 7.65±2.03 / 7.74±1.31 (p>0.05) ⑤ 1.16±0.19 / 0.76±0.18 (p<0.05)
Sun[24] (2004)	D-IBS	30 TongxieYaofang + control group treatment Atx(ST25, ST36, ST37, SP6, LR3, GV20, GV29) + control group treatment	30 clostridium butyricum Trimebutine maleate0.1g+美常安 (probiotics) 500mg	4 weeks	① coliform group ② Enterococci, ③ Lactobacilli ④ Bifidobacteria	① 8.23±0.47 / 8.63±0 .34 (p<0.05) ② 3.76±0.34 / 4.72±0 .14 (p<0.05) ③ 8.86±0.36 / 7.66±0 .42 (p<0.05) ④ 9.03±0.61 / 7.18±0 .35 (p<0.05)

IBS, irritable bowel syndrome; D-IBS, diarrhea type irritable bowel syndrome; A-tx, acupuncture treatment; B.bifidus, bifidobacterium bifidus; B.acidilactici, bacillus acidilactici; B/E, B.bifidus/Enterobacteria

4) 장내 미생물

치료 후 장내미생물 상의 변화를 분석한 연구는 모두 D-IBS 환자를 대상으로 시행되었으며 총 2편이었다(Table 5). 한약(건비소간방, 健脾疏肝方 - 黨參, 白朮, 炮薑, 茯苓, 防風, 白芍, 北柴胡, 陳皮, 天黃蓮, 煨木香, 枳殼, 木瓜, 炒六神曲) 및 침 치료군과 pinaverium bromide 복용 대조군에서 Real time PCR을 통해 분변 내 장내세균 변화를 측정한 결과, B. bifidus, B. acidi lacticid가 치료군과 대조군 모두에서 증가하였으나 치료군의 증가 정도가 더 높게 나타났다. Bacteroides/Enterobacteria 비는 치료군에서 치료 전 0.73±0.15에서 1.16±0.19로 증가하였으며, 대조군에서는 치료전 0.71±0.13에서 치료후 0.76±0.18로 증가하였다[23]. 통사요방 및 유산균(clostridum butyricum) 병용 치료군과 유산균 단독 대조군을 비교한 결과, 두 군 모두에서 bifidobacterium과 lactobacillus 수의 증가와 coliform 군(coliform group)과 enterococcus 수의 감소가 나타났으며 특히 병용 치료군에서 대조군보다 그 효과가 높게 나타났다[24].

5) 면역 지표

치료 후 면역 관련 지표로써 혈청 내 cytokine을 분석한 논문은 총 2편이었다(Table 6). D-IBS환자로 肝鬱脾虛 진단 표준을 만족시키는 환자를 대상으로 침치료군과 pinaverium bromide 및 유산균(Bifidobacterium Lactobacillus) 병용 대조군에서 치료 전 후 Th1 면역 지표인 IFN-γ, IL-2와 Th2 지표인 IL-4, IL-10을 비교한 결과 침치료 군에서만 IL-4, IL-10의 유의한 증가가 나타났다[25]. D-IBS 및 C-IBS 환자를 대상으로 병행 치료군(침, Trimebutin maleate, 유산균- 美常安)과 양약 및 유산균 병용 대조군치료 후 IL-18, IL-23, TNF-α를 비교한 결과 침 병행치료군에서 대조군에 비해 모든 지표가 유의하게 낮게 나타났다[26].

3. 질평가

선정된 총 18편의 연구에 대하여 RoB를 이용하여 질평가를 시행하였다(Fig. 2).

1) 선택 비뚤림

18편의 RCT 중에서 무작위 배정 방법에 대해 언급한 연구는 11편으로 이들은 대부분 난수표를 이용하여 배정하였기에 low risk로 평가하였다. 입원 순서나 상의에 의해 임의적으로 무작위 순서를 배정한 연구는 2편이 있었으며 이는 high risk로 평가하였다[18,26]. 나머지 5편의 연구는 무작위 배정 방법에 대한 언급이 없었다.

배정순서 은폐에 대해서는 4편의 연구에서 밀봉한 봉투나 일련번호를 사용하여 눈가림을 했다고 언급하여 low risk로 평가하였고[4,14,15,21], 그 외의 연구에서는 언급이 없었다.

2) 실행 비뚤림

대부분의 연구가 시험군인 한방치료에 대해 다양한 방법의 대조군을 사용하였는데, 11편의 연구에서는 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 이루어지지 않았다고 언급하였다. 연구자가 침과 sham침을 구분하여 시술한 연구가 3편[17,21,22], 시험군의 주된 중재가 한방치료(침, 뜸, 침+양약 등)이며 대조군은 양약치료이므로 눈가림이 되지 못한 연구가 6편[10-12,23,25,26], 비맹검 및 open-label을 언급한 2편[4,15] 있었으며 이 연구들은 high risk로 평가하였다. 그 외 눈가림을 언급하지 않은 7편은 unclear risk로 평가하였다.

3) 결과 확인 비뚤림

2편의 연구에서 결과 확인에 대한 눈가림에 관하여 언급하였는데, 非盲法이 1편으로 high risk였으며[15], 평가자 및 통계자의 눈가림이 있었다고 언급한 것이 1편으로 low risk로 평가하였다[12]. 그 외 16편에서는 언급이 없었다.

4) 탈락 비뚤림 및 보고 비뚤림

13편의 연구에서 결측치에 대한 언급이 있었는데, 이 중 9편의 연구에서는 결측치가 없었으며 2편[17,22]의 연구에서는 PP 분석 및 ITT 분석을 혼합하였고 참여자 도중탈락 사유를 모두 밝혔기에 이 11편의 연구는 low risk로 평가하였다. 2편의 연구에서는 결측치를 언급했으나 통계분석에는 포함시키지 않았으므로 high risk로 평가하였다[4,12]. 그 외 5편의 연구에서는 결측치에 대한 언급이 없었다.

2편의 연구가 방법에 기술한 것을 결과에도 보고하였기에 low risk로 평가하였다[15,19].

5) 그 외 비뚤림

잠재적인 비뚤림의 가능성을 평가하여 추가적인 비뚤림의 요소가 없어 low risk로 평가된 연구가 10편이었고, 그 외 8편은 판단할 근거가 충분하지 않았기에 unclear risk로 평가하였다.

Table 6. Immunological Indicators after Treatment.

Author (Year)	Type	N Intervention	N Control	Treatment Period	Outcome	Results Intervention / control (p-value)
Wu[25] (2013)	D-IBS	21 Atx(ST25, ST36, ST37, LR3, SP6 GV29, GV20)	19 pinaverium bromide 50mg + Bifidobacterium Lactobacillus triple viable capsules	4 weeks	① IFN-γ, ② IL-2 ③ IL-4 ④ IL-10 ⑤ ratio of IFN-γ/IL-4	① 348.01±135.72 / 384.11±168.26 (p>0.05) ② 729.26±196.76 / 724.54±136.84 (p>0.05) ③ 519.06±48.44 / 431.20±171.79 (p<0.05) ④ 479.27±105.30 / 393.55±112.36 (p<0.05) ⑤ 0.67±0.01 / 0.89±0.09 (p<0.01)
Zhang[26] (2013)	IBS	49 Atx(ST25, ST36, ST37, SP6, LR3, GV20, GV29) + control group treatment	49 Trimebutine maleate0.1g+美常安 (probiotics) 500mg	6 weeks	① IL-18(ng/L) ② IL-23(ng/L) ③ TNF-α(ng/L)	① 43.53±9.65 / 85.90±11.28 (p<0.005) ② 36.25±6.42 / 50.45±7.54 (p<0.05) ③ 40.27±8.45 / 58.54±2.47 (p<0.05)

IBS, irritable bowel syndrome; D-IBS, diarrhea type irritable bowel syndrome; A-tx, acupuncture treatment; IFN-γ, interferon gamma ; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; IL, interleukin

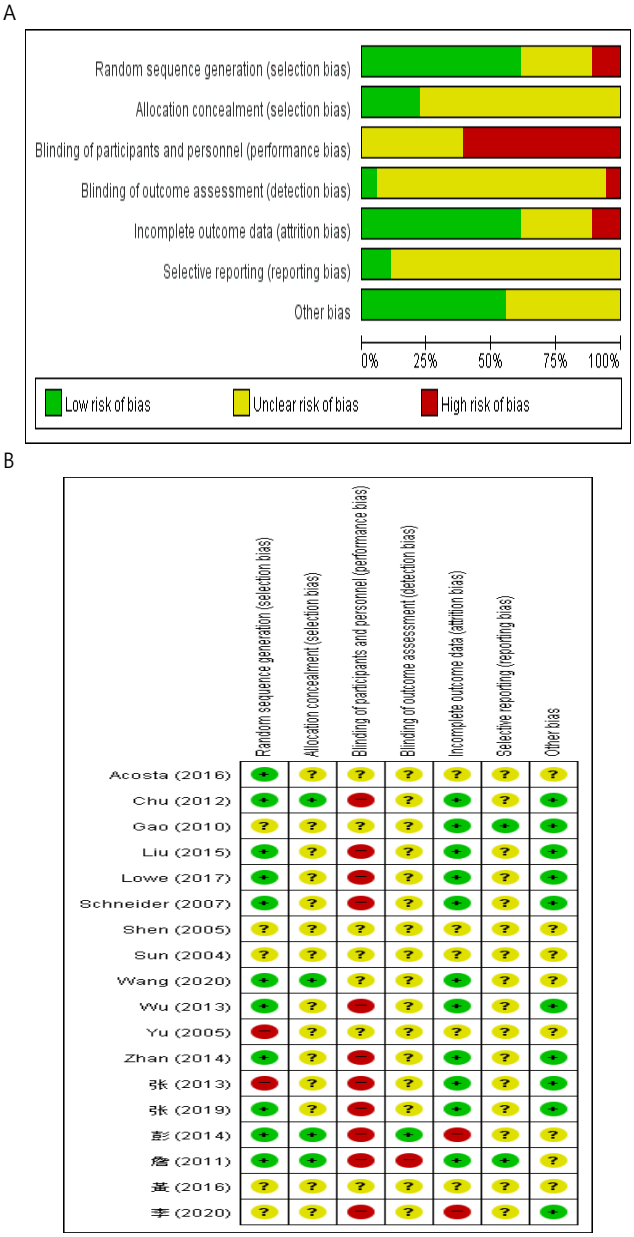

Fig. 2. Assessment of Risk of Bias on 18 RCT. A : RoB graph, B : RoB summary. Red: High risk of bias, Green: Low risk of bias, Yellow : Unclear risk of bias.

고 찰

IBS는 병리학적으로 단일 기전을 갖는 질병이 아닌, 장관 과민성, 장내 미생물상의 변화, 신경전달 이상, 장 운동성 변화 등 여러 기전이 복합적으로 작용하여 발생하는 질환으로 파악되고 있다[27]. 또한 IBS의 진단에 있어 RomeⅣ 기준 등 환자의 임상 증상에 의한 기준에 따라 진단되고 있는데[28], 이는 주관에 의한 불확실성 및 염증성 장질환 등 타 질환과 혼동될 여지를 갖는다. 또한 한약 및 침구치료는 그 기전이 잘 알려져 있지 않으며 치료 시 placebo 효과에 영향을 많이 받는 특징이 있다[6].

따라서 한약 및 침구치료에 있어 기전을 파악하고 효과를 판단할 객관적 지표가 필요하며, 본 연구에서는 한약 및 침구치료를 대상으로 객관적 평가지표를 적용한 RCT 18편을 선별하여 각 지표들의 의미와 한약 및 침구치료의 효과와 기전에 대한 근거 및 연구동향을 살펴보고자 하였다.

호르몬과 신경전달물질은 장내민감성의 증가, 장관 운동성의 증가 등 IBS의 병리기전에 관여하며, IBS 환자의 진단에 있어서 이용될 수 있는 지표로 추정되어 왔다[7,29]. 본 논문에서는 한의학적 치료 전후 혈중 호르몬 및 신경전달물질의 변화를 측정한 8편의 RCT를 고찰하였으며, 5-HT, VIP, CGRP, SP, CCK, Ghrelin을 대상으로 평가지표로써 의미와 결과를 분석하였다.

5-HT는 창자크롬친화세포(Enterochromaffin cell)에서 주로 분비되는 물질로, 감각전달, 장관의 수축 유도 등의 작용을 하는데 C-IBS 환자에서는 혈중 농도가 감소하는 반면[30,31], D-IBS 환자에서는 증가하는 것으로 알려져 있다[31-33]. 문헌을 통해 설사형 IBS 환자에서 침[10-12], 뜸[12], 통사요방[4], 통사안비탕과 양약(trimebutine maleate) 병행 치료[13]가 5-HT 농도를 유의하게 감소시킬 수 있으며 양약 대조군보다 효과가 뛰어날 수 있음을 확인할 수 있었다[11-13].

VIP는 신경말단에서 분비되는 물질로 장관 분비물의 희석, 평활근 이완 및 구심성 통증 감각 전달에 관여한다[34,35]. IBS 환자의 직장 점막[36] 및 S상결장에서 VIP가 증가한다는 보고가 있는 반면[37], IBS환자에서 결장 생검 결과 VIP의 수치에 변화가 없거나[38] 여성 IBS 환자에서만 VIP의 증가가 나타난다는 보고도 있다[39]. 대체로 D-IBS의 경우 VIP 분비 증가가 증상과 연관되어 있는 것으로 추정되며[40], 문헌을 통해 침[11], 통사요방[4], 침과 통사요방의 병행치료[14]가 VIP를 감소시키며 양약 대조군보다 크게 감소시킬 수 있음을 확인할 수 있었다[11,14]. 그러나 1편의 RCT에서는 침, 뜸 처치 후 SP, 5-HT 등 검사 지표와 치료 유효율, 증상 및 삶의 질(IBS-QoL) 등의 증상 지표는 개선되었으나 치료군 pinaverium bromide 대조군 모두에서 VIP 농도가 증가 한 것으로 나타났다[12]. 해당 논문의 저자는 VIP가 위장 운동성을 억제하기 때문에 증상 개선 효과가 있는 것으로 해석하였는데, 일반적으로 VIP는 위장관 운동을 촉진시키는 것으로 알려져 있어[41] 위장 운동성 외에 평활근 이완 및 감각 전달 등 다른 기전과 관련되어 있을 가능성을 염두에 둘 필요가 있다.

CGRP는 장내 신경, 구심성 신경, 삼차신경 등의 신경 말단에서 분비되며 통각 전달, 심혈관 항상성 조절, 내장감각 전달 등의 작용을 하며 SP와 함께 내장감각 과민에 관여한다[16]. 면역세포와 신경세포의 PAR-2 수용체 매개로 CGRP와 SP의 분비가 촉진되어 내장감각 과민을 야기하게 된다. 통사요방[4], 침 및 통사요방 병행치료[14], 통사안비탕과 양약 병용 투여[13] 모두 양약 대조군에 비해 CGRP 농도를 4주간의 치료 후 유의하게 감소시켰다.

SP 또한 신경말단에서 분비되어 장내 운동성 증가, 장관내 외분비 물질 분비, 내장 감각에 관여한다. IBS환자에서 SP 농도가 증가되어 있다는 보고가 있으나[39,42], 일부 연구에서는 정상인과 차이가 없는 것으로 보고하여 명확한 결론을 위해서는 추가적인 연구가 필요하다[36-38]. SP를 측정한 연구는 1편으로 침치료, 뜸치료가 양약 대조군보다 농도를 유의하게 감소시켰다[12]. VIP, CGRP, SP는 모두 mast cell을 자극하여 장내 염증 반응을 촉진시키는 공통 기전을 갖는다[39].

CCK는 간, 소장, 위, 이자 등에 작용하여 지방과 단백질의 소화를 촉진하는 호르몬으로, D-IBS 환자에서 농도가 높은 것으로 보고되었으며[43], 1편의 RCT에서 통사요방 처치 후 그 농도가 양약 대조군과 유사한 수준으로 감소하는 것으로 나타났다[4]. Ghrelin은 위의 점막 층에서 분비되는 펩타이드 호르몬으로, 식욕 증가, 위산 분비 증가, 장관 운동 촉진 등의 역할을 한다. D-IBS 환자에서 Ghrelin의 혈중 농도가 증가하는지는 불분명하나[44], 1편의 연구에서 반하사심탕 치료 후 혈액 및 대장 점막에서 Ghrelin의 발현이 감소함을 확인할 수 있었다[15].

MAPK pathway는 척수 등쪽 뿔의 별아교세포에서 발현되는 glutamate의 발현수준을 간접적으로 파악하기 위해 측정되었다. 전침은 별아교세포의 P2Y1 수용체를 억제하여 glutamate의 작용을 억제함으로써 내장감각이 과민성으로 흥분되는 것을 억제하는데[16], 1편의 연구에서 전침과 한약(통사요방) 투여 후 pinaverium bromide을 투여한 대조군과 유사한 수준으로 MAPK pathway의 발현이 감소함을 확인할 수 있었다.

항문직장 내압 검사는 직장 내에 위치한 풍선이 팽창함에 따라 피험자가 직장에서 느끼는 감각을 측정하여[45] IBS의 증상으로 나타날 수 있는 직장 민감도 증가 여부를 평가하는데 사용된다[17]. 직장 민감도(긴박용적 및 최소감각용적)는 정상인에 비해 만성 변비 환자에서 보통 증가된다고 알려져 있으나 차이가 없다는 결과도 있는데, 이는 검사법 자체의 한계와 IBS 환자 내의 병리 기전 차이 때문일 수 있다[45]. 해당 평가가 이루어진 4편의 임상연구에서 침[17], C-IBS 환자를 대상으로 사역산[18], D-IBS 환자에게 건비조간온신방[19], 장길안구복액[20] 치료 후 직장 감각 역치가 상승한 것으로 나타났는데, 이는 침 및 한약 치료가 직장 민감도를 감소시킬 수 있음을 나타낸다. 그러나 치료군으로 대건중탕을 적용한 연구에서는 대건중탕이 유의한 효과를 보이지 못하였는데[5], 이는 치료 후 수치가 치료 전 baseline 및 불안, 스트레스 지수와 관계된다는 점, pilot 연구로 투약 기간이 2주로 짧고 연구 대상이 적다는 점의 한계가 있어 명확한 결론을 위해서는 추가 연구가 필요한 것으로 보인다.

중추 및 자율신경계는 IBS환자에서 나타나는 복부 통증, 불쾌감 등 감각에 대한 인지와 진통 기전, 감정 및 스트레스와 연관될 수 있다. 통증을 인식하는 주경로는 뇌의 4부위로 IC, 전측 대상회 피질(anterior cingulate cortex, 이하 ACC), 전두엽 피질(prefrontal cortex, 이하 PFC), 및 THAL이 해당된다. IC는 직장 자극을 포함한 내장감각에, ACC와 PFC는 감정 및 정서적 요인의 처리에 관여하며 THAL은 중심센터로써 작용한다. IBS환자는 직장 팽창 시 정상적인 대조군에 비해서 위 부위들의 활성도가 크게 증가하는 것으로 알려져 있다[46]. 총 2편의 연구에서 fMRI 검사를 실시하였으며, 이 중 1편의 연구에서 설사형 IBS 환자에 대한 장길안구복액 치료가 뇌내 통각 영역인 IC와 시상의 신호 강도를 감소시키는 것을 확인하였다[20]. 다른 1편의 연구에서는 전침 자극이 우측 뇌도와 THAL의 시상침, 내측핵 상행경로를 활성화시켜 세로토닌 경로 및 고피질 센터(higher cortical center)의 감정 조절 기전에 작용하여 통증을 조절할 수 있음을 확인하였다[21]. 자율신경 기능과 관련해서는 5주간의 침치료가 D-IBS 환자의 타액 내 코티솔의 농도와 심장박동수를 유의하게 감소시켜, 부교감신경 톤을 상승시킴을 확인할 수 있었다[22].

장내미생물상의 변화는 중추신경계에 대한 영향, 장 점막의 면역 활성화, 장 상피세포 투과성 증가, 장내 감각, 운동신경에 대한 영향 등을 통해 IBS를 일으키는 것으로 추측된다[47]. 또한 Bifidobacterium, lactobacillus 등 IBS에서 변화가 나타나는 장내 미생물에 대해 보고한 다수의 연구가 존재한다[48,49]. IBS환자에서 나타나는 장관 운동성의 이상, 중추신경계와 장관과의 상호작용 등은 특정 균 수를 변화시키는데, 주로 Bifidobacterium와 Bacteriodetes는 감소시키고, Enterobacteriaceae는 증가시킨다. 건비소간방, 통사요방 및 유산균 병용치료는 Bifidobacterium 속을 증가 시키며 병원성 균을 감소시켰다. 또한 건비소간방은 Bifidobacterium의 enterobacteria에 대한 비인 (B/E)를 증가 시켰는데, 이는 IBS환자에서 보통 1보다 적게 나타나는 수치로써, 해당 수치의 증가는 정상 microflora가 형성되어 병원성 균에 대한 저항력이 회복 된 것으로 볼 수 있다[50]. 따라서 장내미생물 조성의 개선을 IBS 환자의 진단 및 치료 지표 및 한약 치료 효과의 근거로 사용할 수 있을 것으로 보인다.

면역과 염증반응은 IBS의 병리기전과 관련이 있다고 추측되며, IBS 환자에서 TNF-α, IL-10과 같은 cytokine의 변화와 기전에 대한 다수의 연구가 존재한다[51]. 침치료 전후 Th1 type cytokine인 IFN-γ와 IL-2와 Th2 type cytokine인 IL-4와 IL-10을 측정한 결과, Th1 type은 감소하고 Th2 type은 양약 및 유산균 복합 투여 대조군에 비해서도 유의하게 증가하였다[25]. Th1 type cytokine은 세포 매개 면역을, Th2 type cytokine은 체액성 면역을 나타내며 IBS-D환자에서 Th1 type cytokine인 IFN-γ와 IL-12는 증가하며, Th2 type cytokine인 IL-4와 IL-10는 감소하는 것으로 알려져 있다[52]. 따라서 침치료가 면역 조절을 통해 치료 효과를 보인 것으로 판단할 수 있다. 침, 양약, 유산균 복합치료 연구에서도 IL-18, IL-23, TNF-α가 양약, 유산균 복합 치료 대조군에 비해 유의하게 감소하여 세포매개 면역 억제 효과를 확인할 수 있었다[26].

연구의 질평가에서 배정 방법에 대해 언급한 연구는 많은 편이었으나 배정순서 은폐에 대해 명확히 언급한 연구는 적었다. 결측치에 대해 언급한 연구는 많았지만 평가자의 눈가림이나 선택적 보고에 대해서는 명확히 언급한 연구가 거의 없었다. 따라서 향후 시행될 무작위 대조 시험에서는 비뚤림을 방지하기 위해 실행한 방법에 대해 구체적으로 서술할 필요가 있다. 또한 실행 비뚤림에 있어서는 연구자와 참여자의 눈가림이 제대로 이루어지지 않은 연구가 대부분이었는데, 양약의 한약과 침구와의 복합치료를 양약 단독 대조군과 비교하는 경우에는 중재군의 차이가 명확히 드러나기 때문에 눈가림이 쉽지 않으나 단일 치료군 연구의 경우 위약 대조군의 정밀한 설계가 필요하다.

IBS에 대한 한약 및 침구치료 효과 확인을 위해서는 메타분석과 체계적 문헌고찰 등 연구방법 적용이 필요하나 본 연구에서 선정한 객관적 검사 방법을 적용한 연구들의 중재 및 결과 지표가 다양하고 연구 수가 부족하여 지표 별로 결과와 의미에 대해 고찰하였다. 또한 포함된 연구들이 블라인드 처리 및 대조군 설정 등에서 체계성이 떨어져 비뚤림의 위험이 있는 등 대상 연구의 질이 낮은 한계가 있었다. 그럼에도 본 연구를 통해 한약 및 침치료의 객관적

효과와 기전을 나타내는 지표를 탐색 할 수 있었으며, 많은 경우 한약 및 침치료가 양약 이상의 효과를 나타낸다는 것을 확인 할 수 있었다. 향후 국내에서도 관련된 임상 연구가 활발히 일어나 본 연구에서 나타난 한계를 극복하고, 더 많은 한약 및 침치료의 객관적 효과를 파악할 수 있는 지표가 제시될 수 있기를 기대한다.

결 론

본 연구에서는 한약 및 침구치료를 IBS환자에게 적용한 18편의 RCT를 분석하였다. 각 연구는 혈중 호르몬농도, 직장민감도, 중추 및 자율신경 활성, 장내미생물의 변화, 면역지표를 측정하여 치료효과를 객관적으로 나타내었다. 이 중 혈중 호르몬농도를 측정한 7편의 연구 중 7편에서, 직장민감도를 측정한 5편의 연구 중 4편에서, 중추 및 자율신경 활성을 측정한 3편의 연구 중 3편에서, 장내미생물의 변화를 측정한 2편의 연구 중 2편에서, 면역지표를 측정한 2편의 연구 중 2편에서 IBS환자에게서 변동되었던 각 지표가 한약 및 침구치료 이후 회복되는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구에서 고찰한 지표들은 IBS의 병리 기전 및 한약 및 침구치료의 치료 기전에 관여하는 것으로 파악되며, 한약 및 침구치료의 IBS환자에 대한 효과를 평가하는데에 이용될 수 있을 것으로 보인다.

Acknowledgement

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Chang SJ, Kim JH, Min SY. A PubMed Literature Study of Korean Medicine Treatment (Acupuncture) in Irritable Bowel Syndrome. The journal of pediatrics of Korean medicine. 2018;32(3):119-30.
2. Han CW, Choi J-Y, Park SH, Kim SY. Experimental Study Trends on the Acupuncture Moxibustion Treatment for Visceral Hypersensitivity: Based on the Data of PubMed. Korean Journal of Acupuncture. 2019;36(2):93-103.
3. Foxx-Orenstein A. IBS-review and what's new. Medscape General Medicine. 2006;8(3):20.
4. Meizhe P, Siyu W, Xiang L, Si C, Wei L, Peiyi Z, et al. The Clinical and Experimental Study on Soothing Liver and Trengthening Spleen Intervention of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. World Traditional Chinese Medicine. 2014;9(12):1595-8.
5. Acosta A, Camilleri M, Linker-Nord S, Busciglio I, Iturrino J, Szarka LA, et al. A Pilot Study of the Effect of Daikenchuto on Rectal Sensation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2016;22(1):69-77.
6. Hyun Sul Kim, Kim BJ. Latest Research Trends of Korean Medicine for the Treatment of Gastrointestinal Diseases. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2013;27(5):570-7.
7. Jones M, Chey W, Singh S, Gong H, Shringarpure R, Hoe N, et al. A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;39(4):426-37.
8. Lembo A, Neri B, Tolley J, Barken D, Carroll S, Pan H. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;29(8):834-42.
9. Dae-Seog H, Soo-Young K, Ji-Eun P, Hyun-Ju S, Yoon-Jae L, Hee-Jung S, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. research report. 2015;1(1):1-287.
10. Zhan DW, Sun JH, Luo KT, Xu LZ, Zhou JL, Pei LX, et al. Effects and efficacy observation of acupuncture on serum 5-HT in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Zhongguo zhen jiu [Chinese acupuncture & moxibustion]. 2014;34(2):135-8.
11. Liu YC. Clinical study of ascending-descending acupuncture method regulation of the spleen and stomach for treatment of Spleen Deficiency-type diarrhea in irritable bowel syndrome. Shanghai journal of acupuncture and moxibustion [shang hai zhen jiu za zhi]. 2015;34(1):25-7.
12. Cong L. Clinical Observation on Acupuncture Combined with Thunder-Fire Moxibustion in Treating IBS of Spleen-Deficiency Diarrhea. Journal of Chinese Medicine. 2020;48(03):56-60.
13. Liu-xiang H, Zhen L, Ling L. Effects of Tongxie Anpi Decoction Combined with Trimebutine Maleate Tablets on Serum 5-HT and CGRP in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome with Hepatic Stagnation and Splenic Deficiency Chinese Journal of Experimental Formulas. 2016;22(05):188-91.
14. Wang SS, Wang XR, Yang RY, Xu Y, Li MY. Efficacy and mechanism of acupuncture combined with Tongxieyaofang for diarrhea-type irritable bowel syndrome of liver depression and spleen deficiency. Zhongguo zhen jiu [Chinese acupuncture & moxibustion]. 2020;40(6):605-9.
15. Chen-er Z, Feng P, Tao Z. A Clinical Study on Banxia Xiexin Decoction Treating Diarrhea Predominated

Irritable Bowel Syndrome by Observing the Expression of Ghrelin. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine. 2011;29(11):2588-91.
16. Zhao J, Li H, Shi C, Yang T, Xu B. Electroacupuncture inhibits the activity of astrocytes in spinal cord in rats with visceral hypersensitivity by inhibiting P2Y1 receptor-mediated MAPK/ERK signaling pathway. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;2020.
17. Lowe C, Aiken A, Day AG, Depew W, Vanner SJ. Sham acupuncture is as efficacious as true acupuncture for the treatment of IBS: A randomized placebo controlled trial. Neurogastroenterology and Motility. 2017;29(7).
18. Su-ping Y, Hui Y, Nan-lin H, Shu-qing D, Gao C. Effect of modified Sinisan on anorectal manometry of the constipation predominant type of irritable bowel syndrome. Chinese journal of integrative medicine. 2005;11(1):27-30.
19. Gao W, Wang C, Lin Y. Effect of jianpi tiaogan wenshen recipe in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine. 2010;30(1):13-7.
20. Shen J, Zhu Q, Yuan Y. Effect of changji'an oral liquid on activated signal alterative intensity in algesthesia domain in patients with diarrhea type irritable bowel syndrome due to gan-pi disharmony. Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine. 2005;25(11):967-70.
21. Chu WCW, Wu JCY, Yew DTW, Zhang L, Shi L, Yeung DKW, et al. Does acupuncture therapy alter activation of neural pathway for pain perception in irritable bowel syndrome?: A comparative study of true and sham acupuncture using functional magnetic resonance imaging. Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2012;18(3):305-16.
22. Schneider A, Weiland C, Enck P, Joos S, Streitberger K, Maser-Gluth C, et al. Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. Complementary therapies in medicine. 2007;15(4):255-63.
23. Xing-xing Z, Jian W, Li-xia P, Yi X, Bai Y, Shen-lin L. Efficacy of Jianpi Shugan Fomula on Intestinal Flora of Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Its Effect on Intestinal Flora. Chinese Journal of Experimental Formulas. 2019;25(13):79-86.
24. Sun X, Cai G, Wang W-J. Observation on intestinal flora in patients of irritable bowel syndrome after treatment of Chinese integrative medicine. Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine. 2004;2(5):340-2.
25. Wu XL, Wang YL, Sun JH, Shu YY, Pei LX, Zhou JL, et al. Clinical observation on acupuncture for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients in syndrome of liver-stagnation and spleen-deficiency and its impact on Th1/Th2. Zhongguo zhen jiu [Chinese acupuncture & moxibustion]. 2013;33(12):1057-60.
26. Runhong Z. The effect of accupuncture-moxibustion treatment on serum IL-18, IL-23 and TNF-α level of elderly people with IBS. Chinese Journal of Gerontology. 2013;33(06):1435-6.
27. Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or'psychomarkers'? Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2014;11(11):683.
28. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the change in IBS criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. American Journal of Gastroenterology. 2018;113(7):1017-25.
29. W Wilson D, PS Hungin A, H Howse J, De Meester F, B Singh R, Wilczynska A, et al. Role of hormones and neuropeptides in IBS and other gastrointestinal disorders: understanding variability and chrononutrition. The Open Nutraceuticals Journal. 2011;4(1).
30. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005;3(4):349-57.
31. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation-and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2006;130(1):34-43.
32. Bearcroft C, Perrett D, Farthing M. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. Gut. 1998;42(1):42-6.
33. Houghton L, Atkinson W, Whitaker R, Whorwell P, Rimmer M. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. Gut.

2003;52(5):663-70.
34. Krejs GJ, Fordtran JS, Fischer J, Humphrey C, O'Dorisio T, Said S, et al. Effect of VIP infusion on water and ion transport in the human jejunum. Gastroenterology. 1980;78(4):722-7.
35. Love J, Szurszewski J. The electrophysiological effects of vasoactive intestinal polypeptide in the guinea-pig inferior mesenteric ganglion. The Journal of physiology. 1987;394(1):67-84.
36. Palsson OS, Morteau O, Bozymski EM, Woosley JT, Sartor RB, Davies MJ, et al. Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome. Digestive diseases and sciences. 2004;49(7):1236-43.
37. Zhang H, Yan Y, Shi R, Lin Z, Wang M, Lin L. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome. Digestion. 2008;78(2-3):72-6.
38. Simrén M, Stotzer P-O, Sjövall H, Abrahamsson H, Björnsson ES. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome. European journal of gastroenterology & hepatology. 2003;15(1):55-62.
39. Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, et al. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. Scandinavian journal of gastroenterology. 2013;49(1):43-51.
40. Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz J. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system [version 1; peer review: 4 approved]. F1000Research. 2019;8(1629).
41. Bergman RA AA, Heidger PM. Plate 6.111 Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) www.anatomyatlases.org2009-02-06
42. Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, et al. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. Scand J Gastroenterol. 2014;49(1):43-51.
43. Qin G, Zhang Y, Yao SK. Serotonin transporter and cholecystokinin in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Associations with abdominal pain, visceral hypersensitivity and psychological performance. World J Clin Cases. 2020;8(9):1632-41.
44. El-Salhy M, Lillebø E, Reinemo A, Salmelid L. Ghrelin in patients with irritable bowel syndrome. International journal of molecular medicine. 2009;23(6):703-7.
45. YT P. Anorectal funtion test. Korean Journal of Neurogastroenterology and Motility. 1999;5(2).
46. Yuan Y-Z, Tao R-J, Xu B, Sun J, Chen K-M, Miao F, et al. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMRI. World journal of gastroenterology: WJG. 2003;9(6):1356.
47. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. 2014.
48. Si J-M, Yu Y-C, Fan Y-J, Chen S-J. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. World journal of gastroenterology: WJG. 2004;10(12):1802.
49. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. American Journal of Gastroenterology. 2005;100(2):373-82.
50. Kerckhoffs APM, Samsom… M. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. 2009.
51. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan D, Chang L, Öhman L, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neurogastroenterology & Motility. 2014;26(7):1036-48.
52. Yanqing L, Zhang H, Zuo X. Study on the shifting of Th1/Th2 balance of large intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. Chinese Journal of Digestion. 2001(12).