비알코올성 지방간 질환에 대한 침치료의 효과 : 체계적 고찰

현 준^{1*}, 이주복^{1*}, 김소연^{1,2}, 한창우^{1,2}

¹부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ²부산대학교한방병원 한방내과

Clinical Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review

Joon Hyun^{1*}, Joo-bok Lee^{1*}, So-yeon Kim^{1,2}, Chang-woo Han^{1,2}

¹Dept. of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

²Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

ABSTRACT

Purpose: This systematic review was planned and performed in order to determine the clinical effectiveness of acupuncture for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Methods: We searched related randomized controlled trials in several medical online databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Public/Publisher MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), National Digital Science Library (NDSL), and Research Information Sharing Service (RISS). NAFLD related outcomes were extracted from the included trials and meta-analyzed.

Results: From the 8 included trials, the values of the following examinations were extracted: liver ultrasonography, liver CT, body fat CT, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL) cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, fasting blood sugar (FBS), homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), weight, body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), obesity degree, body fat mass, body fat rate, leptin, malondialdehyde (MDA), and super oxide dismutase (SOD). In the 4 outcomes, cure rate in liver ultrasonography (RR=1.56; 95%CI=1.05~2.31; P=0.03), cure rate in liver CT (RR=2.23; 95%CI=1.33~3.72; P=0.002), TC (MD=-0.78; 95%CI=-1.41~-0.15; P=0.02), and TG (MD=-2.05; 95%CI=-3.88~-0.21; P=0.03), acupuncture was more effective than the control intervention.

Conclusions: In this meta-analysis, acupuncture relieved hepatic steatosis, and reduced TC, and TG in NAFLD patients. more well-planned studies are still needed due to the heterogeneity and the considerable methodological flaws in the analyzed trials.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, acupuncture, systematic review

1. 서론

- 투고일: 2018.12.06, 심사일: 2018.12.31, 게재확정일: 2018.12.31
- 교신저자: 한창우 경상남도 양산시 물금읍 금오로 20
부산대학교한방병원 한의약임상연구센터 418호
TEL: 055-360-5957 FAX: 050-4181-6118
E-mail: hancw320@pusan.ac.kr

· These authors contributed equally to this work. 이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

* These authors contributed equally to this work.

비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 과다 음주와 같이 간 내 지방 축적을 일으킬 만한 일차적 요인 없이 지방간증이 존재하는 상태를 말하는데, 일부 환자에 있어서는 간경화로도 진행될 수 있어, 원인 불명 간경화

(cryptogenic cirrhosis)의 중요한 원인일 수 있다고 알려져 있다¹. 비알코올성 지방간 질환은 전 세계적으로 관찰되며, 위험 인자들로 알려져 있는 중심성 비만, 2형 당뇨병, 이상지질혈증 및 대사증후군의 유병율이 높은 서구 선진국에서는 가장 유병율이 높은 간질환이다². 국내에서는 2002년 건강검진 수진자 6,244명을 대상으로 시행한 연구에서의 비알코올성 지방간 질환 유병율이 9.1%였으나³, 2009년에서 2010년 사이에 서울 경기 건강검진 수진자 161,891명을 대상으로 시행한 연구에서는 유병율이 27.3%로 매우 높아졌다⁴. 치료를 위해서는 체중 조절이 필요하고, 현재까지 알려진 약물 치료들은 효과가 제한적이며, vitamin E, pioglitazone 등이 일부 환자군에서 간보호 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁵.

한의학에서는 비알코올성 지방간 질환을 치료할 때 ‘肝癰’, ‘脇痛’, ‘積聚’에 대한 치료 방법을 선별하여 적용하도록 하고 있다. ‘濕濁內停’, ‘肝鬱脾虛’, ‘濕熱蘊結’, ‘痰瘀互結’ 등의 범주로 환자의 상태를 변증하며, 침구치료 시에는 풍릉, 족삼리, 태충, 간수, 삼음교 등을 위주로 환자 상태에 따라 경혈을 조합하고, 적절한 수기법과 경혈 자극 방법을 선택하도록 하고 있다⁶.

이에 저자들은 비알코올성 지방간 질환에 대한 침 치료의 임상적 효능을 확인하기 위하여 체계적 고찰을 계획하였다. 미국 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH) 침 전문가 그룹은 침술을 “피부상의 해부학적 위치에 다양한 방법으로 자극을 가하는 행위들⁷”로 규정한 바 있는데, 이러한 관점에서 침술의 범위를 판단하면 경혈을 자극하는 모든 의료 행위를 포괄적으로 침술의 범위에 포함시킬 수 있을 것으로 생각되며, 본 연구에서는 일반침 이외에도 전침, 약침, 화침 등의 방법도 모두 분석 대상에 포함하기로 하였다. 기준에 따라 수집된 관련 무작위 임상 연구들을 분석하는 과정에서 침 치료의 몇 가지 의미 있는 임상적 효능을 확인하였기에 그 내용을 정리하여 보고하기로 하였다.

II. 방 법

1. 문헌검색 방법

문헌 검색은 한의학을 포함한 의료 관련 문헌 검색에 보편적으로 이용되는 국내 외 데이터 베이스들을 이용하였으며, 해당 데이터 베이스들은 다음과 같다: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Excerpta Medica dataBASE(EMBASE), Public/Publisher MEDLINE(PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), National Digital Science Library(NDSL), 및 Research Information Sharing Service(RISS).

Embase의 emtree와 Pubmed의 MeSH term으로 ‘non-alcoholic fatty liver disease’와 ‘acupuncture’를 검색하여 관련된 단어를 모두 포함하여, 검색어를 다음과 같이 조합하였다: (nonalcoholic fatty liver OR non-alcoholic fatty liver OR non alcoholic fatty liver OR nonalcoholic steatohepatitis OR non-alcoholic steatohepatitis OR non alcoholic steatohepatitis OR nonalcoholic steatohepatides OR non-alcoholic steatohepatides OR non alcoholic steatohepatides OR nonalcoholic fatty liver disease OR non-alcoholic fatty liver disease OR non alcoholic fatty liver disease) AND (acupuncture OR acupuncture therapy OR auriculotherapy OR electroacupuncture OR acupuncture point OR acupoint).

각 데이터베이스에서 특유의 검색 조건이 있는 경우에는 선택 가능한 가장 포괄적인 방법으로 설정하였다. 즉, PubMed에서는 ‘All field’, EMBASE에서는 ‘search as broadly as possible’, CENTRAL에서는 ‘search all text’, CNKI에서는 ‘full text’, NDSL에서는 ‘전체’, 그리고 RISS에서는 ‘전체’로 설정하였다. 논문 발행일은 2017년 12월 31일 이전으로 제한하였고, 언어는 제한 없이 모든 언어로 발행된 논문을 분석 대상에 포함하였다.

2. 포함 배제 기준

분석 대상 연구의 포함 기준은 다음과 같다: (1) 비알코올성 지방간 질환으로 진단된 성인을 대상으로 한 연구. (2) 침, 약침, 전침, 및 매선요법 등과 같이, 경혈로 규정된 체표 상의 해부학적 위치에 다양한 방법으로 자극을 가하는 의료적 행위를 시행한 연구. (3) 무작위대조연구(randomized controlled trial).

배제 기준은 다음과 같다: (1) 18세 이하를 대상으로 한 연구. (2) Intervention의 설정이 부적절한 연구: 경구로 복용되거나 정맥으로 주입되는 약물같이 침치료가 아닌 다른 처치가 침치료와 함께 intervention에 포함되어, 침치료 만의 효능을 독립해서 평가할 수 없는 연구. (3) 무작위대조연구가 아닌 연구: 체외(in vitro) 실험, 동물 시험, 증례 보고, 질적 연구, 사례대조군연구(case control study), 코호트연구(cohort study) 등.

문헌 포함 배제의 모든 과정은 두 명의 저자가 독립적으로 수행하였으며, 분류 과정에서의 이견은 저자 전원의 합의 과정을 통해 결정하였다.

3. 데이터 추출 및 비뚤림 위험 평가

포함된 각각의 임상 연구들에서 추출된 항목들은 '대상자 수(number of subjects)', '중재 방법(intervention)', '평가 변수들(outcomes)', '부작용(adverse events)'였다. '대상자 수'에서는 시험 개시 시점에서 실험군과 대조군에 할당된 대상자 수를 각각 조사하고, 각 연구들의 최종 분석 통계에 포함되지 않은 탈락자 수도 기록하였다. '중재 방법'에서는 침치료군의 침술 방법, 사용된 경혈, 침술 빈도, 치료 기간을 조사하고, 대조군에 대하여서도 구체적인 처치 방법, 빈도, 기간 등을 확인하였다. '평가 변수들'에서는 비알코올성 지방간 질환과 관련된 평가 변수들을 추출하였으며, 비알코올성 지방간 질환과 관련되지 않거나 측정 방법이 명확히 규정되지 않는 주관적 지표들은 제외하였다. '부작용'에서는 인과성과 상관없이 각 연구들에서

기술된 모든 부작용을 기록하였다.

포함된 임상 연구들의 비뚤림 위험 평가에서는 코크란 그룹의 비뚤림 위험 평가 방법을 따라⁸, '무작위 배정순서 생성(random sequence generation)', '배정 은폐(allocation concealment)', '대상자와 시술자의 눈가림(blinding of participants and personnel)', '평가자의 눈가림(blinding of outcome assessment)', '결측값(incomplete outcome data)에 대한 상세 기술', '선택적 보고(selective reporting) 여부', 및 '기타 가능한 비뚤림 위험'의 7가지 항목에 대하여 평가하였다.

4. 데이터 분석

비알코올성 지방간 질환에 대한 침치료의 효과를 판단하기 위하여 각각의 평가 변수들에 대해 메타 분석을 시행하였다. 프로그램은 RevMan software (Review Manager Version 5.3 for Windows; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen)를 사용하였다. 연속 변수는 평균 차이(mean difference, MD)와 95% 신뢰구간을 측정하였고, 이분 변수는 위험비(risk ratio, RR)와 95% 신뢰구간을 측정하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의미한 차이가 있는 것으로 판단하였다. 단일 질환을 대상으로 한 연구들으로써 대상자들 사이에는 임상적 동질성이 있을 것으로 추정되지만, 침치료 방법과 연구 디자인은 연구들 간에 상당한 이질성이 있다고 판단되어 변량 효과 모형(random-effects method)을 선택하였다. 포함된 연구들 사이의 이질성(heterogeneity) 평가를 위해서 χ^2 test 및 I^2 test를 시행하였다. χ^2 test에서 $P < 0.1$ 일 때 연구 간 이질성이 있는 것으로 판단하고, 이질성의 정도는 I^2 값으로 제시하였다. 출판 비뚤림은 funnel plot으로 확인하였다.

III. 결 과

1. 문헌 검색과 선별

문헌 검색, 배제, 및 포함의 과정을 Fig. 1에 도

식화하였으며, 단계별 과정은 다음과 같다. PubMed에서 24편, EMBASE에서 37편, CENTRAL에서 7편, CNKI에서 131편, NDSL에서 29편, 그리고 RISS에서 14편으로 총 242편의 논문이 검색되었다. 이 중 중복 검색된 논문 70편을 제외하여, 172편의 논문을 일차 선별 대상으로 하였다.

일차 선별 과정에서는 제목과 초록을 확인하였으며, 포함 기준에 해당하지 않아 제외된 159편은 다음과 같다: 131편은 비알코올성 지방간 질환에 대한 연구가 아니거나 intervention이 침치료와 연

관되지 않은 연구; 21편은 동물 실험 또는 in vitro 실험 연구; 5편은 리뷰 또는 opinion; 2편은 증례 보고에 해당하였다.

남은 13편에 대해서는 전문을 확인하며 포함 배제 여부를 판단하였으며, 제외된 5편은 다음과 같다: 1편은 중문 원고를 영문으로 다시 게재한 논문⁹; 1편은 프로토콜로만 구성된 논문¹⁰; 1편은 전후 비교 연구¹¹; 2편은 한약을 침치료와 함께 intervention에 포함하여, 침치료 만의 효능을 독립해서 평가할 수 없는 연구^{12,13}에 해당하였다.

Fig. 1. Search, exclusion and inclusion process of related articles.

2. 포함된 연구들의 일반적 특징들

포함 및 배제 기준에 따라 8편의 임상 연구가 최종 선정되고, 최종 선정된 연구들의 일반적 특징들을 추출하여 Table 1에 정리하였다. 7편¹⁴⁻²⁰의 연구는 중국에서 진행되고 중국어로 출판되었으며, 1편²¹

의 연구는 한국에서 진행되고 한국어로 출판되었다. 6편^{14-16,19-21}은 2개의 평행 그룹(two-arm parallel group)으로 이루어져 있었고, 2편^{17,18}은 4개의 평행 그룹(four-arm parallel group)으로 이루어져 있었다. 선정된 연구들에 포함된 전체 대상자 수는 790

명이었고, 탈락자는 11명이었다. 포함된 연구들의 대상자 수는 중간값이 100명이었고, 최소 22명에서 최대 180명이었다.

침술 방법은 연구들마다 다양하였다. 4편^{16-18,20}은 매선, 2편^{15,19}은 일반침, 1편¹⁴은 약침, 그리고 1편²¹은 일반침과 전침을 사용하였다. 약침에서는 thiopronin 2 ml 을 경혈 부위에 자입하였다¹⁴. 모든 연구에서 사용된 경혈 부위들이 기술되어져 있었다. 8편의 연구에서 모두 사용된 경혈은 족삼리(ST36)였으며, 다음으로 많이 사용된 경혈은 6편의 연구에서 사용된 풍릉(ST40)^{15-18,20,21}이었다. 그 외, 간수(BL18)^{16-18,20}, 태충(LR3)^{15,19-21}, 신수(BL23)^{15,17,18}, 관원(CV4)^{15,19,21}, 기해(CV6)¹⁶⁻¹⁸, 중완(CV12)^{16,19,21}, 삼음교(SP6)^{15,20,21}, 천추(ST25)^{17,18,21}, 비수(BL20)^{17,18}, 합곡(LI4)^{15,19}, 내관(PC6)^{15,19}, 음릉천(SP9)^{17,18}, 혈해(SP10)^{17,18}가 2편 이상의 연구에서 사용되었다. 격수(BL17)¹⁶, 대맥(GB26)²¹, 양릉천(GB34)¹⁶, 태계(KI3)¹⁵, 부류(KI7)¹⁵, 기문(LR14)²¹, 공손(SP4)²¹, 양문(ST21)¹⁷, 양구(ST34)²¹는 1편의 연구에서만 사용되었다. 각 경혈들의 선택 빈도는 Table 2에 표기하였다.

침치료 시행 빈도는 4편^{16,18,20,21}의 연구에서 주 1 회였다. 2편^{14,15}의 연구에서는 주 3 회였다. 1편¹⁷에서는 첫 1개월간은 주 1회 시행하고 다음 2개월 간은 2주 1회 시행하였다. 1편¹⁹에서는 10일간 매일 시행 후 4일간 휴식을 반복하였다. 치료 기간은 5편^{14,15,17-19}의 연구에서 3개월(또는 12주) 간 진행하였고, 2편^{16,21}의 연구에서는 8 주간 진행하였다. 1편²⁰에서는 6개월 간 진행하였다.

대조군에 대한 처치로는 1편²¹에서만 별다른 처치를 시행하지 않았고, 나머지 7편¹⁴⁻²⁰에서는 대조군에 비알코올성 지방간 질환 관련 약물 투여하였다. 사용된 약으로는 polyene phosphatidylcholine^{15,17,18,20}, thiopronin¹⁶, Qiangganxiaozhi decoction(强肝消脂饮)^{17,18}, silibinin¹⁹이 사용되었다.

측정값으로는 지방간 상태를 평가하기 위한 영상

검사, 각종 혈액 검사 및 신체 측정이 시행되었다. 영상 검사로는 간 초음파(liver ultrasonography)^{19,20}, 간 컴퓨터단층촬영(liver CT)^{15,16}, 체지방 컴퓨터단층촬영(body fat CT)²¹; 간기능 검사 관련 항목들로는 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate transaminase, AST)^{14-18,20,21}, 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase, ALT)^{14-18,20,21}, 감마글루타밀전이효소(gamma-glutamyltransferase, GGT)^{15,16,21}; 지질 대사 관련 항목들로는 총콜레스테롤(total cholesterol, TC)^{14-18,20,21}, 중성지방(triglyceride, TG)^{14-18,20,21}, 저밀도지질단백질(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤²¹, 고밀도지질단백질(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤²¹; 당 대사 관련 항목들로는 공복혈당(fasting blood sugar, FBS)²¹, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)^{17,18}; 비만 관련 항목들로는 체중²¹, 신체질량지수(body mass index, BMI)^{16,21}, 허리엉덩비율(waist hip ratio, WHR)²¹, 비만도(obesity degree)¹⁶, 체지방량(body fat mass)²¹, 체지방비(body fat rate)²¹, 렙틴(leptin)¹⁷; 산화 스트레스와 관련 항목들로는 말론디알데하이드(malondialdehyde, MDA)¹⁴, 초과산화물디스뮤타아제(super oxide dismutase, SOD)¹⁴가 있었다.

부작용에 대해서는 전체 8편 중 6편^{14-18,21}에서는 관련 기록을 확인할 수 있었고, 2편^{19,20}에서는 출판된 원고 내에 관련 내용을 포함하지 않았다. 부작용 관련 내용을 보고한 6편의 연구 중 실험군에서는 1명에서 부작용이 보고되었다¹⁶. 매선 시술을 받은 1명의 환자에서 시술 부위의 통증과 피하 경결이 발생하였고, 핫팩 및 맛사지로 증상 소실되었다고 하였다¹⁶. 대조군에서는 7명에서 부작용이 보고되었다. 대조약으로 polyene phosphatidylcholine을 복용한 그룹 중에서 두통 및 현훈이 2명¹⁵, 가벼운 발진이 3명에서 발생하였다^{17,18}. 대조약으로 thiopronin을 복용한 그룹 중에서 발진과 황달이 2명에서 발생하였다¹⁶.

Table 1. General Characteristics of the Included Studies

Author year	Number of subjects included (dropped-out)		Medical intervention		Major outcomes	Adverse events
	Experiment	Control	Experiment	Control		
Liu 2010 ¹⁶	30	30	Thread embedding acupuncture (BL17, BL18, CV12, CV6, ST36, GB34, ST40), once /week for 8 weeks	Thiopronin, 200 mg orally 3 times /day for 8 weeks	AST, ALT, GGT, TC, TG, BMI, obesity degree, liver CT	1 experienced pain and induration at the procedure site in experiment group, and 2 had rash and jaundice in control group.
Zhou 2010 ¹⁷	A : 40 B : 20	C : 20 D : 20	A : B and C intervention, for 3 months B : Thread embedding acupuncture, (ST21, ST25, CV6, ST40, BL20, SP9, BL18, ST36, BL23, SP10), once /week for the 1st month, 2 times /month for the last 2 months, for total 3 months	C : Qiangganxiaozi decoction (强肝消脂饮), 180 ml orally 2 times /day for 3 months D : polyene phosphatidylcholine, 600 mg orally 3 times /day for 3 months	AST, ALT, TC, TG, leptin, HOMA-IR	None in experiment group, 1 had mild rash in control group
Zhou 2011 ¹⁸	A : 30 B : 30	C : 30 D : 30	A : B and C intervention, for 3 months B : Thread embedding acupuncture, (ST25, CV6, ST40, BL20, SP9, BL18, ST36, BL23, SP10), once /week for 3 months	C : Qiangganxiaozi decoction (强肝消脂饮), 180 ml orally 2 times /day for 3 months D : polyene phosphatidylcholine, 464 mg orally 3 times /day for the 1st month and 232 mg orally 3 times /day for the last 2 months, for total 3 months	AST, ALT, TC, TG, HOMA-IR	None in experiment group, 2 had mild rash in control group
Huang 2016 ²⁰	90 (2)	90	Thread embedding acupuncture (BL18, LR3, ST40, ST36, SP6), once /week for 6 months	Polyene phosphatidylcholine, 456 mg orally 3 times /day for 6 months	AST, ALT, TC, TG, liver ultrasonography	Not reported
Meng 2009 ¹⁵	50	48	Acupuncture (BL23, CV4, KI3, SP6, KI7, PC6, ST36, LI4, ST40, LR3), 3 times /week for 12 weeks	Polyene phosphatidylcholine, 400 mg orally 3 times /day for 12 weeks	AST, ALT, GGT, TC, TG, liver CT	None in experiment group, and 2 experienced headache and dizziness in control group
Zhang 2015 ¹⁹	55	55	Acupuncture (CV4, ST36, CV12, LI4, LR3, PC6), once /day for 10 days and break for 4 days for 3 months	Silibinin, 70mg orally 3 times/day for 3 months	Liver ultrasonography	Not reported

Lee 2015 ²¹	11 (1)	11 (1)	Acupuncture (LR14, CV4, CV12, ST34, SP4, SP6, LR3) and electroacupuncture (GB26, ST25, ST40, ST36), once /week for 8 weeks	No intervention	AST, ALT, TC, TG, HDL cholesterol, LDL cholesterol, FBS, GGT, body weight, BMI, body fat mass, body fat rate, WHR, body fat CT	No adverse event
Jin 2006 ¹⁴	50 (3)	50 (4)	Acupoint-injection (ST36, thiopronin 2 ml), 3 times /week for 3 months	Thiopronin, 200 ml intravenously once /day for 3 months	AST, ALT, TC, TG, MDA, SOD	No adverse event

AST : aspartate transaminase, ALT : alanine transaminase, GGT : gamma-glutamyltransferase, TC : total cholesterol, TG : triglyceride, BMI : body mass index, CT : computed tomography, HOMA-IR : homeostatic model assessment for insulin resistance, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein, FBS : fasting blood sugar, WHR : waist hip ratio, MDA : malondialdehyde, SOD : super oxide dismutase

Table 2. Acupuncture Points and Frequency of Use in Included Trials

Acupuncture points	Frequency of use (times)
ST36	8
ST40	6
BL18, LR3	4
BL23, CV4, CV6, CV12, SP6, ST25	3
BL20, LI4, PC6, SP9, SP10	2
BL17, GB26, GB34, KI3, KI7, LR14, SP4, ST21, ST34	1

3. 포함된 연구들의 비뚤림 위험

포함된 연구들의 비뚤림 위험을 평가하여 Table 3에 제시하였다. ‘무작위 배정순서 생성’ 항목에 대해서는 포함된 모든 연구에서 무작위 배정이 이루어졌음을 확인할 수 있었다. ‘배정 은폐’ 항목에서는 배정 은폐 방법을 기술한 7편^{14-18,20,21}의 연구에서 모두 공개된 난수표와 유사한 방법을 사용함으

로써 연구자에게 배정 내용이 노출될 위험이 있었고, 1편¹⁹의 연구에서는 은폐 방법이 기술되지 않았다. ‘대상자와 시술자의 눈가림’ 항목에서는 포함된 모든 연구에서 대조군으로 침치료와 구별 가능한 무처치나 약물을 선택하였기에 눈가림이 이루어지지 않았다고 판단되었다. ‘평가자의 눈가림 항목’에서는 모든 측정값들이 측정 장비에 의해 측정되는 항목들로서 평가자나 대상자의 주관적 판단이 개입되는 평가값이 없었으므로 눈가림이 유지되었다고 판단되었다. ‘결측값에 대한 상세 기술’ 항목에 대해서는 결측값이 없었던 6편^{15-19,21}의 연구에서는 비뚤림이 없다고 판단되었고, 탈락자가 있는 2편^{14,20}의 연구에서는 탈락 사유가 기술되지 않아 높은 비뚤림 위험이 있다고 판단되었다. ‘선택적 보고 여부’ 항목에 대해서는 포함된 모든 연구들에서 등록된 프로토콜을 확인할 수 없으므로 비뚤림 위험이 불명확하다고 판단되었다. ‘기타 가능한 비뚤림 위험’에 대해서는 언급할 만한 위험은 없었다.

Table 3. Risk of Bias of Included Studies

Author year	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 potential problems
Liu 2010 ¹⁶	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Zhou 2010 ¹⁷	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Zhou 2011 ¹⁸	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Huang 2016 ²⁰	Low risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk	Low risk
Meng 2009 ¹⁵	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Zhang 2015 ¹⁹	Low risk	Unclear risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Lee 2015 ²¹	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Jin 2006 ¹⁴	Low risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk	Low risk

4. 메타 분석

실험군과 대조군에 여러 그룹이 포함된 연구에서는 기준에 적합한 각 1군씩의 실험군과 대조군을 선택하고 나머지 그룹은 배제하였다. 위에서 기술한 바와 같이 전체 임상 시험에서 790명의 대상자가 포함되었고, 이 중 배제된 그룹의 대상자 120명과 탈락자 11명을 제외하여, 총 659명(실험군 330명, 대조군 329명)이 메타 분석에 포함되었다. 항목 별 메타 분석 결과는 Fig. 2에 나열하였다.

1) 영상 검사

간 초음파에서 지방간 소견이 없어진 대상자 빈도는 2편^{19,20}의 임상 연구에서 확인할 수 있었으며, 2편의 연구 모두에서 침치료군에서의 빈도가 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 높게 나타났다. 메타 분석에서도 빈도가 통계적으로 의미있게 높게 관찰되었다(RR=1.56; 95%CI=1.05~2.31; P=0.03). Chi² test에서 P>0.1으로 계산되어 이 항목에 대해서는 연구들 사이에 통계적으로 동질성이 있는 것으로 판단되었다(Chi²=1.66, P=0.20; I²=40%).

간 컴퓨터단층촬영에서 지방간 소견이 없어진 대상자 빈도는 2편^{15,16}의 임상 연구에서 확인할 수 있었으며, 1편¹⁵의 연구에서 침치료군에서의 빈도가 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 높게 나타났다. 메타 분석에서도 빈도가 통계적으로 의미있게 높게 관찰되었다(RR=2.23; 95%CI=1.33~3.72; P=0.002). Chi² test에서 P>0.1으로 계산되어 이 항목에 대해서는 연구들 사이에 통계적으로 동질성이 있는 것으로 판단되었다(Chi²=0.53, P=0.47; I²=0%).

체지방 컴퓨터단층촬영은 횡단면을 스캔한 CT 영상에서 배꼽 높이의 하우스필드 값(hounsfield unit, HU)을 반복측정한 값으로 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 오히려 높게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD=4.18; 95%CI=-7.08~15.44; P=0.47).

2) 간기능 검사 관련 지표

아스파르테이트아미노전달효소는 7편^{14-18,20,21}의 임

상 연구에서 측정되었으며, 3편^{15,16,20}에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 메타 분석에서도 평균값이 낮게 나타나기는 하였지만 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다($MD = -11.11$; $95\%CI = -27.08 \sim 4.86$; $P = 0.17$). 연구들 사이의 이질성이 높게 나타났으나($Chi^2 = 1148.25$, $P < 0.00001$; $I^2 = 99\%$), 이질성의 원인을 찾기 위해 침치료 방법, 경혈 부위, 치료 빈도, 치료 기간의 차이에 따른 하부 그룹 분석 시도하였으나, P 값을 0.1 이상으로 상승시키는 설명 가능한 요인 확인하지 못하였다.

알라니아미노전달효소는 7편^{14-18,20,21}의 임상 연구에서 측정되었으며, 4편^{15,16,18,20}에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 메타 분석에서도 평균값이 낮게 나타나기는 하였지만 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다($MD = -14.83$; $95\%CI = -34.57 \sim 4.90$; $P = 0.14$). 연구들 사이의 이질성이 높게 나타났으며($Chi^2 = 1068.42$, $P < 0.00001$; $I^2 = 99\%$), 이질성의 원인을 찾기 위해 침치료 방법, 경혈 부위, 치료 빈도, 치료 기간의 차이에 따른 하부 그룹 분석 시도하였으나 설명 가능한 요인 확인하지 못하였다.

감마-글루타밀전이효소는 3편^{15,16,21}의 임상 연구에서 측정되었으며, 1편¹⁵에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 메타 분석에서도 평균값이 낮게 나타나기는 하였지만 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다($MD = -20.01$; $95\%CI = -45.29 \sim 5.27$; $P = 0.12$). 연구들 사이의 이질성이 높게 나타났으며($Chi^2 = 20.92$, $P < 0.0001$; $I^2 = 90\%$), 이질성의 원인을 찾기 위해 침치료 방법, 경혈 부위, 치료 빈도, 치료 기간의 차이에 따른 하부 그룹 분석 시도하였으나 설명 가능한 요인 확인하지 못하였다.

3) 지질 대사 관련 지표

총 콜레스테롤은 7편^{14-18,20,21}의 임상 연구에서 측정되었으며, 3편^{15,16,20}에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되

었다. 메타 분석에서도 평균값이 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다($MD = -0.78$; $95\%CI = -1.41 \sim -0.15$; $P = 0.02$). 연구들 사이의 이질성은 높게 나타났으며($Chi^2 = 221.87$, $P < 0.00001$; $I^2 = 97\%$), 이질성의 원인을 찾기 위해 침치료 방법, 경혈 부위, 치료 빈도, 치료 기간의 차이에 따른 하부 그룹 분석 시도하였으나 설명 가능한 요인 확인하지 못하였다.

중성지방은 7편^{14-18,20,21}의 임상 연구에서 측정되었으며, 3편^{15,16,20}에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 메타 분석에서도 평균값이 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다($MD = -2.05$; $95\%CI = -3.88 \sim -0.21$; $P = 0.03$). 연구들 사이의 이질성은 높게 나타났으며($Chi^2 = 383.07$, $P < 0.00001$; $I^2 = 98\%$), 이질성의 원인을 찾기 위해 침치료 방법, 경혈 부위, 치료 빈도, 치료 기간의 차이에 따른 하부 그룹 분석 시도하였으나 설명 가능한 요인 확인하지 못하였다.

저밀도지질단백질 콜레스테롤은 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다($MD = -9.79$; $95\%CI = -40.68 \sim 21.01$; $P = 0.53$).

고밀도지질단백질 콜레스테롤은 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 높게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다($MD = 6.32$; $95\%CI = -5.54 \sim 18.18$; $P = 0.30$).

4) 당 대사 관련 지표

공복혈당은 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 오히려 높게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다($MD = 4.18$; $95\%CI = -16.85 \sim 25.21$; $P = 0.70$).

HOMA-IR는 공복 시 혈당과 인슐린 값을 측정하여 $[\text{혈당}(\text{mmol/L}) \times \text{인슐린}(\text{mU/L})] \div 22.5$ 로 계산한다²². 2편^{17,18}의 임상 연구에서 측정되었으며, 1편¹⁸에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계

적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 메타 분석에서도 평균값이 낮게 나타나기는 하였지만 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -0.19; 95%CI = -1.46 ~ -1.08; P = 0.77). 연구들 사이의 이질성은 높게 나타났다($\text{Chi}^2 = 5.25$, $P < 0.02$; $I^2 = 81\%$).

5) 비만 관련 지표

체중은 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -2.76; 95%CI = -11.52 ~ 6.00; P = 0.54).

신체질량지수는 2편^{16,21}의 임상 연구에서 측정되었으며, 1편¹⁶에서 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 메타 분석에서도 평균값이 낮게 나타나기는 하였지만 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -0.82; 95%CI = -4.35 ~ 2.71; P = 0.65). 연구들 사이의 이질성은 경계값을 나타내었다($\text{Chi}^2 = 6.71$, $P = 0.010$; $I^2 = 85\%$).

허리엉덩비율은 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -0.01; 95%CI = -0.06 ~ 0.04; P = 0.68).

비만도는 '[키(cm)-100]×0.9'로 계산한 값을 '표준체중'값으로 하였을 때, '[체중 - 표준체중]÷표준체중'×100'으로 계산한다¹⁶. 1편¹⁶의 임상 연구에

서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다(MD = -11.46; 95%CI = -18.53 ~ -4.39; P = 0.001).

체지방량은 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -1.84; 95%CI = -6.37 ~ 2.69; P = 0.43).

체지방비는 1편²¹의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -0.46; 95%CI = -6.95 ~ 6.03; P = 0.89).

렙틴은 1편¹⁷의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 오히려 높게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = 0.04; 95%CI = -0.01 ~ 1.09; P = 0.94).

6) 산화 스트레스 관련 지표

말론디알데하이드는 1편¹⁴의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 오히려 높게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = 0.10; 95%CI = -0.11 ~ 0.31; P = 0.35).

초산화물디스뮤타아제는 1편¹⁴의 임상 연구에서만 측정되었으며, 침치료군의 측정값이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 의미있는 수준은 아니었다(MD = -2.05; 95%CI = -5.62 ~ 0.62; P = 0.12).

1. Liver ultrasonography (number of subjects)

2. Liver CT (number of subjects)

3. Body fat CT (hounsfield unit)

4. Aspartate transaminase (AST, U/L)

5. Alanine transaminase (ALT, U/L)

6. Gamma-glutamyltransferase (GGT, U/L)

7. Total cholesterol (TC, mmol/L)

8. Triglyceride (TG, mmol/L)

9. LDL-cholesterol (mg/dL)

10. HDL-cholesterol (mg/dL)

11. Fasting blood sugar (FBS, mg/dL)

12. Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMAIR)

13. Weight (Kg)

14. Body mass index (BMI, kg/m²)

15. Waist hip ratio (WHR)

16. Obesity degree (%)

17. Body fat mass (kg)

18. Body fat rate (%)

19. Leptin (µg/mL)

20. Malondialdehyde (MDA, mmol/L)

21. Super oxide dismutase (SOD, U/mL)

Fig. 2. Meta-analysis of non-alcoholic fatty liver related outcomes.

7) 메타 분석 지표들의 출판 비फल 위험

메타 분석을 시행한 임상 지표들 중, 다수의 연구에서 측정값이 추출되어 출판 편향 여부를 조사할 수 있었던 아스파르테이트아미노전달효소, 알라

닌아미노전달효소, 총 콜레스테롤, 및 중성지방에 대해서는 funnel plot을 확인하였다. 조사한 항목들 모두에서 침치료가 긍정적으로 표현된 좌측으로의 편향은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

Fig. 3. Funnel plots from included trials.

Ⅳ. 고 찰

비알코올성 지방간 질환은 영상 검사나 조직 검사에서 간의 지방 침착이 확인되고, 지방간을 유발할 만한 다른 일차적 원인, 즉 과도한 음주, 지방간 유발 약물, 또는 유전성 질환 등이 없을 경우를 말하며, 대부분 한 두 가지 이상의 대사증후군 특징을 동반한다²³. 'National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III)'에 따르면 대사증후군은 다음의 다섯 가지 조건들 중 세 가지 이상이 있을 때 진단하는데, 그 세부 기준은, 혈당 ≥ 5.6 mmol/L(100 mg/dL)이거나 당뇨병에 대한 약물 치료를 받는 경우; 고밀도지질단백질 콜레스테롤이 남자는 <1.0 mmol/L(40 mg/dL), 여자는 <1.3 mmol/L(50 mg/dL)이거나 고밀도지질단백질 콜레스테롤 저하로 약물 치료를 받는 경우; 중성지방이 ≥ 1.7 mmol/L(150 mg/dL)이거나 고중성지방혈

증으로 약물 치료를 받는 경우; 허리둘레가 남자는 ≥ 102 cm, 여자는 ≥ 88 cm; 그리고, 혈압이 $\geq 130/85$ mmHg이거나 고혈압 약물 치료를 받는 경우이다^{24,25}.

그래서, 본 고찰 과정에 선정된 연구들에서는 간 내 지방 침착 진단을 위한 영상 검사 및 간기능 검사 항목과 함께, 비만, 이상지질혈증, 당대사 이상 관련 항목들이 포함되어 있다. 상술한 바와 같이 포함된 8편의 연구들에서는, 지방증을 확인하기 위한 초음파와 컴퓨터단층촬영; 간 내 염증 상태와 연관된 아스파르테이트아미노전달효소, 알라닌아미노전달효소, 감마-글루타밀전이효소; 지질대사 평가를 위한 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지질단백질 콜레스테롤, 고밀도지질단백질 콜레스테롤; 당 대사 평가를 위한 공복혈당, HOMA-IR; 비만도 평가를 위한 신체질량지수, 허리엉덩이비율, 비만도, 체지방량, 체지방비; 산화 스트레스 평가를 위한 말론디알데하이드, 초과산화물디스무타아제 등을 측정하였다. 간 내 지방 침착이 증가하면 초

음과 검사에서는 간실질 밝기가 증가하고, CT에서는 밝기가 감소하는 양상을 보인다¹. 초음파 검사로 비알코올성 지방간 질환을 진단할 경우 민감도는 85~94% 정도로 높지만²⁶, 비만 정도가 심해질수록 민감도가 낮아지는 제한이 있다²⁷. CT는 비알코올성 지방간 질환에 대하여 조영증강을 사용하지 않는 경우와 사용하는 경우 각각의 민감도는 33 및 50% 정도이지만, 특이도는 100 및 83%로 높다²⁸. 정상 아미노전이효소 수치가 비알코올성 지방간 질환을 배제하지는 않지만, 비알코올성 지방간 질환 환자는 아스파르테이트아미노전달효소와 알라닌아미노전달효소가 경도 또는 중등도로 상승한다²⁹. 상승 정도는 일반적으로 정상 상한값의 2~5배이며 아스파르테이트아미노전달효소와 알라닌아미노전달효소의 비율이 1보다 작다³⁰. 감마-글루타밀전이효소는 신장, 담관, 담낭, 췌장, 비장, 심장, 뇌 및 정낭을 포함한 많은 조직의 세포막에 존재하며³¹, 바이러스성 간염, 간경변, 담낭염, 전이성 간암, 간암, 급성췌장염, 및 췌장암과 같은 대부분의 간담췌 질환에서 상승한다³². 또, 신체질량지수가 높은 사람들에서 감마-글루타밀전이효소의 상승은 인슐린 저항성 및 2형 당뇨의 발생과 상관성이 있는 것으로 알려져 있다³³. HOMA-IR은 상술한 바와 같이 공복에 혈당과 인슐린 농도를 측정하고 그 값들을 특정 계수로 나누어 계산하며, 인슐린 저항성을 정량화하는 방법의 하나이다²². 말론디알데하이드는 세포 내 다중 불포화 지방산의 과산화 과정에서 발생하는 최종 생성물 중의 하나로서, 유리기(free radical)가 증가하면 말론디알데하이드도 과다 생산되며, 말론디알데하이드 수준은 산화 스트레스의 지표 중 하나로 알려져 있다³⁴. 초과산화물(O_2^-)은 산소 대사의 부산물로서 다양한 세포 손상을 유발하는 물질이며³⁵, 초과산화물디스무타아제는 초과산화물(O_2^-)을 일반 분자 산소(O_2) 또는 과산화수소(H_2O_2)로 전환시키는 효소로서, 거의 모든 살아있는 세포의 필수적 항산화 방어 시스템이다³⁶. 렙틴은 지방 세포에 의해 주로 합성되는 호

르몬으로서 시상하부의 활꼴핵(arcuate nucleus)에 있는 수용체에 작용하여 식욕을 억제하여 에너지 균형을 조절하는 역할을 하는데³⁷, 비만에서는 렙틴에 대한 감수성이 감소하여 체지방이 증가하고 렙틴 농도가 높아져도 포만감을 감지할 수 없게 된다³⁸.

서론에서 기술한 바와 같이 한의학에서는 비알코올성 지방간 질환을 '肝癰', '脇痛', '積聚' 등의 범주로 판단하고 있기 때문에, 침구치료 시에도 해당 질환에 보편적으로 사용되는 풍릉, 족삼리, 태충, 간수, 삼음교 등을 위주로 환자 상태를 고려하여 경혈을 선택하도록 하고 있다⁶. 이 고찰에 포함된 연구들에서도 족삼리 8회, 풍릉 6회, 태충 4회, 간수 4회, 삼음교가 3회 사용되었는데, 이러한 내용은 상술한 한의임상 지침과 부합하는 것으로 판단된다. 그러나, 포함된 연구들에서는 모두 경혈 선택 과정에 대한 보다 상세한 기술이 없었으며, 따라서 개별 연구들 사이에 존재하는 경혈 조합의 차이에 대해서는 합리적 해설을 도출할 수 없었다. 향후 임상 연구를 계획할 때에는 경혈 선택 과정에 대해 모든 논리적 근거를 명확히 밝힐 필요가 있을 것으로 생각된다.

메타 분석한 측정값들 중 치료 후 시행한 초음파 검사에서 지방간 소견이 없어진 대상자 빈도와 치료 후 시행한 컴퓨터단층촬영에서 지방간 소견이 없어진 대상자 빈도는 모두 침치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 높게 나타났다. 그리고, 총 콜레스테롤과 중성지방의 평균값은 침치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮게 관찰되었다. 아스파르테이트아미노전달효소, 알라닌아미노전달효소, 감마-글루타밀전이효소, 저밀도지질단백질 콜레스테롤, 고밀도지질단백질 콜레스테롤, HOMA-IR, 체중, 신체질량지수, 비만도, 허리엉덩비율, 체지방량, 체지방비는 메타 분석에서 통계적으로 의미있는 결과를 확인하지 못하였거나, 단일 연구에서만 관찰되어 메타 분석을 시행하지 못하였다. 공복혈당, 렙틴, 말론디알데하이드, 초과산화물디스무타아제는 단일 연구에서만 관찰

되었으며, 통계적으로 의미있는 차이는 아니었지만 오히려 대조군에서 긍정적인 결과가 관찰되었다. 영상 검사에서는 모두 통계적으로 유의미한 개선이 관찰되었으나, 정량 검사 항목들에서는 총 콜레스테롤과 중성지방의 개선만이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 측정된 대상자 수가 너무 작은 검사 항목들은 치료 전 검사에서 존재하는 실험군과 대조군 사이의 평균값 차이가 치료 후 측정 시에도 유사하게 존재하는 경우가 많았으며, 이러한 이유로 통계적 차이를 확인하지 못한 항목들에 대해서는 평균값이 개선되거나 악화되더라도 의미있는 해석을 부여하기 어려웠다. 향후 추정된 효과 크기를 바탕으로 적정 규모의 임상 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 침술의 범위를 판단함에 있어서, 미국 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH) 침 전문가 그룹의 의견⁷을 참조하여 경혈을 자극하는 모든 의료 행위를 분석 대상에 포함하였다. 결과적으로 매선, 일반침, 약침 및 전침을 사용한 연구들이 포함되었으며, 이러한 치료 방법에서의 이질성은 향후 개별 방법에 대한 적정 규모의 임상 연구를 통해 보완할 수 있을 것으로 판단된다. 한편, 영상 검사 이외에는 메타 분석을 시행한 모든 측정값들에서 P값 0.1 이하의 이질성이 관찰되었다. 그러나, 침술 차이 뿐 아니라, 경혈 부위, 치료 기간 등을 고려한 다양한 분석에도 설명 가능한 이질성의 원인을 찾지 못하였다.

포함된 연구들의 방법론적 질(methodological quality) 평가는 상술한 바와 같이 전체적으로 무작위 배정이 지켜졌고, 측정 변수들이 모두 기계적 측측을 이용하는 항목들이어서 주관적 판단의 개입이 어려운 면은 결과의 신뢰성을 높이는 측면으로 판단되었다. 그러나, 포함된 모든 연구들이 대조군을 무처리 또는 투약으로 처리함으로써 대상자와 시술자의 눈가림이 이루어지지 않았다. 또, 모든 연구들이 임상 시험 전 등록된 프로토콜을 확인할 수 없었고, 배정 은폐를 위한 적절한 처치가 이루어지지 않았다.

한편 funnel plot에서 좌편향은 없었으므로 침치료에 긍정적인 방향으로의 출판 비플림은 없었던 것으로 판단되었고, 다만 funnel plot이 삼각형 구조를 나타내지 않았던 것은 연구 수가 부족하고 포함된 연구들이 모두 대상자 수가 비교적 작았기 때문으로 생각된다.

V. 결 론

비알코올성 지방간 질환을 대상으로 침치료를 시행한 무작위 대조 임상 연구들을 분석한 결과, 초음파 및 컴퓨터단층촬영 검사에서 간 내 지방 침착 완화 효능이 확인되었으며, 총 콜레스테롤 및 중성 지방을 저하시키는 것으로 확인되었다. 다만, 포함된 연구들의 비플림 위험들과 연구들 사이의 높은 이질성으로 인해 이러한 해석에 주의가 필요하며, 향후 개별 평가 변수들에 대한 보다 명료한 판단을 위해서는 추정 효과 크기를 고려한 적정 규모의 임상 연구들이 필요하다고 판단된다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음(This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University).

참고문헌

1. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Available from www.uptodate.com (Accessed on November 20, 2018.)
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the

- prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(6):524-30.e1.
3. Park SH, Kim BI, Yoo TW, Kim JW, Cho YK, Sung IK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and abnormal liver function test in the health screen examinees: the relationship with insulin resistance. *Korean J Gastroenterol* 2003; 41(5):366-73.
4. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(3):266-72.
5. Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Available from www.uptodate.com (Accessed on November 20, 2018.)
6. The Spleen and Stomach disease branch of China association of Chinese medicine. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of NAFLD. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine* 2011;30(2):83-6.
7. NIH Consensus Development Panel on Acupuncture. NIH consensus conference. Acupuncture. *JAMA* 1998;280(17):1518-24.
8. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 1st edition. Chichester, England; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008, p. 187-242.
9. Huang Z, Song SL, Tan KP, Chu JM, Chu XY, Zeng YH, et al. Observation on clinical effects of acupoint thread-embedding method for non-alcoholic fatty liver disease. *J Acupunct Tuina Sci* 2016;14(03):186-91.
10. Assy N. Treatment of non alcoholic fatty liver disease with lifestyle modification and acupuncture. 2013. Available from <https://clinicaltrials.gov/show/nct02006329>. (Accessed on March 20, 2018.)
11. Wang N, Tan QW. Electroacupuncture at Jiaji (extra points) for 30 cases of nonalcoholic fatty liver disease. *Zhongguo Zhen Jiu* 2013;33(8):717-8.
12. Lin JX, Huang YF, Yin MY, Xu MY, Yin L, Lu LP, et al. Sixty cases of non-alcoholic fatty liver treated with TCM community comprehensive intervention. *Henan traditional chinese medicine* 2015;35(8):1830-2.
13. Xia SY. Therapeutic observation of acupuncture plus Chinese herbal medicine for nonalcoholic fatty liver disease. *Shanghai J Acu-mox* 2015; 34(5):428-30.
14. Jin JJ, Xu YL, Zheng Y. Effects of acupoint-injection of Kaixilai on TG, TC, MDA, SOD, AST and ALT in the patient of non-alcoholic fatty liver. *Zhongguo Zhen Jiu* 2006;26(2):100-2.
15. Meng SX. Observation on therapeutic effect of acupuncture for treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2009;29(8):616-8.
16. Liu XD, Wang M, Li YZ. Clinical observation on acupoint catgut embedding for treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2010;30(8):637-41.
17. Zhou XL, Xie S, Xiao WS, Yin XL. Effect of acupoint catgut embedding and Qiangganxiaozi decoction on serum leptin and insulin resistance of nonalcoholic fatty liver disease. *JETCM* 2010; 19(11):1845-7.
18. Zhou X, Xie S, Hou Q. Effects of catgut implantation and Qianggan Xiaozhi Yin on skin temperature of acupuncture point of foot three Yin meridians in patients with nonalcoholic

- steatohepatitis. *Modern journal of integrated Chinese traditional and western medicine* 2011; 20(31):3909-11.
19. Zhang QL. Observation and nursing of non alcohol fatty liver disease treated with acupuncture therapy. *Chinese community doctors* 2015;31(32):153-5.
20. Huang Z, Song S, Tan K, Chu J, Zhu X, Zeng Y. Non-alcoholic fatty liver disease of liver stagnation and spleen deficiency pattern treated with acupoint embedding therapy: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu* 2016;36(2):119-23.
21. Lee CH, Lim BS, Choi AR, Kim KS, Kwak MA, Kim SM. The effects of electroacupuncture for treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: prospective randomized controlled study. *J Korean Med Obes Res* 2015;15(1):1-8.
22. Wikipedia_Homeostatic model assessment. Available from: <https://en.wikipedia.org> (Accessed on November 20, 2018.)
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-57.
24. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
26. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-90.
27. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14(5):635-7.
28. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206(3):480-8.
29. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107(4):1103-9.
30. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1018-22.
31. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980;12(1):1-58.
32. Lum G, Gambino SR. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone. *Clin chem* 1972;18(4):358-62.
33. Lim JS, Lee DH, Park JY, Jin SH, Jacobs

- DR Jr. A strong interaction between serum gamma-glutamyltransferase and obesity on the risk of prevalent type 2 diabetes: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chem* 2007;53(6): 1092-8.
34. Rio DD, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(4):316-28.
35. Hayyan M, Hashim MA, AlNashef IM. Superoxide ion: generation and chemical implications. *Chem Rev* 2016;116(5):3029-85.
36. Wikipedia__Superoxide dismutase. Available from: <https://en.wikipedia.org> (Accessed on November 20, 2018.)
37. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(6): 318-27.
38. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2014;130:157-69.