침구의학에서 플라시보 대조군과 플라시보 효과

채윤병¹ · 엔크 폴²

¹경희대학교 한의과대학 침구경락융합연구센터, ²튀빙겐대학교 내과, 정신신체의학과 심리치료학

Placebo Control and Placebo Effect in Acupuncture Medicine

Younbyoung Chae¹, Paul Enck²

¹Acupuncture & Meridian Science Research Center, College of Korean Medicine, Kyung Hee University,

²Department of Internal Medicine, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University of Tübingen

Objectives: Clinical improvements can be observed following placebo administrations in clinical trials. Randomized controlled trials have been conducted to disentangle the specific effects of therapeutic interventions over the past decade. In acupuncture trials, non-penetrating placebo needles offer the opportunity to determine the specific effects of needling. **Methods:** The present review provides an overview of the concept of the placebo effect and the characteristics of the placebo needles. **Results:** Placebo control can contribute to minimize for bias and the contextual and psychological components of therapeutic interventions. Placebo control should meet two criteria: blinding efficacy (indistinguishable from active treatment) and physiological inertness. In the case of acupuncture, however, it is difficult to meet both criteria simultaneously. The dilemma of placebo needles suggests that placebo needles do not constitute proper control in acupuncture research. Considering the characteristics of placebo needles, patients are more likely to perceive placebo needles as active treatment in acupuncture trials compared to placebo pills in pharmaceutical trials. Placebo response might be observed more frequently to placebo needles than to placebo pills. When acupuncture treatments are utilized in clinical use, placebo effects can be enhanced by exploiting patients' expectations in the contextual or environmental cues that surround medical intervention. **Conclusions:** We have to consider these unique characteristics of placebo needles in order to avoid drawing premature conclusions that acupuncture itself is just a placebo.

Key words : acupuncture, blinding, control, expectation, placebo

서론

임상 시험에서 플라시보(placebo)를 처치한 경우 아무 처치하지 않은 대조군에 비해 더 많은 증상 개선을 나타내는 플라시보 효과(placebo effect)가 관찰되기도 한다. 무작위 배정 임상연구는 플라시보 효과와 같은 사회심리적인 요인(psychosocial factors)을 배제하고 치료제의 특이적 효과를 검증하는 방법으로 적용되어 왔다.

침구 임상연구에서 비침습성 플라시보 침(non-penetrating placebo needle)은 침 치료의 유효성(efficacy)을 검증하기 위한 대조 도구로 사용되어 왔다^{1,2)}. 그러나 비침습성 플라시보 침은 눈 가림 성공(successful blinding)과 생리적 비활성(physiological inertness)이라는 플라시보의 두 가지 전제 조건을 만족시키기 어려운 속성을 지니고 있다³⁻⁵⁾. 플라시보 침은 이러한 문제점을 지니고 있어, 침 치료 임상연구에서 대조군으로서 적절성에 대한 논란

Received June 13, 2018, Revised June 19, 2018, Accepted June 19, 2018

Corresponding author: Younbyoung Chae

Acupuncture & Meridian Science Research Center, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-961-2208, Fax: +82-2-963-2175, E-mail: ybchae@khu.ac.kr

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (No. 2018R1D1A1B07042313).

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 계속되어 왔다⁶⁾.

플라시보 침은 플라시보 약과 달리 플라시보 침이 진짜 침처럼 보이도록 만들어졌다. 즉 플라시보 침은 플라시보 약의 경우에서 치료제와 플라시보 약을 50% 확률로 추출할 수 있는 방식과는 다르다. 플라시보 침을 처치 받아 진짜 침과 유사한 감각을 유도 받고, 이로 인해 침 치료를 받았다고 믿게 하여 플라시보 침 처치군에서 50%보다 훨씬 높은 확률로 침 치료를 받았다고 믿게 된다⁷⁾. 이로 인해, 플라시보 침 처치군은 플라시보 약 처치군보다 치료에 대한 높은 기대감이 형성될 수 있다. 이러한 치료에 대한 기대감 차이로 플라시보 침이 플라시보 약에 비해 높은 플라시보 효과를 유도할 수 있는 요인이 된다. 침 치료와 관련된 플라시보 효과를 논하기전에, 플라시보 약과 다른 플라시보 침의 특성을 제대로 이해하는 것이 필요하다.

플라시보 침은 침구의학에서 침 치료의 유효성을 평가하기 위해 개발되었지만, 침 치료의 본질적인 속성이 무엇인지에 대해 더 고민할 수 있는 계기를 마련해 주었다. 임상연구에서 침 치료의 유효성을 평가하기 위해서 플라시보 효과를 통제해야 할 대상으로 여겨졌다. 그러나, 유효성 검증이라는 측면을 벗어나, 임상에서 환자에

게 최선의 치료를 한다는 측면을 생각하면, 플라시보 효과와 같은 사회심리적인 요소를 침구의학에서 어떻게 활용할 것인지는 중요한 요소이다⁸⁾. 모든 의학적 치료에서 치료의 본질적인 요소 외에 치료제 속성, 환자 속성, 치료자 속성, 의사-환자 관계, 헬스케어 상황 등 맥락적 효과(contextual effect)가 끊임없이 작용하게 된다⁹⁾. 『黃帝內經』에서 언급한 “병 치료를 허락하지 않는 경우 병은 반드시 치료되지 않고 치료해도 소용없다(病不許治者 病必不治 治之無功矣 『素問·五臟別論』)”라고 한 것도 치료에 있어서 의사-환자와의 신뢰를 기반으로 한 사회심리적인 요인이 기본이 된다고 볼 수 있다. 침구의학에서 조기치신(調氣治神)을 강조하는 것도 치유과정에서 사회심리적인 부분의 중요성을 인식하고 있다는 점을 보여준다¹⁰⁾.

본 논문은 침구의학에서 플라시보를 정확하게 이해하고 활용하기 위해, 최근 연구 동향에 기반하여 플라시보의 개념과 작용원리, 침구의학에서 플라시보 침 개발 의의와 한계, 플라시보 약과 다른 플라시보 침의 특성, 침구의학에서 플라시보 효과 활용의 측면을 서술하고자 한다.

Fig. 1. (A) Determining the placebo effect and the drug (or acupuncture) effect. The natural history effect can be estimated as the change in symptom severity relative to symptom level on enrollment (grey line). Placebo effect is defined as the difference between the placebo group and the no-treatment group (blue line). The drug (or acupuncture) effect is determined by the difference in symptom severity between the drug (or acupuncture) and placebo group after treatment (red line). (B) The efficacy paradox. Hypothetical four-arm study can be used to compare both specific and placebo effect of different types of treatment (i.e. drug vs. placebo pill and acupuncture vs. placebo needle). Patients are randomized to one of four arms, each two of which represent a double-blind sub-study with an active and a corresponding placebo arm. Acupuncture treatment can have a smaller specific effect than drug treatment, but its overall effect can be larger as it is associated with a larger placebo effect.

본 론

1. 플라시보 개념과 작용원리

1) **플라시보와 플라시보 효과 개념**: 20세기 초 플라시보는 현재 치료제가 없는 상황에서 의사가 주는 위안을 주는 위약(慰藥)으로, 환자가 치료에 대한 의지를 살리고 지속적인 보존 치료를 받을 수 있도록 하는 도구로 사용되었다. 1955년 헨리 비처(Henry Beecher)가 “The powerful placebo”라는 제목으로 15개 기존 연구를 종합하여 플라시보를 처치 받은 1,082명의 환자 중에 평균 35.2%가 유의한 호전을 보인다는 사실을 발표하였다¹¹⁾. 이를 통해 플라시보가 단순히 위안을 주는 위약이 아니라 진짜 치료제와 비슷한 효과를 보일 수 있다는 사실을 보여주며, 진짜 치료제의 효과를 밝히기 위해서 환자나 치료자 모두 치료제인지 플라시보인지 알지 못하게 하는 이중 눈가림(double blind) 방법을 통해 치료제의 유효성을 확인해야 할 것을 주장하였다. 이후 신약개발 혹은 치료제의 효능 검증을 위한 연구에서 플라시보라는 위약(偽藥) 대조군과 비교하는 연구가 요구되어 왔다.

플라시보 효과(placebo effect)는 치료에 대한 기대감을 유발할 수 있는 플라시보(placebo) 처치를 통한 증상 개선을 말한다. 다만, 플라시보 효과는 질병이 자연적으로 좋아지는 현상(natural history) 혹은 평균으로 회귀(regression to the mean) 등과 구분되어야 한다¹²⁾. 무처치 대조군과 비교하여 플라시보 대조군에서 치료에 대한 기대감으로 인해 나타나는 효과를 플라시보 효과로 볼 수 있다. 즉, 치료제의 효과는 플라시보 대조군과 비교를 통해 치료제의 유효성을 평가할 수 있고, 플라시보 효과는 무처치 대조군과 비교를 통해 플라시보 효과를 평가할 수 있는 것이다(Fig. 1A). 다시 말해, 치료군과 플라시보 대조군과 효과 비교에서 차이가 나타나지 않았다고

해서, 해당 치료제가 플라시보 효과가 크다고 이야기 할 수 없다.

2) **플라시보 효과 작용 원리**: 플라시보 효과의 작용은 일반적으로 다음 세 가지 방식으로 설명된다¹³⁾. 첫째, 실제로는 효과가 없는 플라시보를 주면서 강력한 진통제라고 제안하여 기대감을 유도하는 방식이다. 편두통 환자에게 진통제라고 말하고 실제로 플라시보를 주는 경우가 플라시보라고 말하고 플라시보를 주는 경우 보다 진통 효과가 크게 나타났다¹⁴⁾. 이는 동일하게 효과가 없는 플라시보가 제안되는 방식에 따라 효과가 다르게 나타난다는 사실을 보여준다(suggestion: verbal cues). 둘째, 마치 파블로프의 개의 실험 처럼, 무조건적 자극(unconditioned stimuli: US)과 조건 자극(conditioned stimuli: CS)과의 관계를 학습하여 조건 자극에 대해서 조건화된 반응(conditioned response: CR)이 관찰되는 현상으로 나타난다. 실험실조건에서 모르핀 주사(모르핀 약물: 무조건 자극+주사치료: 조건 자극)를 받고 통증 완화를 연속해서 경험한 사람들의 경우, 어느 날 모르핀 주사를 생리식염수로 대체하더라도 주사 치료라는 조건 자극에 대해 통증 완화라는 조건화된 반응이 관찰되게 된다¹⁵⁾. 이는 투여하는 주사제가 강력한 효과가 있다고 제안을 하지 않더라도, 직접적인 경험을 통해 학습되는 방식으로 기대감이 유도될 수 있다는 것을 보여준다(associative learning: conditioning cues). 셋째, 본인이 직접적으로 경험하지 않더라도 타인이 특정 조건에서 반응을 관찰하는 방식을 통해 학습되기도 한다. 타인이 특정 조건에서 증상 완화가 되는 현상을 확인하면, 간접 경험을 통해 자신에게도 그런 증상 완화가 나타날 수 있다는 기대감이 생겨서 자신의 증상이 완화된다(observational learning: observational cues)¹⁶⁾. 이 세 가지 방식 모두 궁극적으로 뇌에서 치료에 대한 기대감을 높여 치료 효과를 보이게 된다(Fig. 2).

Fig. 2. The three main components of the placebo effects.

Three major components of psychosocial context are verbal, conditioning, and observational cues. The diagram shows how psychosocial context surrounding the patient and therapeutic environments are perceived by the brain to form expectations. An inferential process in the brain is conceptualized as perception, in which information from prior experiences is used to generate expectations about future perception and to interpret sensory inputs. Placebo effects are regarded as a probabilistic integration between top-down expectations of prior beliefs and bottom-up sensory signals.

뇌는 과거 경험과 기대에 따라 현재 상황을 추론하여 인지한다. 과거 경험으로부터 정보가 현재 감각 정보를 해석하는데 끊임없이 사용된다. 베이시안 추론(Bayesian inference)에 따라 뇌는 모든 감각정보 시스템에서 예측오류(prediction errors)를 최소화하는 방식으로 감각정보를 해석한다¹⁷⁾. 최근 이러한 이론이 플라시보 효과를 이해하는데도 적용되어, 과거 통증 정보에 대한 기대와 현재 감각정보 신호의 확률적 통합하는 현상으로 플라시보 진통효과를 설명한다¹⁸⁾. 이 때 과거 통증 경험 강도(magnitude) 뿐만 아니라 변이도 혹은 불확실성(variability or uncertainty)에 대한 정보도 새로운 정보에 대한 판단을 예측을 하는데 있어서 중요한 요인이 된다^{18,19)}. 최근 한 연구에서 두 가지 치료 중 한 가지를 선택하며 통증을 경험하도록 하는 시뮬레이션 연구를 진행하였다. 한 가지 치료는 항상 일정한 그러나 약한 통증 완화를 경험하고(낮은 강도, 적은 변이도), 다른 한 가지 치료는 강한 혹은 약한 통증 완화를 경험하게 하고 난 후(높은 강도, 많은 변이도), 조건화된 반응으로 나타나는 플라시보 진통 효과를 비교하였다. 두 가지 치료법으로 유도된 통증 감소 경험이 모두 테스트 단계에서 주어지는 통증 자극에 대해 플라시보 진통 효과를 보이는데 성공하였고, 과거 통증을 경험한 반응 정도와 변이도에 기반하여 각각의 플라시보 진통 반응 정도를 예측할 수 있었다²⁰⁾. 실제 의료 환경에서 일어나는 치료제의 경험과 이에 대한 기대감이 끊임없이 현재 들어오는 정보를 해석하는데 영향을 주고 있다는 점을 인식할 필요가 있다.

2. 침구의학에서 플라시보 대조군

1) **플라시보 침 개발 의의와 한계:** 침 치료는 “치료적 목적으로 몸의 특정 부위에 바늘을 넣고 자극하는 의료행위”라고 정의된다²¹⁾. 1998년 처음으로 개발된 비침습성 플라시보 침은 자침 시 침체가 침병 안으로 미끄러져 들어가서 실제로는 피부 안으로 자입 되지는 않지만, 육안으로 보았을 경우 침이 피부 안으로 들어가는 것처럼 보이게 만들어졌고, 플라시보 침 시술을 받은 경우도 환자들이 침을 맞은 것처럼 믿도록 하는 데 성공하였다²⁾. 몇 해 뒤 Park Sham Device 역시 같은 원리를 통해 개발되어, 진짜 침과 플라시보 침을 구별할 수 없고, 진짜 침이 플라시보 침에 비해 득기감을 많이 유발한다는 사실을 통해 그 타당도를 검증하였다¹⁾.

이후 플라시보 침을 이용하여 침 치료의 유효성을 검증할 수 있겠다는 생각으로 수많은 임상 연구가 진행되었다. 많은 연구들에서 침 치료가 플라시보 침에 비해 효과가 높다는 유효성을 발견하지 못하고, 오히려 플라시보 침이 무처치 대조군에 비해서 효과가 높은 플라시보 효과를 보여주었다^{22,23)}. 이러한 결과는 “침 효과는 플라시보 효과이다”라는 오해를 불러일으키기도 하였다. 그러나, 침

치료 유효성 검증을 위한 비교 대상이 플라시보 침인 경우, 침 치료 과정의 복잡한 프로세스를 고려하여 단순히 비침습성이라는 이 유만으로 적절한 대조군이 될 수 있는지에 대한 문제점이 제기되었다⁶⁾. 실제로 침 치료군이 플라시보 대조군에 비해서 높은 유효성(efficacy)을 보이지 못한 경우에도, 다른 치료제 보다 높은 효과(effectiveness)를 나타내는 유효성 패러독스(efficacy paradox) 현상이 제기되기도 하였다(Fig. 1B)²⁴⁾.

실제로 플라시보의 기본적인 두 가지 전제조건인 치료제와 플라시보 처치를 구별하지 못해야 한다는 점과 대조군인 플라시보 자체가 생리적인 작용이 없어야 한다는 점을 충분히 만족시키지 못하고 있다. 진짜 침의 경우 피부 안 결합조직과 결합력이 작용하여, 자입 시 혹은 발침 시 침체에 결합력이 크게 작용하지만, 플라시보 침은 피부 안으로 들어가지 않도록 설계되어 자입 시 혹은 발침 시 침에 걸리는 결합력이 다르게 작용하게 된다⁴⁾. 자침 부위의 이러한 생체 역학적인 차이가 진짜 침과 플라시보 침이 신체부위에 서로 다른 감각을 유도하게 되어, 플라시보 침의 눈가림을 방해하게 된다. 또한, 플라시보 침의 경우에도 피부를 뚫지는 않지만, 침을 받는 것으로 믿게 만들어 심박동수의 감소와 피부전도도의 증가와 같은 일시적인 교감신경 항진반응을 유발하게 된다⁵⁾. 즉, 플라시보 침이 다른 약물과 달리 생리적 활성 작용을 하게 된다. 이와 같이 플라시보 침이 눈가림과 생리적 비활성이라는 플라시보의 두 가지 전제조건을 만족하지 못하여, 플라시보 대조군으로서 적절하지 못하다는 것이 밝혀졌다.

대조군으로서 플라시보 침의 적절성에 대한 실험을 굳이 하지 않더라도, 침 시술이 신체 특정 부분을 자극하여 득기감을 유도하여 치료 효과를 유도하는 의료행위라는 점에서 눈가림의 성공과 생리적인 비활성이라는 점을 동시에 만족하기 어렵다는 사실을 알 수 있다. 인지과학적인 측면에서 플라시보 침의 개발 원리를 살펴 보면, 플라시보 침을 진짜 침처럼 믿도록 하는 것은 시각적으로 진짜 침처럼 피부 안으로 들어가는 것처럼 보이게 하고, 촉각적으로 진짜 침과 비슷한 감각(대표적으로 득기감)을 신체에 유도한 것에 기반한다. 첫 번째 상황으로 눈가림을 성공하기 위해서는 플라시보 침이 진짜 침과 비슷한 득기감을 유도해야 한다. 다만, 이렇게 하면 플라시보 침이 진짜 침과 비슷한 득기감을 유도하기 때문에 생리적으로 비활성하지 못하게 된다. 두 번째 상황으로 생리적 비활성을 성공하기 위해서는 플라시보 침이 진짜 침과 달리 매우 적은 득기감을 유도해야 한다. 그러나 플라시보 침이 득기감을 매우 적게 유도하게 되면, 사람들에게 플라시보 침을 진짜 침으로 생각하게 만들지 못하게 된다. 현재 개발된 비침습성 플라시보 침은 본질적으로 이러한 두 가지 전제조건을 동시에 만족할 수 없는 “플라시보

침의 딜레마(The dilemma of placebo needles)”에 빠지게 된다³⁾ (Fig. 3).

2) 플라시보 침의 특성 이해: 침 치료 뿐만 아니라, 주사 요법, 경피신경자극법(transcutaneous electrical nerve stimulation: TENS), 수술요법 등에도 유사한 플라시보 문제가 존재한다²⁵⁾. 침습적 방식의 플라시보가 플라시보 약에 비해 강한 플라시보 효과를 보이는 경우가 많다. 메타분석에서도 침과 같은 물리적 자극을 수반하는 플라시보 방식이 플라시보 약보다 높은 플라시보 효과를 보고하였다²⁶⁾. 또한, 실험적 팔 통증 모델에서 플라시보 침이 플라시보 약에 비해 높은 플라시보 진통효과를 보였다²⁷⁾. 다음과 같은 플라시보 침의 특징에 대한 설명을 통해 왜 플라시보 침이 플라시보 약에 비해 높은 플라시보 효과를 보일 수 있는지 생각해 본다.

플라시보 침은 플라시보 약과 다른 중요한 특성이 있다. 첫째, 플라시보 침은 약물에서와 같이 조건화된 반응을 유도하는 조건화된 자극 역할을 할 뿐만 아니라, 플라시보 침은 플라시보 약과는 달리 진짜 침보다는 작지만, 분명한 촉각 자극을 준다. 이러한 촉각 자극은 침 치료에 있어서 중요한 요소를 차지하고 있다²⁸⁾. 반면, 플라시보 약은 단지 조건화된 반응을 유도하는 조건화된 자극 역할을 할 뿐이다. 침 자극은 비늘로 피부를 뚫어 신체 특정 부위에 감각을 유도하는 것을 치료의 목표로 하는 의학적 도구이다. 만일 플라시보 침이 진짜 침과 유사한 정도 혹은 정도는 낮지만 일정 정도의 감각을 유도한다고 하면, 이는 이미 플라시보 대조군이 아닌 낮은 농도 침 자극이라 불릴 만 하다. 따라서, 플라시보 침이 치료제의 속성을 어느 정도 포함하고 있기 때문에 대조군으로 설정하는 것은 불합리하게 된다. 그리고 플라시보 약과는 달리 플라시

보 침이 주는 촉각자극이 치료를 받는다는 기대감을 직접적으로 유도할 수 있기 때문에, 플라시보 약에 비해 높은 플라시보 효과를 보일 수 있는 요인이 될 수 있다.

둘째, 약물과는 달리 플라시보 침은 플라시보 침을 진짜 침으로 믿게 하도록 개발된 방식이고, 진짜 침을 플라시보로 믿도록 하는 원리는 존재하지 않는다. 약물 치료에서 진짜 약의 경우에도 진짜 약으로 믿거나 플라시보 약으로 믿을 확률은 50:50의 무작위 확률에 가깝게 된다. 반면 침 치료의 경우, 진짜 침의 경우는 진짜 침으로 쉽게 믿게 되고, 플라시보 침의 경우도 플라시보 침을 진짜 침으로 믿도록 만들어졌기 때문에 많은 경우 진짜 침을 받았다고 믿게 된다. 예를 들어, 정신과 질환에서 약물학적 처치의 경우, 눈가림 지수(blinding index: BI)가 진짜 치료군의 경우 0.18, 플라시보 약의 경우 0으로 두 집단 모두 무작위 추측에 가까운 범위(BI: -0.2~0.2)에 존재하여 눈가림에 성공하게 된다²⁹⁾. 반면에 침 치료 연구에서, 진짜 침 치료군의 경우 눈가림 지수가 0.55로 나타나서 진짜 침은 진짜 침으로 믿게 되고(unblinded), 플라시보 침 치료군의 경우 눈가림 지수가 -0.33으로 플라시보 침도 진짜 침을 시술 받은 것으로 믿게 되는 경향을 보여주었다(opposite guess)³⁰⁾. 이렇듯 플라시보 약의 경우 50:50 무작위 확률을 통해 치료제를 받는다고 추측할 수 밖에 없어 치료에 대한 기대감이 50% 수준에 머무른다면, 플라시보 침의 경우 진짜 침을 치료 받을 것이라 믿게 하여 치료에 기대감이 50% 보다 훨씬 높게 형성될 수 있게 된다. 플라시보 효과는 결국 치료에 대한 기대감을 통해서 나타나는 현상이라는 점에서 플라시보 침이 플라시보 약에 비해 높은 플라시보 효과를 보일 수 있는 요인이 된다(Fig. 4). 물론, 플라시보 약의 경우

Fig. 3. The dilemma of placebo needles.

In clinical trials, the placebo control should be indistinguishable from the active treatment (*i.e.* successful blinding) as well as physiologically inert. If there are unnoticeably small differences in *de qi* sensations between acupuncture and placebo needle, this placebo needle ensures successful blinding but not physiological inertness. If there are distinctively huge differences in *de qi* sensations between acupuncture and placebo needle, this placebo needle ensures physiological inertness but not successful blinding. Simultaneously considering both blinding and physiological inertness issues of the placebo needles, we inevitably face with the dilemma of placebo needles.

Fig. 4. Greater expectations during placebo needling can exhibit greater placebo effects compared to placebo pills.

(A) Both active and placebo pills have a 50% chance level of being perceived as active in the pharmaceutical trials. Patients make random guesses about whether they are allocated active or placebo pills (successful blinding). (B) Both acupuncture needle and placebo needle can make patients believe that they are receiving active treatment in acupuncture trials. Patients believed that they received active treatment for acupuncture needling, and patients also believed that they received active treatment for placebo needling (opposite guess). As a result, placebo responses may be more frequent in placebo needles than in placebo pills since patients are more likely to perceive the use of placebo needles as active treatment.

에도, 임상연구 참가자들은 기본적으로 치료군에 배정되기를 바라는 마음(wishful thinking)으로 참여하기 때문에, 플라시보 약을 투여 받은 집단에서 치료군으로 믿는 편향 현상(opposite guess)이 종종 발견된다³¹⁾. 플라시보 침의 경우에도 이러한 치료군에 배정되고 싶은 마음(wishful thinking)은 동일한 방식으로 존재할 수 있고³²⁾, 플라시보 침은 진짜 침과 유사한 촉각자극을 주는 방식으로 진짜 침을 치료받았다고 믿게 되는 편향이 증대될 수 있다.

이렇듯 플라시보 침은 실제 촉각자극이라는 측면에서 생리적인 활성물질이라는 점과 플라시보 침을 진짜 침을 받는 것으로 보이도록 만들어져 치료에 대해 기대감을 높게 만든다는 점에서 플라시보 약과 본질적으로 다른 특성을 지닌다. 플라시보 침은 이런 특성으로 인해 플라시보 약보다 높은 플라시보 효과가 나올 수 있다. 이상과 같은 플라시보 침의 특성을 무시한 채, 침 연구에서 플라시보 효과가 높다고 이야기 하는 것은 바람직하지 않다. 플라시보 침의 특성을 정확하게 파악하고, 침 연구에서 플라시보 침의 플라시보 효과에 대해 이해해야 할 필요가 있다.

3. 침구의학에서 플라시보의 활용

플라시보 효과는 의학에서 어떻게 이해하고 활용되어야 하는가? 결론부터 말하자면, 치료제의 효과를 검증하기 위해 사용되는 플라시보 대조군에서는 플라시보 반응이 적게 나타나는 것이 치료제의 유효성을 확보하기 위해 좋다. 하지만, 임상에서 사용되는 모든 시술 행위에 포함되는 플라시보 효과를 적절하게 활용하는 것이 바람직할 것이다⁸⁾. 동일한 약물을 주입하더라도 치료자가 약물을 주입하는 시점을 환자에게 명확하게 알려준 경우(open injection)가 컴퓨터가 무작위로 설정된 시간에 따라 주입하여 환자가 모르게 주입한 경우(hidden injection) 보다 통증 완화 정도가 높게 관찰되었다고 하였다³³⁾. 환자 모르게 주입한 경우 효과가 감소하는 현상은 치료에 대한 정보가 효과에 영향을 주고, 환자-의사와의 상호작용의 중요성을 강조한다. 또한, 오피오이드계 진통제인 레미펜타닐(remifentanyl)을 언제 들어가는 지 모르게 주입한 경우(no expectancy) 보다 약물 주입을 알려주어 치료에 대한 긍정적 기대감을 유도한 경우(positive expectancy) 통증 완화가 크게 나타났고, 반면에 약물 주입을 마쳤다는 치료에 대한 부정적 기대감을 유도한 경우(negative expectancy) 통증 완화가 감소하게 나타났다³⁴⁾.

이렇듯 동일한 치료제라 하더라도 치료에 대한 기대감에 따라 치료제의 반응이 증가되거나 감소될 수 있다는 점을 기억할 필요가 있다.

기존 치료제 경우도 치료제가 제시되는 방식에 따라 효과가 다르게 나타날 수 있다. 편두통 환자에게 편두통 치료제 맥살트(maxalt pill)를 주는데, 치료제라고 알려진 경우(certain pills)와 플라시보라고 알려진 경우(certain placebo), 치료제일 수도 있고 플라시보일 수도 있다(uncertain pills)라고 경우 세 가지 방식으로 제시하였다. 각각 치료제에 대한 기대감을 다른 수준으로 유도하여 실제 동일한 편두통 치료제라 하더라도 어떤 용어로 제안하는지에 따라 효과가 다르게 관찰되기도 하였다¹⁴⁾. 침 자극에 있어서도 침 자극을 여러 통증자극을 받는 것 중에 하나의 통증 자극으로 받는 경우와 달리, 침 치료를 통해 통증을 조절하기 위해 치유의 맥락에서 침 치료를 받는 경우 뇌의 보상 체계와 관련된 복측 선조체(ventral striatum)의 활성을 유도하였다³⁵⁾. 물리적으로 동일한 자극에 대해서 어떤 맥락에서 받는지에 따라 인체에서는 다른 반응을 보일 수 있다는 것이다. 동일한 침 치료를 하는 경우에도 효과에 대한 기대감을 어떻게 형성하면서 치료받는지에 따라 환자의 반응이 다르게 나타날 수 있다는 점을 인식해야 한다.

실제 임상에서 플라시보와 마찬가지로 노시보(nocebo) 현상에 대해서도 주목해야 한다. 양성 전립선 비대증 치료제를 처치 받는 연구에서 부작용으로 성기능 장애를 유발할 수 있다는 정보를 받은 경우가 그렇지 않은 경우보다 3배 정도 높게 보고하는 결과를 보여 주기도 하였다³⁶⁾. 동일한 상황에서 어떻게 치료제에 대한 부작용 가능성에 대한 정보를 받는지가 실제 부작용을 보고하는 비율에 영향을 주게 된다. 한 집단은 침 치료 효과에 대한 정보를 받고, 다른 집단은 침 치료 부작용에 대한 정보를 받은 후, 동일한 침 자극에 대해서 생리적인 활성 반응을 관찰하였을 경우, 침 치료에 대한 부작용에 대한 정보를 받은 집단의 경우 동일한 침 자극에 대한 교감신경 반응이 더 높게 관찰되었다³⁷⁾. 침 치료에 대한 부작용에 대해 두려움을 지니고 있는 환자의 경우, 부작용에 대한 부정적 기대로 인해 나타날 수 있는 노시보 현상이 나타날 수 있다. 침 치료 시 적절한 지도를 통해 예상치 못한 노시보 현상이 나타나지 않도록 주의를 기울여야 할 것이다. 임상에서 예기치 못하게 나타날 수 있는 노시보 현상을 최소화하는 것이 치료효과를 극대화하는 방법이 될 것이다³⁸⁾.

의학에서 플라시보가 생명을 구하는 수술요법이나 타깃이 명확한 약물과 비교하면 높은 효과를 주지는 못할 것이다. 천식 환자에게 천식 치료제인 알부테롤(albuterol), 플라시보 약, 플라시보 침, 무처치 대조군을 비교한 연구에서, 플라시보 약과 플라시보 침은 알부테롤과 비슷한 수준으로 무처치 대조군에 비해 높은 주관적인

증상 완화를 보여주었다. 그러나 최대강제호기량(maximum forced expiratory volume)이라는 객관적인 지표에서는 무처치 대조군과 비슷하게 효과를 보이지 못하였다³⁹⁾. 플라시보 자체가 증상완화에는 도움을 줄 수 있지만, 완전한 치료에 이르게 하는데 한계가 있다. 그러나 이러한 플라시보의 특성은 침구의학에서만만의 이야기는 아니고, 플라시보 효과가 의학이 치유 과정을 이루는 핵심요인이라는 점을 인식할 필요가 있다.

결 론

이상에서 의학과 뇌과학에서 플라시보의 개념과 작용원리를 살펴보고, 침구의학에서 사용된 플라시보 침의 의의와 한계, 플라시보 침의 특성을 살펴보았다. 침구 치료에서 환자에게 최선의 치료를 위해 고전 침구의학의 지식과 최근 임상지견을 반영하여 최적의 침구 치료방식을 통해 환자를 치료할 것이다. 최적의 침 치료를 하는 상황에서, 침 치료에 대한 기대감을 높이는 경우에는 치료 효과가 높게 관찰될 것이고, 침 치료에 대한 기대감을 낮인 경우는 치료 효과가 낮게 관찰될 수 있다. 궁극적으로 임상에서 중요한 것은 대조군과 비교하여 유효성을 검증하는 것이 아니라, 본질적인 침 치료와 이와 함께 수반되는 치료에 대한 기대감을 포함한 전인적인 치료방법을 통해 환자의 병세 호전을 도모하는 것이다.

현재 개발되어 사용중인 비침습성 플라시보 침은 플라시보 침의 침 치료의 유효성 평가를 위한 대조군으로서 적절하지 못하고, 플라시보 약에 비해 플라시보 효과가 높게 나타날 수 있는 특성이 있다는 점을 이해할 필요가 있다. 또한, 플라시보를 이해함에 있어서 치료제 효과를 검증하기 위한 대조군으로서 애써 제거해야 할 대상으로만 인식하는 것에서 벗어나 치료적 의식 혹은 의미와 관련된 다이나믹한 효과라는 현대적 의미로 변화되고 있다. 플라시보가 어떻게 작용하는지를 이해하는 것은 마음-뇌-몸의 상호작용을 통해 신체의 치유과정을 이해하는 단서를 제공할 것으로 여겨진다. 아울러 침구의학에서 플라시보의 역할을 관찰하는 것은 침구치료의 다양한 측면을 이해하는데 있어서 반드시 필요한 과정일 것이다.

감사의 글

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future

Planning (No. 2018R1D1A1B07042313).

References

1. Park J, White A, Stevinson C, Ernst E, James M. Validating a new non-penetrating sham acupuncture device: two randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2002; 20: 168-74.
2. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet*. 1998; 352: 364-5.
3. Chae Y. The dilemma of placebo needles in acupuncture research. *Acupunct Med*. 2017; 35: 382-3.
4. Chae Y, Um SI, Yi SH, Lee H, Chang DS, Yin CS et al. Comparison of biomechanical properties between acupuncture and non-penetrating sham needle. *Complement Ther Med*. 2011; 19 Suppl 1: S8-S12.
5. Kang OS, Chang DS, Lee MH, Lee H, Park HJ, Chae Y. Autonomic and subjective responses to real and sham acupuncture stimulation. *Auton Neurosci*. 2011; 159: 127-30.
6. Lundberg T, Lund I, Naslund J, Thomas M. The Emperors sham - wrong assumption that sham needling is sham. *Acupunct Med*. 2008; 26: 239-42.
7. Chae Y, Lee YS, Enck P. How Placebo Needles Differ From Placebo Pills? . *Front Psychiatry*. 2018; 9: 243.
8. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12: 191-204.
9. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001; 357: 757-62.
10. Kim JH. Acupuncture expands the boundary of mind-body medicine. *Kor J Acupunct*. 2016; 33: 139-17.
11. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955; 159: 1602-6.
12. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 1311-8.
13. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366: 1859-69.
14. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 218ra5.
15. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999; 19: 484-94.
16. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009; 144: 28-34.
17. Friston K. Learning and inference in the brain. *Neural Netw*. 2003; 16: 1325-52.
18. Buchel C, Geuter S, Sprenger C, Eippert F. Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*. 2014; 81: 1223-39.
19. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*. 2016; 354: 584-7.
20. Jung WM, Lee YS, Wallraven C, Chae Y. Bayesian prediction of placebo analgesia in an instrumental learning model. *PLoS One*. 2017; 12: e0172609.
21. Chae Y, Chang DS, Lee SH, Jung WM, Lee IS, Jackson S et al. Inserting needles into the body: a meta-analysis of brain activity associated with acupuncture needle stimulation. *J Pain*. 2013; 14: 215-22.
22. Cherkin DC, Sherman KJ, Avins AL, Erro JH, Ichikawa L, Barlow WE et al. A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 858-66.
23. Madsen MV, Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ*. 2009; 338: a3115.
24. Walach H. The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: beware of the placebo trap. *J Altern Complement Med*. 2001; 7: 213-8.
25. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000; 53: 786-92.
26. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD003974.
27. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN,

- Kerr CE et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006; 332: 391-7.
28. Chae Y, Olausson H. The role of touch in acupuncture treatment. *Acupunct Med*. 2017; 35: 148-52.
29. Freed B, Assall OP, Panagiotakis G, Bang H, Park JJ, Moroz A et al. Assessing blinding in trials of psychiatric disorders: a meta-analysis based on blinding index. *Psychiatry Res*. 2014; 219: 241-7.
30. Zhang CS, Tan HY, Zhang GS, Zhang AL, Xue CC, Xie YM. Placebo Devices as Effective Control Methods in Acupuncture Clinical Trials: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015; 10: e0140825.
31. Bang H. Random Guess and Wishful Thinking are the Best Blinding Scenarios. *Contemp Clin Trials Commun*. 2016; 3: 117-21.
32. Park J, Bang H, Canette I. Blinding in clinical trials, time to do it better. *Complement Ther Med*. 2008; 16: 121-3.
33. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 679-84.
34. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011; 3: 70ra14.
35. Lee IS, Wallraven C, Kong J, Chang DS, Lee H, Park HJ et al. When pain is not only pain: inserting needles into the body evokes distinct reward-related brain responses in the context of a treatment. *Physiol Behav*. 2015; 140: 148-55.
36. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007; 4: 1708-12.
37. Chae Y, Kim SY, Park HS, Lee H, Park HJ. Experimentally manipulating perceptions regarding acupuncture elicits different responses to the identical acupuncture stimulation. *Physiol Behav*. 2008; 95: 515-20.
38. Bingel U, Placebo Competence T. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA*. 2014; 312: 693-4.
39. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutilleul S, Marigowda G, Kirsch I et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med*. 2011; 365: 119-26.