

『퇴행성 관절염에 대한 HT008과 글루코사민의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검 임상연구』

박상욱^{1#}, 김영식¹, 이동현², 권용범¹, 박주연¹, 이소영³, 남동우³, 이재동³, 김호철^{2*}

1 : 뉴메드 한의과학기술연구소, 2 : 경희대학교 한의과대학 본초학교실, 3 : 경희대학교 한의과대학 침구의학교실

Efficacy and safety of HT008 and glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis : a randomized double-blind trial

Sangwoung Park^{1#}, Young-Sik Kim¹, Donghun Lee², Yongbeom Kwon¹, Juyeon Park¹,
Soh-young Lee³, Dong Woo Nam³, Jae Dong Lee³, Hocheol Kim^{1*}

1 : Korea Institute of Science and Technology for Eastern Medicine, NeuMed Co., Ltd.

2 : Dept. of Herbal Pharmacology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

3 : Dept. of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study was to evaluate the efficacy of HT008 on pain relief and functional improvement in participants with mild knee osteoarthritis (OA) in comparison with that of glucosamine sulfate.

Methods : This randomized double-blind trial was conducted at Kyung Hee University Medical Center in Seoul where participants with knee pain for more than 6 months and degenerative osteoarthritis were enrolled. The 100 participants were received either HT008 or glucosamine sulfate 750 mg twice daily for 8 weeks and evaluated at baseline, 4 and 8 weeks after the treatment. We primarily evaluated the differences between two groups with respect to changes in the visual analogue score (VAS) for pain, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain score from baseline to week 8. Secondly the difference between and within two groups with respect to changes in WOMAC stiffness and physical function score, and Lequesne Functional Severity Index (LFI) were also evaluated.

Results : At week 8, treatment with HT008 resulted in a significant reduction of the VAS for pain and WOMAC pain scores compared to the glucosamine sulfate (both p=0.003). Patients receiving HT008 experienced statistically significantly greater improvements in WOMAC physical function scores and LFI (p = 0.014 and p=0.016, respectively) than glucosamine sulfate-treated group. The within-group change in WOMAC physical function and stiffness, and LFI during the 8-week intervention revealed significant improvements in HT008-treated group.

Conclusions : HT008 treatment allows significant pain reduction and functional improvement compared with glucosamine sulfate. These data confirm HT008 as an effective and safe symptomatic drug for knee OA.

Key words :

서론

퇴행성 관절염은 골관절염(Osteoarthritis; OA)이라고도

하며 전세계 65세 이상의 인구에서 약 50% 이상이 앓고 있을 정도로 가장 흔한 질환 중의 하나이다¹⁾. 사회가 급속하게 노령화됨에 따라 골관절염 환자 수가 급격히 증가하고 있는

*교신저자 : 김호철, 서울특별시 동대문구 경희대로 26 130-701

· Tel : 02-961-0419 · E-mail : hckim@khu.ac.kr

#제1저자 : 박상욱, 서울특별시 동대문구 이문로 88 3층 130-831

· Tel : 02-564-9140 · E-mail : neuemed.spark@gmail.com

· 접수 : 2014년 6월 24일 · 수정 : 2014년 7월 24일 · 채택 : 2014년 7월 24일

며, 골관절염 장애로 인한 노동력 상실과 이를 위한 의료비 증가는 사회적 문제로 나타나고 있다²⁾. 우리나라의 경우 75세 이상 인구 1,000명당 320명이 골관절염을 앓고 있으며 이는 다른 성인병인 고혈압 227명, 당뇨 83명보다 월등히 높은 이환율이다³⁾.

골관절염은 주로 큰 무릎을 지탱하는 무릎관절에서 다발하며, 물리적인 자극에 저항하는 연골의 생리 화학적 능력이 저하되어 발생한다⁴⁾. 그러나 골관절염은 단순히 연골이 닳아서 발생하는 것이 아니며 연골뿐만 아니라 관절을 구성하는 근육, 건, 인대, 활액 등의 염증과 기능 저하에 따라 증상이 더욱 가중된다. 근육과 건, 인대는 외부로부터의 충격에 저항하는 역할을 하고, 활액막이 분비하는 활액은 연골에 영양분을 공급하며 물리적 마찰을 낮추는 역할을 한다.

이처럼 골관절염은 연골뿐만 아니라 관절을 구성하는 결합 조직을 포함한 전체의 질환으로 종창, 강직, 통증, 발적 및 관절운동 범위제한 등의 증상이 나타나기 때문에⁵⁾ 단순히 염증을 억제하는 것보다는 연골이 닳는 속도를 지연시켜주고 근육, 인대, 건 등을 튼튼하게 해주는 복합적인 치료방법이 필요하다. 그러나 골관절염을 치료법으로 연골을 재생시키는 물질은 아직 개발되어 있지 않고 cyclooxygenase (COX)를 억제하여 염증을 억제하고 통증을 완화하는 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 등이 대증요법으로 사용될 뿐이다⁶⁾. NSAIDs의 경우 관절부위의 통증과 뻣뻣함을 완화시킬 수는 있으나 질병의 진행을 억제하지 못할 뿐만 아니라 지속적으로 복용할 경우 위장관계나 심혈관계 등에서 부작용을 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있다^{7,8)}. 따라서 복합적인 효능이 있고 부작용이 적은 골관절염 치료제를 개발하기 위하여 천연물로 치료제를 개발하려는 연구가 활발해지고 있다^{9,10)}.

한의학에서 골관절염은 痛風, 痺痺, 歷節風 등에 해당되며, 風濕, 瘀血, 肝腎陰虛 등의 원인으로 발생하기 때문에 補肝腎強筋骨, 祛風濕, 活血祛瘀 등의 치료법을 사용한다¹¹⁾. 본 연구팀은 한방에서 관절 치료에 사용되어 온 한약재들 중 항염, 진통 효능이 높은 약재들을 탐색하여 한의학적 원리와 동물실험 결과를 근거로 한약복합물 HT008을 개발하였다. HT008은 刺五加(*Eleutherococcus senticosus* (Rupr et Max.) Harms), 當歸(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels), 黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)의 3종 복합물로 刺五加는 補氣, 補肝腎強筋骨, 去風濕의 효능이 있고 當歸는 補血活血, 調經止痛하는 효능이 있으며 黃芩은 清熱燥濕, 瀉火解毒, 清熱涼血하는 효능이 있어 골관절염을 치료하는데 사용하였다^{12,13)}. 또한 HT008은 λ -carrageenan 유발 급성 관절염 동물모델에서의 부종억제효과와 acetic acid 유발 통증 동물모델에서의 통증억제효과가 보고되어 있으며¹⁴⁾, air-pouch 동물모델에서 pouch membrane의 호중구 밀도를 낮추고 IL-6, TNF- α 의 발현을 억제하며, pouch 삼출액 중 염증인자 PGE₂를 억제하고 항염증 인자인 PGD₂ 농도를 증가시키는 관절염증 치료 효과가 보고된 바 있다¹⁵⁾. 이 외에도 HT008 각 구성약재의 골관절염 치료 효과는 이미 많이 보고되어 있다. 刺五加, 當歸, 黃芩은 각각 COX-2 억제 등을 통하여 항염증 효과를 나타냈다¹⁵⁻¹⁷⁾. 또한 刺五加的 三七根, 地黃 복합물은 슬관절염 환자들을 대상으로 6주간 섭취시켰을 때 통증과 관절기능 저하를 개선시켰으며¹⁸⁾, 黃芩의 아카시아 복합물은 슬관절염 환자들

을 대상으로 1주간 섭취시켰을 때 통증과 뻣뻣함을 개선시켰다고¹⁹⁾ 보고되어 있다.

본 연구에서는 무릎통증을 호소하는 만 40세 이상의 사람들에게 HT008 또는 글루코사민을 8주간 섭취시킨 후 관절염의 주증상인 통증, 뻣뻣함, 관절기능저하 등에 대한 효능 및 안전성을 무작위 이중맹검 연구를 통해 평가하였다. 대조군으로는 골관절염에 가장 널리 이용되는 건강기능식품인 글루코사민을 사용하였다. 글루코사민은 골관절염에 대한 여러 임상 연구들이 있지만 그 효과에 대해서는 많은 논란이 있기 때문에²⁰⁻²²⁾ 이 연구를 통하여 글루코사민의 효과를 확인하고 HT008과 비교하고자 하였다. 퇴행성 골관절염으로 인한 통증의 평가 도구로 VAS (Visual analogue scale)를 사용하였고, 기능상태의 평가를 위해 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), LFI (Lequesne functional severity index) 지표를 사용하여 개선효과를 평가하였다.

재료 및 방법

1. 윤리적 고려

본 연구는 경희의료원에서 임상시험위원회의 승인을 얻어 시작되었으며 임상시험의 전 과정은 헬싱키 선언 및 임상시험 관리기준(KGCP)의 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구대상

본 시험의 피험자는 American College of Rheumatology classification criteria (ACR criteria)를 기준으로 퇴행성 슬관절염 진단을 받고 6개월 이상 슬관절통이 있는 만 40세 이상의 성인 남녀로 선정하였다. 또한 피험자는 100 mm VAS 상 30 mm 초과 80 mm 미만에 표시를 한 자로 관절염 치료약을 복용하는 경우 최근 1개월 이내에 복용약을 변경하지 않은 대상을 모집하였다. 그러나 타 질환으로 인하여 무릎 통증을 호소하거나 연구 시작 3개월 이내에 hyaluronic acid 또는 스테로이드 등의 약제로 관절강 내 주사를 시행한 자, 심각한 위장관 질환이나 약물에 대한 과민반응의 기왕력이 있는 자, 1개월 이내에 삼출액 천자를 시행한 자, 퇴행성 슬관절염으로 수술을 시행한 자, 임신 중이거나 모유 수유 중인 자, 혈액 검사 상 간질환이나 신장질환, 혈액질환으로 의심되는 자는 시험 시료의 효능 평가에 영향을 미칠 수 있어 피험자에서 제외시켰다. 임상연구를 진행하기 전 모든 피험자들에게 연구의 목적과 방법을 상세하게 설명하고 임상시험 동의서를 받았으며 정형외과 전문의에 의한 진단을 실시하였다.

3. 연구방법

본 연구 대상으로 선정된 100명의 피험자는 발생할 수 있는 bias를 최소로 하기 위하여 층화 블록 무작위 배정에 따라 글루코사민군 또는 HT008군에 1:1의 비율로 무작위 배정되었으며 하루 2회 2캡슐씩(1.5 g/day) 8주간 복용하게 하였다. 글루코사민의 용량은 관절에 불편함이 있는 환자에게 1일

1.5g 섭취시켰을 때 관절 건강이 개선되었던 용량이며²³⁾ HT008은 동물실험에서 유효했던 용량을 인체 기준으로 환산한 용량이다¹⁴⁾. 본 연구는 윤리적 문제로 인해 위약군을 포함하지 않았다. 본 연구와 유사한 연구에서 이러한 실험 설계는 구급약의 사용을 줄여 데이터를 더 신뢰할 수 있게 만드는 것으로 보고되어 있다²⁰⁾. 층화 요소로는 남녀 각각에 대하여 슬관절 통증에 대한 VAS 50미만, 50이상 60미만, 60이상의 세 군으로 나누었다. 층화배정은 단순랜덤추출보다 효율이 높으며 모집단을 대표하기에 적합한 방식이며 VAS 통증점수로 층화배정한 것은 통증이 골관절염의 주된 증상이기 때문이다.

무작위배정을 위한 난수표는 SPSS 15.0을 사용하여 발생시켰다. 임상시험에서 중도 탈락한 피험자는 피험자 번호를 유지하고 새로운 피험자는 항상 새로운 피험자 번호를 배정받았으며 이중맹검 및 무작위 배정은 임상연구에 직접 관여하지 않는 본초학 교실에서 관리하였다.

시험약의 복용 순응도는 방문 시 피험자가 지참하고 온 시험약의 잔량과 비교하여 시험자가 점검하여 백분율(%)로 계산하였다. 섭취율이 80% 이하인 경우에는 피험자분석(per-protocol analysis; PP)에서 제외하였다.

연구가 진행되는 동안 글루코사민이나 콘드로이친 등의 관절염 관련 건강기능식품의 섭취는 금지하고, steroid의 경구 섭취 및 주사제 병용, 관절강 내 시술을 금지하였다. 본래 복용하고 있던 병용약물 중에서 결과해석에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 것은 담당의사의 판단 하에 허용하였고, NSAIDs, acetaminophen 등을 기존에 복용하고 있는 경우 지속적으로 복용하게 하되 용량변화와 약물의 종류 변화는 허용하지 않았다. 갑작스런 통증이나 감기 등의 급성 질환으로 타 약물을 복용한 경우에는 반드시 피험자에게 주어진 연구노트에 기록하게 하고 방문 시에 확인하여 연구 중단 여부를 판단하였다. 본 연구는 2008년 5월 1일에 시작하여 2010년 4월 30일에 완료하였다

4. 시험 시료

HT008은 3종 한약재 복합추출물(刺五加, 當歸, 黃芩)로 eleutheroside E, ligustilide, baicalin을 지표성분으로 설정하여 표준화 된 추출물을 사용하였으며 젤라틴 캡슐은 제약회사(CNS PHARM KOREA Co. Ltd., Seoul, Korea)에서 일반적인 첨가제를 추가하여 HT008 또는 글루코사민 황산염을 750 mg 함유하도록 제조되었다. 글루코사민 황산염 캡슐은 HT008 캡슐과 무게, 크기, 색깔, 포장에 동일하게 하였으며 분말의 색, 향도 유사하게 제조되었다.

5. 효능 평가

본 연구에서는 VAS 통증점수, WOMAC 점수, LFI 점수를 측정하였고 WOMAC pain 20% 개선 피험자수 및 WOMAC 20% & VAS pain 10 mm 감소 피험자수를 조사하여 중간 유의성을 평가하였다.

6. 안전성 평가

매 방문마다 소화기 증상, 피부 증상 또는 기타 부작용이

나 예상치 못한 증상을 문진하고 증세 및 증상, 시작일, 지속 시간 등을 이상반응 조사서에 기록하였다. 또한 시험 개시, 8 주 간 시험 종료 후 AST, ALT, GGT, total bilirubin, BUN, creatinine, CRP, ESR 검사를 실시하여 간독성, 신독성, 그 외 혈액학적 문제가 있는지 평가하였다.

7. 통계 분석

SPSS 15.0를 사용하여 분석을 시행하였다. 연구결과는 의도된 대로 분석법(Intention-to-treat analysis; ITT)을 원칙으로 하였으며 인체시험을 무사히 종료한 피험자만을 분석 대상으로 삼는 계획서 순응 피험자분석(per-protocol analysis; PP)도 병행하여 실시하였다. ITT분석 시행시 결측치는 탈락 원인에 따라 변수들의 평균값이나 하위 5% 이내의 값으로 대체하였다.

군내 섭취 전후 변화의 비교에는 paired t-test를 시행하였으며 군간 차이의 비교에는 independent t-test를 사용하였고 명목형 변수의 비율의 차이는 카이검정을 사용하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 시험 대상자의 일반적인 특성 및 탈락자

환자는 2009년 2월 1일부터 2009년 5월 31일까지 경희의료원에서 모집되었다. 본 인체적용시험에 참여한 피험자 총 190명을 스크리닝하여 선정/제외 기준 위반으로 121명이 탈락되어 나머지 100명이 각각 글루코사민군(n=50) 또는 HT008군(n=50)으로 무작위 층화배정을 받고 등록되었다. 총 100명의 피험자 중 77명이 시험계획서에 따라 인체적용시험을 종료하였다. HT008군 11명(22%), 글루코사민군 12명(24%)이 시험 도중 탈락되었으며 주요 사유는 시험프로토콜 위반(HT008군 7명(14%), 글루코사민군 6명(12%))이었다(Fig. 1).

본 시험에 참여했던 대상자들의 일반적 특성을 Table 1에 정리하였다. 여성의 비율이 85%이었고 평균연령은 56세였다. 각 그룹의 평균 연령, 성비, BMI, 이환기간, 진단 후 기간에 대한 군간 동질성을 사전에 검정하여 인구사회학적 변수의 군간 차이가 없음을 확인하였다.

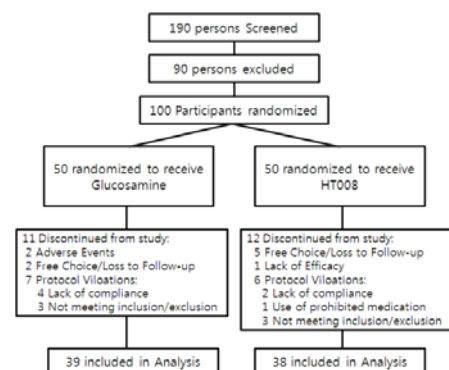


Fig. 1. Trial flow chart. Primary recruitment identified 190 volunteers. After excluding 90 ineligible persons in this trial, 100 persons randomly assigned to groups as follows: HT008 750 mg twice a day (n=50) or glucosamine sulfate 750 mg twice a day (n=50)

Table 1. Baseline characteristics of HT008 and glucosamine sulfate groups.

Characteristic	HT008 (n=50)	Glucosamine sulfate (n=50)
Age - yr	55.9±8.4	56.8±6.8
Female sex - no. (%)	42 (84)	43 (86)
Body-mass index	24.5±2.9	24.3±3.3
Duration of osteoarthritis symptoms - yr	5.8±7.5	4.3±3.6
Time since diagnosis of osteoarthritis - yr	2.3±4.4	2.0±2.6
Kellgren-Lawrence grade - no. (%) [†]		
no remarkable finding	7 (14)	7 (14)
1	34 (68)	30 (60)
2	8 (16)	9 (18)
3	1 (2)	4 (8)
VAS pain	50.4±15.1	50.0±14.6
WOMAC score		
pain	162.1±86.1	163.1±88.9
stiffness	59.2±41.5	69.2±48.7
Physical function	528.2±337.8	574.9±364.5
LFI	10.4±2.7	10.1±2.9

Plus-minus values are means ±SD.

[†] A Kellgren-Lawrence score of 2 (minimal signs of osteoarthritis) indicates definite osteophytes without reduction of the joint space; a score of 3 (moderate signs of osteoarthritis) indicates diminished joint space; and a score of 4 (severe signs of osteoarthritis) indicates greatly reduced joint space. Data are from the intention-to-treat population, and missing data are excluded.

2. 유효성 평가 지표 결과

VAS 통증점수는 섭취 4주 후 글루코사민군 -7.61 ± 12.73 , HT008군 -8.73 ± 12.32 로 HT008군에서 통증점수가 낮아지는 경향을 보였으며, 시험완료시점인 8주 후에는 글루코사민군 -7.92 ± 13.83 , HT008군 -16.78 ± 14.81 로 HT008군에서 글루코사민군에 비해 통증이 현저히 감소되는 것으로 나타났으며, 두 군간 차이의 통계적 유의성이 인정되었다(Table 2, $p=0.003$).

WOMAC 통증점수는 섭취 4주 후 글루코사민군 -9.73 ± 45.62 , HT008군은 -30.08 ± 57.82 로 HT008에서 통증점수가 낮아지는 경향을 보였으며, 시험완료시점인 8주 후에는 글루코사민군 -18.54 ± 51.52 , HT008군 -55.52 ± 68.09 로 HT008군에서 글루코사민군에 비해 통증이 현저하게 감소되는 것으로 나타났으며, 두 군간 차이의 통계적 유의성이 인정되었다(Table 2, $p=0.003$).

관절의 기능상태를 평가하는 지표인 WOMAC 관절기능저하 점수를 측정할 결과, 섭취 4주 후 글루코사민군은 -81.75 ± 199.12 , HT008군은 -68.44 ± 195.01 이며, 시험완료시점인 8주 후에는 글루코사민군 -55.20 ± 216.43 , HT008군 -172.33 ± 250.70 이었다. 섭취 4주 후 글루코사민군($p=0.006$), HT008군($p=0.017$) 모두 유의하게 점수가 감소하여 호전되었으나 군간 유의한 차이가 없었다($p=0.736$). 글루코사민군은 섭취 4주에서 8주로 갈수록 호전되지 않았고, 오히려 점수가 증가하여 최종 점수의 유의한 차이가 없었으나 HT008군은 8주로 갈수록 호전되어 기능의 유의한 향상을 보였다($p<0.001$). 시험 완료시점인 8주 후 HT008군에서 글루코사민군에 비해 관절의 기능상태가 현저히 높았으며 두 군간 차이의 통계적 유의성이 인정되었다(Table 2, $p=0.014$).

관절의 팽팽함 상태를 평가하는 지표인 WOMAC 팽팽함 점수를 측정할 결과, 섭취 4주 후 글루코사민군

8.33 ± 25.71 ($p=0.026$), HT008군은 -10.03 ± 20.91 ($p=0.001$)으로 모두 유의하게 점수가 감소되었으며, 시험완료시점인 8주 후에는 글루코사민군 -10.72 ± 31.92 ($p=0.021$), HT008군 -17.94 ± 25.29 ($p<0.001$)로 더 크게 감소하였다. 8주 후 감소 경향은 HT008군에서 글루코사민군에 비해 관절의 팽팽함이 더 호전되는 경향을 나타내어 통증을 비롯한 다른 지표들과 일치하는 결과를 보였으나 통계적 유의성은 인정되지 않았다(Table 2, $p=0.213$).

관절염의 복합적 증상 변화를 평가하는 지표인 LFI 점수를 측정할 결과, 섭취 4주 후 글루코사민군 -0.09 ± 2.29 , HT008군 -0.75 ± 2.02 이며, 시험완료시점인 8주 후에는 글루코사민군 -0.25 ± 2.51 , HT008군 -1.46 ± 2.45 이었다. 글루코사민군은 8주간 복용으로 점수가 유의하게 감소하지 않았으나($p=0.491$), HT008군은 4주, 8주 모두에서 유의한 향상을 보였으며(week 4: $p=0.012$, week 8: $p<0.001$), 두 군간 차이의 통계적 유의성이 인정되었다(Table 2, $p=0.016$).

Table 2. Mean difference change in VAS pain, WOMAC, LFI at baseline and week 4, 8 within groups.

Outcome	Week 4			Week 8		
	HT008 (n=50)	Glucosamine (n=50)	p-value	HT008 (n=50)	Glucosamine (n=50)	p-value
VAS	-8.7±12.3	-7.6±12.7	0.655	-16.8±14.8	-7.9±13.8	.003**
WOMAC score						
pain subscale	-30.3±57.8	-9.7±45.6	0.054	-55.5±68.1	-18.5±51.5	0.003**
stiffness subscale	-10.0±20.9	-8.3±25.7	0.717	-17.9±25.3	-10.7±31.9	0.213
function subscale	-68.4±12.3	-81.8±199.1	0.736	-172.3±250.7	-55.2±216.4	0.014*
LFI	-0.8±2.0	-0.1±2.3	0.054	-1.5±2.5	-0.3±2.5	0.016*

Change from baseline. Plus-minus values are means ±SD. All p values are for the comparison between HT008 and glucosamine sulfate group by independent t-test. VAS denotes visual analogue scale, WOMAC Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, and LFI Lequesne Functional Severity Index.

* $p<0.05$ for the comparison between two groups.

** $p<0.01$ for the comparison between two groups.

WOMAC 통증점수가 20% 이상 감소한 피험자 백분율을 조사한 결과, 섭취 4주 후 글루코사민군은 30.8%, HT008군은 50.0%의 피험자가 이에 해당하였으며, 시험완료시점인 8주 후 글루코사민군 41.0%, HT008군 63.2%로 HT008군에서 글루코사민군에 비해 통증이 감소한 피험자 수가 높은 경향을 나타내었다($p=0.052$). WOMAC 통증점수 20%와 VAS 통증점수 10 mm 이상 동시에 감소한 피험자 백분율을 조사한 결과, 섭취 4주 후 글루코사민군은 23.1%, HT008군은 42.1%의 피험자가 이에 해당하였으며, 시험완료시점인 8주 후 글루코사민군은 33.3%, HT008군은 60.5%로 HT008군에서 글루코사민군에 비해 통증이 감소한 피험자 수가 현저히 높았으며 두 군간 차이의 통계적 유의성이 인정되었다(Table 3, $p=0.017$).

Table 3. Response rates of subjects to treatment based on pain assessments.

criteria	Week 4			Week 8		
	Glucosamine (n=39)	HT008 (n=38)	p-value [†]	Glucosamine (n=39)	HT008 (n=38)	p-value [†]
20% decrease in WOMAC pain	12(30.8%)	19(50%)	.085	16(41.0%)	24(63.2%)	.052
20% decrease in WOMAC pain & 10 mm VAS pain	9(23.1%)	16(42.1%)	.075	13(33.3%)	23(60.5%)	.017

[†] were calculated by chi-square test

또한 WOMAC의 하부 항목별 점수를 측정된 결과, 섭취 8 주 후 글루코사민군 1개, HT008군 18개 항목에서 시험개시 시점에 비해 유의한 증상의 완화를 보였으며, HT008군은 글루코사민군에 비해 WOMAC 통증 항목 중 야간(p=0.013), 휴식(p=0.006), 체중부하(p=0.004), WOMAC 관절기능저하 항목 중 계단 내려오기(p=0.039), 계단 올라가기(p=0.011), 앉은 자세에서 일어나기(p=0.018), 서기(p=0.013), 무릎굽히기(p=0.002), 자동차 타기와 내리기(p=0.003), 쇼핑가기(p=0.048), 양말신기(p=0.016), 화장실에 들어가기와 나오기(p=0.041) 등 12개 항목에서 통계적 유의성이 인정되었다(Table 4).

Table 4. The change in WOMAC pain, stiffness, physical function at baseline and week 4, 8 within groups.

	HT008			Glucosamine			Intervention effect	p-value [†]		
	Week 0 (baseline)	Week 4	Week 8	Week 0 (baseline)	Week 4	Week 8				
Pain	Walking	32.96±20.47	27.06±18.20	22.54±15.97 ^{***}	35.80±23.57	33.81±23.56	30.53±21.20	-5.15	0.133	
	Using Stairs	47.16±19.04	37.46±20.01 [†]	30.24±20.06 ^{***}	47.00±21.59	41.01±21.59	36.53±19.32	-6.45	0.079	
	In bed	24.86±22.90	19.46±17.44	16.94±14.95 ^{***}	23.90±20.41	23.21±20.80	23.83±20.66	-7.85	0.013	
	Sitting or lying	25.36±22.14	21.16±19.32	16.74±13.80 ^{***}	25.10±20.34	25.01±21.17	25.08±19.40	-8.55	0.006	
	Standing	31.76±22.91	24.86±18.55	20.14±15.95 ^{***}	31.30±24.95	30.31±24.13	28.73±22.98	-9.05	0.004	
	Total	162.10±114.25	130.00±98.16 ^{***}	106.80±84.50 ^{***}	163.10±118.05	153.35±115.10	144.65±105.4	-37.50	0.003	
	Stiffness	Morning stiffness	28.50±22.75	24.63±19.47	20.23±16.29 ^{***}	34.90±26.81	30.13±25.16	28.79±25.22	-2.16	0.526
		occurring later in the day	30.70±21.74	24.53±16.81	21.03±15.06 ^{***}	34.30±24.18	30.73±23.12	29.69±23.24	-5.06	0.081
		Total	59.20±41.54	49.17±34.79 ^{***}	41.26±30.41 ^{***}	69.20±48.73	60.87±47.06 [*]	58.48±47.28 [*]	-7.22	0.213
	Physical function	Descending stairs	43.11±21.49	35.41±19.37	28.07±18.03 ^{***}	45.56±25.22	38.32±23.24	37.69±24.00	-7.17	0.039
Ascending stairs		44.11±22.22	34.41±20.88 [*]	26.27±19.90 ^{***}	46.66±24.31	38.02±23.55	38.49±23.44	-9.67	0.011	
Rising from sitting		33.35±24.54	28.41±19.75	23.27±18.41 ^{***}	34.06±24.51	29.74±23.16	31.89±22.80	-7.90	0.018	
Standing		31.61±24.86	28.11±21.61	21.47±17.45 ^{***}	33.26±26.16	28.92±22.49	31.49±25.29	-8.37	0.013	
Bending on floor		34.25±25.42	28.61±21.42	21.17±16.37 ^{***}	34.76±25.94	29.22±22.63	32.49±24.28	-10.80	0.002	
Walking on flat		27.91±19.32	25.01±18.23	18.97±15.88 ^{***}	33.16±22.14	28.42±20.83	29.69±22.50	-5.47	0.053	
Getting in or out of car		37.11±20.58	31.31±16.36	22.07±14.62 ^{***}	35.56±25.37	29.92±22.49	30.99±23.14	-10.47	0.003	
Going shopping		30.21±21.83	27.81±20.00	19.67±15.78 ^{***}	35.56±24.02	28.92±23.75	31.29±22.91	-6.27	0.048	
Putting on socks		24.47±23.49	21.01±19.25	16.87±17.24	24.96±23.00	23.52±19.83	25.99±20.83	-8.62	0.016	
Rising from bed		28.87±23.61	25.41±18.79	19.27±16.16 ^{***}	30.86±24.47	27.02±23.48	28.19±23.02	-6.92	0.056	
Taking off socks		24.27±23.12	21.61±19.42	17.07±16.42	26.36±22.46	22.82±20.04	25.49±21.83	-6.32	0.072	
Lying in bed		22.47±23.50	21.31±18.90	15.87±14.56	27.06±23.40	24.22±22.52	26.19±23.47	-5.72	0.093	
Getting in or out of bath		25.77±22.33	24.31±19.12	18.97±15.79	28.16±24.10	25.02±22.12	26.69±22.61	-5.32	0.108	
Sitting		25.95±22.24	23.61±17.67	18.57±15.28	30.86±26.82	26.42±21.70	27.69±22.70	-4.20	0.247	
Getting on or off toilet		25.30±23.54	23.11±20.33	18.97±18.81	27.26±23.40	24.32±19.85	27.39±23.25	-6.45	0.041	
Heavy domestic duties	42.01±25.69	36.21±22.91	29.67±21.72 ^{**}	48.46±25.69	40.72±25.65	38.39±23.01 [†]	-2.27	0.576		
Light domestic duties	27.41±20.50	24.01±18.27	19.67±15.49 [*]	32.26±23.94	27.62±21.11	29.69±23.05	-5.17	0.118		
Total	528.20±357.80	459.76±288.02 ^{***}	355.57±247.47 ^{***}	574.90±364.54	493.15±339.73 [*]	519.69±362.20	-117.13	0.014		

Plus-minus values are means±SD. †P values are for the comparison between HT008 and glucosamine sulfate group by independent t-test. *p<0.05 compared with baseline by paired t-test. **p<0.01 compared with baseline by paired t-test. ***p<0.001 compared with baseline by paired t-test.

3. 안전성 평가

모든 이상반응은 연구 결과와 상관없이 피험자의 연구 전 상태(피험자 기준에서 증후와 증상)로부터 연구 시작 후 나타난 모든 변화를 의미하였으며 연구기간동안 나타난 임상적으로 의미가 있는 증상들을 포함하였다.

피험자들이 보고한 이상반응의 빈도와 내용은 Table 5와 같다. 글루코사민군에서는 5건의 이상반응이, HT008군에서는 9건의 이상반응이 보고되었으며 대부분이 가벼운 속쓰림, 트림, 복통 등의 소화기계 증상이었으나 그 중 글루코사민군의 1

명은 현훈과 이명, 또 한 명은 중등도의 속쓰림이 발생하여 중도탈락 되었다. 소화기 증상을 호소한 피험자 중에는 캡슐제형에 대한 불만을 호소하는 경우도 있었다. HT008군의 가장 흔한 이상반응은 식욕 증진 또는 소화 증진이였다(Table 5).

연구 시작 전과 종료 후 진행된 혈액 검사에서는 각 항목의 전후 비교 시에 통계적 유의성은 발견되지 않았다. GGT가 소폭 상승한 사람이 글루코사민군 2명, HT008군 1명이 있었으나 AST, ALT, GGT, bilirubin, BUN, creatinine, CRP, ESR 항목에서 글루코사민군과 HT008군 모두 전후 차이가 없었다(Table 6).

Table 5. Treatment-emergent adverse events reported.

Variable	HT008	Glucosamine
Dyspepsia	1	1
Heartburn	2	3
Burp	2	0
Improvement of appetite or digestion	4	0
Vertigo, tinnitus	0	1
Total	9	5

Table 6. Laboratory-based evaluations of safety.

	HT008 (n=50)			Glucosamine (n=50)		
	Baseline	Week 8	p-value [†]	Baseline	Week 8	p-value [†]
AST	22.9±5.7	23.6±8.5	0.540	23.9±8.8	23.4±8.7	0.434
ALT	21.3±10.1	21.2±11.9	0.902	21.4±11.3	19.0±8.8	0.096
GGT	33.9±35.3	34.3±33.8	0.848	26.4±23.2	25.0±20.2	0.537
Bilirubin	0.6±0.2	0.6±0.2	0.679	0.6±0.2	0.6±0.2	0.532
BUN	13.8±3.6	14.6±3.7	0.282	16.2±9.6	14.7±3.1	0.342
Creatine	0.7±0.2	0.8±1.0	0.317	0.7±0.2	0.7±0.1	0.864
CRP	0.6±0.6	0.6±0.3	0.575	0.5±0.0	0.6±0.2	0.163
ESR	11.7±9.8	12.8±9.4	0.909	11.5±7.5	11.2±8.7	0.688

† were calculated by paired t-test

Data expressed as a mean ± SEM. There was no difference between baseline and week 8 for the treatment groups, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)

고찰

본 인체시험은 8주간 매일 HT008 1.5g을 섭취하게 하여 VAS 통증점수, WOMAC 점수, LFI 점수를 비교하였다. 골관절염 평가 임상시험 가이드라인에서는 3주 이상의 임상시험을 하는 것을 권고하고 있으며 콘드로이친, 글루코사민 등을 대상으로 한 임상시험에서 4-12주 임상시험을 진행하여 효과를 검증하였기에 본 임상시험에서 시험기간을 8주로 하였다²⁴. 또한 기존 동물실험에서 밝혀진 HT008의 유효 섭취량을 인체용량으로 환산하여 1일 1.5g을 섭취하도록 하였다^{14,15}.

HT008을 8주간 섭취한 무작위 이중맹검 시험에서 VAS, WOMAC, LFI 지표가 글루코사민에 비하여 유의하게 호전되었으며, 섭취 전에 비교하였을 때는 섭취 4주 이후부터 WOMAC, LFI 지표가 유의하게 호전되었다. 또한 WOMAC 점수가 20% 이상 감소하고 VAS가 10 mm 이상 호전된 환자들의 비율은 HT008군이 글루코사민군의 호전 환자 수 대비 77% 더 높았다. 두 군 모두 직접적인 이상반응이나 혈액 검사상의 변화는 관찰되지 않았다.

골관절염은 통증을 억제하는 치료법이 가장 중요한 것으로 알려져 있는데, 이는 통증이 골관절염 환자의 삶의 질에 가장 큰 영향을 미치는 요소이기 때문이다²⁵⁾. 예를 들어 COX-2 선택적인 저해제인 rofecoxib를 투여하면 통증이 감소하는데 이로 인하여 일상생활이 수월해지고 레저 활동이 증가하기 때문에 피험자의 삶의 질도 직접적으로 향상된다고 보고되어 있다²⁶⁾. VAS 통증점수는 위약군에서도 60.1%가 반응할 정도로 피험자의 주관적인 기준에 따라 통증을 점수화한 지표이기 때문에²⁵⁾, 객관적인 통증을 비교를 하기에 유의한 결과를 얻기 어렵다. 그럼에도 불구하고 HT008군에서 VAS 통증점수가 글루코사민군에 비하여 유의하게 낮아진 것은 HT008이 강력한 진통효과를 가지는 것을 의미한다.

HT008 8주간 섭취군에서는 통증, 뻣뻣함, 관절기능저하 WOMAC 점수가 섭취 전에 비하여 모두 개선된 반면 글루코사민 섭취군에서는 뻣뻣함에서만 유의하게 개선되었고, HT008군은 통증과 관절기능 분야에서 글루코사민에 비하여 유의하게 개선되었다. WOMAC은 골관절염 환자의 통증, 뻣뻣함, 관절기능저하 3가지 항목을 반영하는 종합지표로서 골관절염 환자 평가에 빈용한다^{28,29)}. WOMAC은 주관적인 통증을 나타내는 VAS, 슬관절의 통증·불편감, 최대보행거리, 일상생활을 반영하는 LFI 등 다른 지표들과 상관성이 있는 것으로 보고되어 있어^{30,31)} 골관절염을 평가하는데 유용하다. LFI 점수에서도 HT008군이 글루코사민군에 비하여 유의하게 감소하였다. LFI는 슬관절 부위의 골관절염 평가를 위하여 특별히 개발된 지표로 통증·불편감, 최대보행거리, 일상생활의 3가지 항목으로 구성되어 점수를 합산하여 중등도를 평가할 수 있다. 이 결과로 보아 HT008을 섭취하면 통증, 뻣뻣함, 관절기능저하 등을 현저히 개선하지만 글루코사민은 이 효과가 크지 않은 것으로 생각된다.

골관절염은 증상 완화를 일차적인 목표로 하여 치료하기 때문에²⁹⁾ 개선 효과가 높으려면 증상이 완화된 피험자의 비율이 높아야 한다. 본 연구에서 WOMAC 점수가 20% 이상 개선되고 VAS 통증점수가 10 mm 이상 호전된 피험자도 HT008군이 글루코사민군보다 유의하게 많았다. 이 결과는 HT008이 골관절염의 증상을 개선시키는 효과가 높다는 것을 나타낸다.

HT008의 관절기능 개선 효과는 acetic acid 유발 통증 모델에서 HT008을 투여한 생쥐가 통증이 억제되었다는 동물실험 결과¹⁴⁾로 뒷받침되며 그 기전은 IL-6, TNF- α , PGE₂를 억제하고 항염증 인자인 PGD₂ 농도를 증가시켜 염증을 억제하는 것으로 생각된다¹⁵⁾. 또한 전통적으로 刺五加는 補氣, 補肝腎強筋骨, 祛風濕하고 當歸는 補血活血, 調經止痛하며 黃芩은 清熱燥濕, 瀉火解毒, 清熱涼血한다고 알려져 있다^{12,13)}. HT008은 이러한 효능에 의하여 風濕邪, 瘀血을 제거하여 痛風, 痛痺, 歷節風 등을 치료할 것으로 생각된다.

8주간의 임상시험 도중 발생한 이상반응은 대부분 가벼운 소화기계 증상이었고 중대한 위험이 발견되지 않았다. 글루코사민군에서는 현훈과 이명으로 1명, 중등도의 속쓰림으로 1명 총 2명이 중도 탈락되었으나 글루코사민과의 연관성을 찾기 어려웠다. HT008과 글루코사민 섭취 후 GGT가 소폭 상승한 피험자가 글루코사민군 2명, HT008군 1명이 있었으나 유의한 변화는 아니었다.

본 임상시험에는 여러 가지 한계점이 존재한다. 우선 1개

병원에서 진행된 임상시험이며 100명의 환자를 대상으로 하였기 때문에 다기관임상연구를 통하여 HT008의 효능을 검증할 필요가 있다. 또한 방사선상 검사를 진행하지 않아 관절의 구조적인 문제에 대한 HT008의 효과를 말할 수 없다.

이상의 결과로 보아 HT008은 글루코사민보다 골관절염에 더 효과적일 뿐만 아니라 8주 이상 섭취하더라도 이상반응이 없고 안전한 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서는 만 40세 이상의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 8주간 HT008을 섭취시킨 후 VAS, WOMAC, LFI 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HT008군은 글루코사민군 대비 VAS, WOMAC, LFI 점수가 모두 유의하게 감소하였을 뿐만 아니라 섭취 전에 비하여 관절기능을 유의하게 개선시켰다.
2. HT008군에서 WOMAC 점수가 20% 이상 감소하고 VAS가 10 mm 이상 호전된 환자들의 수가 글루코사민군의 호전 환자 수 대비 유의하게 증가하여 HT008이 글루코사민에 비해 관절 기능 개선 효과가 더 우수할 것으로 생각된다.
3. HT008을 8주간 섭취하였을 때 가벼운 이상반응만 다소 관찰되었으며, 중대한 이상반응은 없었고 혈액검사에서도 섭취 전후 유의한 변화가 없어 HT008은 독성이 없는 천연물 제제일 것으로 생각된다.

이상의 결과로 보아 HT008은 골관절염 환자의 통증, 뻣뻣함, 관절기능저하를 호전시켜 줌으로서 관절기능을 개선시키는 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호: A081071)

References

1. Metcalf MH, Larson RV. Painful disorders of the thigh and knee. In Bonica's management of pain. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 1593-613.
2. Dunlop DD, Manheim LM, Yelin EH, Song J, Chang RW. The costs of arthritis. Arthritis Rheum, 2003 ; 49(1) : 101-13.
3. The Korea Institute for Health and Social Affairs: National Health and Nutrition Survey, 2001.
4. Aigner T, Sachse A, Gebhard PM, Roach HI,

- Osteoarthritis: pathobiology—targets and ways for therapeutic intervention, *Adv Drug Deliv Rev*. 2006 ; 58(2) : 128–49.
5. Couture R, Cuello AC. Studies on the trigeminal antidromic vasodilation and plasma extravasation in the rat, *J Physiol*. 1984 ; 346 : 273–85.
 6. The Korean Orthopaedic Association. *Orthopaedics*. Seoul : Choisin Euihaksa, 2003 : 1133–5.
 7. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia, *Drugs* 1996 ; 52 : 801–20.
 8. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol*. 2003 ; 124 : 47–56.
 9. Pascucci RA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: indications and complications, *J Am Osteopath Assoc*. 2002 ; 102 : 487–9.
 10. Ignacimuthu S, Prakash BN, Pandikumar P. Antiinflammatory activity of *Albizia lebbek* Benth an ethnomedicinal plant in acute and chronic animal models of inflammation, *J Ethnopharmacol*. 2009 ; 125 : 356–60.
 11. The Korean Academy of Oriental Rehabilitation Medicine. *Oriental Rehabilitation Medicine 2nd edition*. Seoul : Gunja, 2005 : 83.
 12. Kim HC. *Herbal Pharmacology*. Seoul : Jipmoon, 2001.
 13. Textbook Compilation Committee of college of Korean Medicine. *Herbology*. Seoul : Younglim, 1991.
 14. Lee DH, Park JH, Bu YM, Kim HC. Effect of new herbal mixture, HT008 on arthritis rat model, *Kor J Herbology*. 2009 ; 24(4) : 197–204.
 15. Jung SM, Schumacher HR, Kim H, Kim M, Lee SH, Pessler F. Reduction of urate crystal-induced inflammation by root extracts from traditional oriental medicinal plants: elevation of prostaglandin D2 levels, *Arthritis Res Ther*. 2007 ; 9(4) : R64.
 16. Jia W, Gao WY, Cui NQ, Xiao PG. Anti-inflammatory effects of an herbal medicine (Xuan-ju agent) on carrageenan- and adjuvant-induced paw edema in rats, *J Ethnopharmacol*. 2003 ; 89 : 139–41.
 17. Zhang DY, Wu J, Ye F, Xue L, Jiang S, Yi J, Zhang W, Wei H, Sung M, Wang W, Li X. Inhibition of cancer cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by *Scutellaria baicalensis*, *Cancer Res*. 2003 ; 63(14) : 4037–43.
 18. Park SH, Kim SK, Shin IH, Kim HG, Choe JY. Effects of AIF on knee osteoarthritis patients: double-blind, randomized placebo-controlled study. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2009 ; 13(1) : 33–7.
 19. Arjmandi BH, Ormsbee LT, Elam ML, Campbell SC, Rahnema N, Payton ME, Brummel-Smith K, Daggy BP. A combination of *scutellaria baicalensis* and *acacia catechu* extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee, *J Med Food*. 2014 ; 17(6) : 707–13.
 20. Mehta K, Gala J, Bhasale S, Naik S, Modak M, Thakur H, Deo N, Miller MJ. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement, reparagen, for the relief of osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial [ISRCTN25438351]. *BMC Complement Altern Med*. 2007 ; 7 : 34.
 21. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Bingham CO, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT, *Ann Rheum Dis*. 2010 ; 69(8) : 1459–64.
 22. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 ; 341 : c4675.
 23. Rubin BR1, Talent JM, Kongtawelert P, Pertusi RM, Forman MD, Gracy RW. Oral polymeric N-acetyl-D-glucosamine and osteoarthritis, *J Am Osteopath Assoc*. 2001 ; 101(6) : 339–44.
 24. Bee TA, Liew A. Dietary supplements used in osteoarthritis, *Proc Singap Healthc*. 2010 ; 19(3) : 237–47.
 25. Katz N. The impact of pain management on quality of life, *J Pain Symptom Manage*. 2002 ; 24(1) : S38–47.
 26. Ehrlich EW, Bolognese JA, Watson DJ, Kong SX. Effect of rofecoxib therapy on measures of health-related quality of life in patients with osteoarthritis, *Am J Manag Care*. 2001 ; 7(6) : 609–16.
 27. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis, *N Engl J Med*. 2006 ; 354(8) : 795–808.
 28. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically

- important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 ; 15(12) : 1833-40.
29. Bellamy N. WOMAC osteoarthritis user's guide. London (Ontario, Canada) : Victoria Hospital, 1995.
 30. Stucki G, Sangha O, Stucki S, Michel BA, Tyndall A, Dick W, Theiler R. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-Algorithmic index in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 ; 6(2) : 79-86.
 31. Weigl M, Cieza A, Harder M, Geyh S, Amann E, Kostanjsek N, Stucki G. Linking osteoarthritis-specific health-status measures to the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF). *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 ; 11(7) : 519-23.