

원 저

퇴행성 슬관절염에 대한 제통단의 안전성과 효능 임상연구

서병관, 류성룡, 강중원, 안경애¹⁾, 이상훈, 최도영, 김건식²⁾, 이두익²⁾, 이윤호, 이재동

경희대학교 한의과대학 침구학교실

경희대학교 동서의학연구소¹⁾

경희대학교 의과대학 마취통증의학과학교실²⁾

Clinical Study of the Efficacy and Safety of *Jetongdan* on Patients with Osteoarthritis of the Knee

Byung-Kwan Seo, Seong-Ryong Ryu, Jung-Won Kang, Kyungeh An¹⁾, Sang-Hoon Lee, Do-Young Choi, Keon-Sik Kim²⁾, Doo-Ik Lee²⁾, Yun-Ho Lee, Jae-Dong Lee

East-West Medical Research Institute, Kyung Hee University¹⁾

Department of Acupuncture & Moxibustion, Kyung Hee University²⁾

Objectives : In order to investigate the efficacy and safety of the newly developed herbal medicine *Jetongdan*, a placebo-controlled, randomized clinical trial of patients with osteoarthritis of the knee was undertaken.

Methods : Data were obtained from 80 patients with OA of the knee. After enrollment, they were asked to answer a disease-specific questionnaire (Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA index) and analyzed with the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in order to evaluate the efficacy of *Jetongdan*, and analyzed for aspartate transaminase (AST) level, alanine transaminase (ALT) level, blood urea nitrogen (BUN) level, and creatinine (Cr) level in order to evaluate the safety of *Jetongdan*.

Results : The liver function and renal function did not deteriorate after treatment with *Jetongdan*. Composite WOMAC score and physical function subscale was improved, but pain subscale, stiffness subscale, and ESR were not improved by *Jetongdan*. This was possibly because the baseline characteristics of the two groups were not homogenized after randomization.

Conclusions : *Jetongdan* could be a promising treatment option for osteoarthritis of the knee. Further study in a larger population with appropriate severity grades is recommended.

Key Words: *Jetongdan*, osteoarthritis of the knee, WOMAC, ESR, efficacy, safety

서 론

- 접수 : 2005년 5월 13일 · 논문심사 : 2005년 5월 7일
- 채택 : 2005년 5월 27일
- 교신저자 : Lee Jae-Dong, Department of Acupuncture, College of Oriental Medicine, KyungHee University, 1 Hoegidong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Republic of Korea Tel. 82-2-958-9208
E-mail : ljdacu@khmc.or.kr

* 이 논문은 2003년도 한국 학술진흥재단과 경희대학교의 지원에 의하여 연구되었음. (KRF-2003-005-E00001)

퇴행성관절염은 관절의 점진적인 퇴행성 변화를 특징으로 하며, 체중 부하 관절에 흔히 침범한다¹⁾. 슬관절은 퇴행성관절염이 진행하면서 관절염과 관련된 증상을 가장 흔하게 나타내는 부분이며, 체중부하 관절이면서 운동에 관련되어, 삶의 질에 직접적

으로 영향을 미치게 된다²⁾. 여성에서 더 흔하게 증상을 나타내게 되며 연령이 증가하면서 증상의 발현이 증가되어 65세에서 70세 사이 인구의 7%, 80세 이상 인구에서 11.2%에서 증상을 나타내게 되며, 증상이 없더라도 방사선 사진에서 65세에서 70세 사이 인구의 27.4%, 80세 이상 인구의 43.7%에서 퇴행성관절염이 진단된다³⁾. 60세 이상 인구의 약 10%정도가 퇴행성관절염으로 불편감을 느끼게 되며, 미국의 경우 2천만명 정도가 삶의 질에 영향을 받고 있으며, 매년 600억 달러 이상이 관절염의 치료를 위해 사용되고 있다⁴⁾.

만성적인 진행과 장기간 치료의 필요성으로 인하여, 합병증과 부작용의 조정이 중요시 되고 있어⁵⁾, 개체내의 균형을 중시하여 전일적으로 접근하는 한의학적 치료에 대한 수요가 지속적으로 증가되고 있다⁶⁾. 한의학 치료방법의 임상적 효과와 그 과학적 증거를 확보하고자 하는 연구가 현재 활발하게 이루어지고 있으며, randomized controlled trial을 수행하여야 할 필요성이 대두되고 있다⁷⁾.

퇴행성관절염의 진행과 치료를 평가하기 위하여 여러 가지 임상 도구들의 조합이 제시되고 있는데⁸⁾, OMERACT (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials) III에서는 퇴행성 슬관절염의 임상연구에서 환자의 치료효과를 판정하기 위하여 질환의 중증도와 관련된 동통, 육체적 기능상태, 그리고 환자와 의사의 전체적인 평가의 4개영역으로 평가할 것을 제안하고 있다⁹⁾. 동통의 평가를 위해서 VAS (Visual Analog Scale)등을, 기능 상태를 파악하기 위하여 WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis) index, LFI (Lequesne Functional Severity Index)등을, 그리고 전반적인 평가를 위해서 GA (Global Assessment) 등을 활용할 것을 제안하고 있다⁸⁾. Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index는 퇴행성 슬관절염 환자의 동통과 기능상태를 평가하는 종합지표로서, 퇴행성관절염 환자의 증상의 중증도와 치료의 효과 판정에 광범위하게 사용되고 있으며 많은 연구들을 통해서 안정성이 입증되고

있다¹⁰⁾.

본 연구에서는 퇴행성 슬관절염 환자를 대상으로 제통단이 WOMAC OA index에 미치는 효과를 검증하기 위하여 placebo-controlled, randomized clinical trial을 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 1월 1일부터 5월 1일 까지 신문과 방송, 경희의료원 홈페이지를 통해 모집되어 슬관절의 동통을 호소하는 남녀 80명을 연구 대상으로 선정하였다.

2. 피험자의 선정기준

환자들은 이학적 관찰을 마친 후 혈액검사와 방사선 검사를 실시하여 연구 대상 여부를 검증하였다.

(1) 14-78세의 남녀 환자 중 퇴행성 슬관절염으로 진단된 환자 중 본 연구에 동의한 환자.

(2) 자신의 통증의 성격에 대하여 최소한의 도움을 받고 연구자와 충분히 의사소통을 할 수 있고 환자 기록일지를 작성할 수 있는 환자

(3) 퇴행성 슬관절염의 진단 기준

American College of Rheumatology classification criteria¹¹⁾에 따라 다음의 ㉠ 혹은 ㉡에 해당하는 경우로 설정함.

- ㉠ knee pain AND radiographic osteophytes OR
- ㉡ knee pain AND age \geq 40 AND morning stiffness \leq 30 minutes in duration AND crepitus on motion

3. 제외기준

- (1) 연구시작 6주 이내에 스테로이드 등의 약제로 관절강 내 주사를 시행한 경우
- (2) 심각한 위장관 질환이 있는 경우
- (3) 신장 질환 및 간장 질환 및 혈액학적 장애가 있는 경우
- (4) 약물에 대한 과민반응의 기왕력이 있는 경우

(5) 점액낭염, 건초염, 섬유근통의 수반으로 인하여 통증감각에 영향을 주어 효과 판정에 영향을 주는 경우

(6) RA factor $\geq 1:40$ 인 경우

(7) 검사상 ESR ≥ 40 mm/hour인 경우

4. randomization & enrollment

선정된 대상환자는 두 군의 환자수가 동일하게 만들어진 randomization code에 따라 치료군과 대조군으로 순서대로 할당되었다. 시험약물은 임상시험용 의약품 관리자가 정해진 코드에 해당하는 시험약물을 투약하였으며 환자와 평가자는 약물의 종류를 알 수 없도록 코드를 공개하지 않았다. 단 임상 시험 이전에 소염진통제를 복용한 경우에는 1주일간의 washout 기간이 지난 후에 약물 투여를 시작하였다. 치료군은 제통단을 1회 3 capsule, 1일 3회 투약하였으며, 대조군은 제통단과 성상이 구분할 수 없도록 capsule에 담아서 같은 방법으로 투약하였다.

5. 환자의 평가

환자의 연령, 병력기간, 진단명, 환자상태(몸무게, 키, 통증 정도, 기간, 치료제 복용 여부, Active motion reduction의 유무, Use of assistive device의 유무)를 문진하였다. 감별진단을 위하여, 방사선 검사로는 knee x-ray(AP, lateral view)를 시행하고, 혈액학적 검사로는 혈청생화학

검사로 SGOT, SGPT, 총단백질, 빌리루빈, 혈청크레아티닌, ESR, RA factor를 시행하였다. 안전성과 효과판정을 위해 투약 종료 후 혈액검사를 재시행하였다.

환자의 임상평가를 위하여 baseline, 4주투약, 8주투약 종료 후, 각각 WOMAC 설문지로 퇴행성 슬관절염의 증상중증도와 통증의 정도를 평가하였다. 대상자가 고령이며 지적 수준이 다양하여 설문지 해석에 변수가 발생할 수 있어 평가자가 설문 항목을 설명하고 설문지에 응답하도록 하였다.

6. 통계 분석 방법

통계분석은 SPSS 12.0 for windows를 사용하였으며, 군간의 동질성 검증은 independent t-test를 이용하였고, 제통단의 효과 검증은 repeated measures analysis of variance를 이용하였고, WOMAC subscale의 internal validity 검증은 Cronbach alpha를 이용하여, $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 참가자의 일반적 특성

실험군과 대조군의 평균연령은 각각 57.50세 (SD 6.642), 59.05세 (SD 7.185)이었고, 평균신장은 각각 159.44cm (SD 7.279), 158.30 (SD 5.577)이었고, 평

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population with t-test for Equality of Means

Characteristics	Group	N	Mean	SD	t-test for Equality of Means		
					t	df	Sig. (2-tailed)
Age	Treatment	42	57.50	6.642	-1.004	78	0.318
	Placebo	38	59.05	7.185			
Height	Treatment	42	159.44	7.279	0.775	77	0.440
	Placebo	37	158.30	5.577			
Weight	Treatment	42	64.57	6.133	2.869	77	0.005**
	Placebo	37	60.17	7.496			
Morning stiffness	Treatment	41	3.29	6.520	-1.464	77	0.147
	Placebo	38	6.00	9.720			
duration of disease	Treatment	42	6.552	6.6810	-1.087	78	0.281
	Placebo	38	8.400	8.4930			

**p<0.001

Table 2. Baseline Characteristics of Study Population with Chi-Square test for Homogeneity test

Characteristics		Distribution			Sig. (2-sided)
		Treatment	Placebo	total	
Sex	Men	8(19.0%)	5(13.2%)	13(16.3%)	0.476
	Women	34(81.0%)	33(86.8%)	67(83.8%)	
Crepitus	Positive	30(71.4%)	28(73.7%)	58(72.5%)	0.821
	Negative	12(28.6%)	10(26.3%)	22(27.5%)	
Former Oriental Treatment	Experienced	24(58.5%)	18(47.4%)	42(53.2%)	0.320
	Naive	17(41.5%)	20(52.6%)	37(46.8%)	
Former Western Treatment	Experienced	27(65.9%)	27(71.1%)	54(68.4%)	0.620
	Naive	14(34.1%)	11(28.9%)	25(31.6%)	

Table 3. Homogeneity of Primary Outcome Measurements between Groups

Characteristics	Group	N	Mean	SD	t-test for Equality of Means		
					t	df	Sig. (2-tailed)
Composite WOMAC	Treatment	31	48.29	12.835	-2.117	60	0.038*
	Placebo	31	56.29	16.672			
WOMAC pain subscale	Treatment	31	10.39	2.996	-1.211	60	0.231
	Placebo	31	11.45	3.872			
WOMAC stiffness subscale	Treatment	31	4.00	1.549	-1.175	60	0.245
	Placebo	31	4.48	1.691			
WOMAC physical function subscale	Treatment	31	33.90	9.659	-2.337	60	0.23*
	Placebo	31	40.45	11.957			
ESR	Treatment	40	15.38	11.021	0.403	73	0.688
	Placebo	35	14.43	9.030			

* $p < 0.05$

균체중은 각각 64.57kg (SD 6.133), 60.17kg (SD 7.496)이었고, 조조강직 시간은 각각 3.29min (SD 6.520), 6.00min (SD 9.720)이었고, 평균유병기간은 각각 6.552년 (SD 6.6810), 8.400년 (SD 8.4930)이었으며, 연령, 키, 조조강직, 평균유병기간은 두 군에서 차이가 없었으며, 체중($p < 0.001$)은 유의한 차이가 있었다 (Table I).

실험군과 대조군의 여성비율은 각각 81.0%, 86.8%이었고, crepitus 호소 비율은 각각 71.4%, 73.7%이었고, 한방치료의 경험 비율은 각각 58.5%, 47.4%이었고, 양방치료의 경험 비율은 각각 65.9%, 71.1%이었으며, 두 군간에 차이가 없었다 (Table II).

실험군과 대조군의 composite WOMAC index score는 각각 48.29 (SD 12.835), 56.29 (SD 16.672), WOMAC pain subscale score는 각각 10.39 (SD 2.996), 11.45 (SD 3.872), WOMAC stiffness subscale score는 각각 4.00 (SD 1.549), 4.48 (SD 1.691), WOMAC physical function subscale score는

각각 33.90 (SD 9.659), 40.35 (SD 11.957), ESR 15.38 (SD 11.021), 14.43 (SD 9.030)이었으며, WOMAC pain subscale, WOMAC stiffness subscale, ESR은 두 군간에 차이가 없었으며, composite WOMAC, WOMAC physical function ($p < 0.05$)은 두 군간에 유의한 차이가 있었다 (Table III).

2. WOMAC index score의 internal validity

Composite WOMAC, WOMAC pain subscale, WOMAC stiffness subscale, WOMAC physical function subscale의 Cronbach α 는 각각 0.9729, 0.8758, 0.6507, 0.9666이었다 (Table IV).

3. 제통단 투약이 composite WOMAC index score에 미치는 영향

제통단 투약 전후의 composite WOMAC score의 변화를 repeated measures analysis of variance로 분

석한 결과, composite WOMAC score는 시간의 변화에 따라 유의하게 감소되었으며 ($p<0.001$), 군의 차이에 따라 유의하게 감소되었으나 ($p<0.05$), 시간과 약물투여에 의해서도 유의하지는 않았다 (Table V).

4. 제통단 투약이 WOMAC pain subscale index score에 미치는 영향

제통단 투약 전후의 WOMAC pain subscale index score의 변화를 repeated measures analysis of variance로 분석한 결과, WOMAC pain subscale index score는 시간의 변화에 따라 유의하게 감소되었으나 ($p<0.001$), 군의 차이에 따라서는 유의하지 않았으며, 시간과 약물투여에 의해서도 유의하지 않았다 (Table VI).

5. 제통단 투약이 WOMAC stiffness subscale index score에 미치는 영향

제통단 투약 전후의 WOMAC stiffness subscale index score의 변화를 repeated measures analysis of

variance로 분석한 결과, WOMAC stiffness subscale index score는 시간의 변화에 따라 유의하지 않았으며, 군의 차이에 따라서는 유의하지 않았으며, 시간과 약물투여에 의해서도 유의하지 않았다 (Table VII).

6. 제통단 투약이 WOMAC physical function subscale index score에 미치는 영향

제통단 투약 전후의 WOMAC physical function subscale index score의 변화를 repeated measures analysis of variance로 분석한 결과, WOMAC physical function subscale index score는 시간의 변화에 따라 유의하게 감소되었으며 ($p<0.001$), 군의 차이에 따라서도 유의하게 감소되었으나 ($p<0.05$), 시간과 약물투여에 의해서는 유의하지 않았다 (Table VIII).

7. 제통단 투약이 ESR에 미치는 영향

제통단 투약 전후의 ESR의 변화를 repeated measures analysis of variance로 분석한 결과, ESR

Table 4. Internal Validity of WOMAC OA Index

	No of patients	No of items	Cronbach α	Mean	S.D.	Min	Max
WOMAC composite	63	24	0.9729	44.92	20.25	4	91
WOMAC subscales							
pain	72	5	0.8758	9.49	4.37	0	20
stiffness	75	2	0.6507	3.68	1.92	0	8
function	68	17	0.9666	31.76	14.86	1	63

Table 5. Effect of Jetongdan on the Composite WOMAC Index Scores

Source	Type II Sum of Squares	df	Mean Sqaure	F	Sig. †
Time	2304.776	2	1152.388	12.132	0.000**
Group	2577.938	1	2577.938	4.421	0.400*
Time * Group	21.776	2	10.888	0.115	0.892

† Repeated measures analysis of variance. * $p<0.05$, ** $p<0.001$

Table 6. Effect of Jetongdan on the WOMAC Pain Subscale Index Scores

Source	Type II Sum of Squares	df	Mean Sqaure	F	Sig. †
Time	86.489	2	43.25	7.25	0.001**
Group	79.951	1	79.951	2.944	0.092
Time * Group	1.847	2	0.923	0.16	0.857

† Repeated measures analysis of variance. * $p<0.001$

Table 7. Effect of Jetongdan on the WOMAC Stiffness Subscale Index Scores

Source	Type II Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. †
Time	6.837	2	3.418	2.006	0.140
Group	15.199	1	15.199	2.197	0.144
Time * Group	0.908	2	0.454	0.266	0.767

† Repeated measures analysis of variance.

Table 8. Effect of Jetongdan on the WOMAC Physical Function Subscale Index Scores

Source	Type II Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. †
Time	1367.650	2	683.825	13.132	0.000**
Group	1438.930	1	1438.930	4.789	0.033*
Time * Group	15.364	2	7.682	0.148	0.863

† Repeated measures analysis of variance. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Table 9. Effect of Jetongdan on the ESR

Source	Type II Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. †
Time	89.740	1	89.740	2.267	0.138
Group	28.568	1	28.568	0.176	0.676
Time * Group	3.712	1	3.712	0.094	0.761

† Repeated measures analysis of variance. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

은 시간의 변화에 따라 유의하지 않았으며, 군의 차이에 따라서도 유의하지 않았고, 시간과 약물투여에 의해서도 유의하지 않았다 (Table IX).

8. 제통단의 안전성

제통단 투약 전후의 AST는 각각 24.32 (SD 7.073), 23.72 (SD 7.086), ALT는 각각 22.62 (SD 10.177), 20.11 (SD 8.683), BUN은 각각 14.91 (SD 3.740), 16.1702 (SD 3.738), Cr는 각각 0.825 (SD 0.151), 0.809 (SD 0.136)으로 모두 유의한 차이가 없었으며, 모두 연령대비 정상범위를 벗어나지 않았다.

고 찰

퇴행성관절염은 관절의 점진적인 퇴행성 변화를 특징으로 하며, 체중 부하 관절에 흔히 침범한다. 퇴행성관절염은 활액관절에 발생하는 관절염중 가장 흔한 형태로 노년에 흔히 나타난다¹⁾. 슬관절은 퇴행성관절염과 관련된 증상과 장애를 가장 흔히 나타내는 부분이다²⁾. 여성에서 더 흔하게 증상을 나타내게 되며 연령이 증가하면서 증상의 발현이 증가되어 65

세에서 70세 사이 인구의 7%, 80세 이상 인구에서 11.2%에서 증상을 나타내게 되며, 증상이 없더라도 방사선 사진에서 65세에서 70세 사이 인구의 27.4%, 80세 이상 인구의 43.7%에서 퇴행성관절염이 진단된다³⁾. 60세 이상 인구의 약 10%정도가 퇴행성관절염으로 불편감을 느끼게 되며, 미국의 경우 2천만명 정도가 삶의 질에 영향을 받고 있으며, 매년 600억 달러 이상이 관절염의 치료를 위해 사용되고 있다⁴⁾.

연령의 증가 이외에 방사선학적 변성을 동반하는 퇴행성 슬관절염의 위험인자로는 가족력, 골격이나 관절의 성장과 형태 발전에 영향을 미칠 수 있는 발생기의 문제들, 관절의 손상, 특정한 반복되는 동작들, 비만 등이 있다¹²⁻¹³⁾. 이환 관절 주변의 활액막염이 관절의 통증, 관절의 염증 그리고 연골의 손상에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있으며, prostaglandin E2 (PGE2), nitric oxide (NO) 등이 염증과 연골의 손상을 매개하는 것으로 보고되고 있다⁴⁾.

퇴행성관절염은 관절의 동통과 기능의 이상을 나타내게 되며, 질환의 발병을 방지하거나 진행을 둔화시키는 명확한 치료법은 개발되어 있지 않으며,

대증요법으로 환자의 불편감을 경감시키는 것을 주된 목적으로 하고 있다¹⁵⁾.

만성적인 진행과 장기적인 치료의 필요성이라는 퇴행성 슬관절염의 특성때문에, 합병증과 부작용의 예방과 치료가 중요시 되고 있어⁹⁾, 개체내의 균형을 중시하여 전일적으로 접근하는 한의학 치료에 대한 수요가 지속적으로 증가되고 있다⁶⁾. 한의학 치료 방법의 임상적 효과와 그 과학적 증거를 확보하고자 하는 연구가 현재 활발하게 이루어지고 있으며, randomized controlled trial을 수행하여야 할 필요성이 대두되고 있다⁷⁾. 그러나 퇴행성 슬관절염에 대한 한약의 복합처방에 대한 randomization, blind, placebo control trial은 적었다⁶⁾.

퇴행성관절염에 대한 임상연구를 시행함에 있어서, 질환의 중등도와 치료의 효과를 적절하고 신뢰성 있게 평가하고자 하는 연구가 진행되어 왔다⁷⁾. 만성적인 질환의 경중도를 판단하기 위하여 질환의 활성도를 객관적으로 평가하는 것이 필요한데, 현재 질환의 활성도는 여러 가지 질환의 증상 중증도를 판정하고 진단, 치료의 정도를 이해하는데 널리 활용되고 있다. 질환의 진행과정에 포함되는 다양한 기전들과 상태를 반영하여, 염증, 조직의 손상, 통증의 발생 등을 종합적으로 판단하여 다른 장기들의 손상을 억제하는 데 도움이 된다⁸⁾.

관절염의 영향과 치료의 유효성을 판단하기 위해서는 수명, 불편감, 장애정도, 약물의 독성, 비용의 다섯 가지 영역을 평가하여야 하며, 각 영역은 환자의 삶의 질과 관련된 요소를 포함한다. 이들 영역에 대한 평가는 환자와의 인터뷰나 설문지를 통해서 이루어지며, 표준화와 유효성 검증이 선행되어야 한다. 비용이 적고 평가자간 차이 (inter-rater bias)가 적어서 설문지 방식이 선호된다⁹⁾. 퇴행성관절염의 진행과 치료를 평가하기 위하여 여러 가지 임상 도구들의 조합이 제시되고 있는데⁸⁾, OMERACT (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials) III에서는 퇴행성 슬관절염의 임상연구에서 환자의 치료효과를 판정하기 위하여 질환의 중등도와 관련된 동통, 육체적 기능상태, 그리고 환자와 의사의 전체

적인 평가의 4개영역을 평가할 것을 제안하고 있다⁹⁾. 동통의 평가를 위해서 VAS (Visual Analog Scale)등을, 기능 상태를 파악하기 위하여 WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis) index, LFI (Lequesne Functional Severity Index)등을, 그리고 전반적인 평가를 위해서 GA (Global Assessment) 등을 활용할 것을 제안하고 있다⁸⁾. 더불어 만성질환에 의한 직접적인 영향에 대한 평가와 더불어 삶의 질에 대한 영향을 평가하여야 한다²⁰⁾.

WOMAC index는 퇴행성 슬관절염 환자의 동통과 기능상태를 평가하는 종합지표로서, 퇴행성관절염 환자의 증상의 중등도와 치료의 효과 판정에 광범위하게 사용되고 있으며¹⁰⁾, Lequesne's functional index (LFI), VAS 등 다른 outcome measure 들과의 상관성이 보고되고 있다^{21,22)}. WOMAC은 세가지 차원으로 동통, 강직감과 신체적 기능의 수행장애를 반영하는데, 각각 동통의 정도와 관련된 5가지 질문, 강직감과 관련된 2가지 질문, 그리고 일상생활을 수행하는데 있어서 불편감의 정도와 관련된 17가지 질문으로 구성되어 있으며, 환자 스스로 답변하게 되어있는 종합 설문지 방식으로 구성된다²³⁾. 총 24개의 질문은 '전혀 불편하지 않다' 부터 '불편해서 견딜 수 없다' 를 Likert scale이나 visual analogue scale로 평가할 수 있는데²⁴⁾, 이번 연구에서는 5-pointed likert scale 방식을 사용하였다.

이번 연구에서 WOMAC index의 Cronbach α 는 0.8 이상으로 outcome measurement로 활용가능 할 정도로 높은 internal validity를 보였다. 다만 WOMAC stiffness subscale은 Cronbach α 가 0.6507로 낮게 나타났는데, 이는 WOMAC stiffness subscale의 item이 pain subscale의 5개나 physical function subscale의 17개에 비해 적은 2개로 구성되어 있기 때문에, item의 숫자와 관련이 많은 Cronbach α 의 특성때문인 것으로 볼 수 있다²⁵⁾.

제통단 투약 전후의 AST, ALT, BUN, Cr는 모두 유의한 차이가 없었으며, 정상범위를 벗어나지 않았다. 따라서 제통단이 간기능과 신장기능에 부정적인

영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

실험군과 대조군의 동질성은, baseline에서 성별, 연령, 키, 조조강직, 평균유병기간, crepitus 유무, 기존의 한방, 양방 치료 경험 여부 등에서 통계적인 차이를 보이지 않았고, WOMAC pain subscale, WOMAC stiffness subscale, ESR 역시 두 군간에 차이가 없었다. 그러나 체중, composite WOMAC, WOMAC physical function ($p<0.05$)은 두 군간에 유의한 차이가 있었다.

제통단 투약 전후의 WOMAC index score와 ESR을 repeated measures analysis of variance로 분석한 결과, composite WOMAC score와 WOMAC physical function subscale index score는 시간의 변화 ($p<0.001$)와 약물의 차이 ($p<0.05$)에 따라 유의하게 감소되었으나, 두 가지 조건에 대해서 유의하지 않았다. WOMAC pain subscale index score는 시간의 변화 ($p<0.001$)에 따라 유의하게 감소되고 있으나, 약물의 차이와 두 가지 조건에 대해서 유의하지 않았다. WOMAC stiffness subscale index score와 ESR은 시간의 변화, 약물의 차이, 두 가지 조건에 대해서 모두 유의하지 않았다.

따라서 제통단의 투약이 WOMAC index score와 ESR 수치에 긍정적인 효과가 있음을 알 수 있다. 다만 두 군간에 치료전 WOMAC index score가 유의한 차이가 있었음을 감안하여 시간과 약물의 차이의 교호작용을 검증한 결과 유의하지 않았음을 고려하면, 약물의 차이에 의한 주효과의 통계적 차이는 초기 집단간 특성의 비동질성에 기인하는 것으로 사료된다. 따라서 약물의 차이에 의한 주효과는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 사료된다. 따라서 군 설정 단계에서 동질성을 확보하기 위하여 충분한 수의, 동질한 중증도를 가진 환자를 선택하여, 보다 객관적으로 환자를 평가할 수 있는 평가도구를 활용하는 연구를 진행하여야 할 것으로 사료된다.

결 론

퇴행성 슬관절염 환자에게 제통단을 투여하는

placebo-controlled, randomized clinical trial을 진행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. WOMAC index의 Cronbach α 는 0.8 이상으로 높은 internal validity를 보였다.
2. 제통단이 간기능과 신장기능에 부정적인 영향을 미치지 않았다.
3. 제통단이 WOMAC score와 ESR 수치에 효과가 있는 것으로 나타났다.
4. 약물의 차이에 의한 주효과의 통계적 차이는 초기 집단간 특성의 비동질성에 기인하는 것으로 사료되며, 따라서 약물의 차이에 의한 주효과는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 사료된다.
5. 제통단의 효과를 검증하기 위하여 추후 충분한 수의, 동질한 중증도를 가진 환자군에 대한, 보다 객관적인 평가도구를 활용하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med.* 1999;106:151-157.
2. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Arthritis Rheum.* 1987;30:914-918.
3. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, Thiesce A, Listrat V, Jacob L, Nakache JP, Gabriel KR, Lequesne M, Amor B. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1992;19(3):378-84.
4. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427S:6-15.
5. Berman B. Integrative approaches to pain

- management: how to get the best of both worlds. *BMJ*. 2003 Jun;326:1320-1322.
6. Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ*. 2000 Nov;321:1133-1135.
 7. Fontanarosa PB, Lundberg GD. Alternative medicine meets science. *JAMA*. 1998 Nov;280(18):1618-1619.
 8. Dougados M. Monitoring osteoarthritis progression and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:S55-S60.
 9. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, Altman R, Brandt K, Dougados M, Lequesne M. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol*. 1997;24:799-802.
 10. 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;15:1833-1840.
 11. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.
 12. Dieppe PA, Lahmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005;365:965-973.
 13. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;427S:16-21.
 14. Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A, Lauer G, Schweer H, Seyberth HW, Fritz P, Bierbach U. Osteoarthritis of knee-clinical assessments and inflammatory markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;12:469-475.
 15. NIH conference. Osteoarthritis: New insights. Part I: the disease and its risk factors. *Annals of Internal Med*. 2000;133:635-646.
 16. 서병관, 류성룡, 이송실, 허정은, 백용현, 이재동, 최도영, 조윤제, 김남재, 박동석. 퇴행성관절염 한방치료에 대한 최근 연구동향-임상연구 방법론을 중심으로-. 대한침구학회지. 2004;21(3):265-282.
 17. Pham T, Van Der Heijde D, Lasserre M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2000;30(7):1648-54.
 18. Francis Guillemin. Assessment of disease activity. *Best practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17(3):415-426.
 19. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
 20. Fries JF, Ramey DR. "Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health related quality-of-life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1697-702.
 21. 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-Algofunctional index in patients

- with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6:79-86.
22. 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;11:519-523.
23. Bellamy N. WOMAC osteoarthritis user's guide. London (Ontario, Canada): Victoria Hospital; 1995.
24. Bellamy N. Outcome measurement in osteoarthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 1995; 22(suppl. 43):49-51.
25. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ*. 1997;57:203-208.