

Article Review

Efficacy of JOINS on Cartilage Protection in Knee Osteoarthritis: Prospective Randomized Controlled Trial

이 대 희 성균관의대 삼성서울병원



AT A GLANCE

조인스는 1년 경과관찰 결과 위약군에 비해 통증 감소와 기능향상에 효과적이었고 연골보호 효과를 기대해볼 수 있었다.

관절연골의 기능은 관절의 체중부하 부분에 연하고 부드러운 면을 제공하고, 부하가 닿는 관절 밑부분을 손상으로부터 보호한다. 슬관절 골관절염은 가장 흔한 관절질환 중 하나로 관절연골을 마모시키고, 기저

골에 손상을 입혀 여러 가지 증상을 나타나게 한다.

골관절염의 보존적치료는 운동, 체중감량, 생활습관 변화 등의 비약물 치료와 acetaminophen, NSAIDs, 진통제 등의 약물 치료가 있다.

효능에 대해서 완전히 밝혀진 바는 없지만 천연물을 이용한 골관절염의 치료는 이전부터 동방에서 널리 사용되어 왔다. 조인스정(SKI306X, SK Chemicals, Seongnam, Korea)은 대표적인 천연물 골관절염 생약으로 Clematis mandshurica, Trichosanthes kirilowii, Prunella vulgaris의 혼합물이 주성분

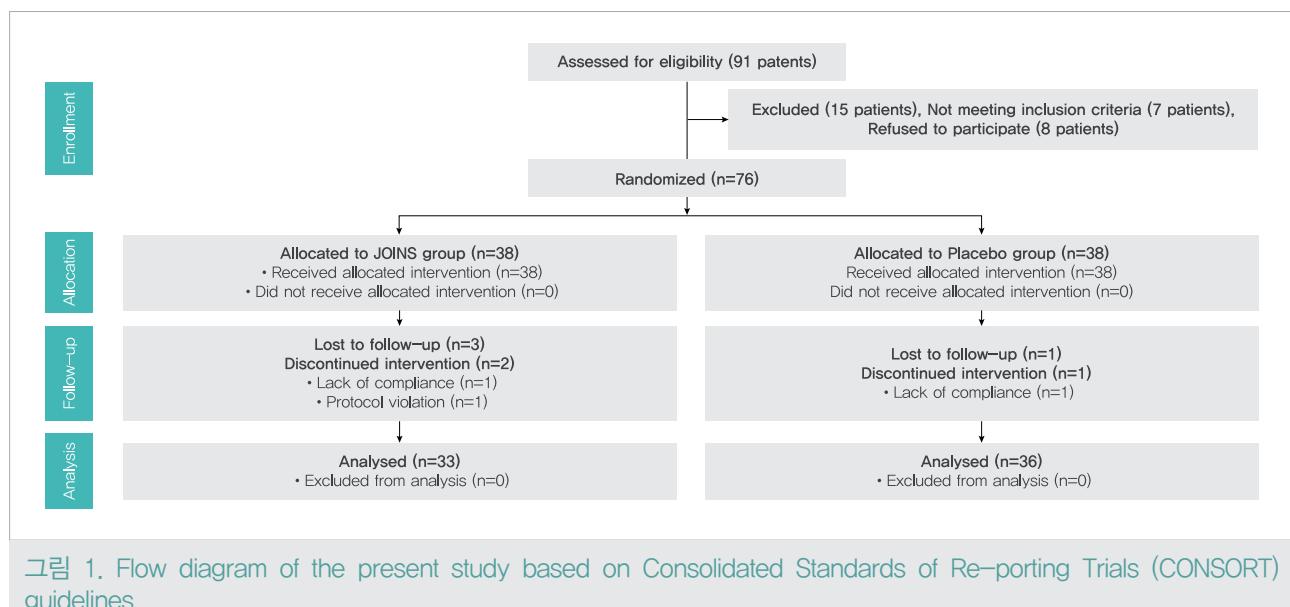


표 1. Comparison of Demographics and Clinical Status between Two Groups

Characteristic	JIONS (n=33)	Placebo (n=36)	p-value
Gender			0.431 ^{a)}
Male	2 (6.06)	5 (13.89)	
Female	31 (93.94)	31 (86.11)	
Age (yr)	60.15±6.48	60.03±6.03	0.934 ^{b)}
Height (cm)	156.91±5.43	157.44±6.56	0.928 ^{b)}
Weight (kg)	63.12±9.84	63.42±7.80	0.888 ^{b)}
Body mass index (kg/m ²)	25.55±3.08	25.58±2.74	0.961 ^{b)}
Duration of degenerative osteoarthritis (yr)	4.94±3.00	4.33±3.22	0.207 ^{b)}
Kellgren-Lawrence grade			0.721 ^{c)}
Grade 2	17 (51.52)	17 (47.22)	
Grade 3	16 (48.48)	19 (52.78)	

Values are presented as mean(±)standard deviation or number (%).

^{a)}Fisher exact test.

^{b)}Student *t*-test.

^{c)}Pearson chi-square test.

표 2. Comparison of Cartilage Volume and Thickness between Two Groups at 1-Year Follow-up

Variable	Volume (mm ³)			Thickness (mm)		
	JOINS	Placebo	P-value ^{a)}	JOINS	Placebo	P-value ^{a)}
Femur						
Baseline	5,590±1,227.80	5,355.09±733.25	0.518	1.10±0.13	1.06±0.11	0.178
1-year	4,503.90±1,128.83	4,297±809.56	0.647	0.98±0.13	0.95±0.12	0.443
Difference	-1186.86±542.08	-1,057.10±499.67	0.975	-0.11±0.06	-0.10±0.08	0.366
p-value ^{b)}	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
Medial tibia						
Baseline	1,556.57±227.08	1,608.17±279.44	0.450	1.44±0.29	1.42±0.22	0.695
1-year	1,216.09±210.72	1,239.50±236.64	0.720	1.30±0.24	1.26±0.18	0.451
Difference	-340.48±130.89	-368.68±184.98	0.486	-0.18±0.13	-0.15±0.11	0.506
p-value ^{b)}	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
Lateral tibia						
Baseline	1,500.36±290.54	1,958.67±2,412.66	0.261	1.45±0.28	1.39±0.27	0.402
1-year	1,191.90±214.08	1,220.34±230.54	0.665	1.27±0.21	1.26±0.26	0.940
Difference	-308.46±130.89	-738.33±2,383.28	0.656	-0.18±0.13	-0.13±0.14	0.056
p-value ^{b)}	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
Patella						
Baseline	1,835.58±392.57	1,854.35±313.32	0.852	1.85±0.32	1.77±0.36	0.353
1-year	1,387.40±298.37	1,407.50±249.55	0.767	1.63±0.25	1.56±0.31	0.284
Difference	-448.18±267.83	-446.85±203.32	0.842	-0.22±0.16	-0.22±0.18	0.817
p-value ^{b)}	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	

Values are presented as mean±standard deviation.

^{a)}Student *t*-test.

^{b)}Paired *t*-test.

이다. 조인스정은 관절강 내 압력변화에 따른 허혈성 재관류로 발생한 자유 라디칼에 의한 관절 조직의 분해를 막는다.

이 임상연구는 조인스정의 안정성과 MRI를 통한 연골 보호기능을 평가하기 위해 서울대학교병원에서 2010년 8월 4일부터 2013년 9월 25일까지 Single-center doubleblinded randomized controlled trial로 시행하였다.

표 3. Comparison of Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage Index between Two Groups at 1-Year Follow-up

Variable	T1 mapping		
	JOINS	Placebo	p-value ^{a)}
Medial femur (msec)			
Baseline	565,09±155,44	576,62±105,02	0,816
1-year	558,65±134,75	536,32±158,85	0,691
Difference	-6,44±93,95	-53,03±163,96	0,390
p-value ^{b)}	0,787	0,286	
Medial tibia (msec)			
Baseline	529,04±125,43	477,37±115,60	0,253
1-year	535,88±110,47	474,35±159,83	0,238
Difference	6,85±88,78	6,52±134,63	0,993
p-value ^{b)}	0,762	0,869	
Lateral femur (msec)			
Baseline	619,60±123,09	602,58±137,54	0,599
1-year	619,76±150,48	584,07±101,49	0,268
Difference	0,16±116,73	-20,44±130,21	0,504
p-value ^{b)}	0,993	0,373	
Lateral tibia (msec)			
Baseline	635,66±154,73	666,61±126,79	0,379
1-year	654,45±156,76	603,91±149,61	0,188
Difference	19,64±114,33	-57,77±123,30	0,011
p-value ^{b)}	0,346	0,011	

Values are presented as mean±standard deviation.

^{a)}Student t-test.

^{b)}Paired t-test.

표 4. Comparison of Subarticular Bone Marrow Abnormality Scores for Entire Knee between Two Groups at 1-Year Follow-up

Variable	JOINS	Placebo	p-value ^{a)}
Baseline (point)	5,12±2,58	4,18±2,29	
1-year (point)	5,00±2,73	4,47±2,84	
Difference (point)	-0,12±0,74	0,29±1,29	0,111 ^{a)}
p-value ^{b)}	0,353	0,193	

Values are presented as mean±standard deviation.

^{a)}Student t-test.

^{b)}Paired t-test.

표 5. Comparison of VAS Score and K-WOMAC Score between Two Groups at 1-Year Follow-up

Variable	VAS			K-WOMAC		
	JOINS	Placebo	P-value ^{a)}	JOINS	Placebo	p-value ^{a)}
Baseline (point)	51,39±9,27	53,67±7,73	0,114	39,58±10,27	40,03±10,44	0,856
1-year (point)	25,39±12,06	40,82±20,65	0,000	24,15±7,51	31,85±12,90	0,004
Difference (point)	-26,00±12,25	-12,47±21,54	0,002	-15,42±7,73	-8,15±13,71	0,003
p-value ^{b)}	<0,001	0,001		<0,001	<0,001	

Values are presented as mean±standard deviation.

VAS: visual analog scale, K-WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

^{a)}Student t-test.

^{b)}Paired t-test.

환자군은 45–79세의 최초 슬관절염으로, Kellgren-Lawrence grade 2 또는 3, 내측관절간격 2 mm이 상인 경우로 하였으며, Tylenol ER 650 mg이 구조약물로 제공되었으며, 조인스군과 위약군으로 분류하였다(그림 1, 표 1).

MRI를 통해 내외측 대퇴과, 내외측 경골고평부, 슬개골 연골의 부피와 두께를 측정하였으며, dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) index와 subarticular bone marrow abnormality score를 사용하였다.

임상적 점수로는 VAS (visual analog scale) score와 K-WOMAC (Korean Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index)을 치료전과 1년 추적관찰 후 측정하였으며, 안정성 평가는 2년 후까지 시행하였다.

연골 부피와 두께 변화는 두 군간 유의한 차이는 없었다(표 2). Subarticular bone marrow abnormality score는 두 군간 유의한 차이는 없었다(표 3). dGEMRIC index 변화는 외측 경골 고평부에서 조인스군이 위약군보다 유의하게 더 높았다(표 4). 조인스군에서 위약군에 비해 VAS와 K-WOMAC 향상이 유의하게 높았다(표 5).

표 6. Safety Profile at 2-Year Follow-up

Variable	JOINS (n=38)	Placebo (n=38)	p-value
Adverse events	10 (26.32)	12 (31.58)	0.613 ^{a)}
Adverse drug reaction	3 (7.89)	1 (2.63)	0.614 ^{b)}
Serious adverse events	0 (0.00)	1 (2.63)	1.000 ^{b)}
Adverse drug reaction details			
Dyspepsia	2 (5.26)	0 (0.00)	
Upper abdominal pain	1 (2.63)	0 (0.00)	
Tongue edema	0 (0.00)	0 (0.00)	
Pneumonia	0 (0.00)	1 (2.63)	

^{a)}Pearson chi-square test.^{b)}Fisher exact test.

Safety profile은 두 군간의 유의한 차이는 없었다(표 6).

이 연구는 조인스정은 연골 보호에 있어 위약보다 잠재적 우위의 임상 효능이 있음을 밝혔다. 이외에 항염증 작용, 면역조절, 미세혈액순환 등의 기능이 있는 것으로 알려져 있다. Choi 등은 조인스정은 프로테오글리칸 분해를 막으며, 예방적인 투여는 슬관절을 보호한다고 밝혔다. Kim 등은 조인스정은 기반금속분해효소(MMP, matrix metalloproteinase) 발현의 하향조절과 콜라겐 분해과정의 기반금속분해효소 활성화를 억제해 기반분해를 막는다고 하였다. Hartog 등은 조인스정은 인터루킨-1베타 유도의 프로테오글리칸 발현과 산화질소 생성을 방해하여 연골보호를 활성화한다고 하였다. 이러한 연구들은 모두 *in vitro*로 시행한 것이었으며, 정량적 MRI를 사용한 임상연구는 이전에는 없었다.

dGEMRIC index의 변화가 외측 경골 고평부에서 의미 있게 높았던 것은 최초 슬관절염이 내측 구획에서 생기는 것을 고려할 때, 골관절염 치료에 임상적인 의미가 있는지는 불분명하다. 외측 구획의 연골 보존이 더 컸던 이유는, 내측 구획에 비해 연골 손상이 심하지 않기 때문에 연골 보호제에 더 큰 반응을 보인 것으로 생각된다.

표 7. Comparison of Subarticular Bone Marrow Abnormality Scores for Entire Knee between Two Groups at 2-Year Follow-up

Variable	JOINS (n=21)	Placebo (n=10)	p-value
Baseline (point)	5.38±2.58	3.70±2.31	
2-year (point)	5.05±2.60	4.50±2.55	
Difference (point)	-0.33±0.97	0.80±0.79	0.003 ^{a)}
p-value ^{b)}	0.129	0.010	

Values are presented as mean±standard deviation.

^{a)}Student t-test.^{b)}Paired t-test.

본 연구의 제한점으로는 첫 번째, 작은 표본의 크기와 두 번째, 평가자간 신뢰도 평가가 이루어지지 않은 점이 있다. 세 번째는 1년 추적관찰 기간이 적절하지 않을 수 있다는 점이다. 1년 추적관찰에서 두 군간의 subarticular bone marrow abnormality score는 차이가 없었으나, 2년 추적관찰이 이루어진 위약군에서 subarticular bone marrow abnormality score가 의미 있게 증가하였다(표 7). 네 번째로는 dGEMRIC index 변화가 외측 경골 고평부에서 의미 있게 높았으나, 연골 부피와 두께 변화는 두 군간의 차이가 없었다는 점이다. 이는 dGEMRIC이 연골의 GAG함유량을 측정하며 매우 높은 민감도를 지니고 있기 때문에, 연골 부피와 두께측정보다는 연골의 변화를 측정하는 데 더 적합하다고 생각한다.

결론적으로, 조인스는 1년 경과관찰 결과 연골 부피 및 두께는 위약군에 비해 큰 차이는 없었지만 dGEMRIC index의 변화는 조인스 투약군에서 더 큰 것을 고려할 때 연골보호 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다. **Join^{OS}**