

이달의 임상시험 :

무릎 퇴행성 관절염 환자에서 조인스 정의
관절보호효과의 평가: 무작위배정, 이중눈
가림, 병행, 위약대조, 2 개군 임상시험

정형외과 이명철 교수



1. 연구제목

• 한글제목: 무릎 퇴행성 관절염 환자에서 조인스 정의 관절보호효과의 평가: 무작위배정, 이중눈가림, 병행, 위약대조, 2 개군 임상시험

• Title in English : A 12-Months, Randomized, Double blinded, Parallel group, Placebo-controlled, 2-arm Clinical trial to Assess the Protective Effect of JOINS on Cartilage in Knee Osteoarthritis

2. 연구비 지원기관

• 에스케이 케미칼(주) 생명과학부문

3. 연구 배경

골관절염으로도 불리우는 퇴행성 관절염은 단순 노화 현상과는 다른 국소적인 관절에 점진적인 관절연골의 소실 및 그와 관련된 2 차적인 변화와 증상을 동반하는 질환이다. 임상적으로 무릎, 허리 및 수지의 침범된 관절과 관절주위에 통증이 나타나는데, 반복적인 통증, 관절의 뻣뻣한 느낌, 관절 운동 범위의 제한 등이 관찰된다. 진찰하였을 때 압통, 골팽대 및 염발음을 촉진할 수 있으며, 운동범위의 장애가 동반될 수 있는 질환으로 류마티스 관절염 등 다른 관절염에 비하여 염증은 경미한 것이 특징이다.

관절의 연골은 몸무게의 하중을 받는 부위를 부드럽고 매끄럽게 하여 운동이 잘 이루어지게 하고, 하중이 한곳에 집중되어 관절의 일부분이 손상되는 것을 예방하는 기능이 있다. 퇴행성 관절염은 이런 중요한 역할을 하는 관절 연골이 손상되어 연골이 닳아 없어지고 그 밑에 있는 뼈도 손상되어 기형적으로 뼈가 재생되면서 여러 증상이 나타나게 되는 질환이다. 과거에는 단순히 노화 및 마모에 의해 수동적으로 야기된다고 알려졌으나, 최근에는 이러한 물리적인 힘 뿐만 아니



라 여러 전신적 혹은 국소적인 영양성, 내분비성, 대사성 인자 등도 병리기전에 관련되는 복합적인 질환이다. 이 질환의 원인으로는 비만, 선천적 질환 등이 밝혀져 있다. 아직까지 주원인에 대하여는 논란의 여지가 많으나, 관절연골과 연골하골에 영향을 주는 생체역학적 스트레스와 연골 및 활막에서 발생하는 생화학적 변화가 병태생리에 중요할 것으로 판단된다.

조인스 정은 SK 케미칼(주) 연구소의 연구진들에 의해 개발된 생약제제로서 위령선, 팔루근, 하고초를 1:2:1의 중량비로 혼합하여 알콜성 수용액으로 추출한 후 수포화 부탄올로 분획하여 잔류용매를 완전히 제거한 분말 엑스로 구성된 관절염 치료제이다.

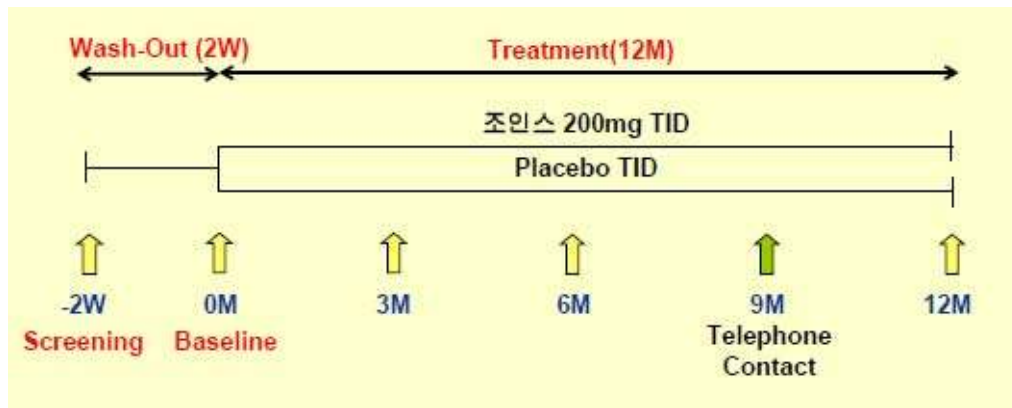
조인스 정은 in vitro 실험에서 관절강내의 압력변화에 기인한 허혈성 재관류에 의해 발생된 반응성 자유기(free radical)가 collagen 및 proteoglycan 등 연골구성 성분의 용출을 저해하여 관절조직을 파괴하는 것을 억제하는 활성을 나타냈으며, 그 밖에도 소염, 진통활성, 말초 혈행 개선, 이물질에 대한 포식작용 등을 통해 퇴행성 관절염 질환을 효율적으로 제어할 수 있었다.

기전 연구에 의하면, 조인스정은 활성산소 생합성 억제작용과 TNF- α 발현 억제 작용(expression inhibition), 연골조직을 파괴하는 MMPs 효소의 생성을 억제하거나 이 효소의 활성화를 저해하는 작용을 가지며 연골세포인 chondrocyte의 apoptosis를 억제하는 효과가 있음이 밝혀졌다.

또한, in vivo 실험에서 조인스 정 투여군은 대조군 및 다른 NSAID 투여군에 비해 유의하게 적은 global lesion score를 나타내었다. 이와 같은 임상연구결과를 바탕으로, 조인스 정이 현재 무릎 퇴행성 관절염 환자의 치료에서 어느 정도의 관절 보호 및 통증 조절 효과가 있는지 밝혀보고자 이 연구가 시작되었다.

4. 연구디자인

무작위배정, 이중눈가림, 병행, 위약대조, 2개 군의 치료적 임상시험이며, 미국 류마티스 학회에서 정하는 무릎 퇴행성 관절염의 진단 기준에 합당한 환자를 대상으로 조인스 정(200mg tid.)을 1년 동안 경구 투여 한 후 관절 연골의 손상 진행 정도에 대한 위약대비 우월성을 입증하는 pilot study이다. 본 임상시험은 - 2주째의 screening 방문, 0주째의 무작위배정 방문, 투약 후 3, 6, 9, 12개월째 방문으로 임상시험용 의약품 투약 시작일부터 투약 종료일까지 12개월 동안의 치료기간으로 구성되어있다. 단, 9개월째의 방문은 전화방문으로 진행한다. 유효성 평가 변수로는 슬관절 MRI, radiography, Vas pain score, K-WOMAC 점수 및 Biomarker 등을 측정하여 평가한다. 슬관절 MRI는 Baseline과 약제 투여 6개월, 12개월 후의 MRI에 대하여 부위별로 연골 부피와 두께, GAG 농도에 대하여 치료군별로 제시하고, 치료군간 비교 분석한다. Biomarker는 blood와 urine을 채취하여 뼈와 연골 지표로 Human collagen type 1, Pyridinoline, Tartrate-resistant acid phosphatase, N-terminal telopeptides of collagen type 1을, Enzyme 지표로 N-terminal propeptide of collagen type 3, MMP-1,2,3,9, TIMP-1,2, 염증 지표로 IL-1 α , TNF- α 등을 측정하여 변화를 평가한다.



5. 연구의 의의

현재까지 관절보호효과를 가진 약물이 시장에 나와 처방되는 경우는 없으며 본 임상 시험의 계획과 같이 MRI 측정법을 도입하여 임상 시험을 시도한 경우도 드물다. 또한, 기존의 관절염 치료제인 비스테로이드성 소염진통제 계열의 약물들은 관절의 연골 보호 효과를 임상적으로 증명하지 못하였다.

본 임상 시험에서는 기존에 다른 약물이 시도하지 못하였던 진보된 방법으로 연골 보호효과를 증명하고자 하며, 조인스 정의 전임상 시험과 임상시험에서 밝혀진 다양한 연골 분해 억제 결과와 진통효과 그리고, 부작용이 거의 없는 우수한 안전성을 바탕으로, 퇴행성 관절염 치료에 있어서 통증완화수준의 기존 치료법의 한계점을 극복하고, 연골조직의 손상을 억제할 수 있는 근본적인 치료효과를 검증하는 연구로서 이후 치료제의 개발에 지표로 활용될 수 있다는데 의의가 있겠다.