

## 馬匹의 退行性 關節症에 대한 Sodium hyaluronate와 Polysulfated glycosaminoglycan의 關節腔內 投與效果

金秉先·崔熙仁\*

韓國馬事會 馬匹保健所·서울大學校 獸醫科大學\*

### 緒 論

非感炎性 關節炎은 마필운동기 질환중 그 발생율이 33.3% 이상을 차지하는 것으로서 마필산업에 경제적인 손실을 입히는 주요원인이 되며 이중의 대부분은 退行性關節症(degenerative joint disease)에 해당된다.<sup>45, 63)</sup>

퇴행성 관절증이란 경주 등의 過負荷時에 滑膜이나 관절연골에 가해지는 物理的損傷이 주원인이 되어 발생하는 것으로서<sup>2, 4, 33, 37, 44)</sup> 관절연골의 미란, 골막의 증식, 활막염, 관절내 삼출액의 분비 등을 포함하는 可動關節의 만성관절염이며<sup>4, 13, 33, 37, 44)</sup> 때로는 단순활막염이나 활액낭염 또는 碎片骨折 등이 부적절한 치료로 만성적으로 경과될 경우에도 퇴행성관절증으로 발전된다.<sup>28, 33, 39, 44)</sup>

이 질병의 치료법으로는 충분한 휴양과 함께 발포제 도포 및 소락 등의 反對刺戟療法<sup>1, 3, 4)</sup> 초음파, X-선을 이용한 물리치료는 물론, 비스테로이드성 항염제의 전신적 투여와 외과적인 활막절제술 등 여러 방법들이 적용되어 왔으나 효과가 그리 만족스럽진 못한 것으로 알려졌다.<sup>4, 9, 14, 19, 30, 33)</sup> 또한 관절강내에 약제를 직접투여하는 방법으로 corticosteroid가 처음 이용되었는데 이는 급성활막염이나 관절낭염에는 효과적이거나<sup>3, 36, 40, 42, 50, 58)</sup> 퇴행성관절증의 경우에는 오히려 연골의 미란 또는 궤양 등을 유발하기 때문에 관절증을 악화시키는 것으로 알려졌다.<sup>30, 36, 41, 47, 61)</sup> 그리고 orgoetin(palcoein)은 관절강내 炎症產物인 superoxide radical을 비활성화시켜 hyaluronate와 proteoglycan, collagen 등의 분해를 억제하는 약제로서<sup>15)</sup>

<sup>48)</sup> 급성의상성관절염의 경우에는 관절강내 투여효과가 양호하나,<sup>2, 9)</sup> 퇴행성 관절증에는 기대할만한 효과가 없었음이 보고되었다.<sup>2)</sup> 이에 Rydell 등<sup>47)</sup>이 처음으로 sodium hyaluronate(SH)를 마필관절염의 치료목적으로 관절강내에 직접투여했던 바 좋은 치료효과가 있었다고 보고한 이후 여러차례의 연구에서 이 약제가 급성의상성 滑膜炎이나 關節囊炎에 치료효과가 좋다는 것이 밝혀졌다.<sup>7, 33, 45, 51)</sup> 또한 Auer 등<sup>5)</sup>은 인위적으로 관절연골 손상을 유도한후 SH를 투여하였던 바 효과적이었다고 하였으며, Nisolek과 White<sup>38)</sup>도 초기의 퇴행성 관절증에서 SH의 치료효과가 확인되었다고 하였다.

한편 Greilling과 Kaneko<sup>22)</sup>는 polysulfated glycosaminoglycan(PSGAG)을 관절염 치료목적으로 관절강내에 투여한 결과 炎症進行이 抑制되었다고 하였고, Iwata 등<sup>27)</sup>은 이 약제가 손상된 관절연골에 친화성이 강하여 軟骨再生을 增進시킨다고 하였으며, Tew<sup>53)</sup>의 경우는 이 약제가 활액의 점도를 상승시키고 염중에 의해 상승된 단백질 농도를 저하시킨다고 발표함으로써 PSGAG가 퇴행성 관절증 치료에 효과적임을 시사하였다. 또한 Hamm 등<sup>23)</sup>은 말의 관절연골을 인위적으로 손상시킨후 PSGAG를 투여한 치료 실험에서 좋은 효과를 얻었음은 물론, 실제 임상에서도 퇴행성 관절증 질환마의 관절강내에 투여한 결과 높은 치유성적을 얻었다고 하였다. 그러나 이상의 두 약제에 관한 효능실험들은 각각 단독적으로 시행되었을뿐 동일조건에서 퇴행성관절증에 대한 이 두 약제의 효과를 비교한 연구문헌은 찾아볼 수 없었으며 각 약제의 효과판단이 주로 임상증상 측면에

서 실시되어 임상병리학적 뒷받침이 불충분하고 더구나 국내에서는 말에서의 滑液檢査 및 關節腔內 藥劑投與治療에 관한 내용이 報告된 바 없었다.

이에 본 연구에서는 퇴행성 관절증 이환마에 SH와 PSGAG를 각각 관절강내에 직접투여하고 그 치료효과를 관찰하기 위하여 藥劑投與 前·後에 관절강으로부터 滑液을 採取하여 육안소견 및 점도와 각종 화학치, 뮤신응고도 그리고 백혈구수 등의 검사와 함께 臨床症狀의 관찰을 통해 두 약제의 치료효과를 비교 조사하였기에 그 성적을 보고하는 바이다.

## 材料 및 方法

### 供試動物:

**實驗群:** 腕關節에 부종, 열감, 동통 및 파행 등의 임상증상을 보이고 3~5개월간 경주에 참가하지 않은 휴양상태의 말중에서 X-선 검사와 활액검사 결과 퇴행성 관절증으로 진단되었고(Fig. 5), 진행정도가 유사한 관절증마 20두(3~7세, 체중 420~500kg)를 선정하여 각 10두씩 두 군으로 나누어 실험에 사용하였다.

**對照群:** 임상적으로 건강하다고 인정되며 關節炎의 病疫을 가지고 있지 않은 경주마 50두(2~7세, 체중 400~500kg)를 선정하여 실험군의 약물투여 전·후에 실시한 임상증상 및 혈액검사의 비교기준으로 삼았다.

**藥劑投與:** 한 군에는 sodium hyaluronate : SH(Hylartil Vet, Phamacia)를 마리당 2ml(20mg)씩 2주 간격으로 2회<sup>5)</sup>, 다른 한 군에는 polysulfated glycosaminoglycan : PSGAG(Adequan, Luitpold)을 마리당 1ml(250mg)씩 1주 간격으로 4회<sup>23)</sup>에 걸쳐 각각의 腕關節囊에 투여하였다. 약물투여시 관절강내의 활액을 3~4ml정도 제거한후 약제를 주입하였다.

### 滑液檢査:

**採 取:** 각종 검사를 위한 활액의 채취는 대조군과 실험군의 약물투여전 그리고 최종 약물투여 2주후에 각각 실시하였으며 방법으로는 채취부위를 削毛한후 충분히 소독하여 關節穿刺時 감염을 예방하고 관절을 적당히 굽혀 관절강을 확장시킨후 무균처리한 20 gauge바늘을 관절강내에 投針하여(Fig. 1, 2), DTA 튜브에 2ml, plain 튜브에 4ml를 각각 채취하였다.

**外觀檢査:** 이 검사는 항응고제를 첨가하지 않은 튜

브에서 활액의 외관을 Van Pelt법<sup>59)</sup>에 準하여 다음과 같이 구분 검사하였다. 활액의 색은 淡黃色, 黃色, 赤黃色, 투명도는 透明, 混濁, 不透明, 응고형성 정도는 未凝固, 弱凝固, 強凝固 그리고 부유물질 함유 정도는 未含有, 小含有, 多含有 등 각 항목을 정도에 따라 3등급으로 나누어 검사하였다.

**뮤신凝集反應 檢査:** 이 검사는 Van Pelt법<sup>59)</sup>에 準하여 실시하였다. 즉, 抗凝固劑 未添加 활액을 원심분리후 그 상층액 1ml를 2.5% acetic acid 4.1ml에 가하여 시험관을 천천히 흔들어 혼합한 다음 실온에서 1시간동안 방치한후 응집반응 정도에 따라 다음과 같이 4등급으로 나누어 검사하였다(Fig. 6).

· 強凝集反應(Normal): 투명한 용액중에 견고한 凝塊가 부유된 상태

· 重凝集反應(Fair): 약간 혼탁한 용액중에 취약한 응괴가 부유된 상태

· 中凝集反應(Poor): 혼탁한 용액중에 약간 부서진 응괴가 부유된 상태

· 弱凝集反應(Very Poor): 매우 혼탁한 용액중에 소량의 미세한 응괴가 부유된 상태

**化學值 檢査:** Alkaline phosphatase(ALP)는 Kind-King법으로, Lactic dehydrogenase(LDH)는 Sigma Kit로, Aspartate aminotransferase(AST)는 Reitman-Frankel법으로 각각 검사하였고, total protein은 Biuret법으로 검사하였으며 albumin은 BCG법으로, glucose는 효소법으로 검사하였는데 그 검사는 血糖量과 滑液糖量의 차이 값이다.

**相對黏度 檢査:** Hasselbacher법<sup>26)</sup>에 準하여 실시하였다. 즉 38℃에서 백혈구 희석피펫에 눈금 11까지 항응고제 미첨가활액을 채운후 수직으로 세워 활액이 눈금 1까지 내려오는 시간을 측정하여 같은 방법으로 측정된 증류수의 평균값과 비교하여 상대점도를 換算하였다.

**白血球數 檢査:** 백혈구수 검사는 표준혈구계산판과 표준백혈구 희석피펫을 사용하여 1%의 crystal violet을 가한 0.85% 식염수로 10배 희석하여 일반측정법에 準하여 실시하였다. 또한 백혈구 百分比 검사는 활액을 1,500rpm으로 5분간 遠沈하여 침전부의 1~2방울을 슬라드상에 떨어뜨리고 같은 크기의 다른 슬라이드를 포개어 평행하게 서로 반대방향으로 밀어 塗抹한후 자연건조시켜 wright's stain으로 1~2분간 염색하여 검사하였다. 활액중의 각종 백혈구의 鑑別은 Van Pelt법<sup>59)</sup>에 準하여 실시하였다(Fig. 4).

**臨床症狀 觀察** : 腕關節의 부종, 열감, 동통과 파행 등을 그 정도에 따라 無症狀, 輕症, 重症의 3등급으로 나누어 약물투여 2주후에 각각 비교검사를 실시하여 그 변화정도를 조사하였다.

**統計處理** : 대조군과 약물투여 前·後군간의 각 항목별 有意差를 Duncan's multiple range test법으로 검정하여 藥物의 效果를 조사하였다.

## 結 果

### 滑液檢査

**外觀檢査** : 대조군과 실험군에서 활액의 색상 및 투명도, 응고형성정도, 부유물질 함유정도 등의 외관검사를 실시한 결과는 Table 1과 같다.

色相 및 透明度는 대조군에서는 모두 담황생이며 투명한 반면 두 실험군의 약물투여전에는 각군에서 1두씩만 담황색이며 투명하였고 나머지 9두에서는 황색, 혼탁 또는 적황색, 불투명하였다(Fig. 3). 그

러나 SH 투여군에서는 5두가, PSGAG 투여군에서는 8두가 담황색, 투명한 상태로 되었으며 각각 나머지 5두 및 2두는 황색, 혼탁 또는 적황색, 불투명하였다.

**凝固形成程度** 검사결과 두 실험군중 SH투여前群에서는 9두, PSGAG투여前群에서 10두가 다소의 응고현상을 보였다. 그러나 SH 및 PSGAG투여후 각각 4두에서 응고현상이 사라졌고 나머지 각 5두와 6두는 약간의 응고현상을 보였다.

**浮遊物質 含有程度** 검사결과 두 실험군중 SH 투여前群에서는 9두, PSGAG 투여前群에서에서는 10두가 다소의 부유물질을 함유하고 있었다. 그러나 SH투여군에서는 4두가, PSGAG 투여군에서는 8두가 부유물질을 함유하지 않았고, 각각 나머지 5두와 2두가 부유물질을 함유한 비정상상태로 남아 있었다.

**뮤신凝集反應** : 뮤신응집반응 검사의 결과는 Table 2와 같다. 즉, 대조군에서는 44두(88%)가 强凝集을

Table 1. Physical Examination Values of Synovial Fluid on Pre and Post-injection with Intra-articular Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan(PSGAG) in Horses Affected with DJD

Degree		Control	Sodium hyaluronate		PSGAG	
		normal #	Pre‡	Post‡	Pre‡	Post‡
Color and turbidity	pale yellow, clear	50	1	5	1	8
	yellow, turbid	0	7	4	6	2
	dark yellow, opaque	0	2	1	3	0
Clot formation	none	50	1	5	0	4
	some	0	8	5	8	6
	many	0	1	0	2	0
Flocculent material	none	50	1	5	0	8
	some	0	5	4	6	2
	many	0	4	1	4	0

# : 50 heads, ‡ : 10 heads.

Table 2. Mucinous Precipitate Quality of Synovial Fluid on Pre and postinjection with Intra-articular Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan(PSGAG) in Horses Affected with DJD

Degree	Control	Sodium hyaluronate		PSGAG	
	normal #	Pre‡	Post‡	Pre‡	Post‡
Normal	44	2	4	1	7
Fair	6	7	6	7	3
Poor	0	1	0	2	0
Very poor	0	0	0	0	0

Normal : tight, ropy clump in clear solution,

# : 50 heads

Fair : soft mass in slightly turbid solution,

‡ : 10 heads

Poor : small, friable mass in turbid solution,

Very poor : few flecks in very turbid solution

Table 3. Synovial Fluid Values on Pre and Post-injection with Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan(PSGAG) in Horses Affected with DJD (Mean ± SD)

Synovial fluidial property	Control	Sodium hyaluronate		PSGAG	
	normal #	Pre‡	Post‡	Pre‡	Post‡
ALP(IU/L)	8.0±3.0	11.2±2.6 <sup>+</sup>	6.8±3.3 <sup>**</sup>	13.2±9.1 <sup>+</sup>	6.6±1.9 <sup>*</sup>
LDH(IU/L)	86±28	227±63 <sup>+</sup>	204±38 <sup>+</sup>	248±104 <sup>+</sup>	126±35 <sup>***</sup>
AST(IU/L)	32±12	85±27 <sup>+</sup>	75±25 <sup>+</sup>	92±32 <sup>+</sup>	51±15 <sup>***</sup>
TP(g/dl)	1.6±0.5	1.9±0.5	2.2±0.5	2.1±0.7 <sup>+</sup>	1.8±0.5
A/G ratio	1.2±0.3	2.2±0.5 <sup>+</sup>	1.8±0.3 <sup>+</sup>	1.8±0.4 <sup>+</sup>	1.3±0.3 <sup>**</sup>
Glucose (mg/dl)*	2.3±1.6	23.4±10.4 <sup>+</sup>	14.6±7.6 <sup>+</sup>	23.0±8.0 <sup>+</sup>	8.2±5.7 <sup>***</sup>
Relative viscosity	9.1±2.5	5.4±1.7 <sup>+</sup>	9.6±4.1 <sup>*</sup>	5.4±2.3	10.5±2.7 <sup>**</sup>

# : 50 heads, ‡ : 10 heads, + : significantly (p<0.05) different from control values

\* : significantly(p<0.05) different from mean preinjection values

\*\* : significantly(p<0.01) different from mean preinjection values

\* : Mean synovial fluid glucose content less or greater than the simultaneously determined serum glucose content

나타내었고, 6두(12%)가 重凝集을 나타내었다. SH 투여前群에서는 2두가 强凝集을 보였고 나머지 8두는 중등도의 응집반응을 보였는데 SH투여후 4두가 强凝集을 보였다.

PSGAG 투여前群에서는 1두가 强凝集을 보였고 9두에서 중등도의 응집반응을 보였는데 PSGAG 투여 후에 7두가 强凝集을 나타내었다.

化學値 檢査 : 혈액중의 ALP, LDH, AST 活性度, 총단백질 농도, A/G비 및 glucose농도 등을 검사한 결과는 Table 3과 같다.

ALP활성도는 대조군의 8.0±3.0(IU/L)(평균±표준편차)에 비하여 SH 및 PSGAG 투여전에는 각각 11.2±2.6(IU/L), 13.2±9.1(IU/L)로 약간 높은 수치를 보였으나 SH투여군에서는 6.8±3.3(IU/L)으로 투여전에 비해 고도의 有意差(p<0.01)로 감소하였고, PSGAG 투여군에서는 6.7±1.9(IU/L)로서 투여전에 비해 有意差(p<0.05)를 보이며 감소하였다.

LDH 活性度は 대조군의 86±28(IU/L)에 비하여 SH 및 PSGAG 투여前群에서는 각각 227±63(IU/L), 248±104(IU/L)로 높게 나타났는데 SH 투여군에서는 204±38(IU/L)로서 투여전과 별 有意차가 없었고, PSGAG 투여군에서는 126±35(IU/L)로 나타나 투여전에 비해 고도의 有意차(p<0.01)로 감소하였다.

그리고 AST活性度は 대조군의 32±12(IU/L)에 비해, SH 및 PSGAG 투여前群에서는 각각 85±27

(IU/L), 92±32(IU/L)로 모두 높게 나타났는데 SH 투여군에서는 75±25(IU/L)로 약간 감소하였으나 투여전과 有意차는 인정되지 않았고, PSGAG투여군에서는 51±15(IU/L)로 나타나 투여전에 비해 有意성(p<0.01)있게 감소하였다.

총단백질 농도는 대조군의 1.6±0.5(g/dl)에 비하여 SH 투여前群에는 1.9±0.5(g/dl), PSGAG투여전에는 2.1±0.7(g/dl)로 각각 높게 나타났다. SH 투여군에서는 2.2±0.5(g/dl)로 나타나 오히려 투여전보다 단백질농도가 증가하였고, PSGAG 투여군에서는 1.9±0.5(g/dl)로 감소하였으나 투여전과 有意차는 인정되지 않았다. A/G比는 대조군의 1.2±0.3(g/dl)에 비해 SH 투여前群과 PSGAG투여前에서는 각각 2.2±0.5(g/dl), 1.8±0.4(g/dl)로 높게 나타났는데 SH투여군에서는 1.8±0.3(g/dl)으로 감소하여 투여전과 有意차(p<0.05)를 보였고 PSGAG투여군에서는 1.3±0.3(g/dl)로 투여전에 비해 고도의 有意차(p<0.01)로 감소하였다.

혈청과 혈액중의 glucose濃度差를 검사한 결과 대조군에서는 2.3±1.6(mg/dl)이었으나, SH 및 PSGAG투여前群에서는 각각 23.4±10.4(mg/dl), 23.0±8.0(mg/dl)으로 대조군보다 높게 나타났다. SH투여군에서는 14.6±7.6(mg/dl)으로 감소하였으나 투여전과 有意차를 보이지 않았고, PSGAG투여군에서는 8.2±6.7(mg/dl)로서 투여전에 비해 고도의 有意차(p<0.01)로 감소하였다.

**Table 4.** White Blood Cell Counts of Synovial Fluid on Pre and Post-injection with Intra-articular Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan(PSGAG) in Horses Affected with DJD (Mean±SD)

White Blood Cell	Control	Sodium hyaluronate		PSGAG	
		Normal #	Pre‡	Post‡	Pre‡
Total WBC/ $\mu\ell$	102±83	319±167 <sup>+</sup>	148±83 <sup>*</sup>	316±160 <sup>+</sup>	144±67 <sup>**</sup>
WBC(%)					
Neutrophil	5.1±3.1	5.8±2.7	4.2±2.2	8.1±3.4	6.0±3.4
Lymphocyte	62.8±11.8	64.6±11.9	64.5±7.2	58.2±9.3	66.0±10.1
Monocyte	28.7±10.7	27.0±12.0	27.7±8.7	29.6±9.0	26.3±8.3
Macrophage	3.7±2.1	2.6±1.4	3.6±2.2	3.6±2.7	2.8±2.5
Eosinophil	0	0	0	0	0

# : 50 heads, ‡ : 10 heads, + : significantly(p<0.05) different from control values

\* : significantly(p<0.05) different from mean preinjection values

\*\* : significantly(p<0.01) different from mean preinjection values

**Table 5.** Clinical Signs on Pre and Post-injection with Intra-articular Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan(PSGAG) in Horses Affected with DJD

Clinical signs	Sodium hyaluronate			PSGAG		
	Pre‡	Post‡	Improve-ment (%)	Pre‡	Post‡	Improve-ment (%)
Lameness	10	4	60	10	2	80
Swelling	9	4	56	9	3	67
Heat	9	3	67	10	2	80
Pain	9	3	67	9	2	78

‡ : 10 heads

**Table 6.** Performance Degree of Horses on Pre and Post-injection with Intra-articular Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan(PSGAG) in Horses Affected with DJD

Performance degree	Sodium hyaluronate		PSGAG	
	Pre‡	Post‡	Pre‡	Post‡
Racing	0	6	0	3
Training	0	0	0	5
Rest	10	2	10	1
Rejection	0	2	0	1

‡ : 10 heads

**相對點度檢査:** 활액의 상대점도 검사 결과는 Table 3과 같이 대조군의 9.1±2.5에 비하여 SH와 PSGAG 투여前群에서는 각각 5.4±1.7, 5.4±2.3으로 낮게 나타났으나 SH투여군에서는 9.6±4.1로서 투여전에 비해 유의차(p<0.05)를 보이며 증가하였고, PSGAG투여군에서는 10.5±2.7로서 투여전에 비해 고도의 유의차(p<0.01)로 증가하였다.

**白血球 檢査:** 활액중의 總白血球數는 Table 4에 제시한 바와같이 대조군의 102±83(cell/ $\mu\ell$ )에 비하여 SH와 PSGAG 투여前群에서는 각각 319±167(cell/

$\mu\ell$ ), 316±160(cell/ $\mu\ell$ )으로 높게 나타났으나 SH 투여군에서는 148±83(cell/ $\mu\ell$ )으로 감소하여 투여 전과 유의차(p<0.05)를 보였고, PSGAG투여군에서는 144±67(cell/ $\mu\ell$ )로서 투여전에 비해 고도의 유의차(p<0.01)로 감소하였다. 그러나 白血球 百分比 검사결과는 대조군과 실험군 그리고 약물투여전과 투여후 사이에 유의차를 보이지 않았다.

**臨床症狀:** 각 실험군에서 투여전과 투여후의 臨床症狀를 각각 관찰한 결과는 Table 5와 같다.

SH투여前群에서는 10두 모두에서 파행을 보였으

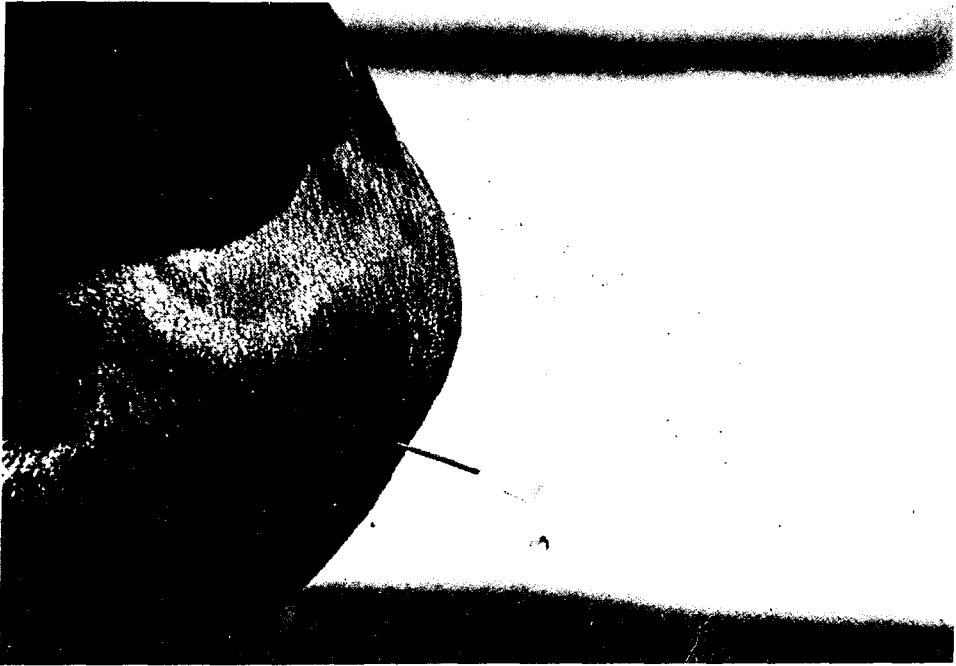


Fig. 1. Synovial fluid sampling by 20 gauge needle



Fig. 2. Correct position of needle in the joint cavity

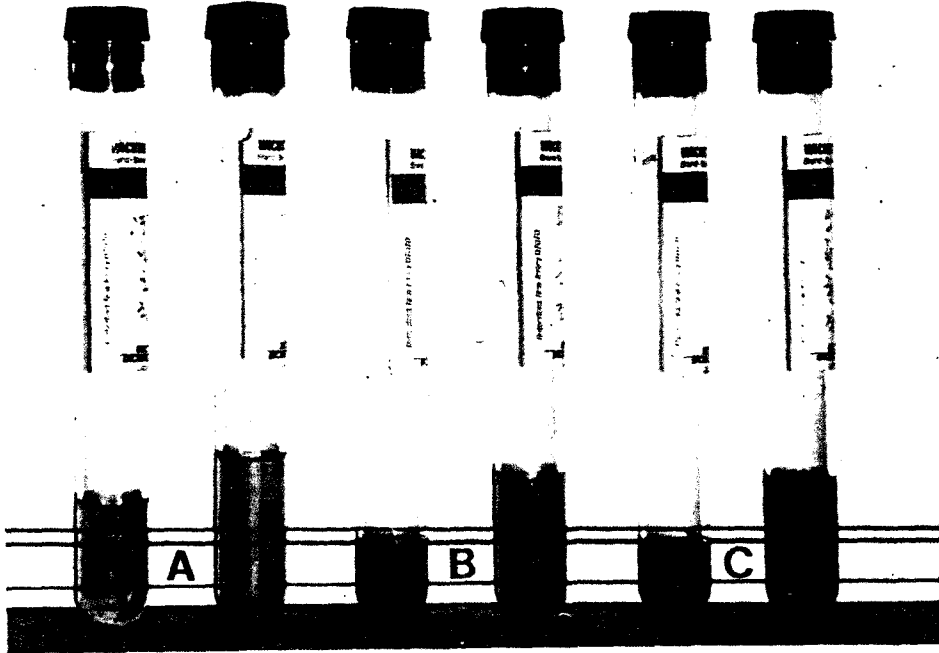


Fig. 3. Comparison of synovial fluid with normal (A; pale yellow, clear) and abnormal (B; yellow, turbid, C; dark yellow or amber, opaque)

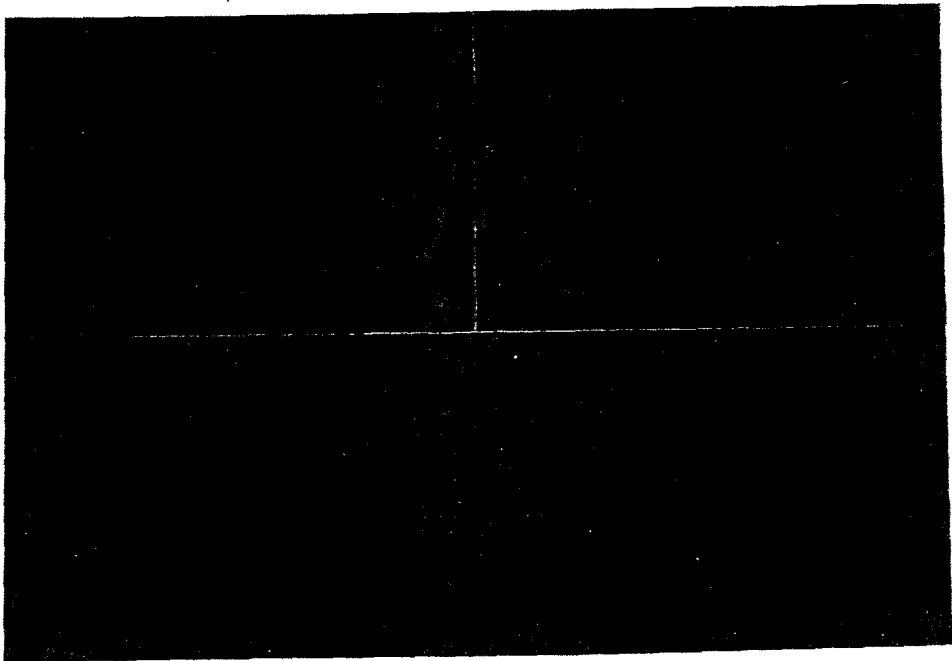


Fig. 4. Synovial fluid neutrophil(A) with homogeneous nucleus and lymphocyte(B), monocyte(C) with kidney-shaped nucleus and macrophage(D) with an eccentrically placed nucleus, wright stain; x1,000

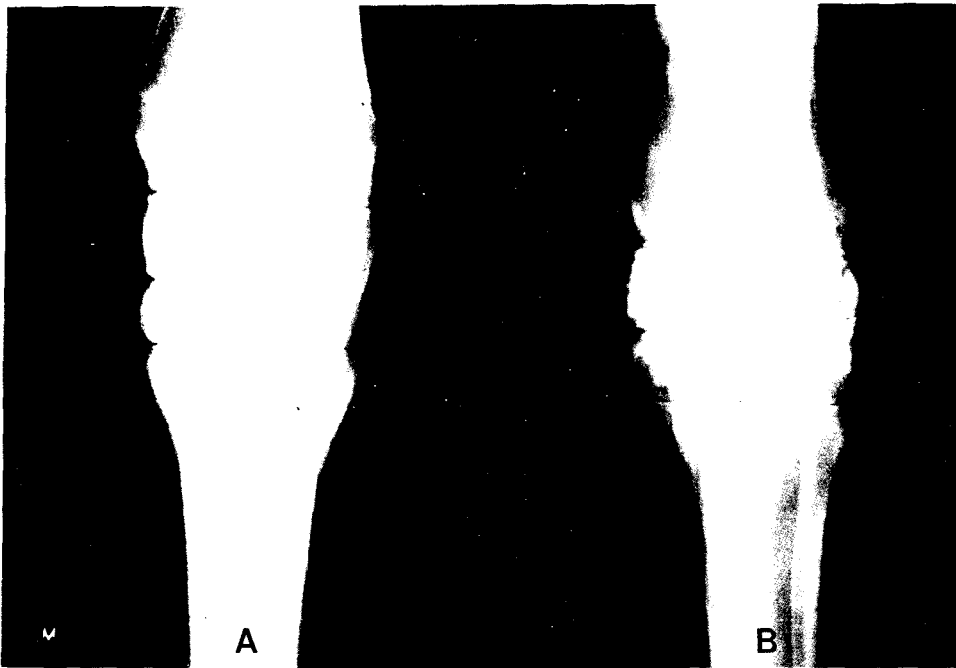


Fig. 5. Comparison of normal(A; clear joint space and bone margin) and degenerative joint disease(B; loss of joint space and periosteal bone proliferation) of carpal joint

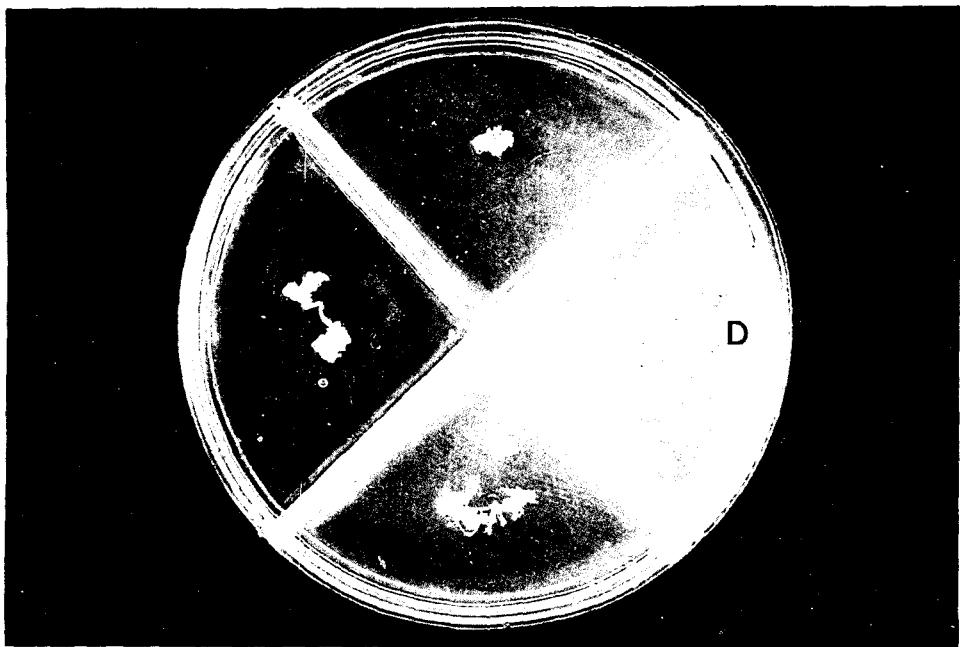


Fig. 6. Mucinous precipitate quality of synovial fluid as determined at 1.0:4.1 dilution in a 2.5% aqueous solution of glacial acetic acid and graded as follows;(A) normal, (B) fair, (C) poor, (D) very poor.



며 이중 9두는 부종, 열감, 동통 등을 수반하고 있었는데 SH투여후에는 4두에서 파행이 지속되었고 부종, 열감, 동통 등은 3~4두에서 증상이 남아 있었다. PSGAG투여前群에서는 10두 모두에서 파행을 보였으며 이중 9~10두에서 부종, 열감, 동통 등을 수반하고 있었는데 PSGAG 투여후 2두만 파행이 지속되었고 부종, 열감, 동통 등의 임상증상은 2~3두에서 남아 있었다. 또한 실험대상 마필들의 실험종료 1개월후 競走出走 현상을 조사한 결과 Table 6에 제시한 바와같이 SH투여군에서는 10두중 6두가 경주에 출주하였고 2두는 계속 휴양상태에 남아 있었으며 2두는 도태되었다. 한편 PSGAG투여군에서는 10두중 5두가 경주에 참가하였으며 3두는 調教訓練에 들어갔고 1두는 휴양상태였으며 나머지 1두는 도태되었다. 따라서 두 약품의 효능을 임상증상측면에서 살펴본 결과 그 회복율이 SH투여군에서는 56~67%였고, PSGAG투여군에서는 67~80%로 나타났으며, 경주 및 조교에의 복귀율도 SH투여군보다 PSGAG투여군에서 높게 나타났다.

## 考 察

관절연골에는 張力을 제공하는 collagen과 緩衝作用을 하는 proteoglycan 그리고 潤滑作用 및 proteoglycan을 支持하는 hyaluronate 등 3대 주요성분이 있다.<sup>5, 7, 24, 33, 34, 44</sup> 이들중 proteoglycan은 관절연골의 생리화학적인 견고성을 유지시키는 중요성분으로 이는 chondroitin 6-sulfate와 keratin sulfate로 구성된 glycosaminoglycan이 단백질을 중심으로 여러개가 부착되어 구성된 물질이며 각각의 glycosaminoglycan 성분들은 陰電荷를 띠고 있어 서로 배격하는 힘이 작용하여 관절연골에 彈力性을 제공한다.<sup>1</sup> 운동이나 기타 요인에 의해 관절에 충격이 가해져 연골 및 활막세포에 손상을 받으면 그 손상세포로부터 분비되는 lysosomal enzyme과 prostaglandin 그리고 관절강내에 증가된 백혈구로부터 분비되는 superoxide anion 등에 의해 관절연골의 주요성분인 proteoglycan 및 collagen 그리고 연골과 활액중의 중요성분인 hyaluronate 등이 파괴된다.<sup>7, 10, 11, 13, 16, 17, 33, 34</sup> 또한 손상된 활막의 透過性이 증가하고 활막세포간의 거리가 離隔되어 삼출액은 더욱 증가하게 되므로 관절강내의 압력이 높아진다. 따라서 활막하 모세혈관이 압박되고 혈액순환장애에 의해 관절강내에 저산소증, 산중,

저혈당증이 유발되므로 관절의 정상 대사활동이 저해된다고 하였다.<sup>12, 21, 24, 31, 54</sup> 이러한 기전에 의해 관절연골의 손상이 지속적으로 진행될 경우 연골의 軟化 및 섬유소 침착, 괴사, 미란 등이 유발되고 염증성 효소들과 삼출물 등에 의해 滑液性狀이 변화되어 h. hyaluronate 농도의 저하와 점도의 감소 그리고 단백질 및 각종 효소치 등의 증가로 관절의 潤滑性과 衝擊吸收性이 떨어져 퇴행성 관절증이 더욱 발전되는 것으로 밝혀져 있다.<sup>32, 33, 47, 53</sup>

이에 Blaze<sup>6)</sup> 및 Greilling과 Kaneko<sup>22)</sup>는 퇴행성 관절증시에 소실된 hyaluronate와 glycosaminoglycan 성분들을 보충시켜줌으로써 변화된 활액성상이 補正되어 병증의 완화와 치유에 도움이 될 것이라는 着眼에 sodium hyaluronate(SH)와 polysulfated glycosaminoglycan(PSGAG)을 관절염치료제로 이용한 바 효과적이었다고 하였다.

SH는 鷄冠이나 사람의 臍帶에서 추출된 물질로서 화학적구조는 N-acetyl glycosamine과 sodium glucuronate의 이당류 중합체이다.<sup>3, 7, 46, 47, 51</sup> Radin과 Paul<sup>43)</sup> 및 Swanstrom<sup>51)</sup>에 의하면 이 약물은 관절내에서 유효작용을 하여 마찰과 통증을 완화시킨다고 하였고, Ashem과 Lindblad<sup>3)</sup> 및 Auer와 Fackelman<sup>4)</sup>은 SH가 활막에 塗布되어 障壁役割을 함으로써 백혈구 및 염증성 효소의 유입을 억제하여 관절염의 진행을 막아 치유를 돕는다고 하였다. 그리고 PSGAG는 소의 기관지 연골에서 추출한 것으로서 hexosamine과 hexuronic acid가 반복적으로 연결된 중합체이며 그 분자량이 10,000~12,000 daltons 정도되는 고분자 물질로서 이는 관절연골내의 기본 구성물인 glycosaminoglycan과 거의 유사한 화학적구조와 성질을 가지고 있다.<sup>23~25)</sup>

Greilling과 Kaneko<sup>22)</sup> 및 Kruse 등<sup>28)</sup>은 PSGAG는 炎症反應을 助長하는 glycosidase, cathepsin D, protease 등의 lysosomal enzymes의 분비를 억제하는 작용이 있다고 하였으며 Iwata 등<sup>27)</sup> 및 Hamm과 Jones<sup>24)</sup>은 이 약물이 손상된 관절연골에 친화성이 강하여 연골재생을 증진시킨다고 하였고, Tew<sup>53)</sup>와 Hannan 등<sup>25)</sup>은 PSGAG가 활액의 점도를 상승시켜 관절의 유효성을 돕는다고 하였다. 그리하여 퇴행성관절증에 대한 이 약제들의 효능실험이 여러차례 실시되었으나 이 두 약제들의 효과판정은 주로 臨床症狀 측면에서 시도되었을 뿐, 滑液檢査를 병행하여 치유효과를 관찰한 연구문헌으로는 Rose<sup>45)</sup>의 SH투여 실험

성적과 Hamm과 Goldman<sup>23)</sup>의 PSGAG투여 실험성적 외에는 접할수가 없었다.

활액은 활막에서 생성된 hyaluronate가 희석된 혈장의 透析物로서<sup>1,16)</sup> 관절강내의 윤활작용, 충격흡수 작용 및 연골세포의 영양소 전달 기능을 가지고 있는 것이다.<sup>44,59)</sup> 그런데 관절염이 유발되면 滑膜의 透過性이 증가하고 hyaluronate가 분해 희석되어 농도가 저하되며 염증세포에서 분비되는 각종 효소치들이 상승하여 활액의 성상이 변화되므로 활액검사는 관절염 진단에 큰 도움이 되는 것으로 알려졌다.<sup>32, 33, 44, 52, 53, 57, 67)</sup>

정상마필 활액은 육안적으로 淡黃色이며 透明하고 凝固物이나 浮遊物이 含有되어 있지 않다.<sup>44, 50, 56, 59, 66)</sup> 본 실험에서도 대조군의 정상마필의 활액은 담황색으로 투명하였으며 응고물이나 부유물이 함유되어 있지 않았다.

Van Pelt<sup>56)</sup>와 Raker 등<sup>44)</sup>은 관절염이 진행되면 流入된 적혈구에 의해 활액의 색상은 황색 또는 적황색으로 변화되고 염증조직에서 탈락된 세포 및 분비된 삼출물에 의해 혼탁되므로 퇴행성관절증 이환마의 활액은 담황색 또는 황색으로 보이며 투명도는 투명에서 불투명까지 다양하게 나타나며 다소의 부유물질을 함유한다고 하였다. 또한 Cohen<sup>16)</sup>과 Kruse 등<sup>28)</sup>은 혈장성분과 함께 관절강내에 유입된 fibrinogen이나 prothrombin 등의 血液凝固因子에 의해 활액이 부분적으로 응고되며 응괴의 크기는 대략 滑膜炎의 정도에 비례한다고 하였다. 본 실험에서는 약물투여전 두 군에서 각각 9~10두에서 활액의 색상 및 투명도가 황색, 혼탁 또는 적황색, 불투명 하였고 부분적 응고와 다소의 부유물질을 함유하고 있어 정상 활액과 외관적인 차이를 보여 비정상적으로 나타났다. 그러나 SH투여군에서는 4두, PSGAG투여군에서는 7두에서 활액이 담황색이고 투명하며 부유물을 함유하지 않는 정상상태로 회복되어 SH투여군에서 보다 PSGAG투여군에서 호전율이 높았다. 그러나 활액응고 정도는 두 군에서 각각 4두만 응고되지 않는 상태로 회복되어 두 실험군간의 차이를 보이지 않았다. 활액에 acetic acid를 가하면 hyaluronate의 성분인 뮤신이 응집되어 응괴가 형성되며<sup>16, 50, 57)</sup> 이는 hyaluronate의 重合程度 및 농도를 측정하는 간접적인 방법으로서 정상활액에서는 응집도가 강하지만 병적상태에서는 약하다.<sup>7, 35, 59)</sup> 그러므로 Van Pelt<sup>56)</sup>는 정상마의 경우는 強凝集이나 때로는 重凝集反應을 보이고

퇴행성 관절증에서는 대체로 重凝集 및 中凝集을 보이며, 급성활막염 및 감염성 관절염의 경우는 弱凝集이 형성되므로 뮤신응집반응 검사를 관절염 진단의 한 방법으로 제시하였다. 본 실험에서의 뮤신응집반응 검사결과 대조군인 정상마필에서는 44두(88%)가 強凝集을 보였고, 6두(12%)가 重凝集 반응을 보였다. 그러나 실험군인 SH와 PSGAG 투여前群에서는 각각 2두(20%), 1두(10%)만 強凝集反應을 보였는데 SH투여군에서는 4두(40%), PSGAG투여군에서는 7두(70%)에서 強凝集反應으로 나타나 PSGAG투여군의 경우에서 더 양호한 반응을 보였다.

관절염이 유발되면 관절강내에 유입된 백혈구 및 壞死된 滑膜과 軟骨에서 ALP, LDH, AST 등이 분비되어 활액중의 그 활성도가 증가되므로 Van Pelt<sup>56)</sup> 및 McIlwraith 등<sup>33)</sup>은 활액중의 효소활성도 검사는 관절염진단에 유용하다고 하였다. 정상마 활액의 경우 ALP 활성도는 Van Pelt<sup>56)</sup>의 보고에 따르면  $17.0 \pm 4.2$  (IU/L) (평균  $\pm$  표준편차), Rose<sup>45)</sup>에 의하면  $11.0 \pm 0.5$  (IU/L)라고 하였으며, 퇴행성 관절증의 경우 Van Pelt<sup>56)</sup>는  $22.5 \pm 9.7$  (IU/L), Rose<sup>45)</sup>는  $14.0 \pm 5.26$  (IU/L)로 활성도가 증가된다고 하였다. 본 실험에서는 Table 3에 제시한 바와같이 대조군인 정상마 필에서의 ALP활성도가  $8.0 \pm 3.0$  (IU/L)로 나타나 Van Pelt<sup>56)</sup>와 Rose<sup>45)</sup>의 경우보다 약간 낮은 수치를 보였다. SH와 PSGAG투여前群에서는 각각  $11.2 \pm 2.6$  (IU/L),  $13.2 \pm 9.1$  (IU/L)로 정상마필의 측정치보다 높게 나타났다. 그러나 SH투여후에는  $6.8 \pm 3.3$  (IU/L)으로 감소하여 투여前群의 측정치에 비해 고도의 유의차( $p < 0.01$ )를 보였고, 이는 Rose의 골관절증마에서 ALP활성도가 39(IU/L)였는데, SH투여 후 24(IU/L)로 감소하였다는 보고와 유사한 결과였다. 또한 PSGAG투여후에는  $6.6 \pm 1.9$  (IU/L)로 감소하여 투여前群에 비해 유의차( $p < 0.05$ )를 보였다. 따라서 SH 및  $\pm$ PSGAG투여군에서 모두 正常水準值로 회복되는 경향을 보였다.

정상마 활액내 LDH활성도는 Van Pelt<sup>56)</sup>와 Rose<sup>45)</sup>에 의하면 각각  $51 \pm 6$  (IU/L),  $50 \pm 22$  (IU/L)라고 하였는데 본 실험의 대조군인 정상마 LDH활성도는  $86 \pm 28$  (IU/L)로서 약간 높은 수치를 보였다. SH와 PSGAG 투여前群에서는 각각  $227 \pm 63$  (IU/L),  $248 \pm 104$  (IU/L)로 나타나 대조군의 경우보다 有意性 있게 높았다. SH투여후에는  $204 \pm 38$  (IU/L)로 약간 감소는 하였으나 유의차는 인정되지 않았다. 이는 骨關

節症시에 LDH가 98(IU/L)이었는데 SH투여 1주후에 검사한 결과 95(IU/L)로 약간 감소하였다는 Rose<sup>45)</sup>의 보고와 유사한 결과였다. 그리고 PSGAG투여군에서는 126±35(IU/L)로 투여전에 비해 고도의 유의차(p<0.01)로 감소하여 正常水準値에 근접하였으므로 PSGAG가 효과적임을 보였다.

정상마 활액내 AST활성도는 Van Pelt<sup>56)</sup>와 Rose<sup>45)</sup>에 의하면 각각 25±4(IU/L), 47±24(IU/L)라고 하였다. 본 실험의 대조군에서는 32±12(IU/L)로 나타났다. SH와 PSGAG투여前群에서는 각각 85±27(IU/L), 92±32(IU/L)로서 대조군에서 보다 현저히 높게 나타났는데 SH투여후에는 75±25(IU/L)로 약간 감소는 하였으나 투여전과는 統計的으로 有意差가 없었다. Rose<sup>45)</sup>의 경우는 골 관절증마의 치료실험에서 활액중 AST의 활성도가 120이었는데, SH투여 1주일 후에는 186으로 나타나 오히려 상승되었다고 하였다. PSGAG투여군에서는 51±15(IU/L)로 나타나 투여전 측정치와는 고도의 有意差(p<0.01)로 감소하였으나 正常水準値에는 미치지 않았다.

정상 활액중의 단백질농도는 Van Pelt<sup>56)</sup>에 의하면 혈장내 농도의 약 25~35%정도로서 1.81±0.26(g/dl)이며 퇴행성 관절증의 경우에는 1.84±0.27(g/dl)로 약간 증가된다고 하였다. Persson<sup>42)</sup>은 관절염이 유발되면 활액중의 總蛋白質濃度가 증가하여 염증이 심해짐에 따라 혈장단백질농도에 가까워진다고 하였다. Rose<sup>45)</sup>에 의하면 정상마의 활액단백질농도는 1.38(g/dl)이었는데, 骨關節症馬에서는 3.4(g/dl)로 높게 나타났고, SH투여 1주후에는 3.1(g/dl)로 약간 감소했다고 하였다. 또한 Hamm 등<sup>23)</sup> 및 Tew<sup>53)</sup>는 퇴행성 관절증의 경우 활액중의 단백질농도가 높았는데 PSGAG투여후 현저히 감소했다고 하였다. 본 실험에서 활액중의 단백질농도 검사결과 대조군에서는 1.6±0.5(g/dl)로 나타나 Van Pelt<sup>56)</sup>와 Rose<sup>45)</sup> 檢査値의 사잇값이었다. SH와 PSGAG투여전에는 각각 1.9±0.5(g/dl), 2.1±0.7(g/dl)로 대조군보다 약간 높게 나타났으며 SH투여후에는 2.2±0.5(g/dl)로 오히려 증가하였으나 PSGAG투여군에서는 1.8±0.5(g/dl)로 정상치 방향으로 감소하여 PSGAG가 SH보다 효과적인 것으로 나타났다. 정상마 활액의 A/G比는 Van Pelt<sup>56)</sup>의 경우 1.29±0.16이라 하였고, Rose<sup>45)</sup>는 2.5±0.8이라고 하였다. 본 실험의 대조군에서는 1.2±0.3으로서 Van Pelt<sup>56)</sup>의 측정치와는 유사하였으나 Rose<sup>45)</sup>의 측정치보다 낮

았다. Van Pelt<sup>56)</sup>는 퇴행성 관절증의 경우에 A/G比는 3.4±0.78로 증가되었다고 하였다. 본 실험에서도 SH 및 PSGAG투여전의 A/G比는 각각 2.2±0.5, 1.8±0.4로서 대조군에서 보다 높았으나 SH투여후에는 1.8±0.3으로 약간 감소되었으며 PSGAG투여군에서는 1.3±0.3으로 감소하여 투여전에 비해 고도의 유의차(p<0.01)를 보여 정상수준치로 회복되었다.

Van Pelt<sup>56)</sup>는 정상마에서 滑液과 血清中の glucose 농도는 거의 유사하다고 하였으나 Cohen<sup>16)</sup>과 Curtiss 등<sup>17)</sup>은 관절염이 유발되면 삼출물의 증가로 활막하 모세혈관의 압박에 의해 관절내 혈액순환이 저하되어 활액중의 glucose농도가 감소되므로 혈청 glucose 농도와 차이를 보인다고 하였다. 따라서 관절의 病的狀態 與否를 판단하기 위한 한 방법으로 활액과 혈청중의 glucose농도를 동시에 측정하여 그 차이값을 조사한다고 하였다.

Van Pelt<sup>56)</sup>는 정상마의 경우 활액과 혈청중의 glucose농도차는 거의 0에 가깝다고 하였으며, 퇴행성관절증의 경우에는 그 농도차가 28(mg/dl)이상이었다고 하였다. 본 실험의 대조군에서는 滑液과 血清中の 濃度差가 2.3±1.6(mg/dl)으로 나타나 Van Pelt<sup>56)</sup>의 검사치보다는 약간 높게 나타났다. 그러나 SH 및 PSGAG前群에서는 농도차가 각각 23.4±10.4(mg/dl)와 23.0±8.0(mg/dl)로 높게 나타나 모두 정상마 필의 경우와는 현저한 유의차를 보였다. SH투여후에는 14.6±7.6(mg/dl)으로 감소는 하였는데 투여전과 통계학적 유의차가 없었고 PSGAG를 투여한 군에서는 8.2±5.7(mg/dl)로서 투여전에 비해 고도의 유의차(p<0.01)로 감소는 하였으나 두 실험군에서 모두 대조군의 수준치에는 달하지 못하였다.

滑液의 粘度는 Persson<sup>42)</sup>과 Sokolowsk<sup>50)</sup>에 의하면 hyaluronate의 농도와 직접적으로 관계가 있어 hyaluronate의 양과 질 그리고 重合程度에 따라 변화하므로 염증의 진행상태를 보여주는 좋은 指標가 된다고 하였다. Van Pelt<sup>56)</sup>는 일반적으로 활액점도의 측정은 증류수의 점도에 대한 相對粘度를 측정한다고 하였으며 경주마 완관절의 상대점도는 12.4±2.43이었다고 한다. Mcilwraith<sup>32)</sup>는 조랑마에 인위적으로 관절염을 유발시킨 결과 활액의 점도가 감소하였다고 보고하였으며 Hamm 등<sup>23)</sup> 또는 Tew<sup>53)</sup>도 인위적으로 퇴행성 관절증을 유발시켰던 바 상대점도가 감소하였는데 PSGAG를 투여한후 상대점도가 증가하였고 臨床的으로도 퇴행성 관절증 이환마에서 활액의 상

대점도는 정상치보다 낮았는데 PSGAG를 투여한후 현저히 증가되었다고 하였다. 본 실험에서 정상마필의 상대점도는  $9.1 \pm 2.5$ 이었고, SH투여前群에서는  $5.4 \pm 1.7$ 이었으며 PSGAG투여前群에서는  $5.4 \pm 2.3$ 으로서 대조군에서 보다 유의성 있게 낮았다. SH투여후에는  $9.6 \pm 4.1$ 로 증가하였고 PSGAG투여군에서는  $10.5 \pm 2.7$ 로 증가하여 두 군에서 모두 정상수준치 이상으로 회복되었다.

혈액중의 總白血球數는 연구자에 따라 약간씩 차이가 있으나 Van Pelt<sup>56)</sup>는 정상마의 경우에  $167 \pm 21$  (cells/ $\mu$ l)이며 퇴행성 관절증의 경우에는  $951 \pm 478$  (cells/ $\mu$ l)까지 증가하였다고 하였다. Rose<sup>45)</sup>는 정상마에서는  $157.8 \pm 134.2$  (cells/ $\mu$ l)인데 骨關節症이 유발되면  $1057 \pm 825$  (cells/ $\mu$ l)까지 그 수가 증가한다고 하였으며, Tew<sup>53)</sup>는 정상마의 경우  $200$  (cells/ $\mu$ l)이하라고 하였다. Ahlengard 등<sup>2)</sup>은 bog spavin과 骨關節症의 경우에는 대체로  $1000$  (cells/ $\mu$ l)이하라 하였다. 그러나 감염성 관절염의 경우에 백혈구수는 대단히 증가하여 Van Pelt<sup>56)</sup>에 의하면  $105,775 \pm 25,525$  (cells/ $\mu$ l) 정도까지 증가하며 일반적으로  $50,000$  (cells/ $\mu$ l) 이상이면 感染症을 나타내는 것이고  $100,000$  (cells/ $\mu$ l) 이상이면 전형적인 感染症이라 하였다. 본 연구의 정상마필의 총백혈구수는  $102 \pm 83$  (cells/ $\mu$ l)으로 나타나 Van Pelt<sup>56)</sup>와 Rose<sup>45)</sup> 경우보다 약간 낮은 수치였다.

SH 및 PSGAG투여前群에서는 각각  $319 \pm 167$  (cells/ $\mu$ l),  $316 \pm 160$  (cells/ $\mu$ l)로 높게 나타나 대조군과 유의차를 보였다. 그러나 SH투여후에는  $148 \pm 83$  (cells/ $\mu$ l)으로 감소하여 투여전에 비해 유의차( $p < 0.05$ )를 보였고, PSGAG투여후에는  $144 \pm 67$  (cells/ $\mu$ l)로 감소하여 투여전에 비해 고도의 유의차( $p < 0.01$ )를 보여 두 군에서 모두 정상에 가깝게 회복되었다.

혈액중의 白血球百分比 검사결과 Van Pelt<sup>56)</sup>는 정상마의 경우 호중구, 임파구, 단구, 대식구 및 호산구 등의 백분비는 각각 7.2, 39.3, 48.2, 4.6, 0.6 정도라고 하였으며 일반적으로 호중구는 10%이하라고 하였다.<sup>1, 42, 56, 66)</sup> 또한 퇴행성 관절증에서 백혈구의 백분비는 정상치와 큰 차이를 보이지 않으나 感染性關節炎의 경우에는 큰 변화를 보여 호중구가 90% 이상이 된다고 하였다. 본 실험에서도 퇴행성 관절증의 경우에 백혈구의 백분비 검사결과 대조군과 실험군 사이에 유의차가 인정되지 않았으며 이는 Van P-

elt 등<sup>60)</sup>의 보고와도 일치하였다. 한편 퇴행성관절증에 SH를 투여하고 臨床症狀 관찰을 통해 그 治療效果를 조사한 예를 살펴보면 Gingerich 등<sup>20)</sup>과 Auer 등<sup>5)</sup>은 각각 8두와 6두의 마필에 인위적으로 퇴행성관절증을 유발시켜 파행을 일으킨 다음 두당 4ml(40mg)의 SH를 관절강내에 투여하고 2주후 force plate 위에서 步行負重檢査를 실시한 결과 모두 파행이 사라졌다고 하였다. 또한 Rydell과 Balazs<sup>46)</sup>는 자연발생된 퇴행성 관절증마에 SH와 cortisone을 병행 투여한 결과 cortisone만 투여한 경우보다 부종이 현저히 줄어들었다고 하였으며 Asheim과 Lindblad<sup>3)</sup>는 퇴행성 관절증에 이환된 말에 燒烙이나 發疱劑塗布 또는 cortisone 등으로 치료하였으나 회복되지 않은 말 45두에 다시 SH를 투여한 결과 5두를 제외하고는 모두 호전되었으며 38두는 파행이 완전히 사라졌고 32두가 경주에 出走했다고 하였다. Gingerich 등<sup>20)</sup>도 골관절증 이환마 16두에 SH를 투여한 결과 모두 파행이 사라졌으나 4두는 2~3주후에 파행이 다시 나타났다고 하였고, Swanstrom과 Dawson<sup>51)</sup>도 SH를 경주마 관절염치료에 사용하였던바 약 75%의 치료효과를 얻었다고 하였다. 본 실험에서는 SH투여전에는 10두 모두가 파행을 보였고 부종, 열감, 동통 등의 임상증상 등을 수반하는 것들이 각각 9두 였는데 SH를 투여한후 파행과 부종은 각각 4두로 줄었고 열감과 동통을 보이는 것은 각각 3두로 줄어들어 약 56%~67%의 회복율을 보였다. 또한 PSGAG의 關節炎 治療效果를 관찰한 실험으로 Hamm 등<sup>23)</sup>은 30두의 마필에 인위적으로 퇴행성 관절증을 유발시킨 후 6두씩 5군으로 나누어 PSGAG를 각각 0mg(Saline), 5mg, 125mg, 250mg, 500mg을 관절강내에 투여하면서 임상증상의 관찰을 통해 치료효과를 조사한 결과 250mg과 500mg 투여군에서 2회 투여후에 현저한 효과를 보이기 시작하여 5회 투여후 훌륭한 치료효과를 얻었다고 하였다. 또한 Yovich 등<sup>65)</sup>도 8두의 말에서 腕關節에 軟骨損傷을 시킨후 4두의 관절강내에 250mg의 PSGAG를 1주간격으로 5주간 투여한후 조사한바 투여하지 않은 군에서 보다 관절연골의 섬유화 및 미란이 적고 연골세포가 적게 死滅하였다고 한다.

PSGAG를 실제 임상에 적용한 예로는 Hamm 등<sup>23)</sup>의 발표외에는 찾아볼 수 없었으며 이 발표에는 109두의 퇴행성 관절증마에 250mg의 PSGAG를 1주간격으로 투여하면서 그 효과를 파행, 동통, 부종 등의

임상증상 관찰을 통해 조사한 결과 2회 투여후에 효과를 보이기 시작하여 5회 투여후 49.5%가 훌륭한 치료효과를 보였고 41%에서는 양호한 효과를 보였으며, 7.3%에서는 충분한 효과가 나타나지 않았고 나머지 1.8%에서는 전혀 효과를 보이지 않았다고 했다. 본 실험에서는 PSGAG투여전에 파행 및 열감이 10두에서 모두 나타났고 부종과 동통은 9두에서 관찰되었는데 PSGAG투여후에는 3두에 부종증상이 남아 있었고 파행, 열감, 동통 등은 각 2두에서만 관찰되어 67~80%가 호전되었다. 이는 약 90% 정도의 치료효과를 밝힌 Hamm 등<sup>23)</sup>의 보고에서 보다 약간 낮은 治療率을 보인 것이다. 본 실험에서 두 약제의 치유효과가 각각 낮게 나타난 것은 대사동물 자체의 관절증 정도의 차이도 있겠지만 약물투여후 단기간 내에 치료효과를 판단한 것에 기인된 것으로도 사료된다. 또한 실험종료 1개월후에 마필들의 競走 및 調教참가 현황을 조사해 본바 SH 투여군에서는 6두(60%)가 경주에 참가하였고, 2두(20%)는 휴양상태에 남았으며, 2두(20%)는 도태되었다. PSGAG 투여군에서는 5두(50%)가 경주에 참가하였고 3두(30%)는 調教訓中에 있고, 휴양상태에 있거나 도태된 말은 각 1두(10%)씩이었다. 따라서 경주마의 퇴행성 관절증에 SH 및 PSGAG를 관절강내에 투여하고 그 임상증상을 관찰한 결과 SH도 治療效果를 보였으나 PSGAG가 좀더 優秀한 治療效果를 나타내었다.

## 結 論

退行性 關節症馬 20두를 10두씩 두 群으로 나누어 한 群에는 sodium hyaluronate(SH, 20mg/2주, 2회)를, 다른 한 群에는 polysulfated glycosaminoglycan (PSGAG, 250mg/1주, 4회)을 각각 關節腔內에 直接投與하고 투여전과 최종투여 2주후에 滑液檢査와 臨床症狀를 관찰하여 두 약제의 治療效果를 比較調查하였다.

활액의 外觀檢査 및 류신凝集反應에서는 SH투여군에서 40~50%, PSGAG 투여군에서는 60~80%가 각각 治療效果를 보였고, alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase, aspartate aminotransferase, total protein, A/G ratio 및 glucose 등의 화학검사치 대부분은 SH 투여군에서 보다 PSGAG투여군에서 정상수준치로 회복되는 경향이 높았다. 相對粘度 및 總白血球數

검사에서는 두 군 모두에서 정상수준치에 가깝게 회복되었다. 또한 관절의 부종, 열감, 동통 및 파행 등의 臨床症狀는 SH투여군에서는 56~67%, PSGAG 투여군에서는 67~80%가 각각 소실되었다.

이상의 결과로 보아 PSGAG가 SH보다 경주마의 퇴행성 관절증 치료에 효과적인 것이라고 사료된다.

## 參 考 文 獻

1. Adams, O.R. : Lameness in horses. 3 ed. Philadelphia, Lea & Febiger. (1974).
2. Ahlengard, S., et al. : Treatment of traumatic arthritis in the horse with intraarticular orogtein(Palosein). Eq. Vet. J., (1978) 10 : 122.
3. Asheim, A. & Lindbald, G. : Intra-articular treatment of arthritis in racehorses with sodium hyaluronate. Acta. Vet. Scand., (1980) 17 : 379.
4. Auer, J.A. & Fackelman, G.E. : Treatment of degenerative joint disease of the horse. A review and commentary. Vet. Surg., (1981) 10 : 80.
5. Auer, J.A., et al. : Effect of hyaluronic acid in naturally occurring and experimentally induced osteoarthritis. J. Am. Vet. Med. Assoc., (1980) 41 : 568.
6. Balazs, E.A. : Viscoelastic properties of hyaluronic acid and biological lubrication. University of Michigan Medical Center Journal, Special Issue, (1968) pp. 255~259.
7. Balazs, E.A. and Benlinger, J.L. : Sodium hyaluronate and joint function, Equine Veterinary Science, (1985) 5 : 217~228.
8. Baum, J. : The present and potential role of dimethyl sulfoxide in connective tissue disorders. Ann. NY Acad. Sci., (1975) 243 : 391.
9. Berry, D.B. : Case selection for sodium hyaluronate use in the young thoroughbred, Equine Veterinary Science, (1985) 5 : 242~244.
10. Bollet, A.J. & Nance, J.L. : Biochemical findings in normal and osteoarthritis articular cartilage. II. Chondroitin sulfate concentration and chain length, water and ash content. J. Clin. Invest., (1966) 45 : 1170.
11. Brandt, K.D., et al. : Aggregation of cartilage proteoglycans, II, Evidence for the presence of a hyaluronate-binding region on proteoglycans from osteoarthritis cartilage. Arthritis and Rheumatism, (1976) 19 : 1308~1314.
12. Callender, G.R. & Kelsner, R.A. : Degenerative arthritis. A comparison of the pathological changes in man and equines. Am. J. Pathol., (1938) 14 : 253.
13. Chrisman, O.D. : Biochemical aspects of degenerative joint disease. Clin. Orthop., (1969) 64 : 77.
14. Clapp, N.K., Carlson, W.D. & Morgan, J.P. : Radiation therapy for lameness in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc., (1963) 143 : 277.

15. Coffman, J.R., *et al.* : Orgotein in navicular disease : A double blind study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1979) 174 : 261.
16. Cohen, J.S. : Synovial fluid. In *Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic diseases*. Edited by A.S. Cohen. Boston, Little Brown and Co., (1967) pp. 2~50.
17. Curtiss, P.H. & Klein, L. : Destruction of articular cartilage in septic arthritis. II *In vivo* studies. *J. Bone Joint Surg.*, (1964) 46-A : 873.
18. Decker, W.E., Edmondson, A.H. & Hill, H.E. : Local administration of orgotein in horses. *Mod. Vet. Pract.*, (1974) 55 : 773.
19. Gabel, A.A. : Traditional management of joint lameness, *Equine Veterinary Science*, (1985) 5 : 212~216.
20. Gingerich, D.A., Auer, J.A. & Fackelman, G.E. : Force plate studies of the effect of exogenous hyaluronic acid on joint function in equine arthritis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, (1979) 2 : 291.
21. Greenwald, R.A. & Greenwald, W.W. : Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis Rheum.*, (1980) 23 : 455.
22. Greiling, H. and Kaneko, M. : Die Hemmung lysosomaler Enzyme durch ein glykosaminoglykanpolysulfat. *Arzneim. Forsch.*, (1973) 23 : 593~597.
23. Hamm, D., Goldman, L. and Jones, E.W. : Polysulfated glycosaminoglycan : a new intraarticular treatment of equine lameness, *Veterinary Medicine*, (1984) pp. 811~816.
24. Hamm, D. and Jones, E.W. : Intra-articular(IA) and intramuscular(IM) treatment of non infectious equine arthritis(DJD) with polysulfated glycosaminoglycan(PSGAG), *Equine Veterinary Science*, (1988) 8 : 456~459.
25. Hannan, N., Ghosh, P., Bellenger, C. and Taylor, T. : Systemic administration of glycosaminoglycan polysulphate(Arteparon) Provides partial protection of articular cartilage from damage produced by meniscectomy in the canine. *Journal of Orthopaedic Research.*, (1987) 5 : 47~59.
26. Hasselbacher, P. : Measuring synovial fluid viscosity with a white blood cell diluting pipette. A simple, rapid and reproducible method. *Arthritis Rheum.*, (1976) 19 : 1358.
27. Iwata, H., Kaneko, M., Kawai, K., Kajino, G. and Nakagawa, M. : Uptake of glycosaminoglycan polysulphate by articular and meniscus cartilage : A biochemical and autoradiographic study. *Clin Orthop Rel. Res.*, (1980) 153 : 265~272.
28. Kruze, D., Fehr, K. and Boni, A. : Effect of antirheumatic drugs on cathepsin B, from bovine spleen. *Z. Rheum.*, (1976) 35 : 95~102.
29. Lippiello, L., *et al.* : Involvement of prostaglandins from rheumatoid synovium in inhibition of articular cartilage metabolism. *Arthritis Rheum.*, (1978) 21 : 909.
30. Mackay, A.G., and Milne, F.J. : Observations on the intra-articular use of corticosteroids in the racing Thoroughbred. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1976) 168.
31. Mckenzie, L.S., Horsburgh, B.A., Ggosh, P. and Taylor, T.K.E. : Effects of anti-inflammatory drugs on sulphate glycosaminoglycan synthesis in aged human articular cartilage. *Ann. Rheum. Dis.*, (1976) 35 : 417.
32. McIlwraith, C.W. : Comprehensive synovial fluid analysis Discussion. *Proc. 28th Annu. AAEP*, 1982., (1983) pp. 137~144.
33. McIlwraith, C.W. : Current concepts in equine degenerative joint disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1982) 180 : 239.
34. McIlwraith, C.W. : Synovial fluid analysis in the diagnosis of equine joint disease. *Eq. Pract.*, (1980) 2 : 44.
35. Marsh, J.R., Hallett, F.R. and Owen, R. ap R. : A comparison of techniques for the quantitative analysis of hyaluronic acid in equine synovial fluid. *Can. J. Comp. Med.*, (1976) 50 : 202.
36. Meagher, D.M. : The effect of intra-articular corticosteroids and continued training on carpal chip fractures of the horse. *Proc. 16th Annu. Meet. Am. Assoc. Equine Pract.*, (1970) pp. 405~413.
37. Nilsson, G. and Olsson, S.E. : Radiographic and pathoanatomic changes in the distal joints and the phalanges of the standardbred horse. *Acta Vet. Scand. (suppl)*, (1973) 44 : 1.
38. Nizolek, D.J. and White, K.K. : Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine joint disease. *Cornell Vet.* (1981) 71 : 355~373.
39. O'Brien, T.R. : Disease of the Thoroughbred fetlock joint : A comparison of radiographic signs with gross pathologic lesions. *Proc. 23rd Annu. Meet. Am. Assoc. Equine Pract.* (1977) pp. 367~380.
40. Owen, Rh. ap Rh. : Intra-articular corticosteroid therapy in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1980) 177 : 710.
41. Owen, R.R., Marsh, A.A., Lumsden, J.H. and Johnson, J. : Intraarticular corticosteroid and exercise-induced arthropathy in a horse. *J.A.V.M.A.*, (1984) 184 : 302~308.
42. Person, L. : On the synovial in horses. *Acta Vet. Scand. (suppl)*, (1971) 35 : 1.
43. Radin, E.L. and Paul, I.L. : A consolidated concept of joint lubrication. *J. Bone joint Surg.*, (1972) 54 : A : 607.
44. Raker, C.W., Baker, R.H. and Wheat, J.D. : Pathophysiology of equine degenerative joint disease and lameness. *Proc. 12th Annu. Meet. Am. Assoc. Equine Pract.*, (1966) pp. 229~241.
45. Rose, R.J. : The intra-articular use of sodium hyaluronate for the treatment of osteoarthrosis in the horse. *NZ Vet. J.*, (1979) 27 : 5.
46. Rydell, N.W. and Balazs, E.A. : Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin. Orthop.*, (1971) 80 : 25.
47. Rydell, N.W., Butler, J. and Balazs, E.A. : Hyaluronic acid in synovial fluid. IV. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet. Scand.*, (1970) 11 : 139.
48. Salin, M.L. and Mccord, J.M. : Free radicals and inflamma-

- tion. Protection of phagocytosing leukocytes by superoxide dismutase. *J. Clin. Invest.*, (1975) 56 : 1319.
49. Simkin, P.A. : Synovial physiology. In *Arthritis and allied Conditions*. 9th ed. Edited by D.J. Mccarty. Philadelphia, Lea and Febiger, (1979) 167~178.
  50. Sokolowsk, H.J. : Methylprednisolone acetate in the treatment of equine osteoarthritis, *Equine Practice*, (1985) 15~28.
  51. Swanstrom, O.G. : Hyaluronate(hyaluronic acid) and its use. *Proc. 24th Annu. Meet. Assoc. Equine Pract.*, (1978) pp. 345~348.
  52. Swanstrom O.G. and Dawson, H.A. : Intra-articular Betasone and Depo-medrol : a comparative study. *Proc. 20th Annu. Meet. Am. Assoc. Equine Pract.*, (1974) pp. 249~254.
  53. Tew, W.P. : Synovial fluid analysis : applications in equine joint injury and disease. *Proc. 28th Annu. Meet. AAEP*, (1982) pp. 121~127.
  54. Trotter, G.W., *et al.* : Degenerative joint disease with osteochondrosis of the proximal interphalangeal joint in young horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1981) 180 : 1312.
  55. Ueno, R. : Results of the treatment of experimental arthrosis of the knee joint with a mucopolysaccharide polysulfuric acid ester. *Z. orthop.*, (1973) 111 : 886.
  56. Van Pelt, R.W. : Interpretation of synovial fluid findings in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1974) 165 : 91.
  57. Van Pelt, R.W. : Arthrocentesis and injection of the equine tarsus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1966) 148 : 367.
  58. Van Pelt, R.W. : Clinical and synovial fluid response to intrasynovial injection of 6-methylprednisolone acetate into horses and cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1963) 143 : 738.
  59. Van Pelt, R.W. : Properties of equine synovial fluid. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1962) 141 : 1051.
  60. Van Pelt, R.W., Riley, W.F. and Tillotson, P.J. : Stifle disease(gonitis) in horses : clinicopathologic findings and intra-articular therapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1970) 157 : 1173.
  61. Van Pelt, R.W., *et al.* : Effect of intra-articular injection of flumethasone suspension in joint diseases in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1971) 159 : 739.
  62. Wheat, J.D. : The use of hydrocortisone in the treatment of joint and tendon disorders in large animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, (1955) 127 : 64.
  63. White, G.W. : Adequan : A review for the practicing veterinarian, *Equine Veterinary Science.*, (1988) 8.
  64. Wigren, A., Falk, J. and Wik, O. : The healing of cartilage injuries under the influence of joint immobilization and repeated hyaluronic acid injections. An experimental study. *Acta Orthop. Scand.*, (1978) 49 : 121.
  65. Yovich, J.V., Trother, G.W., McIlwraith, C.W. and Norrdin, R.W. : Effects of polysulfated glycosaminoglycan on chemical and physical defects in equine articular cartilage, *Am. J. Vet. Res.*, (1987) 48 : 1407~1414.
  66. 韓弘栗 : 韓牛의 關節滑液에 관한 研究. 1. 脛跗關節滑液의 性状과 細胞助成에 관하여. *大韓獸醫學會誌*, (1976) 16 : 179~185.
  67. 韓弘栗 : 韓牛의 關節滑液에 관한 研究. 2. 滑液蛋白質性状. *大韓獸醫學會誌*, (1980) 20 : 167~173.

## Effects of Intra-articular Injection of Sodium Hyaluronate and Polysulfated Glycosaminoglycan in Equine Degenerative Joint Disease

Byung-Sun Kim, D.V.M., M.S. and Hee-In Choi, D.V.M., Ph.D.

Korean Horse Affairs Association  
Collage of Veterinary Medicine, Seoul National University

### Abstract

The effects of intra-articular sodium hyaluronate(SH) and polysulfated glycosaminoglycan(PSGAG) on degenerative joint disease of the carpus were compared each other in 20 racehorses. Ten horses were dosed with intra-articular injection of 20mg SH(2 times/2 weeks interval) and ten horses were dosed with intra-articular injection of 250mg of PSGAG(4 times/1 week interval). Synovial fluid analysis and clinical examination were made to evaluate the effects of the drugs on degenerative joint disease at before injection and 2 weeks after the last injection, respectively.

Appearance and mucinous precipitate quality of synovial fluids of the group injected with SH and PSGAG were improved by 40~50% and 60~80%, respectively. The chemical values of alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase, aspartate aminotransferase, total protein, A/G ratio and glucose of synovial fluid in the group injected with PSGAG were more clearly returned to the normal values than those of the group injected with SH. Relative viscosity and total white blood cells of synovial fluid were returned to the normal values after the treatments in both groups. Clinical symptoms (swelling, heat and pain on carpal joint, and lameness) of the horses in the group injected with SH and PSGAG were disappeared by 56~67% and 67~80%, respectively.

Conclusively, the PSGAG was superior to SH in the effects on treatment of the degenerative joint disease in the horses.